

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjenta z nieinwazyjnym grasiczakiem i wieloletnią pęcherzycą

Venous thromboembolism in a patient with noninvasive thymoma and a history of pemphigus

Waldemar Elikowski¹, Wojciech Dyszkiewicz², Małgorzata Matek¹, Karolina Karman¹, Mariusz Kasprzyk², Grzegorz Dworacki³, Bogumiła Stępień⁴

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, Poznań

² Klinika Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴ Poradnia Dermatologii, Szpital Kliniczny nr 2, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Abstract

A case of a 69-year-old man, admitted due to an acute episode of venous thromboembolism (VTE) is described. He had a 3-year history of 'asymptomatic' (revealed on routine chest X-ray, but undiagnosed) tumor of anterior mediastinum, and a 8-year history of pemphigus vulgaris treated mainly with steroids. Three months following VTE episode he underwent tumor resection and histopathologic evaluation showed noninvasive, type AB thymoma. Gradual pemphigus remission started some weeks later. We analyse the relationship between thymoma, pemphigus and VTE, and emphasize the usefulness of echocardiographic thymoma imaging as a method complementary to computed tomography/magnetic resonance.

Key words: venous thromboembolism, thymoma, pemphigus, echocardiography

Kardiologia Polska 2009; 67: 999-1003

Wstęp

Choroba nowotworowa jest ważnym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) [1, 2]. Szczególne zagrożenie stwarzają złośliwe gruczolakoraki (zwłaszcza trzustki, przewodu pokarmowego, jajnika, prostaty, płuc) oraz glejaki mózgu [2, 3], podczas gdy częstość występowania VTE u chorych z grasiczakiem jest prawdopodobnie mała. W piśmiennictwie można znaleźć nieliczne opisy przypadków VTE towarzyszącej temu guzowi [4] lub rejestrowanej w okresie pooperacyjnym [5–7].

Grasiczak, będący typowym nowotworem śródpiersia przedniego, wywodzi się z komórek nabłonkowych grasicy, a w jego utkaniu obecne są prawidłowe limfocyty. Cechuje się zwykle powolnym wzrostem i jeśli nie powoduje objawów uciskowych ze strony sąsiadujących struktur, bywa rozpoznany przypadkowo, w rutynowym badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Choć zalicza się go wg aktualnej

klasyfikacji WHO do nowotworów złośliwych, to rokowanie, które zależy od inwazyjności grasiczaka (związanej z budową histologiczną) oraz od stopnia jego zaawansowania, jest dobre, jeśli nie stwierdza się atypii komórkowej ani naciekania torebki i okolicznych narządów [8].

Pęcherzyca należy do narządowo swoistych schorzeń autoimmunizacyjnych, a jako zespół paranowotworowy (ang. *paraneoplastic syndrome*, PNS) może towarzyszyć nowotworom układu odpornościowego – grasiczakowi, niektórym chłoniakom czy guzowi Castlemana, czasami wyprzedzając (tak jak inne PNS) ich rozpoznanie [9, 10]. W przeciwieństwie do miastenii, jest rzadko obserwowanym PNS grasiczaka (30–50 vs 1% przypadków), podobnie jak np. toczeń układowy. Dane kliniczne i laboratoryjne wskazują, że pęcherzyca może sprzyjać występowaniu VTE [11, 12].

Celem niniejszego doniesienia jest zwrócenie uwagi na możliwe związki między grasiczakiem, pęcherzycą i VTE

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, tel.: + 48 61 858 56 00, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 24.12.2008. Zaakceptowana do druku: 21.01.2009.

