

Марија Клачар¹, Горан Илић²,
Бојан Павковић¹

¹Дом здравља „Др Симо Милошевић“, Београд, Србија

²Клиничко-болнички центар Земун, Београд, Србија

Тромбоза дубоких вена као паранеопластични синдром

Кључне речи:

тромбоза дубоких вена,
паранеопластични синдром,
карцином простате

Сажетак

Увод. Ризик од развоја тромбозе дубоких вена (ТДВ) је већи у појединим стањима а некада настаје без очигледног разлога. Најчешће захвата доње екстремитете. Може се јавити у склопу паранеопластичног синдрома, неретко и као прва манифестација малигног процеса.

Приказ случаја. Мушкарац старости 55 година, јавио се лекару опште медицине са безболним отоком десне потколенице који је трајао око три недеље, негирао је трауму и друге тегобе. Пацијент је био дугогодишњи хипертоничар, који је нередовно узимао терапију. Породична анамнеза је била позитивна за кардиоваскуларне а негативна за метаболичке и малигне болести. Пацијент је био пушач и физички је био активан. Објективно, десна потколеница је била отечена целим обимом, кожа је била нормалне пребојености, без варикозитета и трофичких промена, пулсеви над магистралним артеријама ногу симетрично палпабилни, Хомансов знак позитиван десно. Остатак физикалног налаза је био у границама нормале, изузев вредности крвног притиска. Пацијент је упућен васкуларном хирургу са упутном дијагнозом *phlebothrombosis femoropoplitealis lateris dextri*. Урађена је колор доплер ултрасонографија крвних судова доњих екстремитета којом је дијагноза потврђена. Започета је терапија нискомолекуларним хепаринима. Након две недеље оток се значајно смањио, али пацијент је пао и задобио трауматску фрактуру гране леве седалне кости. Рендгенским снимком карлице су, поред линије прелома, уочени остеобластични депозити и фрактура је означена као патолошка. Ради локализације примарног процеса рађена је радиографија плућа, ултразвук абдомена и карлице и преглед уролога, који је урадио дигиторектални преглед простате. Сви налази наведених прегледа су били у границама нормале, укључујући и стандардне лабораторијске анализе. Након тога је урађена сцинтиграфија скелета, која је показала мултипле секундарне депозите у карличним костима, кичменим пршљеновима и ребрима. Туморски маркери су били у референтним границама осим укупног простата-специфичног антигена који је износио 2250. Постављена је дијагноза карцинома простате и пацијент је опет упућен урологу, који је индиковао оперативно лечење. Извршена је билатерална орхиектомија са трансректалном ултрасонографском биопсијом простате. Патохистолошка анализа је показала да се ради о аденокарциному простате.

Закључак. Неопходна је детаљна евалуација код пацијената са ТДВ без предиспонирајућих стања да се не би превидало неко озбиљно обољење.

Увод

Ризик од развоја тромбозе дубоких вена (ТДВ) је већи у појединим стањима. У предиспонирајућа стања за ТДВ спадају старије животно доба, продужена непокретност, велике операције, трауме, малигне болести, хемотерапија, тромбофилија (урођена или стечена), трудноћа и постпартални период¹. Међутим, тромбоза дубоких вена некад настаје и без очигледног разлога. Може настати у склопу паранеопластичног синдрома, неретко као прва манифестација малигног процеса². Паранеопластични синдром подразумева скуп симптома и знакова код пацијената са малигну болешћу, који се не могу објаснити ефектом туморске масе (примарне или секундарне) нити секрецијом хормона које лучи и нормално ткиво од којег тумор потиче, као ни инфекцијом, нутритивним статусом или терапеутским процедурама³.

Око 8% особа са малигнитетом има неки облик паранеопластичног синдрома⁴. Карцином простате је с паранеопластичним синдромом најчешће удружен малигнитет уролошких органа након реноцелуларног карцинома⁵.

