

UDK 616.61-006-073
COBISS.SR-ID 221166348

ISSN 0350-2899. - God. 40, br. 4 (2015), str. 259-263.

UPORAN KAŠALJ KAO PRVI SIMPTOM KARCINOMA BUBREGA – PRIKAZ BOLESNIKA

PERSISTENT COUGH AS THE FIRST PRESENTING SYMPTOM OF RENAL CELL CARCINOMA

Goran Ilić (1), Marija Klačar (2)

(1) KLINIČKO-BOLNIČKI CENTAR ZEMUN, BEOGRAD / CLINICAL HOSPITAL CENTER ZEMUN, BELGRADE;
(2) DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ“, BEOGRAD / HEALTH CENTER “DR SIMO MILOSEVIC”, BELGRADE

Sažetak: Uvod: Renocelularni karcinom (RCC) je najčešći maligni tumor bubrega kod odraslih. Čini oko 3% adultnih maligniteta i 90–95% neoplazmi bubrežnog porekla. Renocelularni karcinom može biti asimptomatski tokom najvećeg dela svoje evolucije, a klasična trijada koja obuhvata lumbalni bol, hematuriju i lumbalnu masu je neuobičajena. RCC se karakteriše čestom pojavom paraneoplastičnog sindroma. Prikaz slučaja: Muškarac starosti 46 godina se žalio na uporan kašalj koji je trajao oko godinu dana. Negirao je druge tegobe i nije uzimao blokatore angiotenzin konvertujućeg enzima. Fizikalni nalaz po sistemima je bio u granicama normale. Rezultati laboratorijskih analiza su ukazali na ubranu sedimentaciju (SE 92mm/1h), leukocitozu i sideropenijsku anemiju (hemoglobin 103g/L, serumsko gvožđe 4,3μmol/l). Radiografija srca i pluća i spirometrija su bili uredni. Test na okultno krvarenje u stolici je bio negativan, a vrednosti tumor markera su bile u referentnim granicama. Ultrazvuk abdomena je pokazao postojanje tumorske mase duž desnog bubrega. Kompjuterizovana tomografija abdomena je potvrdila postojanje tumorske mase veličine 93x72mm duž celog desnog bubrega, bez znakova invazije okolnih organa. Postavljena je radna dijagnoza renocelularnog karcinoma i izvršena je otvorena desna radikalna nefrektomija. Postoperativni tok je protekao uredno, uporni kašalj je nestao 2 dana nakon operacije sa brzim poboljšanjem anemije i normalizacijom SE. Tri meseca nakon operacije pacijent nije imao nikakve tegobe niti je bilo znakova rekurencije tumora. Zaključak: Veoma je važno imati u vidu čitav spektar simptoma i znakova kojima se renocelularni karcinom može prezentovati.

Ključne reči: enocelularni karcinom, kašalj, paraneoplastični sindrom.

Summary: Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer in adults. It accounts for approximately 3% of adult malignancies and 90-95% of neoplasms arising from the kidney. RCC may remain clinically occult for most of its course and the classic triad of flank pain, hematuria and flank mass is uncommon. RCC is a challenging tumour because of the frequent occurrence of paraneoplastic syndromes. Case report: Forty-six year old male suffered from persistent coughing for approximately 1 year. He had no history of taking angiotensin converting enzyme inhibitors. Physical examination was insignificant. Blood tests revealed an elevated sedimentation rate (ESR 92 mm/1.h), leucocytosis and sideropenic anaemia (hemoglobin 103 g/L, iron level 4.3 μmol/l). The chest radiograph and spirometry results were normal. Fecal occult blood test was negative and the tumour markers' levels were within normal ranges. Abdominal ultrasound revealed a mass on the right kidney. Computed tomography (CT) scan of the abdomen demonstrated a 93x72 mm mass arising from the right kidney with no evidence of invasion into the surrounding organs. The patient underwent open right radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Postoperative recovery was uneventful and the persistent cough disappeared 2 days postoperatively with rapid improvement of anaemia and normalization of ESR. Three months after the surgery the patient remained asymptomatic with no evidence of a recurring tumour. Conclusion: It is important to remember the wide variety of guises under which renal cell carcinoma may be presented.

