

Gruczołowy rak oskrzelikowy naśladujący ostrą zatorowość płucną

Bronchial adenocarcinoma mimicking acute pulmonary embolism – a case report

Katarzyna Bugajna¹, Jerzy Lewczuk¹, Piotr Piszko¹, Lucyna Lenartowska¹, Małgorzata Nowak¹, Bartosz Ludwik¹, Piotr Prajs², Krzysztof Wrabec¹

¹Oddział Kardiologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Wrocław

²NZOZ HIST-MED, Wrocław

Abstract

A case of a 31-year-old male with medical history, clinical symptoms and additional diagnostic tests strongly suggesting diagnosis of acute pulmonary embolism is presented. However, pulmonary emboli were not seen during pulmonary angiography. At autopsy bronchial carcinoma was found and this definitive diagnosis was confirmed by the results of histopathological study.

Key words: acute pulmonary embolism, bronchial carcinoma

Kardiologia Polska 2005; 63: 652-655

Prezentujemy opis przypadku 31-letniego mężczyzny z gwałtownie rozwijającym się rakiem oskrzela, u którego objawy i wyniki dodatkowych badań mogły uzasadniać zarówno skierowanie przez konsultującego go ambulatoryjnie kardiologa na oddział z podejrzeniem ostrej zatorowości płucnej, jak i niemożność jej wykluczenia na wstępnym etapie diagnostyki szpitalnej.

Wstęp

Rozpoznanie ostrej zatorowości płucnej (OZP) stanowi nadal duże wyzwanie kliniczne, co w znacznej mierze wynika z nieswoistej symptomatologii tego schorzenia. Do najczęściej występujących objawów podmiotowych i przedmiotowych należą duszność, bóle w klatce piersiowej, tachykardia i tachypnoe, znacznie zaś rzadziej omdlenie, gorączka i krwioplucie. Choć współistnienie trzech pierwszych objawów stwierdzono w badaniach Stein i wsp. aż u 97% chorych z OZP i bez współistniejącej choroby serca i płuc [2], to jednak objawy te pojedynczo lub w kombinacji mogą występo-

wać w licznych schorzeniach sercowo-płucnych, w tym tak poważnych jak zawał serca, tamponada worka osierdziowego, lewokomorowa niewydolność serca, rozwarstwienie aorty, zapalenie płuc czy zapalenie oskrzeli lub astma oskrzelowa. Toteż przyżyciowe rozpoznanie OZP jest ciągle dalekie od zadowalającego, sięga 30% [3], a o powodzeniu rozpoznania decyduje przede wszystkim świadomość dość częstego występowania tego schorzenia i ukrywania się go pod maską innych chorób.

Przyjęcie takiej strategii postępowania diagnostycznego może z kolei prowadzić do klinicznej nadrozpoznowalności OZP. Wyniki niektórych badań wskazują, że wstępne kliniczne rozpoznanie OZP może nawet w 75% nie znajdować potwierdzenia w obiektywnych testach [4]. Przedstawiony poniżej przypadek ilustruje problem fałszywego rozpoznania OZP i konieczność uwzględniania w diagnostyce różnicowej OZP nie tylko wyżej wymienionych, stosunkowo często występujących schorzeń, ale i rzadko spotykanej gwałtownie przebiegającej postaci raka oskrzela.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Bugajna, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław, tel./faks: +48 71 325 39 44.

Praca wpłynęła: 17 January 2005. Zaakceptowana do druku: 20 March 2005.

Opis przypadku

Mężczyzna 31-letni, inżynier budowlany, do tej pory zdrowy, sprawny fizycznie, jeszcze przed 2 mies. uprawiający nurkowanie, trafił na nasz oddział 22 stycznia 2004 r. z podejrzeniem OZP. Z wywiadu zebranego od pacjenta i rodziny wynikało, że od około miesiąca obserwowano u niego szybkie pogorszenie, do tej pory doskonałej, wydolności fizycznej i pojawienie się duszności wysiłkowej, a ponadto krwioplucia, kaszlu i stanów podgorączkowych, które wiązano z infekcją dróg oddechowych. Chory został unieruchomiony przez 3–4 dni i przebył leczenie antybiotykami (Dalacin, Fromilid, Ketokonazol). Wynik wykonanego w tym czasie zdjęcia RTG klatki piersiowej był prawidłowy.