Карцином простате је други најчешћи узрок смрти од малигну болести у мушкој популацији. Најчешће се развија код мушкараца након педесете године живота. Око 98% канцера простате су порекла жлезданог епитела (аденокарцином) а 2% су саркоми. Основни дијагностички методи који се користе за откривање карцинома и одређивање стадијума болести су дигиторектални преглед простате, ултразвучни преглед и одређивање вредности простата специфичног антигена (ПСА). Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом и патохистолошком анализом узорка⁶.

Особе са малигнитетом имају четири пута већи ризик од неког тромбоемболијског догађаја у односу на особе без малигну обољења. Приближно код 14% особа са непровоцираном/идиопатском тромбозом буде постављена дијагноза малигнитета у току евалуације тромботичног догађаја⁷. Мушкарци оболели од карцинома простате имају већи ризик од тромботичног догађаја независно од тога да ли су лечени оперативно, хормонском терапијом или су без терапије⁸.

Рад приказује редак случај тромбозе дубоких вена ногу у склопу паранеопластичног синдрома код пацијента оболелог од карцинома простате

Приказ болесника

Мушкарац старости 55 година, јавио се изабраном лекару у септембру 2012. године са безболним отоком десне потколенице који је трајао око три недеље. Оток је настајао постепено. Негирао је трауму и друге

тегобе. Пацијент је био дугогодишњи хипертоничар који је нередовно узимао антихипертензивну терапију (инхибитор ангиотензин-конвертујућег ензима, бета блокатор, антагонист калцијума) и није контролисао вредност крвног притиска. Увидом у здравствени картон уочено је да је пацијент имао и хиперлипидемију, коју је регулисао мерама хигијенско-дијететског режима. Имао је позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларне болести (мајка оперисана због тросудовне коронарне болести) а негативну за метаболичке и малигне болести. Пушио је око 25 година, у просеку 20 цигарета дневно. Физички је био активан.

Објективно, десна потколеница је била отечена целим обимом, кожа потколеница је била нормалне пребојености, без варикозитета и трофичких промена, пулсеви над магистралним артеријама ногу симетрично палпабилни, Хомансов знак позитиван десно. Остатак физикалног налаза по системима је био у границама нормале осим вредности артеријског притиска (220/100 mmHg). Пацијент је добио антихипертензивну терапију и упућен је васкуларном хирургу са упутном дијагнозом *phlebothrombosis femoropopliteocruralis lateris dextri*. Васкуларни хирург је потврдио дијагнозу, након чега је одмах започета терапија нискомолекулским хепарином (*fraxiparine*, 0.6 ml, супкутано, на 12h). Пацијенту је препоручено строго мировање а даља дијагностика ради откривања узрока ТДВ је планирана након повлачења симптома и знакова болести.

Контрола васкуларног хирурга је обављена након недељу дана, када је урађена и колор дуплекс ултрасонографија крвних судова доњих екстремитета којом је дијагноза потврђена. Терапија је остала иста. Након две недеље оток се значајно смањило. Пацијент је преведен на оралну антикоагулантну терапију (*acenocumarol*, 5 mg, по схеми). Након десетак дана терапије пацијент се јавио изабраном лекару због безболне хематурије. Одмах је одређено протромбинско време и интернационални нормализовани однос (*INR*) чија је вредност износила 7,93. Није било других знакова крварења. Пацијент је упућен трансфузиологу. Примео је витамин *K* који није довео до побољшања, па је, затим, примео и свеже смрзнуту плазму након чега је *INR* доведен у терапијски опсег а хематурија је престала. Искључени су орални антикоагуланси а пацијент је опет враћен на терапију нискомолекулским хепаринима.

Оток се значајно смањило, хематурија нестала, али пацијент у међувремену пада и задобија трауматску фрактуру гране леве седалне кости. Рендгенским снимком карлице су, поред линије прелома, уочени остеобластични депозити и фрактура је означена као патолошка. Направљена је пауза у даљој дијагностици од три недеље, јер је пацијент био имобилисан. И даље је третиран нискомолекулским хепарином.

