

## Παρανεοπλασματικά σύνδρομα υπερπηκτικότητας

Δ. Νίκας

Δ. Παπαϊωαννίδης

Μαρία Ψιλούτσικου

Μ. Πίκολος

Ελένη Αθανασίου

### ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Ν. ΑΡΤΑΣ

#### Περίληψη

Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς 75 ετών με έντονη καταβολή δυνάμεων, ανορεξία από 4μήνου και μεγάλη απώλεια βάρους, που εισήχθη στο νοσοκομείο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση του δεξιού κάτω άκρου. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος έδειξε διόγκωση ήπατος, οίδημα δεξιού κάτω άκρου, αύξηση χολοστατικών ενζύμων και μέτρια υπεργλυκαιμία. Η CT κοιλίας επιβεβαίωσε την παρουσία Ca παγκρέατος με πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις.

Η υπερπηκτικότητα αποτελεί συχνή παρανεοπλασματική εκδήλωση. Τα διάφορα παρανεοπλασματικά σύνδρομα υπερπηκτικότητας μπορεί να εκδηλωθούν ως επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, θρομβωτικά και εμβολικά επεισόδια σπλάχνων, μικροαγγειαοπαθητική αιμολυτική αναιμία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα κ.α. Η αλληλεπίδραση καρκινικών κυττάρων με το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια, παράγοντες πήξης και ινωδολυτικούς παράγοντες αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την υπερπηκτικότητα σε κακοήθη νεοπλάσματα.

Σε ασθενείς, ιδίως ηλικιωμένους, με ανεξήγητα θρομβοεμβολικά επεισόδια ή άλλα σύνδρομα υπερπηκτικότητας, πρέπει να συζητείται και το ενδεχόμενο κακοήθους νεοπλάσματος.

Οι τρεις παράγοντες, όπως καθορίστηκαν από τον Virchow τον περασμένο αιώνα, που προάγουν την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι η στάση αίματος, ανωμαλίες του αγγειακού τοιχώματος και διαταραχές του συστήματος πήξης του αίματος. Χειρουργικές επεμβάσεις και κατάγματα, φλεβική ανεπάρκεια και κίρσοι κάτω άκρων, παρατεταμένος κλινοστατισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, πολυερυθραιμία και άλλες αιματολογικές διαταραχές και κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές της πήξης είναι μερικές από τις καταστάσεις, που είναι γνωστό ότι προδιαθέτουν σε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Μεταξύ των ανωτέρω καταστάσεων, τα κακοήθη νεοπλάσματα κατέχουν ξεχωριστή θέση μια και η θρόμβωση ως παρανεοπλασματική εκδήλωση μπορεί να εκδηλωθεί σε αρχικό στάδιο, πριν το νεόπλασμα γίνει κλινικά αντιληπτό και με τον κατάλληλο έλεγχο να γίνει η σωστή διάγνωση και να υποβληθεί ο ασθενής έγκαιρα στην κατάλληλη θεραπεία, ενώ βρίσκεται σε ιάσιμο στάδιο. Στη συνέχεια περιγράφεται σύντομα η περίπτωση ηλικιωμένης ασθενούς, που εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης του δεξιού κάτω άκρου. Για την εμφάνιση της φλεβοθρόμβωσης δεν υπήρχαν προδιαθεσικές καταστάσεις και ο έλεγχος έδειξε ότι η ασθενής έπασχε από καρκίνο παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις.