Keywords: renal cell carcinoma, cough, paraneoplastic syndrome

Adresa autora: Goran Ilić, Vukova 9, 11000 Beograd, Srbija.

E-mail: goran.ilic1976@yahoo.com

Rad primljen: 12. 4. 2015. Rad prihvaćen: 12. 10. 2015. Elektronska verzija objavljena: 29. 2. 2016.

UVOD

Karcinom bubrežnih ćelija (renocelularni karcinom, hipernefrom, Grawitzov tumor) je najčešći maligni tumor bubrega kod odraslih. Potiče od bubrežnog epitela (epitelne ćelije proksimalnih i distalnih konvoluta kanalića bubrega), a po svojim histološkim karakteristikama je adenokarcinom [1]. Čini oko 3% adultnih maligniteta i 90–95% neoplazmi bubrežnog porekla [2]. Incidenca renocelularnog karcinoma počinje da raste nakon četrdesete godine, a najveća je kod osoba starosti 60–70 godina. Češće se javlja kod muškaraca (1,5:1) [3].

Renocelularni karcinom može biti asimptomatski tokom najvećeg dela svoje evolucije. 25–30% osoba sa renocelularnim karcinomom nema nikakve simptome bolesti, a neoplazma se otkriva slučajno, u sklopu ultrazvučnog pregleda ili kompjuterizovane tomografije (CT) abdomena učinjenih iz drugih razloga [4].

Renocelularni karcinom se takođe naziva i „internistički tumor” i jedan je od najvećih imitatora u medicini zbog velikog broja različitih kliničkih prezentacija koje nisu u neposrednoj vezi sa bubrežima. Klasična trijada simptoma koja obuhvata lumbalni bol, hematuriju i lumbalnu masu, javlja se kod oko 10% osoba i pokazatelj je uznapredovale bolesti. Kod oko 40% osoba se javlja samo hematurija, kod 40% samo lumbalni bol, a palpabilna masa kod oko 25% osoba [5]. Drugi simptomi i znaci su relativno nespecifični – febrilnost, noćno preznojavaње, malaksalost i nevoljni gubitak telesne težine. Kod oko 2% muških osoba nastaje varikocela, obično levostrana, zbog opstrukcije testikularne vene [6].

RCC je specifičan u odnosu na druge malignitete zbog česte udruženosti sa paraneoplastičnim sindromom, koji je prisutan kod 30% pacijenata sa ovim tumorom i sa ovim sindromom je najčešće udružen malignitet uroloških organa [7].

Naš rad prikazuje redak slučaj upornog kašlja u sklopu paraneoplastičnog sindroma kod osobe obolele od karcinoma bubrežnih ćelija.

PRIKAZ SLUČAJA

Muškarac starosti 46 godina javio se lekaru zbog upornog suvog kašlja koji je trajao oko godinu dana i febrilnosti (do 38°C) trajanja

oko nedelju dana. Negirao je hemoptizije, postnazalno slivanje sekreta, astmu, sezonske alergije i konstitucionalne simptome. U ličnoj anamnezi nije imao ranijih oboljenja i nije uzimao inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima. Imao je pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularne bolesti (majka imala akutni infarkt miokarda), maligne bolesti (otac imao karcinom prostate), a negativnu za metaboličke bolesti. Nije pušio niti je konzumirao alkohol. Fizički je bio aktivan.

Objektivno, pacijent je bio svestan, ispravno orjentisan, afebrilan, eupnoičan i odavao je utisak lakšeg bolesnika. Sluznica ždrela je bila normalne prebojenosti, a auskultatorni nalaz nad srcem i plućima je bio u granicama normale, kao i ostatak fizikalnog nalaza po sistemima. Pacijentu je preporučeno uzimanje antipiretika i zakazana je kontrola za tri dana sa urađenim laboratorijskim analizama.

Rezultati laboratorijskih analiza su ukazali na ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE 92mm/1h), leukocitozu (Leu 12,9x10⁹/l) i sideropenijsku anemiju (Er 4,19x10¹²/l, hct 0,318 l/l, MCV 76fl, MCH 25pg, hemoglobin 103g/L, serumsko gvožđe 4,3μmol/l). Pacijent je zbog privatnih obaveza morao da otputuje pa mu je propisan antibiotik (cefixim, 400mg, jednom dnevno) i zakazana nova kontrola nakon sedam dana pre koje će uraditi radiografiju srca i pluća.