Podejrzanie OZP wysunięte zostało ambulatoryjnie przez kardiologa na podstawie powyższego wywiadu i braku poprawy po leczeniu antybiotykami, a także na podstawie wykazania nadciśnienia płucnego w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym.

Przy przyjęciu na oddział w badaniu przedmiotowym stwierdzono miarową akcję serca o częstości 90/min, słyszalny był klik śródskurczowy. Nad płucami osłuchowo stwierdzano prawidłowy szmer pęcherzykowy, bez obecności szmerów patologicznych. Brzuch był miękki, niebolesny, bez objawów otrzewnowych i oporów patologicznych. Kończyny dolne – bez żyłaków oraz cech świeżej zakrzepicy lub zespotu pozakrzepowego. Elektrokardiogram wykazywał rytm zatokowy miarowy i niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczną niedokrwistość: RBC 4,06 M/ μ l (N=4,50–5,80), leukocytozę 13,24 K/ μ l (N=4,0–10,0). W badaniu biochemicznym z odchyłami od normy zwracały uwagę umiarkowanie podwyższona aktywność SGPT 55,0 U/l (N=0,0–40,0), stężenie troponiny I 0,27 ng/ml (N <0,01 ng/ml), podwyższony poziom D-dimerów 3291,9 ng/ml (N <500), INR – 1,4, CRP 60,7 mg/l (N <5,0). W gazometrii stwierdzono głęboką hipoksemię (PaO₂ 42,0 mmHg, SO₂ 80,0%) i hipokapnię (PaCO₂ 31,7 mmHg). Zdjęcie RTG klatki piersiowej uwidocznilo liczne rozsiane zagęszczenia plamiste i siateczkowe w obu polach płucnych, które wg opisującego radiologa najbardziej mogły odpowiadać zmianom zapalnym, oraz powiększoną w stosunku do badania poprzedniego sylwetkę serca.

W powtórzonym na oddziale badaniu echokardiograficznym uwidoczniono charakterystyczną dla istotnego nadciśnienia płucnego asyngię przegrody międzykomorowej oraz stwierdzono inne cechy przeciążenia prawej komory: poszerzoną 31 mm, hipokinetyczną prawą komorę; czas akceleracji w tętnicy płucnej 55–60 ms, w niektórych ewolucjach obecne było zazębienie śródskurczowe; obecna była fala zwrotna przez zastawkę trójdzielną 1/2 + z maksymalnym gradientem około 36 mmHg; wyliczone

ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (ze wzoru Bernoulliego) wynosiło 41–46 mmHg. W wykonanym jednocześnie badaniu przezprętkowym uwidoczniono pień płucny oraz prawą gałąź tętnicy płucnej bez obecności materiału zakrzepowego. Przegroda międzykomorowa w części środkowej była ścieńczona, ale szczelna – w badaniu kontrastowym nie stwierdzono przechodzenia kontrastu do lewych jam serca. Uszko lewego przedsionka było również wolne od materiału zatorowego.

Powyższe badania wskazywały na możliwość istnienia OZP lub/i odpornej na antybiotykoterapię infekcji płucnej. Ponieważ stan pacjenta pogorszył się, nie zdecydowano się na wykonanie mogącej rozstrzygnąć o rozpoznaniu, ale inwazyjnej angiografii płucnej i kierując się stanem klinicznym, przekazano chorego na Oddział Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego (OINK), gdzie kontynuując antybiotykoterapię, rozpoczęto antykoagulację, podając heparynę UFH w infuzji dożylniej (wlew ciągły 4000 j., pompa 1000 j./h, potem dawkowanie wg APTT). W 1. dobie pobytu na OINK obserwowano ustąpienie duszności, jednak w kolejnych dniach pomimo intensywnego leczenia heparyną w pompie i antybiotykami obserwowano u pacjenta dalsze pogorszenie – nawrót nasilonej duszności, a ponadto męczący kaszel z krwiopluciem.