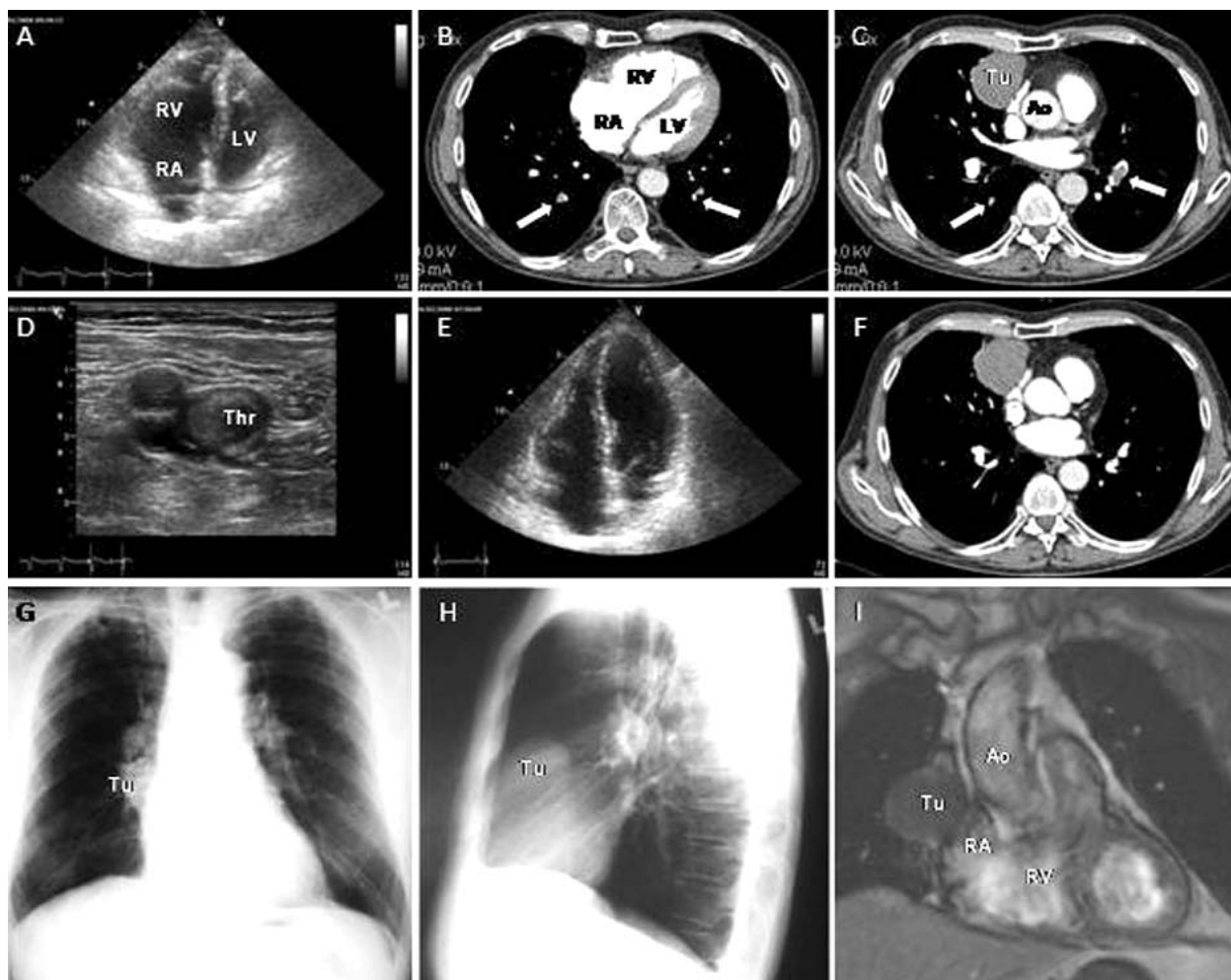
oraz na znaczenie echokardiografii w przedoperacyjnej ocenie guza śródpiersia przedniego.

Opis przypadku

Mężczyzna 69-letni został przyjęty na oddział z typowymi objawami zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE). Na podstawie obrazu klinicznego oraz oceny echokardiograficznej (Rycina 1. A) i tomograficznej (Rycina 1. B, C) rozpoznano PE o pośrednim ryzyku wczesnego zgonu (wg uprzednio stosowanego nazewnictwa – submasywną PE). W badaniu ultrasonograficznym żył kończyn dolnych stwierdzono proksymalną zakrzepicę żylną kończyny dolnej prawej (Rycina 1. D). W trakcie leczenia heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) obserwowano szybką

poprawę stanu klinicznego oraz parametrów echokardiograficznych (Rycina 1. E).

