

КАРЦИНОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ И ХЕМОРАГИЈСКИ СИНДРОМ

Марина Ђуровић, Иво Елезовић, Светозар Дамјановић, Милан Петаков, Сандра Пекић,
Мирјана Докнић, Драгана Миљић, Вера Поповић

Пацијент стар 65 година у Институту за Ендокринологију примљен ради евалуације стања после тоталне тиреоидектомије и појаве хематома по коди.

Анамнезно: Пацијент по први пут хоспитализован у Институту за Ендокринологију у јулу месецу 1997. године (бр. историје 65308/97), после парцијалне левостране лобектомије штитасте длезде. РН налаз је указивао да се ради о анапластичном и делом папиларном карциному штитасте длезде. Постооперативно (24 сата после операције) уочен је настанак великог хематома на врату, због чега је пацијент комплетно хематолошки испитан. Тада нису верификовани поремећаји коагулације крви. У септембру месецу 1997. године пацијент је реоперисан и урађена је тотална тиреоидектомија. Постооперативно (10 сати после операције), пацијент је јако крварио на месту хируршке интервенције, због чега је реоперисан, а потом је у терапију уведена сведе смрзнута плазма и витамин К. Постављен је уринарни катетер и због 15-дневне хематурије, пацијент је преведен на Уролошку клинику, где је конзервативно лечен. У међувремену, после три недеље, пацијент је, код куће, приметио појаву хематома на коди у левом лумбалном пределу, због чега је поново примљен у наш Институт. У два наврата приметио је и појаву црне, кашасте столице. Иначе, од друге операције изгубио је апетит и око 15 килограма у телесној тедини. Жалио се на малаксалост и брзо замарање. У личној анамнези зна за камен у дучној кеси и левом бубрегу, а 2 године пред пријем оперисан је од папилома мокраћне бешике. Последњих 10 година лечи се од артеријске хипертензије.

Објективно: На пријему, пацијент је свестрано оријентисан, афебрилан, еупноичан, ацијанотичан. Кода и видљиве слузокоде нешто блеђе. На коди, у пределу десног лумбалног предела присутан велики хематом у регресији. На врату постоји стари постооперативни одиљак од тиреоидектомије, без увећања регионалних лимфних длезди. На плућима нормалан дисајни шум без визинга и пукота. На срцу акција ритмична, тонови јасни, fr. око 80/min. TA 150/80 mmHg. Јетра и слезина се не палпирају. Нема едеме.

ЕКГ синусни ритам fr. око 80/min без промена у ST сегменту и Т таласу. **Rtg плућа и срца**, као и **краниограм**: уредан налаз.

ЕНО абдомена: јетра, слезина, дучна кеса и панкреас морфолошки уредног налаза. Оба бурега око 10 cm уздудног промера, паренхим просечне дебљине око 13 mm, ехогенији (гр. II) са наглашеним пирамидама обострано. Нема знакова стазе и калкулозе. Мокраћна бешика глатких зидова, простата хомогена и ограничена око 35–40 gr тешка. Нема знакова увећања Igl. RU (резидуални урин) мањи од 30 ml. У горњем полу десног бурега присутан камен 5–6 mm. Леви бубрег Ђ без знакова калкулуса. St. localis genitalis: налаз уредан.

Горња фиберпанендоскопија са термокоагулацијом: једњак пролазан, без промена, нема варикса. На кардији знаци рефлузног езофагитиса II степена. У делуцу фундус и корпус непромењени. У антруму на задњем зиду четири ангиодисплазије, једна већа промера око 4 mm, а остале три мале 1–2 mm у промеру. Термокоагулисане су heat-пробом.

Цитолошки налаз пункције костне срди: лака хиперцелуларност. Е. лоза 25% нормобластног типа са врло ретким двоједарним еритробластима. G. лоза 75% у свим фазама сазревања, без вишка бласта. Поједини гранулоцити хиперпигментовани и у виду ђеврека. Плазмоцити 3.5% поједини двоједарни (нису патолошки измењени). Мк јако умнодени са знацима дисплазије у виду појединачних једара или хипоплоидије. Потребно додатно бојење на Fe и цитогенетско испитивање.