W wykonanych po 5 dniach kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano narastanie leukocytozy do 34,6 K/ μ l, niedokrwistości – RBC 3,25 M/ μ l i Hb 10,2 g/dl, spadek liczby PLT do 143 K/ μ l. W badaniu chemicznym stwierdzono poziom D-dimerów 2461,3 ng/ml, wzrost poziomu bilirubiny 1,84 mg/dl (N=0,30–1,00) i aktywności SGOT 64,2 U/l. W celu wykluczenia choroby układowej i zakażenia wirusem HIV wykonano dostępne badania: test anty HIV 1,2+ HIV Ag, test lateksowy i przeciwciała p/jądrowe ANA, które wypadły ujemnie.

Ostatecznie zdecydowano jednak o wykonaniu selektywnej angiografii płucnej i badania hemodynamicznego krążenia płucnego cewnikiem pływającym Swana-Ganza. W badaniu tym nie wykazano zmian zatorowych w naczyniach płucnych, natomiast utrudnienie przepływu w naczyniach płatowych i segmentarnych, zwłaszcza w prawym płucu, które najbardziej mogły odpowiadać rozlanemu uciskowi z zewnątrz. W badaniu hemodynamicznym wykazano wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnie ciśnienie 55 mmHg przy prawidłowym ciśnieniu zaklinowania 9 mmHg i prawidłowej pojemności minutowej serca 5,5 l/min. Stan kliniczny pacjenta pomimo leczenia szybko się pogarszał, nasilała się duszność, wystąpiła tachypnoe i tachykardia do 150/min, w EKG obserwowano progresję bloku prawej odnogi do całkowitego, rozwinęły się objawy wstrząsu. Chorego podłączono do respiratora, podawano dożylnie katecholaminy, dwukrotnie doszło do za-

trzymania krążenia w mechanizmie asystolii i ostatecznie do zgonu w 12 godz. po przekazaniu na OIOM.

Badanie sekcyjne wykazało raka oskrzeli z masywnymi przerzutami wielonarządowymi (wątroba, nadnercza, płuca) i węzłów chłonnych. W płacie dolnym lewego płuca zmiany guzowate miały wymiar 5 x 4 x 3 cm, w prawym płuca – średnicę ok. 3 cm z rozchodzącymi się wzdłuż oskrzeli naciekami. Badanie histopatologiczne potwierdziło makroskopowe rozpoznanie sekcyjne: *carcinoma muciparum propabiliter bronchiolare et emboliae multiplical in lumine vasorum*.

Omówienie

Przedstawiony powyżej przypadek szczególnie gwałtownie przebiegającej postaci gruczolowego raka oskrzeli mógł nasunąć podejrzenie OZP już na przedszpitalnym etapie diagnostyki, zwłaszcza po nieskutecznej antybiotykoterapii z powodu rozpoznawanej wcześniej infekcji dróg oddechowych. Nasiloną duszność, ból w klatce piersiowej, męczliwość, krwiotłucie, a nawet gorączka należą do objawów OZP. Podejrzenie OZP wzmacniał wynik zdjęcia RTG klatki piersiowej niewykazujący zmian w podścielisku płucnym oraz elektrokardiogram, w którym stwierdzono częściowy blok prawej odnogi pęczka Hisa.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej znajduje swoje miejsce w strategii rozpoznawczej OZP. Chociaż jeszcze zdarza się, że radiolodzy rozpoznają OZP na podstawie rentgenogramu, w rzeczywistości największe znaczenie ma jednak prawidłowy wynik zdjęcia RTG klatki piersiowej, który podtrzymuje jej podejrzenie, nie wykazując schorzenia alternatywnego. Uznane za charakterystyczne dla OZP objawy radiologiczne: odcinkowa niedodma i zmniejszenie przepływu przez płuca występują rzadko. W wielośrodkowym badaniu obejmującym 2454 chorych z OZP najczęstszymi objawami radiologicznymi były tak nieswoiste objawy, jak powiększenie sylwetki serca (27%), wysięk opłucnowy (18%) i uniesiona przepona 20% [6].