W badaniu tomograficznym wykazano także obecność owalnego guza śródpiersia przedniego o średnicy ok. 45 mm (Rycina 1. C), który był dobrze widoczny w RTG klatki piersiowej (Rycina 1. G, H). Obrazowanie guza uzupełniono o badanie metodą rezonansu magnetycznego (Rycina 1. I) oraz przezklatkowe i przezprzetykowe badanie echokardiograficzne (Rycina 2. A–C). W wywiadach chory podawał, że guz wykryto przypadkowo 3 lata wcześniej, w rutynowo wykonanym RTG klatki piersiowej, a jego średnica wynosiła wtedy ok. 35 mm. Zalecono wówczas bronchoskopię (badanie bez zmian) i po jej wykonaniu zaprzestano dalszej diagnostyki. Według relacji chorego podejrzewano grzybicę jako powikłanie leczenia steroidami, które stosował od 2000 r.



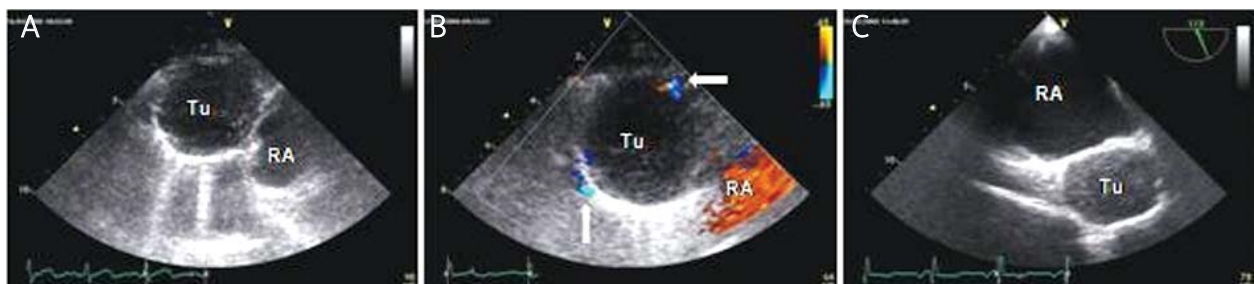
Rycina 1. Cechy przeciążenia prawej komory serca w badaniu echokardiograficznym (A) i tomografii komputerowej (B) w chwili przyjęcia do szpitala; materiał zatorowy w gałęziach tętnicy płucnej (B, C); proksymalna zakrzepica żyły udowej wspólnej prawej (D). Ustąpienie przeciążenia prawej komory (E) oraz materiału zatorowego w gałęziach tętnicy płucnej (F) w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego. Guz śródpiersia przedniego w badaniu metodą tomografii komputerowej (C, F) – między aortą wstępującą a guzem widoczny fragment prawego przedsionka, poniżej żyła główna górna; RTG klatki piersiowej (G, H), badanie metodą rezonansu magnetycznego (I)

RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek, LV – lewa komora Ao – aorta, Tu – guz śródpiersia przedniego, Thr – skrzeplina w żyłe udowej

w związku z rozpoznaniem pęcherzycy zwykłej. Pęcherzycą przebiegała początkowo łagodnie, później z okresami zaostrzeń (także ze zmianami w obrębie śluzówki jamy ustnej), a jej rozpoznanie potwierdzono na podstawie badania histopatologicznego wycinka skóry, immunofluorescencji pośredniej i bezpośredniej oraz oznaczeń patogennych przeciwciał w surowicy. Najcięższe zaostrzenie pęcherzycy, wymagające m.in. stosowania dożylnych pulsów z metyloprednizolonu, obserwowano kilka miesięcy przed epizodem PE. Chory zauważył wtedy nieduży obrzęk prawej kończyny dolnej, jednak badań w kierunku zakrzepicy żylniej nie przeprowadzono. Bezpośrednio przed PE stan dermatologiczny był stabilny (chory pobierał wówczas metyloprednizolon *p.o.* w dobowej dawce 16 mg), a wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP) mieściły się w normie.