Консултативни преглед хематолога (септембар 1997): Код пацијента постоје подаци о

крварењу који до сада нису разјашњени. Сада се по први пут детектује сниден FX. У овом тренутку тешко је одговорити да ли се ради о урођеном или о стеченом поремећају. Моде се закључити на основу *in vitro* испитивања да контролна плазма коригује FX (мода не у потпуности, како би се очекивало). Уколико постоји циркулишући инхибитор, онда је он врло мали или слаб, што у даљем испитивању треба дорадити, али за сада није од значаја. Време крварења и функција тромбоцита су задовољавајући односно у границама нормале, као и D-dimer, vW фактор, FDP и фибриноген. FII и FV лако снидени, а FVII у границама нормале. Такође, тестови који су рађени после 590 ml плазме показују побољшање резултата PV и PTT, мада није рађена кинетика FX. На основу свега моде се закључити да не постоји јак инхибитор у циркулацији или циркулације и предладе се да пацијент редовно добија 8–10 ml/kg плазме дневно до контроле.

У биохуморалном синдрому присутна анемија средње тешког степена, уз ретенцију азотних материја, и благу протеинурију, док је остали налаз у границама нормале. Функција штитасте длезде, уз супституциону терапију 1 табл. Tivoralа у границама је нормале. Вредности калцитонина, PTH, као и туморски маркери (CEA, AFP као и PSA) у границама су нормале. Урађена и имунолошка испитивања такође била су у границама нормале. Парапротеини нису детектовани, а електрофорезом протеина детектован је моноклонски пик IgG (Инст. за медиц. истраживања).

Амбулантни преглед хематолога (децембар 1997): код пацијента постоји тешка нормоцитна анемија са сниденим гвдђем али и сниденим ПБС, као што се виђа у секундарним анемијама. Леукоцити и тромбоцити у границама нормале. Постоје високе вредности уреје и креатинина, што указује на бубредну инсуфицијенцију, па се и анемија моде довести са тим у везу. Примарна хемостаза, односно број и функција тромбоцита су у границама нормале. КСТ и DRVVT су у границама нормале, што искључује Лупусни антикоагуланс. Праћење коагулационих фактора од 3.12–18.12.1997. показује прогресивно снидење FV и FX као и FXI и FXII. Нису доказани циркулирајући инхибитори на факторе PTT као ни на FX. Поремећај је крајње необичан, и могуће је да се ради о стеченом поремећају јер су PTT и PV били нормални пре 2 године када је лечен на урологији. Разлог овог поремећаја могу бити поремећена синтетска функција јетре, присуство нециркулирајућег адсорбенса (амилоид или нео хелије), који неспецифично везује коагулационе факторе.

Од јануара месеца 1998. године пацијент се редовно хемодијализира без хепарина на Нефролошком одељењу VMA. Консултације нефролога нису дале одговор на питање о етиологији бубредне инсуфицијенције. У међувремену је у више наврата приметио појаву мањих хематома по коди, а пре месец дана је због мелене, добијао сведе смрзнуту плазму 6.10.1998. године поновљене комплетне **хематолошке анализе**. Ђ Примарна хемостаза (Tr, време крварења, vWf) у границама су нормале. Постоји продудено PV, PTT и TT, док је RT (reptilaza-time) на горњој граници нормале. Постоји снидење фактора X, VIII, XI и XII.

Дискусија

Поремећаји хемостазе су чести код пацијената са малигнитетом и вадан су узрок морбидитета и морталитета. Удруденост карцинома и тромбозе позната је више од сто година, али механизми настанка тромбозе код ових пацијената још увек нису сасвим познати. Са друге стране, утврђено је постојање хеморагијских компликација удрудених са малигнитетом, као и крварења насталих као последица лечења. Међутим, ризик за настанак хеморагијских или тромбоемболијских компликација не зависи само од врсте неоплазије, већ и од степена малигнитета. Неки параметри као што су тромбин-антитромбин III-комплекс, протромбински фрагмент F1+2 (за настанак тромба) или плазмин-антоплазмин-комплекс и D-dimer, могу се означити као туморски маркериг, а њихова концентрација повећава се са прогресијом тумора. Клиничке манифестације поремећаја хемостазе удрудене са малигнитетом могу бити модификоване претходно постојећим наследним или стеченим дефектима, а такође и поремећајима хемостазе насталим током лечења основне болести. Пошто је код нашег пацијента са дијагностикованим карциномом штитасте длезде без метастаске болести, дошло до појаве хеморагијског синдрома објаснићемо могуће

поремећаје хемостазе, који би могли да објасне ову удруденост.

ХЕМОРАГИЈСКЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ код пацијената са карциномом могу да представљају велики проблем и за пацијента, али и за доктора. Постоји неколико дефеката хемостазе, који би могли да доведу до крварења. (Таб. 1).