Након овог периода је настављена даља дијагностика ради локализације примарног процеса. Стандардне лабораторијске анализе су показале хиперлипидемију а вредности осталих лабораторијских анализа су биле у референтним границама. Урађена је радиографија срца и плућа на којој нису виђене инфилтративне промене. Срчаносудовна сенка је била у границама нормале. Након тога су урађени ултразвук абдомена и карлице на којима, такође, нису виђене патолошке промене. Пацијент је упућен на додатне консултативне прегледе. Прегледали су га уролог који је урадио дигиторектални преглед простате, пулмолог и кардиолог. Сви резултати наведених прегледа су били у границама нормале. Пацијент је затим упућен на сцинтиграфију скелета, која је показала мултипле секундарне депозите у карличним костима, кичменим пршљеновима и ребрима. Урађени су туморски маркери који су били у референтним границама осим тоталног ПСА који је износио 2250. Постављена је радна дијагноза карцинома простате и пацијент је опет упућен урологу.

Уролог је индиковао оперативно лечење. Након преоперативне припреме извршена је билатерална орхиектомија са трансректалном ултрасонографском биопсијом простате. Патохистолошка анализа је показала да се ради о аденокарциному простате. Пацијент је након тога упућен на онколошки конзилијум ради одлуке о даљем лечењу.

Дискусија

Карцином простате је други по учесталости малигнитет код мушкараца а шести канцерски узрок смрти у истој популацији⁸. Болест је често дуго асимптоматска, све до појаве механичких симптома који су резултат увећања простате и притиска на уретру или утицаја удаљених метастаза. Друга група симптома карцинома простате обухвата елементе паранеопластичног синдрома, који укључује ендокрине манифестације, неуролошке поремећаје, кожне, дерматолошке и васкуларне манифестације⁵. У око 70% случајева елементи паранеопластичног синдрома се јављају пре иницијалне дијагнозе болести, док у 20% случајева настају у фази болести када тумор постаје хормон независан. У највећем броју случајева, у моменту појаве паранеопластичног синдрома болест је већ метастазирала⁹.

Хиперкоагулабилност као паранеопластични синдром се често среће у муцинозним малигнитетима, као што су тумори плућа, гастроинтестинални и панкреатични тумори. Клиничке манифестације ове хиперкоагулабилности укључују спонтани рекурентни миграторни венски тромбофлебитис, тромбозе дубоких вена, артеријске тромбозе, тромботску микроангиопатију, небактеријски тромботични ендокардитис и акутну или хроничну дисеминовану интраваскуларну коагулацију¹⁰. Учесталост тромботичних догађаја код особа оболелих од карцинома простате унутар годину дана од постављања дијагнозе је 1,42 догађаја по 100 особа-година, што га сврстава у групу тумора са ниском учесталосту ових догађаја¹¹.

Имајући у виду да елементи паранеопластичног синдрома могу бити једина манифестација малигног процеса, неопходна је детаљна евалуација код пацијената са ТДВ без предиспонирајућих стања да се не би превидело неко малигно обољење. Детаљан преглед и додатни дијагностички методи омогућавају детекцију окултних малигнитета с високим степеном сензитивности. Детаљно испитивање не доводи само до ране детекције малигнитета, него и до откривања болести у њеном ранијем стадијуму. Спектар потенцијалних терапијских процедура је шири за туморе у ранијој фази болести, што може утицати и на повољнију прогнозу обољења¹².