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία με το  
περιοδικό

Δ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΙΔΗΣ

Τ.Θ. 92, 47100 ΑΡΤΑ

Τηλ. (0681) 22222 και 72387

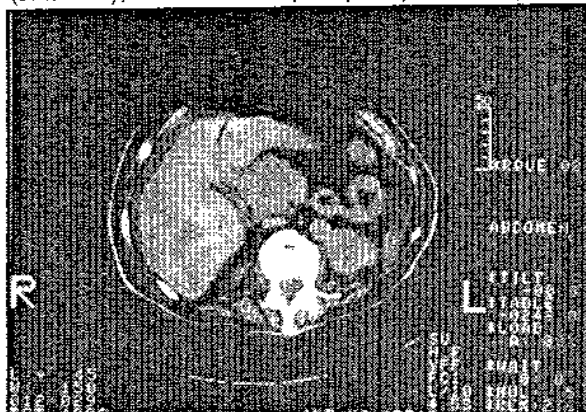
κινητό: 093-320608

#### Περιγραφή της περίπτωσης

Γυναίκα 75 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο για οίδημα του δεξιού κάτω άκρου από το ύψος του

μηρού. Από 4μήνου η ασθενής εμφανίζει μεγάλη ανορεξία και καταβολή δυνάμεων, ενώ στο ανωτέρω διάστημα είχε απώλεια βάρους 8 kg. Προ 2μήνου εμφανίστηκε διόγκωση του δεξιού κάτω άκρου. Ιδιώτης ιατρός ζήτησε να υποβληθεί η ασθενής σε Triplex κάτω άκρων, που έδειξε την παρουσία θρόμβωσης στη δεξιά λαγόνιο, μηριαία και ιγνυακή φλέβα. Με βάση το ανωτέρω εύρημα και επειδή η ασθενής αρνείτο να εισαχθεί στο νοσοκομείο, χορήγησε αγωγή με ασπιρίνη σε μικρές δόσεις. Από μηνός η ασθενής εμφανίζει μέτρια αύξηση του σακχάρου αίματος (τιμές 140-175 mg/dl) και χορηγήθηκε αγωγή με 1/2 δισκίο Daonil ημερησίως. Λόγω επιδείνωσης της γενικής κατάστασης της ασθενούς και εγκατάστασης έντονης μυϊκής αδυναμίας (η ασθενής ήταν αδύνατο να σταθεί όρθια), μεταφέρθηκε από τους συγγενείς της στο νοσοκομείο. Μετά την είσοδό της

στο νοσοκομείο η ασθενής εμφάνιζε 3-4 διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως, δύσσομες και χωρίς πρόσμιξη αίματος και βλέννης. Στην αντικειμενική εξέταση, εκτός από το οίδημα του δεξιού κάτω άκρου, διαπιστώθηκε και σκληρή διόγκωση του ήπατος, ιδίως του αριστερού λοβού. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Ht 34%, Hb 9,5g/dl, λευκά 18.300 κκx αίματος με 78% πολυμορφοπύρρηνα, αιμοπετάλια 210.000 κκx αίματος, TKE 25 mm/h, σάκχαρο αίματος 139 mg/dl, κρεατινίνη 0,8 mg/dl, ουρία 28 mg/dl, Κάλιο ορού 3,5 mmol/l, Νάτριο ορού 136 mmol/l, χολερυθρίνη 1,8 mg/dl κατά την εισαγωγή και 6,28 mg/dl μετά από μια εβδομάδα με επικράτηση της άμεσης χολερυθρίνης, AST 47 U/l, ALT 41 U/l, αλκ. φωσφατάση 690 U/l, γGT 346 U/l, αμυλάση ορού 19 U/l, LDH 252 U/l, PT 16 sec ασθενούς με 12 sec μάρτυρος, PTT 38 sec (PT 30-40), ινωδογόνο 163 mg/dl (PT>159). Με την υποψία ενδοκοιλιακής νεοεξεργασίας (πιθανώς κεφαλής παγκρέατος) η ασθενής υποβλήθηκε σε CT κοιλίας (εικόνα 1), που αποκάλυψε την παρουσία καρκίνου



**Εικόνα 1:** CT κοιλίας, που δείχνει νεοπλασματική διόγκωση παγκρέατος με πολλαπλές δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο ήπαρ.

παγκρέατος με πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις.