Również elektrokardiografia odgrywa pomocniczą rolę w strategii diagnostycznej OZP. Stwierdzony w elektrokardiogramie chorego częściowy blok prawej odnogi pęczka Hisa należy do najczęściej spotykanych elektrokardiograficznych cech przeciążenia prawej komory, jednak u około 25% chorych, nawet z masywną OZP, elektrokardiogram jest prawidłowy [7].

Oceniając retrospektywnie poszczególne składowe wstępne etapy diagnostyki, można mieć jednak wątpliwości, czy pomimo ambulatoryjnego podejrzenia OZP nie można było jej wykluczyć już na etapie wstępnej diagnostyki szpitalnej. Wczesnemu wykluczeniu podejrzenia OZP służy ustalenie klinicznego prawdopodobieństwa OZP i oznaczenie poziomu D-dimerów.

Obecnie najbardziej rozpowszechniona jest punktowa ocena podana przez Wells i wsp. [8], obejmująca kliniczne objawy DVT (3 punkty), tętno powyżej 100/min (1,5 punktu), przynajmniej 3-dniowe unieruchomienie lub zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni (1,5 punktu), przebyty incydent ZP (1 punkt), krwiotłucie (1 punkt), schorzenie nowotworowe (1 punkt) i prawdopodobieństwo ZP przynajmniej tak samo możliwe, jak choroby alternatywnej (3 punkty). Powyższa ocena w ogólnej populacji pacjentów z podejrzeniem ZP pozwala ją wykluczyć, jeśli liczba punktów wynosi ≤ 4 , a poziom D-dimerów jest prawidłowy.

Kierując się powyższą oceną u chorego, nie można było wykluczyć OZP zarówno z powodu osiągniętego wyniku – 5,5 punktu (unieruchomienie, krwiotłucie, możliwość alternatywnego schorzenia), jak i znacznie podwyższonego poziomu D-dimerów. Wyniki tych oznaczeń poddają w wątpliwość użyteczność stosowania tej klinicznej oceny prawdopodobieństwa OZP u chorych ze schorzeniami płucnymi i potwierdzają praktycznie znikomą wartość oznaczania poziomu D-dimerów u chorych z podejrzeniem OZP, u których obecne są schorzenia mające tło zapalne i rozrostowe. W schorzeniach tych poziom D-dimerów wzrasta bowiem, istotnie zmniejszając liczbę chorych bez współistniejącej ZP, którzy mają negatywny wynik badania [9].

Należy dodać, że niemożność wykluczenia OZP już na etapie wstępnej diagnostyki szpitalnej korespondowała z wynikiem wykonanej przy przyjęciu gazometrii wykazującej typowe, jak się powszechnie uważa, dla OZP zmiany, to jest współistnienie głębokiej hipoksemii i hipokapni. Taki wynik gazometrii nie odznacza się jednak wysoką swoistością w rozpoznawaniu OZP, gdyż może być wywołany schorzeniami współistniejącymi. W badaniu Miniatego i wsp. u 50% chorych z wykluczoną OZP stwierdzono $\text{PaO}_2 < 66$ mmHg i $\text{PaCO}_2 < 34$ mmHg [10]. Za podtrzymaniem możliwości OZP już na etapie wstępnej diagnostyki szpitalnej przemawiał też wynik echokardiografii wykazującej wyraźne cechy przeciążenia prawej komory w badaniu przezklatkowym, chociaż nie wykazano zmian zatorowych w dostępnym badaniu odcinkach tętnicy płucnej w czasie oceny przezprzetykowej.

