

V. Vít, D. Pacík, M. Penka

Urologická klinika LF MU, FN Brno,
přednosta: doc. MUDr. D. Pacík

Oddělení klinické hematologie, FN Brno,
přednosta: prof. MUDr. M. Penka, CSc.

FATÁLNÍ NÁSLEDKY PARANEOPLASTICKÉHO SYNDROMU U PACIENTA S KARCINOMEM PROSTATY

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty
Paraneoplastický syndrom
Krvácivé projevy

SOUHRN

Ve svém kazuistickém sdělení autoři připomínají v klinické praxi často opomíjené a podceňované paraneoplastické projevy, které mohou na jedné straně být prvním projevem zhoubného onemocnění a mohou tak umožnit jeho časnou detekci, na druhé straně některé mohou představovat u onkologických pacientů hrozbu závažných komplikací, jež mohou významně ovlivnit další průběh onemocnění.

KEY WORDS

Prostatic carcinoma
Paraneoplastic syndrome
Bleeding sensations (signs)

SUMMARY

FATAL CONSEQUENCES OF A PARANEOPLASTIC SYNDROME IN A PATIENT WITH PROSTATIC CARCINOMA

In their case report authors mention paraneoplastic symptoms, which are often forgotten and underestimated in the clinical practice. These symptoms can be the first sign of a malign disease and can therefore help with its soon detection, but on the other hand they can be associated with the danger of severe complications influencing dramatically the further course of disease.

ÚVOD

Jako paraneoplastický syndrom je označován komplex příznaků u pacientů s tumorem, které není možno vysvětlit lokálním šířením nebo metastatickým rozsevem nádoru nebo tvorbou hormonů vlastních pro tkáň, ze které vyrůstá [1].

Odhaduje se, že se vyskytuje u asi 15 - 20 % všech pacientů se zhoubným nádorem. Paraneoplastický syndrom se může manifestovat širokou škálou systémových projevů spojených s neoplazií, ke kterým mohou patřit klinické příznaky i laboratorní abnormality. Paraneoplastický syndrom není vzácný, avšak rozvine se u menšiny pacientů s nádorem.

Jeho význam spočívá v tom, že může být prvním projevem zhoubného bujení umožňujícím jeho časnou detekci, může být použit jako nádorový marker a stejně tak může někdy ukazovat na metastatické onemocnění.

KAZUISTIKA

J. L., 54letý muž léčící se pouze s hypertenzí, byl hospitalizován na interní klinice pro nespecifické lumbalgie. Subjektivní mikční potíže udával minimální, vyšetření *per rectum* detekovalo ohraničenou symetrickou prostatu velikosti 4 x 4 cm, poněkud tužší konzistence. Při sonografickém vyšetření orgánů dutiny břišní, retroperitonea a pánve byla popsána infiltrace spodiny močového měchýře, ohraničená prostata o průměru 44 mm. Ostatní orgány včetně jater byly při ultrazvukovém vyšetření bez patologického nálezu. Urologické konziliární vyšetření doporučilo odběr PSA (později získaná hodnota 70,9 ng/ml) a následně biopsii prostaty.

K té však již nedošlo, protože během 48 hodin spontánně vznikla masivní asymptomatická hematurie a pacient byl přeložen k cystoskopii a dalšímu vyšetření na naše pracoviště. Hematologické vyšetření provedené před překladem hodnotilo stav jako koagulopatii nejasné etiologie (v. s. při maligním onemocnění).

Cystoskopie v celkové anestezii po doporučené hematologické přípravě diagnostikovala v oblasti prostatické uretry a hrdla močového měchýře mnohočetné stopkaté polypózní útvary a v oblasti trigona široce nasedající tumor, který není možno jednoznačně diferencovat od prostaty. Bimanuální palpce nezjistila infiltraci. Byla provedena transuretrální resekce s koagulací spodiny (následné histologické vyšetření diagnostikovalo infiltraci středně diferencovaným adenokarcinomem prostaty). Pro narůstající a masivní hematurii byla provedena endoskopická revize s nálezem difuzního krvácení, které bylo ošetřeno plošnou koagulací. Hematologické konzilium konstatovalo prohlubující se koagulopatii, byla zavedena doporučená terapie (mražená plazma, Dicynone, antitrombin III, trombokoncentrát, heparin). Pro stále narůstající zráťovou masivní hematurii byla za 48 hodin provedena opět endoskopická revize bez nálezu chirurgického zdroje krvácení.

