

Udar żylny mózgu w przebiegu choroby nowotworowej

Venous stroke in the course of malignancy

Sławomir Michalak^{1, 2}, Wojciech Kozubski³

¹Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Neuroimmunologicznych Polskiej Akademii Nauk

³Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Rozwój choroby nowotworowej wiąże się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, które mogą spowodować udar żylny mózgu. Wiek, otyłość, wywiad obciążony rakiem piersi, rakiem płuca, okrężnicy i jajnika oraz przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe zwiększają ich ryzyko. Patomechanizmy tych powikłań obejmują produkcję przez komórki nowotworowe czynników o działaniu prozakrzepowym, wydzielanie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór oraz aktywację płytek krwi i monocytów. Diagnostyka, oprócz oceny stanu klinicznego i neuroobrazowania, obejmuje rutynowe badania laboratoryjne, takie jak oznaczenie: liczby płytek krwi i leukocytów, stężenia D-dimerów i białka C-reaktywnego. Do wysokospecjalistycznych badań laboratoryjnych, pomocnych w określeniu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych choroby nowotworowej, należą: fragment 1 + 2 protrombiny, czynnik krzepnięcia VIII, rozpuszczalna P-selektyna i czynnik tkankowy.

Udar Mózgu 2010; 12 (1–2): 42–46

Słowa kluczowe: udar żylny mózgu, choroba nowotworowa, zaburzenia układu krzepnięcia

Abstract

Developing malignancy is associated with venous thromboembolism and venous stroke. Age, obesity, history of breast, lung, colorectal and ovarian cancer as well as thromboembolic event increase the risk. Pathomechanisms of such complications include procoagulants secreted by malignant cells, proinflammatory cytokines produced in response to growing tumor, activation of platelets and monocytes. The diagnostics is based on clinical manifestation, neuroimaging and routine laboratory tests: platelets and white blood cells counts, D-dimers and C-reactive protein concentrations. Highly advanced laboratory tests, that enable prognosis of risk can be used as well: prothrombin fragment 1 + 2, clotting factor VIII, soluble P-selectin and tissue factor.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2010; 12 (1–2): 42–46

Key words: venous stroke, malignancy, hemostatic disorders

Wstęp

Związek między chorobą nowotworową i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową wykrył po raz pierwszy Armand Trousseau (1801–1867). Pracując w *Clinique médicale de l'Hôtel Dieu de Paris*, już od 1865 roku obserwował chorych z zakrzepicą żylną i nowotworami. Później, gdy rozpoznał u siebie zakrzepicę żył lewego ramienia, podejrzewał raka żołądka. Podejrzanie okazało się słuszne — Trousseau zmarł z tego powodu po 6 miesiącach [1].

Współcześnie u 10–15% chorych z idiopatyczną chorobą zakrzepowo-zatorową jest rozpoznawany nowotwór [2, 3]. Ryzyko zmian zakrzepowych u osób z chorobą nowotworową wzrasta 2–7-krotnie [4–6]. W badaniach autopsyjnych chorych zmarłych z powodu nowotworu w 15% przypadków wykryto zmiany naczyniopochodne w mózgowiu, przy czym blisko połowa wykazywała przyżyciowo ich objawy kliniczne [7] (tab. I).

Zależności między zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi a chorobą nowotworową należy rozpatrywać jako:

- powikłania rozwijającego się guza;
- następstwa leczenia nowotworów (np. chemioterapii, radioterapii);
- związek zaburzeń krzepnięcia ze skłonnością do przerzutów;
- zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu u osób z zaburzeniami krzepnięcia.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: 61 869 14 43, faks: 61 869 14 44
e-mail: swami622@gmail.com
Praca wpłynęła do Redakcji: 15 września 2010 r.
Zaakceptowano do druku: 10 marca 2011 r.

Tabela I. **Przyczyny zmian naczyniopochodnych w mózgowiu chorych zmarłych z powodu nowotworu**Table I. **The causes of cerebrovascular lesions in patients who died from cancer**

Przyczyna niedokrwienia mózgu <i>Cause of cerebral ischaemia (n = 256)</i>	Odsetek chorych <i>% of patients</i>	Odsetek chorych z przyżyciowo występującymi objawami klinicznymi <i>% of patients with intravital clinical symptoms</i>
Miażdżyca/ <i>Atherosclerosis</i>	28,5	6,6
Wyrzepianie wewnątrznaczyniowe/ <i>Intravascular coagulation</i>	15,2	10,9
Niebakteryjne zapalenie wsierdzia/ <i>Non-bacterial endocarditis (endocarditis marantica)</i>	16,4	12,5
Zator bakteryjny/ <i>Bacterial embolism</i>	12,9	8,6
Zator nowotworowy/ <i>Neoplastic embolism</i>	4,7	1,6
Niedrożność naczynia żylnego/ <i>Venous occlusion</i>	12,9	2,3
Inne/ <i>Other</i>	9,4	3,2
Łącznie/ <i>Total</i>	100	45,7

W niniejszym opracowaniu przedstawiono przede wszystkim powikłania zakrzepowo-zatorowe choroby nowotworowej i jej leczenia.