Marija Klacar¹, Goran Ilic²,
Bojan Pavkovic¹

¹Health Center „Dr Simo Milosevic“, Belgrade, Serbia

²Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Deep vein thrombosis as a paraneoplastic syndrome

Key words:

deep vein thrombosis,
paraneoplastic syndrome,
prostate cancer

Abstract

Introduction: Several conditions represent the risk factor for deep vein thrombosis (DVT) but sometimes it occurs with no apparent reason. DVT usually involve lower extremities. It can be a component of paraneoplastic syndrome, and occasionally it is the first manifestation of malignancy.

Case report: Fifty-five years old male reported to his general practitioner with history of painless right leg swelling of three weeks duration. He denied leg trauma or any other hardship. The patient had a long history of hypertension and took his medications irregularly. Family history was positive for cardiovascular diseases but negative for metabolic diseases or malignancies. He was a smoker and physically active. Physical examination revealed right calf swelling without skin discoloration, distention of superficial veins or trophic changes. Pulses of magistral arteries of the leg were symmetrical, Homans' sign was positive on the right leg. The rest of the physical examination was normal, except for the blood pressure. He was referred to vascular surgeon with the clinical diagnosis of femoro-popliteal phlebothrombosis of the right leg. Vascular surgeon performed the Color duplex scan of the lower extremities which confirmed the diagnosis. The patient was treated with low-molecular-weight heparin. The swelling significantly subsided after two weeks of therapy, but then patient fell and fractured left ramus of ischial bone. X-ray examination of pelvis revealed both fracture line and osteoblastic deposits in pelvis and the fracture was pronounced pathological. In order to localize the primary tumor, subsequent tests included chest X-ray, abdominal and pelvic ultrasound and digitorectal examination of prostate were performed. The results of all of the above mentioned examinations were within normal ranges, including routine blood tests. Skeletal scintigraphy revealed multiple secondary deposits in pelvic bones, vertebral column and ribs. Tumor markers' values were within normal ranges, except the level of prostate specific antigen which was 2250. The patient was diagnosed with prostate cancer and referred to urologist who recommended surgical treatment. The bilateral orchiectomy with transrectal ultrasound- guided biopsy of prostate was performed. Pathological analysis confirmed the diagnosis of prostatic adenocarcinoma.

Conclusion: Detailed evaluation of patients with DVT without predisposing conditions is compulsory in order to minimize the chance of misdiagnosing some severe conditions.

Literatura References

1. Goldhaber SZ. *Risk Factors for Venous Thromboembolism*. J Am Coll Cardiol. 2010;56(1):1-7.
2. Pelosof LC, MD, Gerber DE. *Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment*. Mayo Clin Proc. 2011 April;86(4):364.
3. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010.
4. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, Bassi P. *Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies*. Urol Int 2009; 83(1):1-11.
5. Paneesha S, McManus A, Arya R, Scriven N, Farren T, Nokes T, et al. *Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics*. Thromb Haemost. 2010 Feb;103(2):338-43.
6. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
7. Van Hemelrijck M, Adolfsson J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, Lambe M, Stattin P, Holmberg L. *Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden*. Lancet Oncol. 2010 May;11(5):450-8.
8. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
9. Hong MK, Kong J, Namdarian B, Longano A, Grummet J, Hovens CM, et al. *Paraneoplastic syndromes in prostate cancer*. Nat Rev Urol. 2010 Dec;7(12):681-92.
10. Ehren K, Lamberti C, Poetzsch B, Majores M, Strach K, Sauerbruch T, Wasmuth JC. *Massive hypercoagulable state despite full-dose anticoagulant treatment in a patient with occult malignancy: considerations concerning chemotherapy without definitive diagnosis*. BMJ Case Rep. 2010 Jul 7;2010.
11. Hall IE, Andersen MS, Krumholz HM, Gross CP. *Predictors of venous thromboembolism in patients with advanced common solid cancers*. J Cancer Epidemiol. 2009;2009:182521.
12. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, Prandoni P, Jiménez JA. *Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. J Thromb Haemost. 2004 Jun;2(6):876-81.

Примљен • Received: 02/02/2014

Прихваћен • Accepted: 03/06/2014.