

UDK 616.24-005.6/.7
616.61-06
COBISS.SR-ID 26281481

PARANEOPLASTIČKI SINDROM KAO MOGUĆI UZROK PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE KOD PACIJENTKINJE SA NEFROTSKIM SINDROMOM

Jasmina Mrgud (1), Ana Jevrić (2), Vlastimir Vlatković (3), Branislav Gašić (3)

(1) INTERNACIONALNI DIJALIZA CENTAR ISTOČNO SARAJEVO; (2) JZU "DR MLADEN STOJANOVIĆ" PRIJEDOR; (3) UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR REPUBLIKE SRPSKE

SAŽETAK: Prikaz slučaja: Pacijentkinja dobi 59 godina primljena je zbog gušenja, oticanja potkolenica i opšte slabosti. Prethodno je lečena nekoliko godina zbog fokalno segmentne glomeruloskleroze sa nefrotskim sindromom imunosupresivnom terapijom. Očekivani terapijski odgovor nije postignut. Po prijemu laboratorijski su utvrđeni: hipoalbuminemija, hiperlipidemija i proteinurija nefrotskog ranga. Na RTG pluća opisana je obostrana pleuralna efuzija zbog koje je urađena pleuralna punkcija kojom je evakuisano 800 mL tečnosti. Urade se tumorski markeri, ehosonografija dojki i mamografija, a po preporuci onkologa i scintigrafija kostiju. Na mamografiji opisani su mikrokalcifikati obostrano, a scintigrafija kostiju pokazuje patološku akumulaciju radiofarmaka u petom torakalnom pršljenu i korpusu sternuma, te III i IV rebru levo. Petog dana hospitalizacije dolazi do pogoršanja opšteg stanja, hipotenzije, tahikardije i stenokardije kao i porasta D-dimera. Na EKG-u sinusni ritam, frekvencija 80/min, niska voltaža u standardnim i unipolarnim odvodima. Po preporuci kardiologa uradi se CT po programu za plućnu tromboemboliju (PTE) koja je pokazala submasivnu PTE. Primjenjena je terapija niskomolekularnim heparinom, oksigenoterapija uz dopaminergike, bronhodilatatore, infuzije humanih albumina i plazme i tranzitorno lečenje hipervolemije hemodijalizama. Pacijentkinja je zbog multiorganske disfunkcije bila hospitalizovana 61 dan. Magnetna rezonanca dojki nije urađena zbog lošeg opšteg stanja bolesnice. Najverovatnije se radilo o karcinomu dojke sa sekundarnim depozitima koji je kasno prepoznat. PTE, kao vjerovatna posledica paraneoplastičkog nefrotskog sindroma, pravovremeno je dijagnostikovana i lečena.

Ključne reči: nefrotski sindrom; plućna tromboembolija; paraneoplastični sindrom

UVOD

Plućna tromboembolija je vaskularno oboljenje nastalo kao komplikacija venske tromboze i otkidanja tromba koji cirkulacijom dospeva do pluća. Od stepena okluzije i broja zahvaćenih plućnih arterija (masivnosti embolije) zavisi i klinička slika. Godišnja učestalost 2-3/ 1000 stanovnika. Najčešće su embolizacije iz proksimalne duboke venske tromboze ekstremiteta (DVT) - 40%, vene kave inferior VCI - 10-20%, distalna DVT - 20-30%, a retko iz gornjih ekstremiteta usled centralnog venskog katetera (CVK). Faktori rizika: traume, ortopedske operacije (naročito kuka i kolena), velike abdominalne, torakalne, ginekološke operacije, operacije vena, kardiovaskularna oboljenja praćena srčanom dekompenzacijom i aritmijama, septična stanja, dugotrajna imobilizacija, porođaj, autoimuna oboljenja, kao i maligna oboljenja (karcinom pankreasa, dojke, prostate i bronha).

PRIKAZ SLUČAJA

Korišten materijal iz istorije bolesti pacijentkinje, medicinski podaci iz bolničkog informacionog sistema KIS - UKC Republike Srpske, otpusno pismo pacijentkinje iz UKC Republike Srpske.

Pacijentkinja je imala pozitivnu porodičnu anamnezu na maligne bolesti i značajno je izgubila na telesnoj težini.