Bylo provedeno CT břicha a pánve s nálezem mnohočetných osteolytických defektů axiálního skeletu s atypickou nádorovou masou v kosti křížové (dif. dg. myelom, osteogenní nebo chondrogenní sarkom) - obr. 1, 2. Sternální punkce neprokázala myelomové buňky. Po hematologické přípravě (mražená plazma, fibrinogen, Dicynone, Antilysin, trombokoncentrát) byla provedena revize s biopsií z kosti křížové (následné histologické vyšetření diagnostikovalo metatázu kribriformního karcinomu s origem nejpravděpodobněji v prostatě).

Pro dále se rozvíjející a prohlubující diseminovanou intravaskulární koagulaci doporučil hematolog pokračovat v substituční terapii (AT III), lokální ošetření není možné.

Pacient se v této fázi stává septickým, je zmatený, zvrací, somnolence přechází až v mělké kóma. Rozvíjí se kvadraparéza s levostranou akcentací, v.s. při krvácení do mozku v rámci koagulopatie.

15. den od počátku krvácivých projevů pacient umírá. Pitva na přání rodiny nebyla provedena.

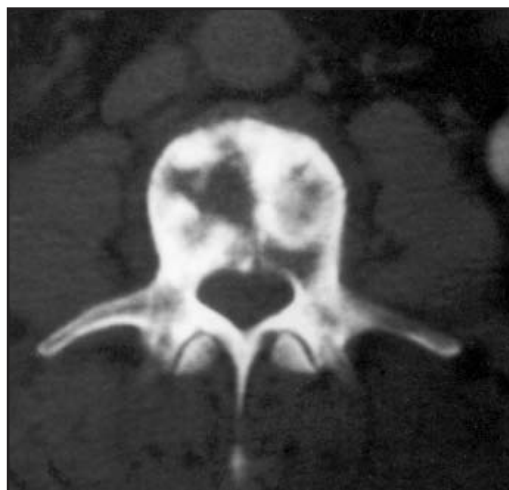
DISKUSE

Mezi urologickými zhoubnými nádory je karcinom prostaty druhým nejčastějším onemocněním spojeným se vznikem paraneoplastického syndromu [2]. K jeho nejčastějším projevům patří:

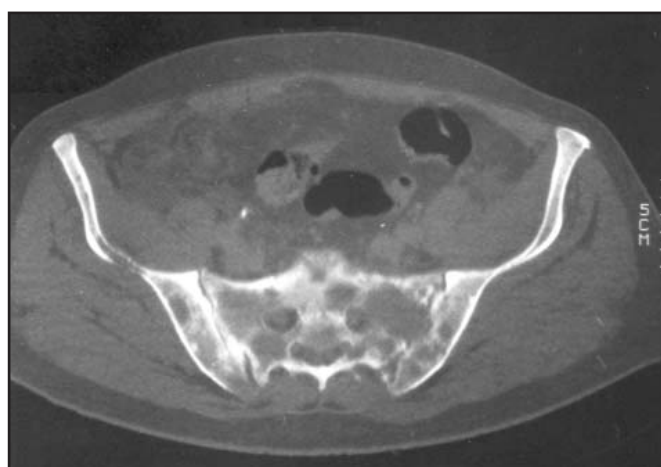
- abnormální sekrece antidiuretického hormonu
- Cushingův syndrom
- hyperkalcemie
- hypofosfatemie
- produkce HCG
- krvácivé projevy a poruchy koagulace
- neuromuskulární projevy
- dermatomyositis.

Hematologické abnormality se klinicky vyskytují v 5 - 15 % případů. V patologickém materiálu bývají prokázány až v 50 % [3, 4, 5, 6]. K nejzávažnějším patří diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), velmi obávaný medicínský stav se závažným postavením v intenzivní medicíně.

DIC je získaný systémový rozvrat hemokoagulační rovnováhy charakteristický excesivní nekontrolovanou generací trombinové aktivity a dysregulací plazminové aktivity takového stupně, že dochází k systémovému poškození endotelu, krevních destiček a rozvratu v plazmatickém koagulačním systému s hyper- nebo hypofibrinolýzou, s trombotickými a/nebo hemoragickými příznaky vedoucími k multiorganové dysfunkci (MODS - Multiple



Obr. 1.



Obr. 2.

Organ Dysfunction Syndrome) - s různou dynamikou, v závislosti na příčině, fázi a charakteru DIC [7, 8].

Trombotické a hemoragické příznaky DIC se často vyskytují společně, v různých fázích procesu však vždy určité příznaky převažují.

Patří sem následující projevy [9]:

- porucha potraumatické hemostázy: krvácení z malých traumat, ze vpichů, z erozí na sliznicích GIT, dýchacích cest
- difuzní mikrovaskulární krvácení: difuzní krvácení ze sliznic, spojivek, apoplexie v parenchymatozních orgánech, *purpura fulminans*
- trombózy velkých cév a embolie
- mikrotrombotizace, poruchy periferního prokrvení, zvýšení permeability mikrovaskulární intimy, rozvoj intersticiálních edémů - *capillary leak* syndromu, akutní plicní poškození.