Na kontrolnom pregledu pacijent je i dalje kašljao, a febrilnost je prestala trećeg dana uzimanja antibiotika. Na radiografiji srca i pluća je viđen voluminozniji desni plućni hilus, a srčanosudovna senka je bila u granicama normale.

Pacijent je upućen pulmologu. Urađena je spirometrija čiji su rezultati bili u granicama normale i pulmolog je predložio nastavak antibiotske terapije.

Imajući u vidu neslaganje između kliničke slike, nalaza pulmologa i rezultata laboratorijskih analiza, odlučeno je da se pacijent pošalje na dodatne analize. Zbog hipohromne anemije upućen je na test na okultnog krvarenja u stolici, koje bio negativan. Vrednost prostata specifičnog antigena (PSA) je takođe bila u referentnim granicama. Urađen je ultrazvuk abdomena na kome je viđeno nekoliko polipa u žučnoj kesi (najveći dimenzija 8x6,5mm) i tumorska masa duž celog desnog bubrega dimenzija 110x71mm.

Slika 2: Ultrazvuk abdomena (strelicom obeležen tumor).

Image 2: Abdominal ultrasound (tumor marked with an arrow).



Slika 1: Rendgen srca i pluća.

Image 1: Chest radiograph.



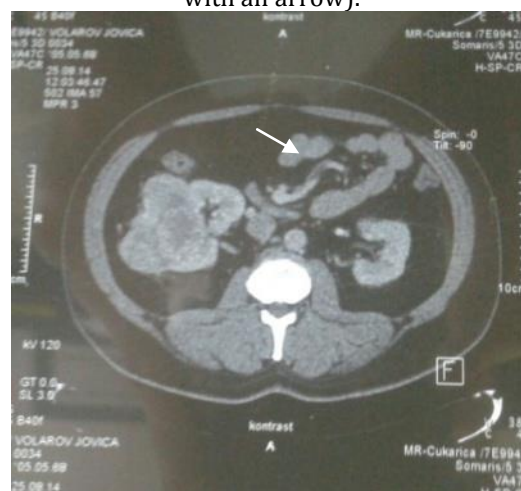
Pacijent je upućen na kompjuterizovanu tomografiju (CT) toraksa, abdomena i karlice. Na MDCT-u toraksa su videne pleuroperikardne priraslice mediobazalno levo, a ostali nalaz je bio uredan. MDCT abdomena je potvrdio postojanje polipa u žučnoj kesi i tumorske promene duž celog desnog bubrega dimenzija 93x72mm. Nije bilo znakova infiltracije trbušnog zida i okolnih organa, ni uvećanja retroperitonealnih limfnih žlezda.

Pacijent je upućen urologu sa radnom dijagnozom karcinoma bubrežnih ćelija i urolog je indikovao operativno lečenje. Nakon

preoperativne pripreme u uslovima opšte endotrahealne anestezije, izvršana je desna radikalna nefrektomija, a materijal je poslat na patohistološku analizu. Postoperativni tok je protekao uredno sa brzim poboljšanjem anemije i normalizacijom SE, a uporni kašalj je nestao 2 dana nakon operacije.

Slika 3: MDCT abdomena (strelicom obeležen tumor).

Image 3: MDCT of the abdomen (tumor marked with an arrow).



Patohistološka analiza je pokazala da se radi o svetloćelijskom karcinomu bubrežnih ćelija sa sarkomatoidnom komponentom u oko 30% uzoraka bez infiltracije okolnog tkiva bubrega, uretera i krvnih sudova bubrega.

Na prvoj kontroli, tri meseca nakon operacije, pacijent nije imao nikakve tegobe. Uporedni prikaz rezultata prvih laboratorijskih analiza i onih urađenih tri meseca nakon operacije su dati u tabeli 1.

Urađen je kontrolni CT grudnog koša i CT abdomena i karlice na kojima nije bilo znakova rekurencije tumora i metastatskih promena.