Podstawy patobiochemiczne zaburzeń krzepnięcia u chorych z nowotworami

Patobiochemia krzepnięcia w przebiegu choroby nowotworowej obejmuje:

- produkcję przez komórki nowotworowe czynników o działaniu prozakrzepowym:
 - czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) — glikoproteiny tworzącej kompleksy z czynnikiem krzepnięcia VII i odpowiedzialnej za aktywację zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia, wykrywaną u chorych z białaczkami promielocytowymi i guzami litymi (nowotwory żołądka i jelita grubego),
 - prokoagulantu nowotworowego (CP, *cancer procoagulant*) — proteiny cysteinowej, która aktywuje czynnik krzepnięcia X bezpośrednio i niezależnie od czynnika VII,
 - czynnika podobnego do czynnika XIII zaangażowanego w tworzenie kowalencyjnych wiązań fibryny,
 - receptora czynnika V związanego z błoną komórek nowotworowych, który ułatwia wiązanie kompleksu protrombinazy,
 - potencjalnie aktywnej podjednostki A czynnika krzepnięcia XIII, wykrywanej nie tylko w komórkach nowotworowych, ale także w megakariocytach, płytkach krwi i makrofagach;
- aktywność fibrynolityczną związaną z nowotworem, która jest następstwem działania:
 - czynnika podobnego do tkankowego aktywatora plazminogenu,
 - aktywatora plazminogenu typu urokinazy,
 - inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*);
- prozapalne cytokiny:
 - czynnik martwicy guza alfa oraz interleukina 1 mogą indukować ekspresję czynnika tkankowego i PAI-1, natomiast hamują ekspresję trombomoduliny w komórkach śródbłonna, co prowadzi do ograniczenia aktywacji układu białka C,
 - komórki nowotworowe wydzielają czynnik przepuszczalności naczyń (VPF, *vascular permeability factor*) i naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), który indukuje geny dla czynnika tkankowego;
- aktywację płytek przez nowotwór poprzez indukcję procesu adhezji i agregacji, w której pośredniczą:
 - produkcja adenosynodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*),
 - aktywacja metabolizmu kwasu arachidonowego,
 - ekspresja płytkowo-śródbłonkowej cząsteczki adhezyjnej (PECAM-1, *platelet endothelial cell adhesion molecule 1*);
- aktywację monocytów przez rozwijającą się chorobę nowotworową, co prowadzi do pobudzenia produkcji czynnika tkankowego przez cytokiny.

Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z nowotworami

Wśród **czynników ryzyka** powikłań zakrzepowo-zatorowych zidentyfikowano:

- wiek — iloraz szans równy 2,6; przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,2–5,7 [8];

- otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 35 kg/m²) — iloraz szans równy 2,1 [9];
- wywiad obciążony rakiem piersi, rakiem płuca, okrężnicy i jajnika [10–13];
- przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które u chorych z nowotworem zwiększają ryzyko kolejnego epizodu [14].

Nowotwory najczęściej związane z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi dotyczą: pęcherza moczowego, mózgu, piersi, szyjki macicy, jelita grubego, endometrium, żołądka i przełyku, pierwotnych nowotworów wątroby, białaczki, płuca, chłoniaka, czerniaka, szpiczaka, jajnika, trzustki, nerek, mięsaka, jąder [15].

Zaburzenia w obrębie naczyń żylnych mózgowia w przebiegu choroby nowotworowej

Niedrożność naczyń żylnych u osób z chorobą nowotworową może być spowodowana przyczynami wymienionymi w tabeli II.

Ucisk zatok żylnych jest spowodowany przez guzy przerzutowe, najczęściej u chorych z rakiem piersi, prostaty i rdzeniakiem zarodkowym. Do ucisku lub zamknięcia zatok żylnych może dojść w różnych okolicach, najczęściej jednak pojawia się ono w obrębie tylnej części zatoki strzałkowej i zatok bocznych [16]. W obrazie klinicznym dominują ból głowy, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, rzadziej — napady padaczkowe i udar żylny. Podstawą rozpoznania są objawy kliniczne i wynik tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować przerzuty i nowotworowy naciek opon mózgowo-rdzeniowych oraz rzekomy guz mózgu (*pseudotumor cerebri*).