Objektivni fizikalni nalaz: kahektične građe. Cor: Srčana akcija ritmična, ubrzana, tonovi tiši, bez šumova, TA 120/70 mmHg. Pulmo: Auskultatorno nad plućima obostrano oslabljen disajni šum. Donji ekstremiteti (DE): Obostano pretibijalni edemi.

Laboratorijski nalazi:

- Hematološki parametri: Leukociti $14,3 \times 10^9/L$; Eritrociti $4,43 \times 10^{12}/L$; Hemoglobin 137 g/L, Trombociti $528 \times 10^9/L$;
- Biohemijski osnovni parametri: enzimi jetre: AST 38 U/L ALT 26 U/L J, LDH

300 U/L, ukupni proteini seruma: 41 g/L, albumini 21 g/l, holesterol 4,6 mmol/l, trigliceridi 3,9 mmol/L

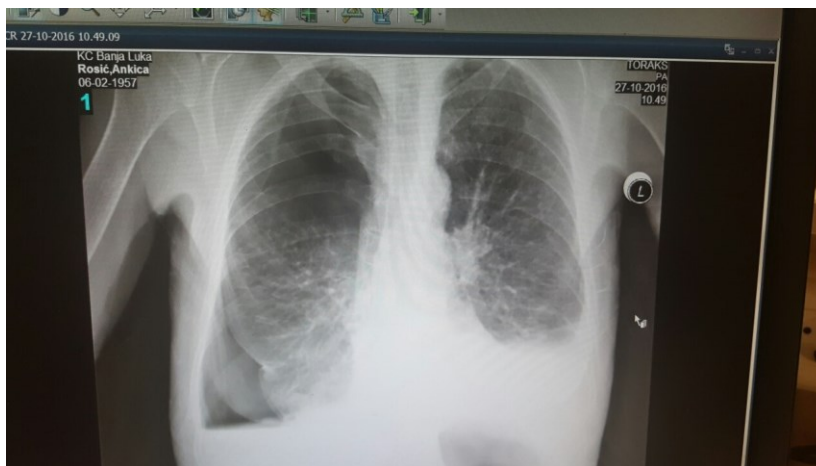
- Kardiološki biomarkeri: CK 84 U/L; CK-MB 19 U/L; TnT 69,7 ng/L; D-dimer 8,93 ng/l;
- Azotne materije i klirens kreatinina: urea 11,9 mmol/L, kreatinin 101 μ mol/l (eGFR po forumuli Cockcroft: 41,7 ml/min, MDRD 51,7 ml/min), mokraćna kiselina 317 μ mol/l
- elektroliti seruma i parametri acidobaznog statusa: K 3,7, Ca 2,12, Na 140, Cl 100, P 0,94, ASTRUP: pH 7,482, HCO_3^- 26,8, ABE 3,6.
- Analiza urina: albumin++++, eritrociti 3-4, leukociti 6-10; BIURET 4,3 g/24h
- Tumorski markeri: CA 125 586, CA 15-3 98, CA 19-9: 1,2, CYFRA 21-1 2,8, CEA 9,4, NSE 9,4, HE4 241,5, ROMA 90,7%.
- Hormonski status: TSH 2,75, FT4 17,75, Tireoglobulin 41,91, kalcitonin 0,694.

Zaključujemo da je pacijentkinja imala trombocitozu, bubrežnu insuficijenciju III stepena, uredan mineralni status, hipoproteinemiju i hiperlipidemiju, proteinuriju nefrotskog ranga, metaboličku alkalozu i povišene tumorske markere za dojku i genitalni trakt.

Ultrazvučni ginekološki nalaz je bio uredan. Petog dana hospitalizacije pacijentkinji se naglo pogoršava kliničko stanje. Kao tegobe navodi gušenje, stezanje u grudnom košu i suhi kašalj. Objektivno dispnoična u miru uz prisutnu centralnu cijanozu, akcija srca tahikardična, tonovi tiši, bez šumova, TA 80/60mmHg. Na EKG-u sinus ritam, frekvencija 80/min, niska voltaža u standardnim i unipolarnim odvodima. Primenjena je oksigenoterapija, Dobutamin 5mcg/kg/min (250mg Dobutamina u 250mL 0,9%NaCl-a), Clexane 0,6 ml 1x1 s.c i uzeta krv za D dimer i kardiospecifične enzime.