DISKUSIJA

Karcinom bubrežnih ćelija se razlikuje od ostalih genitourinarnih maligniteta po čestoj udruženosti sa paraneoplastičnim sindromom. Gotovo jedna trećina osoba sa RCC ima znake i simptome paraneoplastičnog sindroma [7]. Paraneoplastični sindrom podrazumeva skup simptoma i znakova kod pacijenata sa malignom bolešću koji se ne mogu objasniti efektom tumorske mase (primarne ili sekundarne), niti sekrecijom hormona koje luči normalno tkivo od kojeg tumor potiče, kao ni infekcijom,

nutritivnim statusom ili terapijskim procedurama [8].

Paraneoplastični sindrom udružen sa RCC-om obuhvata konstitucionalne (febrilnost,

gubitak telesne težine, malaksalost, kaheksija), endokrine i neendokrine manifestacije [7] koje su prikazane u tabeli 2.

Tabela 1: Vrednosti laboratorijskih parametara u vreme dijagnoze i tri meseca kasnije.

Table 1: Values of laboratory parameters at the time of diagnosis and three months later.

	31. 07. 2014.	02. 12. 2014.	Referentne vrednosti
SE	92	7	2-10
Leu	12,9	9,8	3,4-9,7
Er	4,19	5,09	4,34-5,72
Hgb	103	154	138-175
Hct	0,318	0,439	0,415-0,530
MCV	76	86	83-97
MCH	25	30	27,34
Urea	5,3	5,9	1,7-8,3
Kreatinin	96	130	50-130
Fe	4,3	15,6	8,1-32,6

Tabela 2: Paraneoplastični sindromi udruženi sa RCC-om.

Table 2: Paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma.

Endokrini	Neendokrini
Hiperkalcemija	Amiloidoza
Hipertenzija	Anemija
Policitemija	Neuromiopatije
Nemetastatska disfunkcija jetre	Vaskulopatija
Galaktoreja	Nefropatija
Kušingov sindrom	Koagulopatija
Promene u metabolizmu glukoze	↑ nivoa prostaglandina

U našem slučaju pacijent je imao četiri elementa paraneoplastičnog sindroma: ubranu sedimentaciju eritrocita, granulocitozu, mikrocitnu anemiju i kašalj.

Povećanje brzine sedimentacije eritrocita je jedna od najčešćih paraneoplastičnih manifestacija RCC-a i nalazi se kod 23-55% obolelih, češće kod onih sa uznapredovalom formom bolesti.

Mehanizam ubrzanja SE je nedovoljno istražen, a neki autori predlažu moguću korelaciju između niskog hematokrita i ubrzanja SE [9]. Međutim, 20% ispitanika sa RCC-om u studiji koju su sprovedeli Ding i saradnici [10] je imalo normalan/povišen hematokrit i ubranu SE što ukazuje na postojanje nekog dodatnog faktora.

Paraneoplastična granulocitoza se javlja kod obolelih od kancera pluća, bubrega, gastrointestinalnih, ginekoloških i maligniteta centralnog nervnog sistema i dojke [11]. Mehanizam njenog nastanka je nedovoljno objašnjen. Postoje dokazi da neki solidni tumori

produkuju supstance koje deluju kao faktori stimulacije kolonija [12].

Dva glavna razloga za nastanak anemije kod osoba obolelih od renocelularnog karcinoma su prisustvo hronične bolesti i loš nutritivni status. Laktoferin, glikoprotein koji vezuje gvožđe koga produkuju ćelije RCC-a, takođe ima ulogu u patogenezi anemije kod ovih pacijenata [13].

Prve tri manifestacije su često opisivane kod pacijenata sa renocelularnim karcinomom dok u literaturi postoji svega nekoliko opisanih slučajeva hroničnog kašlja kod pacijenata sa RCC-om.

Receptori za kašalj se nalaze u larinksu i traheobrohijalnom stablu, a nervni impuls se prenosi posredstvom C vlakana. Postnazalno slivanje sekreta, astma i gastroezofagealna refluksna bolest su uzroci hroničnog kašlja u oko 90% slučajeva [14]. Čest uzrok je korišćenje ACE inhibitora koje dovodi do nagomilavanja bradikinina koji stimuliše receptore za kašalj [15].