Rizikové faktory vzniku DIC mohou být vrozené nebo získané. Ze získaných poruch regulace trombinové aktivity jsou významná systémová autoimunitní onemocnění s přítomností antifosfolipidových protilátek (*syst. lupus erythematosus, antiphospholipid protein syndrome*), dále hepatální léze a stavy s těžkou poruchou proteosyntézy. Větší predispozice vzniku DIC je rovněž u onkologických pacientů, zejména po chemoterapii nebo radioterapii [10].

Při vzniku hyperkoagulačního syndromu se uplatňuje především aktivita tkáňového faktoru (TF) a nádorového prokoagulancia (*cancer procoagulans*, CP), jež jsou tvořeny přímo nádorovými buňkami nebo je jejich exprese navozena účinkem dalších mediátorů uvolňovaných z rakovinné tkáně a jejího stromatu, z endotelií cév či mononukleárů. Zde hrají velmi významnou roli interleukin 1(IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF) a *permeability vascular factor* (PVF). Posledně jmenované mediátory ovlivňují expresi TF na makrofázích a endoteliálních buňkách, a tím modifikují intenzitu prokoagulačních procesů. Vedle těchto specifických mechanismů aktivace koagulace u zhoubných onemocnění je přítomna ještě řada nespecifických vlivů, k nimž patří poškození tkání nádorovou masou, zánětlivé a nekrotické změny tkání, zvýšené uvolňování mucinu do oběhu (především u adenokarcinomů), poškození endotelu a jiných tkání a navození prokoagulační aktivity tkáňového faktoru chemoterapií a komplikacemi (nejčastěji infekčními) [11, 12].

ZÁVĚR

Paraneoplastické projevy se vyskytují asi u 15 % nemocných hospitalizovaných pro nádorové onemocnění. Znalost těchto syndromů má značnou praktickou důležitost, protože jsou často prvním projevem dosud nediagnostikovaného nádorového onemocnění. Při cíleném pátrání v anamnéze se mohou zjistit až u 50 % nemocných. Jejich detekce nás může přivést k diagnóze maligního onemocnění daleko dříve.

Na druhé straně tyto stavy představují u onkologických nemocných hrozbu vážných komplikací, jež mohou významně ovlivnit další průběh choroby. Tyto komplikace lze specificky diagnostikovat, lze jim předcházet nebo je souběžnou terapií významně ovlivnit, a tím přispět ke zlepšení celkových výsledků léčby nádorových onemocnění.

V našem konkrétním případě pacienta s karcinomem prostaty chceme zdůraznit význam včasné detekce onemocnění, která by mohla uvedeným komplikacím předjet.

LITERATURA

1. Stolinsky DC: Paraneoplastic syndromes. *West.J.Med.*,132,1980,s.189.
2. Altaffer LF, Chenault OW Jr.: Paraneoplastic endocrinopathies associated with renal tumors. *J. Urol.*,122,1979,s.573-579.
3. Marder M, Weiner M, Shulman P et al.: Afibrinogenemia occurring in a case of malignancy of the prostate with bone metastases. *N.Y.State Med.*,49,1949,s.1197.
4. Sack GH Jr., Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiological and therapeutic features. *Medicine*,56,1977,s.1.
5. Rosen P, Armstrong D: Non bacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Amer.J.Med.*,54,1973,s.23.
6. Colman RW, Robboy SJ, Minna JD: Disseminated intravascular coagulation: A reappraisal. *Ann.Rev.Med.*,130,s.359.
7. Bick RL: Disseminated intravascular coagulation.Objective criteria for diagnosis and management.*Med.Clin.North.America*,78,1994,s.511-543.
8. Bick RL, Strauss JF, Frenkel EP: Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol.Oncol.Clin.North.America* 10,1996, s.875907.
9. Hogg PJ, Bock PE: Modulation of thrombin and heparin activities by fibrin. *Thromb.Haemost.*77,1997,s.424-433.
10. Ten Cate H, Brandjes DPM, Wolters HJ, Van Deventer SJH: Disseminated intravascular coagulation, pathophysiology, diagnosis and treatment.*New Horizons* 1,1993, s.312-323.
11. Edwards RL, Silver J, Rickles FR: Human tumor procoagulants: Registry of the Subcommittee on Hemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardisation Committee, ISTH.*Thromb.Haemost.* 69,1993,s.205-213.
12. Gordon SG: Tumorprocoagulans,Gerrinnung und Fibrinolyse bei malignen Erkrankungen.*Hemostaseologie*,5,1985, s 160-165.

MUDr. Vítězslav Vít
Urologická klinika LF MU
FN Brno
Jihlavská 20
639 00 Brno