### Συζήτηση

Η υπερπηκτικότητα αποτελεί μια συχνή παρανεοπλασματική εκδήλωση (1,2). Κλινικώς

έκδηλη θρόμβωση συμβαίνει σε 1% έως 11% των ασθενών με κακόηθες νεόπλασμα και η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε νεκροτομικές μελέτες, ιδίως όταν πρόκειται για βλεννώδεις (mucinous) καρκίνους (νεοπλάσματα που παράγουν βλεννίνη - «mucin»), όπως είναι τα κακοήθη νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα, του παγκρέατος, των

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικές εκδηλώσεις σχετιζόμενων με καρκίνο συνδρόμων υπερπηκτικότητας

- Επιπολήςθρομβοφλεβίτιδα (μερικές φορές μεταναστευτική)
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (συχνά σε πολλαπλές περιοχές)
- Πνευμονικά θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Θρόμβωση σπλάγγων
- Μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα
- Αρτηριακές θρομβώσεις
- Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

πνευμόνων και των ωοθηκών (2,3). Μόνο το 7% των ασθενών με Ca παγκρέατος εμφανίζουν το κλασικό σύνδρομο Trousseau (2). Άλλα κακοήθη νοσήματα που συνοδεύονται από υπερπηκτικότητα είναι τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και τα κακοήθη λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Έως και το 1/3 των φαινομενικά υγιών ατόμων, που προσέρχονται με ανεξήγητα επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, θα αποδειχθεί ότι πάσχουν από κακόηθες νεόπλασμα (1,2). Πνευμονικά έμβολα έχουν βρεθεί στο 5% των ασθενών που κατέληξαν λόγω διάσπαρτου καρκινώματος και υποβλήθηκαν σε νεκροτομή (2). Τα πνευμονικά θρομβοεμβολικά επεισόδια προηγήθηκαν της διάγνωσης καρκίνου σε 1-15% των ασθενών. Οι κλινικές εκδηλώσεις των σχετιζόμενων με καρκίνο συνδρόμων υπερπηκτικότητας, φαίνονται στον πίνακα 1. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με πολλαπλά συστηματικά εμβολικά επεισόδια για το ενδεχόμενο μη βακτηριακής θρομβωτικής ενδοκαρδίτιδας (MBΘΕ) (1,4). Η MBΘΕ πιο συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς με Ca πνευμόνων, ιδίως βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα και άλλα αδενοκαρκινώματα (5). Συχνά συνοδεύεται από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (4). Η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία και η μαγνητική τομογραφία θεωρούνται πιο ευαίσθητες μέθοδοι για τη διάγνωση της MBΘΕ εν συγκρίσει με τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (4).

Ο καρκίνος μπορεί να οδηγήσει σε υπερπηκτικότητα με πολλούς τρόπους (2,3,6). Ο καταρράκτης της πήξης μπορεί να ενεργοποιηθεί από την αλληλεπίδραση των κακοήθων κυττάρων με το ενδοθήλιο, αιμοπετάλια, παράγοντες πήξης και ινωδολυτικούς παράγοντες. Προπηκτικοί παράγοντες που προέρχονται από τα καρκινικά κύτταρα, κυτταροκίνες, χημειοθεραπευτικά φάρμακα και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορούν να ενεργοποιήσουν την πήξη του αίματος με διάφορους μηχανισμούς (3,6). Είναι γνωστό ότι τα κακοήθη νεοπλάσματα σχετίζονται με θρομβοκυττάρωση, αυξημένες συγκεντρώσεις ινωδογόνου και παραγόντων V, VIII, IX, και XI στο πλάσμα και ελαττωμένη συγκέντρωση αντι-