Kašalj je čest simptom u malignim bolestima. Uzroci kašlja udruženog sa kancerima su prikazani u tabeli 3 [16].

Tabela 3: Uzroci kašlja kod malignih bolesti.
Table 3: Causes of cough in malignancies.

<p>Atelektaza, endobronhijalna masa, ezofageotrahealna fistula, infekcije, limfangitična karcinomatosa, perikardijalna efuzija, pleuralna efuzija, pleuralna masa, sindrom gornje šuplje.</p>

Međutim, u našem slučaju, kao ni u sličnom slučaju koga su opisali Okybo i sar. [17], nije postojalo nijedno od navedenih stanja pa se smatra da je renocelularni karcinom doveo do pojave kašlja. Ovoj tvrdnji doprinosi i činjenica da je kašalj nestao neposredno nakon uklanjanja tumora.

Mehanizam kojim RCC dovodi do kašlja je nedovoljno poznat. Postoje teorije da ćelije tumora ili normalne ćelije, kao odgovor na postojanje tumora, proizvode supstance kao što je bradikinin koji stimulišu receptore za kašalj. Takođe je poznato da ćelije renocelularnog karcinoma proizvode prostaglandine (prevažodno prostaglandin E2) za koje se smatra da pojačavaju refleks kašlja preko EP3 receptorskog puta [18, 19].

ZAKLJUČAK

Elementi paraneoplastičnog sindroma mogu biti jedina manifestacija malignog procesa (primarnog ili rekurentnog). Paraneoplastični sindrom je prva manifestacija renocelularnog karcinoma kod velikog broja pacijenata, a njegovo postojanje nije pokazatelj postojanja metastaza niti je indikator loše prognoze. Od velike je važnosti imati u vidu ovaj sindrom kod nekih kliničkih prezentacija koje nemaju adekvatno objašnjenje. Detaljan pregled i dodatni dijagnostički metodi omogućavaju detekciju okultnih maligniteta sa visokim stepenom senzitivnosti. Detaljno ispitivanje dovodi i do otkrivanja bolesti u njenom ranijem stadijumu kada je spektar potencijalnih terapijskih procedura širi što može uticati na povoljniju prognozu oboljenja.

LITERATURA

- Maksimović Ž. i sar. Hirurgija za studente medicine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. CIBID, 2008; str. 740.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62 (1): 10–29.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (4): 212–236.
- Collins S, Mckiernan J, Landman J. Update on the epidemiology and biology of renal cortical neoplasms. *J. Endourol.* 2006; 20: 975–85.
- Cohen H.T, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005; 353 (23): 2477–90.
- Motzer R.J, Bander N.H, Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335 (12): 865–75.
- Palapattu G.S, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002; 4 (4): 163–70.
- Robbins S.L, Kumar V, Cotran R.S. Robbinsand Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010.
- Sengupta S, Lohse C.M, Chevillie J.C: The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 304–312.
- Ding G.X, Song N.H, Feng C.C, Xia G.W, Jiang H.W. et al. *Med Princ Pract.* 2012; 21 (4): 370–4.
- Ahn H.J, Park Y.H, Chang Y.H. et al. A case of uterine cervical cancer presenting with granulocytosis. *Korean J Intern Med.* 2005; 20: 247–250.
- Araki K, Kishihara F, Takahashi K, et al. Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. *Liver Int.* 2007; 27: 716–721.
- Loughlin K.R, Gittes R.F, Partridge D. et al. The relationship of lactoferrin to the anemia of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1987; 59: 566–571.
- Chung K.F, Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008 Apr 19; 371 (9621): 1364–74.
- Mukae S, Itoh S, Aoki S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 857–63.
- Estfan B, Walsh D. The cough from hell: diazepam for intractable cough in a patient with renal cell carcinoma. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 36 (5): 553–8.
- Okubo Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Komai Y, Takeshita H. et al. Obstinate cough as a sole presenting symptom of non-metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2007; 14 (9): 854–5.
- Ishiura Y, Fujimura M, Nobata K. et al. Prostaglandin I2 enhances cough reflex sensitivity to capsaicin in the asthmatic airway. *Cough* 2007; 3:2.
- Maher S.A, Birrell M.A, Belvisi M.G. Prostaglandin E2 mediates cough via the EP3 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 923–8.