RTG snimak srca i pluća otkriva obostrano pleuralni izliv (efuzija pleure) do nivoa V rebra kao i inkapsulirani izliv u projekciji donjeg plućnog polja desno (Slika 1.)

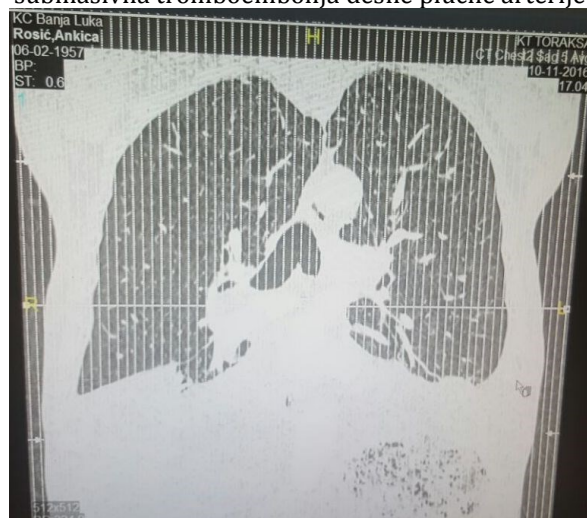
Slika 1. RTG snimak srca i pluća: obostrana efuzija pleure do nivoa V rebra, inkapsulirani izliv u projekciji donjeg plućnog polja desno



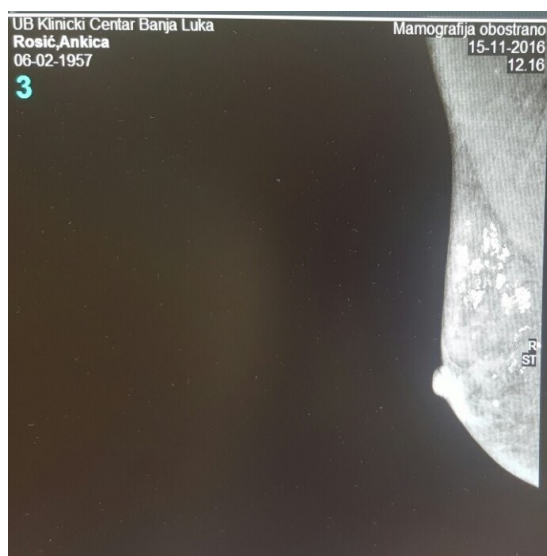
Kompjuterizovana tomografija toraksa (CT) po programu za PTE prikazao je submasivnu tromboemboliju desne plućne arterije (Slika 2.). Diferencira se defekt u lumenu- tromboembolija grane desne plućne arterije za gornji rezanj sa ekstenzijom u segmentne grane za anteriorni segment kao i nepotpuna tromboza intermedijalne grane desne plućne arterije.

Širina stabla plućne arterije 23mm, desne plućne arterije 21mm, leve plućne arterije 18mm. U prikazanom parenhimu nema konsolidacije ni infiltracije. Posterobazalno pleuralni izliv desno širine oko 5cm, levo do 6cm sa posledičnim kompresivnim atelektazama bazalnih segmenta donjih plućnih reznjeva.

Slika 2. Kompjuterizovana tomografija toraksa (CT) po programu za PTE CT toraksa po protokolu za PTE: submasivna tromboembolija desne plućne arterije



Slika 3. i 4. Nativna mamografija obe dojke i aksilarne regije: Prepektoralno obostrano, izraženije u desnoj dojci se uočavaju multiple intraduktalne segmentne kalcifikacije koje u potpunosti ispunjavaju duktuse. Između ovih amorfnih kalcifikacija se uočavaju multiple pojedinačne mikrokalcifikacije suspektno malignih karakteristika



DISKUSIJA:

Malignti tumori deluju na organizam lokalno: tumorskom masom, infiltrativnim rastom, destrukcijom lokalnog tkiva, kompresijom, nekrozom, krvarenjem, sekundarnim infekcijama. Sistemska lučenjem hormona i drugih supstanci deluju na udaljene organe i sisteme ili troše gradivne i energetske materije. Paraneoplastični sindrom je grupa kliničkih poremećaja udružena sa malignom bolešću koji

nisu posledica direktnih fizičkih efekata primarnog tumora ili metastatske bolesti [1]. Javlja se kod 10-20% onkoloških bolesnika, pre svega kod sitnoćelijskog karcinoma pluća, dojke, jajnika, malignih limfoma a kliničke manifestacije su različite. Nije vezan za veličinu primarnog tumora, može nastati kasno u evoluciji bolesti ili biti prvi znak recidiva bolesti. Precizan mehanizam nastanka paraneoplastičnog sindroma nije jasan,

pretpostavlja se da je vezana za produkciju biološki aktivnih supstanci od strane tumora (polipeptidni hormoni i citokini) ili produkcijom antitela. Paraneoplastični sindrom obuhvata nespecifične metaboličke i endokrine manifestacije tumora.

Simptomi i znaci paraneoplastičnog sindroma mogu biti:

- **Sistemi:** anoreksija, kaheksija, gubitak u telesnoj masi, temperature, ortostatska hipotenzija.
- **Kožni:** stečena palmoplantarna keratodermija, pemfigus vulgaris, pruritus.
- **Neurološki:** periferna neuropatija, encefalopatija, nekrotizirajuća mijelopatija, retinopatija udružena sa karcinomom, gubitak vida, visceralna neuropatija.
- **Endokrini i metabolički:** nemetastatska hiperkalcemija, lučenje paratireoidnog sličnog hormona (češće kod skvamoznog, mikrocelularni karcinom 10%), Sy. Cushing, hiperkortizam (mikrocelularni karcinom 1,6-4,5%), sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretičkog hormona, ginekomastija i galaktoreja, preterano lučenje gonadotropnog hormona, karcinoid sindrom, hipertireoidizam, hiper i hipoglikemija, hipofosfatemija, hipourikemija.
- **Renalni:** glomerulonefritis, tubulointersticijska bolest. Hematološki: anemija, leukocitoza i eozinofilija, leukemoidna reakcija, trombocitoza I trombocitopenijska purpura.
- **Koagulopatije:** hiperkoagulabilnost, Trousseau-ov sindrom (češći kod

adenokarcinoma), tromboflebitis, diseminovana intravaskularna koagulopatija.

- **Kolageno vaskularni:** dermatomiozitis, polimiozitis, vaskulitis, sistemski eritemski lupus.
- **Koštano-zglobni:** batičasti prsti, plućna hipertrofična osteoartropatija (češće kod adenokarcinoma).

U literaturi se opisuje nefrotski sindrom kao direktan uzročnik tromboembolije usled gubitka antitrombotičnih faktora urinom i povećane produkcije protrombotičkog faktora u jetri [2]. Hemodijalizni bolesnici imaju dva puta veću učestalost plućne tromboembolije od bolesnika bez bubrežnog oboljenja, a hemodijalizni bolesnici imaju veću učestalost PTE od bolesnika na peritoneumskoj dijalizi [3]. Tome doprinosi infekcija vaskularnog pristupa, septično stanje i upotreba privremenih i trajnih centralnih venskih katetera za hemodijalizu.

ZAKLJUČAK:

Učestalost plućne tromboembolije je potcenjena zbog nepouzdanosti kliničke slike, dijagnoze i nedovoljno preciznih testova za potvrdu klinički suspektne PTE. Potreban je multidisciplinarni pristup lečenju jer je realna incidenca deset puta veća od procenjene. Kod prikazane pacijentkinje se najverovatnije radilo o karcinomu dojke sa sekundarnim depozitima koji je kasno prepoznat. PTE kao vjerovatna posledica paraneoplastičnog nefrotskog sindroma je pravovremeno dijagnostikovana i lečena. Dobrom saradnjom kardiologa, nefrologa, onkologa i pulmologa je moguć je pravovremeno otrivanje osnovne bolesti, bolje preživljavanje i postizanje boljeg kvaliteta života pacijenata.

LITERATURA:

1. Bilynsky BT, Dzhus MB, Litvinyak RI. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. *Exp Oncol*. 2015; 37 (2): 82-88.
2. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M: Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016; 6(2): 85-88.
3. Wang IK, Shen TC, Muo CH, Yen TH, Sung FC: Risk of pulmonary embolism in patients with end-stage renal disease receiving long-term dialysis, *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(8): 1386-1393. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw272>