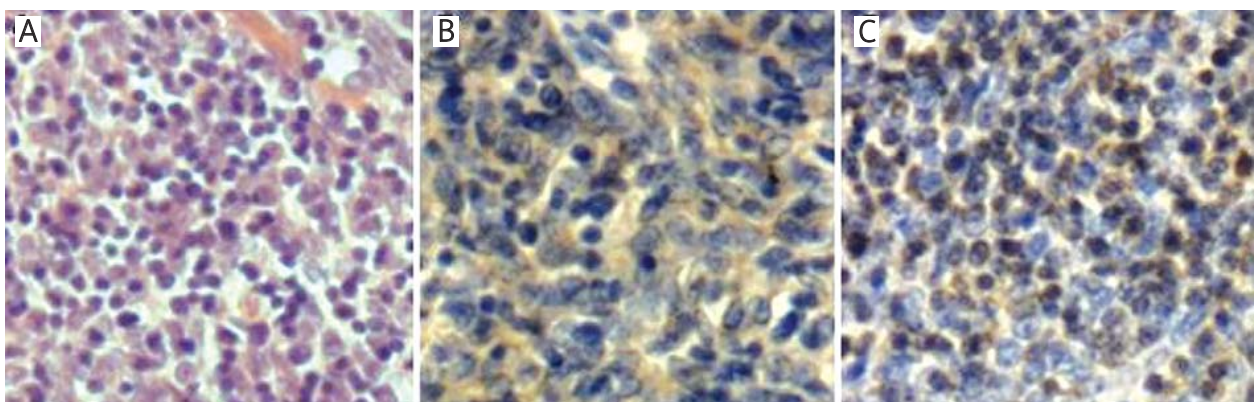
Po konsultacji torakochirurgicznej zaplanowano operacyjne usunięcie guza po 3 miesiącach od epizodu PE. W okresie tym kontynuowano stosowanie LMWH, w badaniu ultrasonograficznym obserwowano całkowite wyleczenie zakrzepicy żylniej kończyny dolnej, a w kontrolnej tomografii komputerowej ustąpienie materiału zatorowego w tętnicznym łóżysku płucnym (Rycina 1. F). Przebieg resekcji guza, wykonanej z dostępu przez torakotomię pra-

wostronną, był niepowikłany. W trakcie zabiegu potwierdzono (co sugerowały wcześniej badania obrazowe, w tym echokardiografia), że guz był dobrze ograniczony, jednolitej budowy i nie naciekał torebki ani sąsiednich narządów. Na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego rozpoznano grasiczaka typu AB, tj. mieszanego – składającego się z ognisk grasiczaka rdzenia-stego (bez cech atypii) i ognisk bogatych w prawidłowe limfocyty (Rycina 3. A–C). W związku z korzystną oceną makro- i mikroskopową guza chory nie wymagał chemioterapii ani radioterapii. Bezpośrednio po zabiegu objawy pęcherzycy uległy krótkotrwałemu nasileniu, natomiast po kilku tygodniach obserwowano ich remisję, wyrażającą się stopniowym zmniejszaniem zapotrzebowania na steroidy. Leczenie przeciwzakrzepowe LMWH zakończono po 6 miesiącach od operacji. Innych niż nowotwór i towarzysząca mu pęcherzycą czynników ryzyka VTE nie stwierdzano. Badania w kierunku obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgG i IgM oraz przeciwciała przeciw beta-2 glikoproteinie I) były ujemne, wykonano je jednak dopiero w 4. miesiącu po operacji. Po 18-miesięcznej obserwacji stan kliniczny chorego jest bardzo dobry.