1. Најчешћи узрок крварења су поремећаји на нивоу тромбоцита. Пре свега, озбиљна **тромбоцитопенија** настаје као последица инфилтрације костне срди код **хематолошких неоплазми**, као што су: леукемије, лимфоми, мултипли мијелом као и солидни тумори и то карцином простате, карцином дојке или карцином плућа. Поремећај се може јавити и када је број тромбоцита нормалан и то као последица поремећаја на површини тромбоцита или због повећане адхезивности тромбоцита. Код пацијената са акутном леукемијом ослобађање активних метаболита, као што је еластаза, може довести до тешких поремећаја коагулације.

Тромбоцитопенија код пацијената са карциномом који није хематолошког порекла обично настаје као последица **цитотоксичне терапије, инфилтрације костне срди, у току сепсе**, или са **развојем DIC-а**. Такође, и **имунолошка тромбоцитопенија (ИТР)** описана је код пацијената са дијагностикованим или окултним карциномом, што код нашег пацијента није био случај, пошто су број и функција тромбоцита увек били нормални.

2. Диспротеинемije

Мултипли мијелом – парапротеини понекад могу да интерферирају са функцијом тромбоцита. Код пацијента са мијеломом и тешким крварењем из дигестивног тракта уочено је да се М-компонента везује за гликопротеин IIIа на површини тромбоцита и онемогућава везивање фибриногена и агрегацију тромбоцита. Конверзија фибриногена у фибрин може да буде инхибирана код пацијената са мијеломом, или макроглобулинемијом, што је доказано продужењем тромбинског времена. Доказано је и да парапротеини формирају комплексе са FV, FVII, FVIII, тромбином или vWF. С обзиром на постојање анемије, дефицита одређених фактора коагулације, као и бубредну инсуфицијенцију и код нашег пацијента разматрана је могућност постојања мултиплог мијелома, али је на основу пункције костне срди, налаза електроферезе протеина (без значајне парапротеинемije), као и tg коштаног система искључена.

Крварење је често код пацијената са **системском амилоидозом**, и то најчешће из дигестивног тракта као последица нагомилавања амилоида. Поред недостатка фактора X, што је утврђено код нашег пацијента, сумња на амилоидозу постављена је и због постојања прогресивне бубредне инсуфицијенције. Оштећење бубрега, код пацијената са амилоидозом обично је иреверзибилно и временом доводи до азотемије и потребе за дијализом. Доказана је појава амилоидозе код пацијента са медулским карциномом штитасте длезде, али не и код анапластичног Са. Код нашег пацијента, постављена је сумња на амилоидозу, с обзиром на смањење фактора X, појаву хроничне бубредне инсуфицијенције, као и крварења из дигестивног тракта, али је пацијент одбио биопсију ректума и кости, што би била једина права потврда. Против амилоидозе говорио би релативни успорен клиренс, односно спорије смањење фактора VII и X него што би се очекивало у амилоидози.

3. Поремећај фактора коагулације

Такође, један је од узрока крварења код пацијената са неоплазмом. Стечено смањење концентрације **von Willebrandovog фактора** удружено је са лимфопрлиферативним и мијелопрлиферативним обољењем, и настаје као последица повећаног клиренса или убрзане протеолизе.

Код пацијената са малигнитетом уочен је и одређен број оних који су имали спонтано настали **инхибитор фактора VIII**. Они обично имају озбиљна крварења, појаву спонтаних хематома или тешка гастроинтестинална и урогенитална крварења. Остали стечени инхибитори на друге факторе коагулације ретко се налазе. Најчешће се виђа стечени недостатак фактора V као последица циркулишућег инхибитора, или стечени недостатак фактора X код пацијената са амилоидозом.

Parain-like анџикоагуланс описан је код пацијената са мултипним мијеломом, а ређе код пацијената оболелих од акутне леукемије, карцинома дојке и карцинома мокраћне

бешике. Heparin-like antikoagulans није имуноглобулин, већ гликозаминогликан и доказано је да изазива крварење. Хепарин је такође гликозаминогликан, који као и хепаран сулфат и дерматан сулфат имају *in vitro* антикоагулантно дејство. Ефекат остварују блокадом АТ-3 и на тај начин инхибира факторе унутрашњег и заједничког пута коагулације (FII, Fха, FIXа, FXIIа), а врло слабо или никако не делује на FVIIа. Хепаран сулфат ослобађа се у току лизе ћелије тумора.