Zakrzepica zatok żylnych mózgowia w przebiegu choroby nowotworowej dotyczy 7,4% chorych [17]. Powikłanie to jest najczęściej związane z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, rakiem piersi i rakiem płuc [17]. Zaobserwowano, że ryzyko zakrzepicy zatok żylnych mózgo-

wia u chorych z białaczkami limfatycznymi wzrasta w przypadkach z genotypem TT67 reduktazy metylenetetrahydrofolanu (MTHFR) oraz wariantem G20210A genu protrombiny [18].

Objawy kliniczne zależą od rozległości procesu zakrzepowego i szybkości rozwoju krążenia obocznego. Obejmują one: bóle głowy o nagłym początku, napady padaczkowe, ogniskowe objawy neurologiczne, częściej występujące w kończynach dolnych niż górnych. W ciężkich przypadkach szybko narastają zaburzenia świadomości, od stuporu do śpiączki, oraz objawy wgłobienia migdałków mózdzku do otworu wielkiego. Badanie tomografii jądrowego rezonansu magnetycznego oraz program angiograficzny z fazą żylną są pomocne w rozpoznaniu zakrzepicy zatok żylnych mózgowia.

Zatory nowotworowe jako przyczyna niedrożności naczyń żylnych zdarzają się rzadko. Droga szerzenia się przerzutów do naczyń żylnych mózgowia wiedzie przez splot Batsona (splot żylny kręgowy) lub żyły szyjne. Zjawisko to może dotyczyć chorych z nowotworami głowy, szyi lub piersi.

Układowe zakrzepowe zapalenie żył może wystąpić zarówno u chorych z rozpoznaniem nowotworem pierwotnym, jak i w przypadkach niejawnej klinicznie choroby nowotworowej. Jego patomechanizmy i czynniki ryzyka już omówiono wyżej.

Wśród mechanizmów zajęcia układu żylnego mózgowia można wyodrębnić:

- bezpośredni wpływ guza — przerzuty do opony twardej u chorych z gruczolakorakami lub rdzeniakiem zarodkowym mogą spowodować zakrzepicę zatoki strzałkowej;
- zaburzenia krzepnięcia powodujące zakrzepicę zatok żylnych mózgowia i zawał krwotoczny u chorych z chłoniakami lub rakiem piersi;
- wpływ chemioterapii — zastosowanie L-asparaginazy u chorych z białaczką.

Związek czasowy rozpoznania zakrzepicy zatok żylnych mózgowia z fazą choroby nowotworowej obejmuje:

- etap rozpoznania lub włączania leczenia — zakrzepica może się rozwinąć w wyniku zastosowania L-asparaginazy u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną;
- w fazie progresji choroby — zakrzepica zatok żylnych mózgowia u chorych z chłoniakami powstaje w mechanizmie koagulopatii;
- w fazie rozsiaanej choroby nowotworowej u chorych z rakiem piersi i płuca do zakrzepicy dochodzi w wyniku koagulopatii.

Tabela II. **Przyczyny niedrożności naczyń żylnych u chorych z nowotworami**

Table II. **The causes of venous occlusion in cancer patients**

Ucisk zatok żylnych/ <i>Cerebral venous sinus compression</i>
Zakrzepica zatok żylnych/ <i>Cerebral venous sinus thrombosis</i>
Zatory nowotworowe/ <i>Neoplastic embolism</i>
Układowe zakrzepowe zapalenie żył/ <i>Systemic venous thrombosis</i>

Badania laboratoryjne wskazujące na zmiany zakrzepowe u osób z chorobą nowotworową

Rutynowo wykonywane badania laboratoryjne

- Zwiększenie liczby płytek krwi obserwuje się u chorych z nowotworami; wiąże się ono również z zaburzeniami krzepnięcia. Stwierdzenie liczby płytek przekraczającej wartość $350 \times 10^9/l$ przed rozpoczęciem chemioterapii zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [19].
- Leukocytoza przekraczająca $11 \times 10^9/l$ jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z nowotworami [9].
- Zwiększenie stężenia D-dimerów do wartości $1,44 \mu g/ml$ lub więcej pozwala zidentyfikować chorych z nowotworami, u których występuje skłonność do powikłań zakrzepowo-zatorowych [20].
- Wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) jest związany z nasilonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych [21].