Rycina 2. Badanie echokardiograficzne: guz śródpiersia przedniego w prawostronnej projekcji przymostkowej w pozycji siedzącej (A), unaczynienie guza w badaniu doplerowskim znakowanym kolorem (B), guz widoczny badaniu przezprzetykowym (C)

RA – prawy przedsionek, Tu – guz śródpiersia przedniego



Rycina 3. Badanie mikroskopowe operowanego guza: barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie 200 razy (A); barwienie immunohistochemiczne cytokeratyn – uwidoczniono komórki nabłonkowe bez cech atypii, powiększenie 400 razy (B); barwienie immunohistochemiczne markera CD3 – uwidoczniono prawidłowe limfocyty T, powiększenie 400 razy (C)

Omówienie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje u ok. 11% chorych z nowotworem złośliwym. Związek między chorobą nowotworową a VTE jest wieloczynnikowy. Tkanka nowotworowa może wytwarzać substancje o aktywności prozakrzepowej (czynnik tkankowy, prokoagulant rakowy), białka układu fibrynolitycznego (w tym inhibitory fibrynolizy PAI-1 i PAI-2) oraz prozapalne cytokiny (m.in. TNF- α , IL-1 β). Oddziałując na komórki śródbłonna naczyniowego oraz monocyty i płytki krwi, prowadzą one do wzrostu miejscowej ekspresji czynnika tkankowego, PAI-1 i cząsteczek adhezyjnych oraz do zmniejszenia ekspresji trombomoduliny [3]. Ekspansja nowotworu, ucisk naczyń i zaburzenia przepływu żylnego sprzyjają zakrzepicy w sąsiedztwie guza. Czynnikiem zwiększającym ryzyko VTE u chorych z nowotworem są zabieg chirurgiczny (stąd konieczność stosownego postępowania przeciwzakrzepowego przez 3–6 miesięcy po operacji) i chemioterapia [1, 2]. Największe ryzyko zakrzepowo-zatorowe towarzyszy szybko zwiększającym swą masę nowotworem o dużej złośliwości.

W prezentowanym przypadku badania immunohistochemiczne potwierdziły nieinwazyjną postać wolno rosnącego grasiczaka. W piśmiennictwie nie ma danych, jak zachowuje się w tego typu grasiczakach aktywność czynnika tkankowego – najważniejszego ogniwa nowotworowej trombofilii. W etiopatogenezie guza podkreśla się znacznie zakłóconej syntezy cytokin. Zmiany w krążących podtypach limfocytów T oraz ekspozycja epitopów w komórkach grasiczaka stymulują też powstawanie autooprzeciwiąt odpowiedzialnych za wystąpienie objawów paranowotworowych [13]. Zjawiska autoimmunizacyjne mogą towarzyszyć grasiczakom o różnym stopniu inwazyjności.

Chociaż w klasyfikacji pęcherzycy podkreśla się odmienność jej paranowotworowej formy, z analizy piśmiennictwa wynika, że w chorobie nowotworowej może ona przybierać dowolną postać [10]. Ponieważ pęcherzyca jest rzadko rozpoznawanym PNS grasiczaka [9], obserwacje dotyczące występowania VTE obejmują głównie chorych z pęcherzycą pierwotną [14]. Pęcherzyca zwykła jest najcięższą postacią kliniczną pęcherzycy, bowiem autooprzeciwiata są skierowane przeciw desmogleinie III wykazującej największą ekspresję w dolnych warstwach skóry i błony śluzowej jamy ustnej, co skutkuje powstawaniem rozległych pęcherzy. Proces zapalny oraz unieruchomienie chorego z powodu ciężkiego stanu ogólnego sprzyjają VTE. Najczęściej jednak powikłania zakrzepowo-zatorowe rejestrowano u pacjentów leczonych w okresie zaostrzenia pęcherzycy dużymi dawkami steroidów [11, 15, 16] lub immunoglobulinami [17]. Związek między takim leczeniem a VTE sugeruje się także w innych schorzeniach autoimmunizacyjnych, np. w zapalnych chorobach jelita grubego. W ostatnich latach zwraca się uwagę na zależność między częstym występowaniem VTE we wszystkich autoimmunizacyjnych chorobach pęcherzowych a rozpowszechnieniem przeciwiąt antyfosfolipido-