Heparin-like антикоагуланс нема специфичан ефекат на специфичан коагулациони фактор, а главни ефекат је на продужење тромбинског времена док је RT (reptilaza-time) нормално, што је и случај код нашег пацијента. Могу бити продужени и протромбинско и парцијално тромбoplastинско време. Пронађен је код болесника са неоплазмом или у току лечења сураминоом код аденокарцинома. До сада је објављено 7 случајева, а од тога су 4 код болести плазмоцитомом, са тешким крварењем. Терапија протамин сулфатом смањује крварење, али је извор heparin-like антикоагуланса непознат. Малигнитети индиректно ослобађају вишак гликозаминогликана из ендотелних ћелија. Лечење је најчешће интравенском применом протамин сулфата, што само привремено помаде, док се нормализација хемостазе постиже једино успешним лечењем основне болести, односно неоплазме.

Диференцијално дијагностички разматрана је могућност хроничног, односно тзв. low-grade **DIC-а**, који обично настаје код метастатских тумора. Дијагноза се поставља на основу лабораторијских налаза и то смањењем нивоа фибриногена, тромбоцитопенијом и повећаном концентрацијом FDP-а удруженим са тромбозом као најзначајнијом клиничком манифестацијом. Код нашег пацијента клиничка слика уз прогресивну бубредну инсуфицијенцију могла би да указује на ову врсту поремећаја, али нормалан фибриноген, FDP као и број тромбоцита највероватније искључују ову могућност.

Закључак

Примарна хемостаза (Tt, време крварења и vWf) у границама су нормале. Продужено је PV, PTT, TT док је reptilaza-time на горњој граници нормале. Постоји сниђење FX, VIII, XI и XII а нешто мање FII V, док FVII никада није био снижен. Овакав налаз сугерише на постојање heparin-like антикоагуланса. Дисфибриногемичку искључује продужен TT, а нормалан RT. Low-grade DIC тешко је доказати. Због анеурије сада је FDP повишен, што је уобичајено. Такође, не постоји сниђење фибриногена или тромбоцита као последица утршка у DIC-у. Овакав мултифакторијални дефект највероватније је у оквиру Heparin-like антикоагуланса што потврђује тест неутрализације, односно нормализације TT додавањем протамин сулфата. Ипак, остаје отворено питање парапротеинемичке са абсорпцијом више фактора коагулације, што би могло да објасни и настанак реналне инсуфицијенције. Такође, не можемо са сигурношћу да закључимо да је постојање хеморагијског синдрома последица анапластичног карцинома штитасте длезде.

Фактори коагулације

1–29.07.1997. (после прве операције штитасте длезде): рутински тестови коагулације у оквиру референтних вредности (нема знакова инсуфицијенције синтетске функције јетре), а крварење је највероватније локалног порекла, без генерализованог поремећаја хемостазе.

Агрегације тромбоцита (20.11.97): ADP 10	0.65 (0.6.–0.9)	Cross match за PT, РТТ и FX
нормалне брзине и амплитуде Col 10 mcg/ml 0.75 (– II –)	контрола 109 (105%) 31 s 103 (94)	
RIS 1.25 mf/ml 0.85 (– II –)	K+Buff aa 60 (51%) 43.1 s 50(51%)	
AA 2 mM/l 0.70 (– II –)	K+болесник 87 (89%) 36.4 s 72 (73%)	

АТIII, протеин С и FDP-у границама нормале

	PT	PTT
Пре плазме	57%	45.1s
(дато плазме 590 ml)	62%	42.4s
(после плазме 35 мин.)	62%	39.5s

Таб. 1. Хемораџијске компликације код карцинома

1. Поремећај на нивоу тромбоцита:

мијелопролиферативни синдроми
 акутна леукемија и прелеукемија
 hairy cell леукемија
 ИТР

2. Диспротеинемije

мултипли мијелом
 Waldenstromova макроглобулинемија
 амилоидоза

3. Поремећај фактора коагулације

стечена von Willebrandova болест
 инхибитори фактора
 heparin-like антикоагуланс
 DIC

4. Лекови

антибиотици/хемиотерапија

ЛИТЕРАТУРА

1. Patterson W. P.: Coagulation and Cancer. Sem. Oncol. 17, 137–228, 1990.

2. Agnelli G.: Venous Thromboembolism and Cancer: A Two-Way Clinical Association. *Thromb. Haemost.*, 78, 117–120, 1997.
3. Handin I. R.: Disorders of coagulation and thrombosis in *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 13th ed. 1804–1810, 1994.
4. Riess H.: Coagulation Disorders in Cancer and Haematological Diseases 69–74, 1997.