θρομβίνης - III στο πλάσμα (2). Τα ανωτέρω συντελούν στη δημιουργία υπερπηκτικότητας. Επίσης, τοπικές ανατομικές διαταραχές, όπως συμπίεση φλεβικών στελεχών από νεοπλασματικούς όγκους και φλεβική στάση μπορούν να οδηγήσουν σε θρόμβωση. Η διάβρωση του αγγειακού τοιχώματος από διηθητικά νεοπλάσματα εκθέτει το κολλαγόνο και τη βασική μεμβράνη σε επαφή με πηκτικούς παράγοντες του αίματος, γεγονός που μπορεί να πυροδοτήσει τους μηχανισμούς της πήξης. Η νεοαγγείωση εντός της νεοπλασματικής μάζας ενεργοποιεί τον παράγοντα XII και τις αιμοπεταλικές αντιδράσεις (2). Ακόμα, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν τους μηχανισμούς της πήξης με απευθείας ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με διέγερση της παραγωγής προπηκτικών παραγόντων (όπως η ιστική θρομβοπλασίνη και ενεργοποιητές της προθρομβίνης) από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα και με άμεση παραγωγή από τα ίδια προπηκτικών ουσιών (όπως κυστεϊνοπρωτεάση ή θρυψίνη, που ενεργοποιούν διάφορους παράγοντες της πήξης) (2).

Η παρουσία φλεβικών θρομβώσεων, καρδιακού φυσήματος και αρτηριακών εμβολών υποδηλώνει την παρουσία καρκινώματος, που παράγει βλεννίνη (mucin). Έλεγχος για κλινικώς μη έκδηλο («κρυφό») νεόπλασμα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητα επεισόδια φλεβοθρόμβωσης, ιδίως σε περισσότερες από μια περιοχές, ιδιοπαθή πνευμονική εμβολή, συνδυασμένη φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση, θρομβώσεις που είναι ανθεκτικές στην αντιπηκτική θεραπεία και συναφή παρανεοπλασματικά σύνδρομα.

### Βιβλιογραφία

1. Luzzato G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990, 17: 147-59.
2. Casciato DA, Lowitz BB. *Manual of Clinical Oncology*. Third Edition, Boston, Little, Brown and Company 1995, pp 551-5.
3. Rickels FR, Edward RI. Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983, 62: 14-31.

Η θρόμβωση που οφείλεται σε καρκίνο συχνά είναι ανθεκτική στη θεραπεία (1,2). Η αφαίρεση του όγκου (αν είναι εφικτή) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή των θρομβωτικών επεισοδίων. Θεραπεία με ηπαρίνη ή αντιπηκτικά από το στόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι σχετικά μεγάλος σε καρκινοπαθείς ασθενείς με θρόμβωση, ενώ και η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής είναι περιορισμένη. Σε αντένδειξη αντιπηκτικών μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (ασπιρίνη και διπυριδαμόλη).

### SUMMARY

Paraneoplastic hypercoagulability syndromes

D. Nikas, D.Papayioannides, M. Psiloutsicou, M. Pico-los, E. Athanasiou

A 75-year-old woman who presented with deep venous thrombosis of the right leg due to pancreatic cancer is described. Hypercoagulability is a common paraneoplastic occurrence, especially in mucinous cancers. Inappropriate activation of the coagulation cascade due to interaction of malignant cells with endothelium, platelets, coagulation and fibrinolytic systems is the principle patho-physiological basis of the hypercoagulability that occurs in cancer. Cancer cell-derived procoagulants and antigens, cytokines, chemotherapy and antiphospholipid antibodies can induce coagulation by different mechanisms in malignant neoplasms. An occult malignancy should be sought in patients who presents with unexplained thromboembolic disease.

4. Lopez ZA, Ross RS, Fishbein Mc, Siegel RJ. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A review. *An Heart J* 1987, 113: 773-84.
5. Buyukasik Y, Sayinalp N, Arici M et al. Penile gangrene in lung cancer. *Postgrad Med J* 1997, 73: 589-91.
6. Donatic Mb. Cancer and thrombosis: from phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thrombosis Haemost* 1995, 74: 278-81.