wych w tej grupie chorych [12, 18]. W jednym z doniesień VTE obserwowano u 70% chorych, u których stwierdzono obecność tych przeciwiąt [12]. Przeciwiata antykardiolipinowe, obok przeciwiąt skierowanych przeciw receptorom cholinergicznym mięśni prążkowanych, obecne są nierzadko w miastenii [19]. W prezentowanym przypadku badania w kierunku przeciwiąt antyfosfolipidowych wypadły ujemnie, wykonaliśmy je jednak dopiero po 4 miesiącach od zabiegu resekcji guza. Można przypuszczać, że włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej bezpośrednio po wykryciu guza i wczesne skierowanie do torakochirurga (poprzedzone pełną diagnostyką obrazową) uchroniłyby chorego przed VTE. Z kolei operacyjne usunięcie nowotworu oraz pooperacyjna remisja pęcherzycy, którą obserwowaliśmy podobnie jak inni autorzy [10, 20], oznaczają w perspektywie istotne zmniejszenie żylnego zagrożenia zakrzepowo-zatorowego.

Źródłem materiału zatorowego w prezentowanym przez nas przypadku była zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej. Istnieje możliwość szerzenia się grasiczaka (niezależnie od stopnia jego inwazyjności) śródnaczyniowo – poprzez wrastanie komórek guza do naczyń żylnych [21, 22]. Drogą zatorowania (także nieskrzeplinowego) może być wówczas żyła główna górna, analogicznie jak w niektórych nowotworach jamy brzusznej żyła główna dolna.

Najważniejszymi badaniami obrazowymi w przedoperacyjnej diagnostyce guza śródpiersia przedniego są wielorzędowa tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny [23]. Zwraca się uwagę na przydatność badania echokardiograficznego (zarówno przezklatkowego, jak i przezprzełykowego) w ocenie guza (torebki, unaczynienia, regularności kształtu i budowy) oraz jego stosunków anatomicznych ze strukturami serca i dużymi naczyniami (ucisk, naciekanie, wrastanie do żyły głównej górnej) [24, 25]. Inwazyjny proces może być przyczyną płynu w osierdziu (z tamponadą serca włącznie) i w opłucnej [26]. Sporadycznie tamponada serca zdarza się w nieinwazyjnym grasiczaku [27]. W prezentowanym przez nas przypadku stwierdziliśmy dobrą korelację badania echokardiograficznego z ww. podstawowymi metodami obrazowymi: wyraźne odgraniczenie guza, jednolitą budowę oraz brak naciekania okolicznych struktur. Należy podkreślić, że przypadkowe wykrycie guza śródpiersia przedniego podczas echokardiografii przezklatkowej nie jest typową sytuacją [28], bowiem optymalne jego uwidocznienie wymaga zwykle zastosowania dodatkowych, niestandardowych projekcji. Echokardiografia może być wykorzystana do monitorowania biopsji guza i przebiegu leczenia operacyjnego. Na zakończenie omówienia kardiologicznych aspektów grasiczaka warto dodać, że opisano przypadki manifestujące się jako ostry ból w klatce piersiowej wynikający z powikłań zawałowych lub krwotocznych w obrębie guza [29].

Wnioski

Prezentowany przypadek grasiczaka pokazuje złożony patomechanizm żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych,

które mogły się wiązać zarówno z chorobą nowotworową, jak i z paranowotworowym zespołem autoimmunizacyjnym. Współistnienie pęcherzycy z nowotworem, nawet z nieinwazyjnym grasiczakiem, wyznacza duże ryzyko VTE i wymaga, poza przeprowadzeniem badań diagnostycznych, włączenia stosownego postępowania przeciwzakrzepowego i kontynuowania go przez 3–6 miesięcy po resekcji guza. Zespoły paranowotworowe grasiczaka wykazują remisję po usunięciu guza. Badanie echokardiograficzne jest przydatne w przedoperacyjnej ocenie guza śródpiersia przedniego oraz jego związku z sercem i dużymi naczyniami.