Wysokospecjalistyczne analizy

- Fragment 1+2 protrombiny — jest uwalniany w procesie przekształcania protrombiny w trombinę pod wpływem aktywowanego czynnika X, a zatem odzwierciedla stopień generowania trombiny. Wykazano [20], że podwyższenie stężenia fragmentu 1+2 protrombiny do wartości $358 pmol/l$ lub więcej wiąże się z nasilonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych.
- Czynniki krzepnięcia VIII — wartość przekraczająca 232% wskazuje, jako niezależny czynnik, na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [22].
- P-selektyna — należąca do cząsteczek adhezyjnych występuje w ziarnistościach alfa płytek krwi i w komórkach śródbłonna. Jej przyłączenie do glikoproteinowego ligandu 1 selektyny (PGSL-1, *P-selectin glycoprotein ligand 1*) powoduje uwolnienie czynnika tkankowego z wielu komórek (krwinek białych, płytek krwi, komórek śródbłonna, komórek nowotworowych), a zatem działa prozakrzepowo. Stężenie rozpuszczalnej P-selektyny większe lub równe $53,1 ng/ml$ jest czynnikiem predykcyjnym powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z nowotworami [23].
- Czynniki tkankowy — jest głównym stymulatorem kaskady krzepnięcia, który może być

wydzielany przez komórki nowotworowe i, jak już wspomniano, pośredniczy w wielu patomechanizmach prowadzących do zaburzeń krzepnięcia w przebiegu choroby nowotworowej.

Podsumowanie

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w obrębie naczyń żylnych mózgowia u chorych z nowotworami stanowią istotny element diagnostyki różnicowej w grupie pacjentów z udarami żylnymi. U chorych z objawami udaru żylnego wśród przyczyn należy wziąć pod uwagę nierozpoznaną chorobę nowotworową, na której obecność mogą wskazywać prowadzące do niej patomechanizmy, wyniki neuroobrazowania oraz rutynowych i wysokospecjalistycznych analiz laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Hach W.: Armand Trousseau, phlegmasia alba and gastric cancer. *Hamostaseologie* 2005, 25, 376–379.
2. Prandoni P., Piccioli A.: Thrombosis as a harbinger of cancer. *Curr. Opin. Hematol.* 2006, 13, 362–365.
3. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Fergusson D., Ramsay T., Rodger M.A.: Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann. Int. Med.* 2008, 5, 323–333.
4. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R.: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005, 293, 715–722.
5. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. i wsp.: Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 1245–1248.
6. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A., Skaf E., Sanchez J., Olson R.E.: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.* 2006, 119, 60–68.
7. Graus F., Rogers L.R., Posner J.B.: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985, 64, 16–35.
8. Mandalá M., Reni M., Cascinu S. i wsp.: Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann. Oncol.* 2007, 18, 1660–1665.
9. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W.: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008, 111, 4902–4907.
10. Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H.: The incidence of venous thromboembolism in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005, 94 (supl. 1), S13.
11. Chew H.K., Davies A.M., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H.: The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2008, 6, 601–608.
12. Alcalay A., Wun T., Khatri V. i wsp.: Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 1112–1118.
13. Rodriguez A.O., Wun T., Chew H., Harvey D., White R.H.: Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gyn. Oncol.* 2007, 105, 784–790.
14. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. i wsp.: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann. Surg.* 2006, 243, 89–95.
15. Connolly G.C., Khorana A.A.: Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thrombosis Res.* 2010, 125 (supl. 2), S1–S7.
16. Plant G.T., Donald J.J., Jackowski A., Vinnicombe S.J., Kendall B.E.: Partial, non-thrombotic, superior sagittal sinus occlusion due to occipital skull tumours. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991, 54, 520–523.
17. Ferro J.M., Canhao P., Stam J., Boussier M.G., Barinagarremateria F.; ISCVT Investigators: Prognosis of cerebral vein and

- dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004, 35, 664–670.
18. Nowak-Gottl U., Wermes C., Junker R. i wsp.: Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999, 93, 1595–1599.
 19. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Lyman G.H.: Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005, 104, 2822–2829.
 20. Ay C., Vormittag R., Dunkler D. i wsp.: D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 4124–4129.
 21. Kroger K., Weiland D., Ose C. i wsp.: Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann. Oncol.* 2006, 17, 297–303.
 22. Vormittag R., Simanek R., Ay C. i wsp.: High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009, 29, 2176–2181.
 23. Ay C., Simanek R., Vormittag R. i wsp.: High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008, 112, 2703–2708.