Tak więc badania wykonane ambulatoryjnie, w Izbie Przyjęć i pierwszych dniach pobytu w szpitalu nie tylko nie wykluczały OZP, lecz czyniły ją dość prawdopodobną. Chociaż stan hemodynamiczny pacjenta był stabilny, to podejrzewając OZP, ale i nie wykluczając opornego na antybiotykoterapię zapalenia płuc uwidocznionego na kontrolnym, wykonanym przy przyjęciu zdjęciu RTG klatki piersiowej, pacjenta przeniesiono na OINK i kontynuując antybiotykoterapię, rozpoczęto leczenie przeciwzakrzepowe heparyną UFH pod

kontrolą APTT. W tym czasie wykluczono HIV i podstawowe schorzenia układowe, a wyniki kolejnych badań laboratoryjnych przedstawionych w opisie przypadku, sugerujące charakter schorzenia, oraz brak poprawy po leczeniu antykoagulacyjnym i antybiotykami zdecydowały o wykonaniu wykluczającej angiografii płucnej, która też nie wykazała zmian zatorowych. Sugerowana już przez obraz angiograficzny możliwość zwężenia obwodowych naczyń płucnych przez zmiany w podścielisku płucnym znalazła odbicie w badaniu sekcyjnym, na podstawie którego rozpoznano raka oskrzelikowego w fazie wielonarządowych przerzutów.

Rozpoznanie postawione dopiero sekcyjnie wyjaśniło dramatyczny przebieg nierozpoznanego zażyciowo schorzenia, jego naśladującą OZP symptomatologię i wyniki badań dodatkowych, w tym obraz angiograficzny. Wydaje się również, że szybki postęp wielogniskowego, naciekającego miąższ płucny procesu nowotworowego odpowiada przy braku współistniejącej OZP i aktywności presyjnej tego rodzaju nowotworu za stopniowy rozwój nadciśnienia płucnego. Rak oskrzelikowy jest jednym z rodzajów raka gruczołowego, który rozwija się pierwotnie wielogniskowo, histologicznie charakteryzuje się wydzielaniem śluzu przez komórki rakowe. Nie tworząc litych ognisk, szerzy się przez oskrzela, tapetując pęcherzyki płucne. W konsekwencji dochodzi do upośledzenia wymiany gazowej, rozwijania się niewydolności oddechowej oraz wytwarzania nadmiernych ilości płwociny. Klinicznie rozwój tego guza określany jest jako rakowe zapalenie płuc [13].

Nie należy jednak zapominać, że w literaturze krajowej i zagranicznej wielokrotnie opisano przypadki zatorowości płucnej pierwotnie rozpoznanej jako nowotwór płuc [12, 14]. Wiadomo, że nowotwory złośliwe stanowią drugą pod względem częstości nabytą przyczynę zwiększonej krzepliwości krwi, co tyczy się zwłaszcza guzów mózgu, chorób mieloproliferacyjnych i raków gruczołowych, wydzielających śluz, do których należy także opisany powyżej [11]. W badaniu angiograficznym chorego nie stwierdziliśmy jednak zmian zatorowych w naczyniach płucnych. Jak wiadomo, nie wyklucza to możliwości zatorowości naczyń subsegmentarnych, których ocena nawet za pomocą tego złotego standardu diagnostycznego może być zawodna [15]. Wyniki badania angiograficznego potwierdziło jednak badanie sekcyjne.

Piśmiennictwo

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
2. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
3. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-24.
4. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, et al. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103: 1553-9.
5. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
6. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000 Jul; 118: 33-8.
7. Manganello D, Palla A, Donnataria V, et al. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995; 107 (1 Suppl.): 25S-32S.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
9. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995; 73: 35-8.
10. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
12. George CJ, Tazelaar HD, Swensen SJ, et al. Clinicoradiological features of pulmonary infarctions mimicking lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 895-8.
13. Graniowski J, Kruś S (eds.). Podstawy patomorfologii dla studentów medycyny. PZWL, Warszawa 1991.
14. Serwecińska T, Grzywanowska-Łaniewska J. Zatorowość płucna jako ostry przypadek internistyczny. *Nagłe Przypadki Internistyczne* 1994; 10: 32-4.
15. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.