Piśmiennictwo

- Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-351.
- Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R, et al. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2005. *Med Prakt* 2005; 5 (Supl.).
- Lugassy G, Falanga A, Kakkar AK, Rickles FR (ed.). Thrombosis and cancer. *Taylor & Francis Group*, London and New York 2004.
- Barrat S, Puthuchery ZA, Plummeridge M. Complete regression of a thymoma to glucocorticoids, commenced for palliation of symptoms. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1142-3.
- Wuketich S, Zwintz E. Familial thymoma. *Wien Klin Wochenschr* 1983; 95: 424-8.
- Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 504-9.
- Bassi N, Callegari P, Perini M, et al. Thymoma: anatomo-clinical and therapeutic aspects. *Minerva Chir* 1991; 46: 355-61.
- Ramlau R, Bryl M, Dyszkiewicz W. Postępowanie w zaawansowanych inwazyjnych grasiczakach – przegląd piśmiennictwa. *Współcz Onkol* 2004; 8: 148-52.
- Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 605-11.
- Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007; 34: 503-11.
- Savin JA. The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 1979; 101: 521-34.
- Echigo T, Hasegawa M, Inaoki M. Antiphospholipid antibodies in patients with autoimmune blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 397-400.
- Willcox N, Leite MI, Kadota Y, et al. Autoimmunizing mechanisms in thymoma and thymus. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 163-73.
- Arnaout MS, Dimasi A, Harb R, et al. Unusual thrombotic cardiac complications of pemphigus vulgaris: a new link? *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 237-40.
- Sakallioğlu EE, Acikgoz G, Keles G, et al. Pemphigus vulgaris and complications of systemic corticosteroid therapy: a case report. *J Oral Sci* 2003; 45: 165-9.
- Balčiūnienė I, Lauraitis J, Marčiukaitienė I, et al. Cardiological consequences of pemphigus vulgaris treatment. *Semin Cardiol* 2005; 11: 124-8.
- Sheehan DJ, Lesher JL. Deep venous thrombosis after high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of pemphigus vulgaris. *Cutis* 2004; 73: 403-6.
- Takashi A, Yoshiharu T, Yutaka H, et al. Three cases of venous thromboembolism occurring in patients with autoimmune blistering disease. *Nishinon J Dermatol* 2005; 67: 458-63.
- Sanmarco M, Bernard D. Studies of IgG – class anticardiolipin antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 1994; 18: 57-63.
- Barbetakis N, Samanidis G, Paulorias D, et al. Paraneoplastic pemphigus regression after thymoma resection. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 83-6.
- Minato N, Rikitake K, Ohnishi H, et al. Invasive thymoma with intracaval growth extending and directly invading the right atrium. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 915-7.
- Nomori H, Horio H, Morinaga S, et al. Minimally invasive thymoma with extensive intravascular growth. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 630-2.
- Sadohara J, Fujimoto K, Müller NL, et al. Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas. *Eur J Radiol* 2006; 60: 70-9.
- Sakai F, Sone S, Kawai T, et al. Ultrasonography of thymoma with pathologic correlations. *Acta Radiol* 1994; 35: 25-9.
- Ongelia C, Di Fabio D, Bonora-Ottoni D, et al. Is transesophageal echocardiography useful in planning surgery of mediastinal thymomas? Transesophageal investigation of a mediastinal thymoma. *Int J Cardiol* 2007; 121: 312-4.
- Woldow A, Kotler M, Goldstein S, et al. Thymoma with pericardial tamponade. *Clin Cardiol* 1995; 18: 484-5.
- Lanna TV, Sadaniantz A. Benign thymoma presenting as symptomatic pericardial tamponade. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 679-81.
- Bico P, Branco L, Rasteiro R, et al. Anterior mediastinal mass detected by transthoracic echocardiogram. *Rev Port Cardiol* 1999; 18: 635-6.
- Wright CD, Wain JC. Acute presentation of thymoma with infarction or hemorrhage. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1901-4.