

PARANEOPLASTICKÁ LEUKOCYTÓZA

MUDr. Ladislav Slováček^{1,2}, prof. MUDr. Ladislav Jebavý, CSc.^{1,2}, prof. MUDr. Jaroslav Kačerovský, DrSc.¹

¹Katedra válečného vnitřního lékařství VLA JEP Hradec Králové

²II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN Hradec Králové

Autoři prezentují v kazuistice pacienta s paraneoplastickou leukocytózou a diferenciálně diagnostický přístup k této problematice.

Úvod

Paraneoplastické syndromy lze obecně definovat jako nemetastatické projevy vázané na existenci maligního nádorového onemocnění. Podle Mc Leanovy definice (8) paraneoplastického syndromu je dáno, že se paraneoplastický projev rozvíjí po vzniku maligního tumoru a paraneoplastický projev a maligní tumor mají paralelní průběh (1, 2, 3, 8). Podle Klenery (5) tyto syndromy zasluhují pozornost především proto, že mohou v některých případech signalizovat přítomnost maligního tumoru dříve, než se ho podaří diagnostikovat. Výskyt paraneoplastických syndromů je zaznamenán cca u 5–20% nemocných (2, 7, 10, 11) s maligním nádorovým onemocněním a nebyly prokázány rasové, pohlavní ani věkové rozdíly (7, 10, 11). Patofyziologie vzniku paraneoplastického syndromu je velmi různorodá. Podle Santacroce (10) jsou paraneoplastické syndromy nejčastěji výsledkem produkce „hormon-like“ substancí a protilátek, mohou však být i idiopatické. Podle Klenery (5) existují patofyziologické mechanismy nejméně trojího druhu:

1. produkce cytokinů nádorovými buňkami (zodpovědné za vznik např. paraneoplastické horečky a anorexie)
2. produkce hormonálně aktivních působků (hormonálních prekurzorů) (zodpovědné za hormonální paraneoplázie)
3. poškození normální buňky nádorovými antigeny v důsledku patologické zkřížené reakce.

Podle Mauldina (7) a Santacroce (10) lze paraneoplastické syndromy rozdělit do 8 základních kategorií:

1. nespecifické
2. revmatologické
3. renální
4. gastrointestinální
5. hematologické
6. kutánní
7. endokrinní
8. neuromuskulární.

Vlastní pozorování

57letý muž.

Anamnesticky:

Rodinná anamnéza: bratr se léčí s diabetem mellitem I. typu, jinak bezvýznamná.

Osobní anamnéza: dlouhodobě léčen pro nefrolitiázu oxalátového typu, v péči spádového nefrologa, od roku 1998 je sledován pro arteriální hypertenzi – má režimová a dietní opatření, dlouhodobě trpí polytopním vertebrogenním algickým syndromem, asymptomatickou hyperurikémií. Další anamnéza bezvýznamná.

Alergická anamnéza: negativní.

Farmakologická anamnéza: Anopyrin tbl á 100 mg 1x1, Milurit tbl á 100 mg 1x1.

Návyky: kouří cca 20 cigaret denně od 18 let věku, alkohol příležitostně, abusus léků či návykových látek neguje.

Pracovní a sociální anamnéza: ekonom, ženatý.

Nynější onemocnění:

V rámci roční lékařské prohlídky byl pacient vyšetřen obvodním lékařem včetně laboratorního vyšetření, tj. krevního obrazu a základního biochemického vyšetření séra a moči. V krevním obrazu byla zjištěna leukocytóza s trombocytózou nejasné etiologie, pacient byl následně odeslán na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové k dovyšetření. Subjektivně se cítil dobře, doma bez teplot, bez zjevného infekčního onemocnění, váhově stabilní, chuť k jídlu byla dobrá, noční pocení nebo jiné potíže neměl.

Objektivní fyzikální nález:

Pacient obézní (BMI 33, 6), ojediněle spastické fenomény při obou plicích bazích, břicho nad niveau, obtížně vyšetřitelné pro obezitu, játra a slezinu nelze vyšetřit, erytrasma v obou tříslech, ostatní interní fyzikální nález v normě.

Vyšetření:

Laboratorní a pomocná vyšetření:

Hematologické vyšetření: FW 20/54, leukocyty $18,92 \times 10^9/l$, lymfocyty 0,18 (18 %), trombocyty $456 \times 10^9/l$, jinak v normě.

Koagulační profil: v normě.

Biochemické vyšetření séra: glykémie 6,2 mmol/l, LDH 7,44 μ kat/l, GMT 1,08 μ kat/l, CRP 27 mg/l, jinak v normě.

Biochemické vyšetření moči: v normě.

Endokrinní vyšetření – hormony štítné žlázy (TSH, fT3 a fT4): v normě.

Vyšetření beta2-mikroglobulinu v séru: v normě.

Vyšetření alkalické fosfatázy v séru: v normě.

Vyšetření stolice na okultní krvácení: negativní.

Vyšetření na autoimunitu (ANF, latex RF): negativní.

Vyšetření antiinfekční imunity: Ab–Francisella tularensis, Toxoplasma gondii – vše negativní, ASLO 187.

Vyšetření orgánových protilátek: slabá pozitivita proti epitelu (protilátky proti koloidu štítné žlázy byly negativní, protilátky proti feroxidáze a thyreoglobulinu nebyly prováděny vzhledem k normálním hladinám hormonů štítné žlázy).

Imunofenotypizační vyšetření periferní krve: lymfoidní buňky tvoří 19% všech elementů, podíl T lymfocytů je normální, zastoupení CD4+ T lymfocytů je na horní hranici normy. B lymfocyty jsou aktivovány. Převažující myeloidní buňky jsou fenotypově normální. Závěr: maligní klon buněk neprokázán.

Kultivační vyšetření (krk, nos, rektum, moč): vše negativní.

Zobrazovací vyšetření:

RTG vyšetření hrudníku:

Závěr: na plicích, srdci a aortě je RTG nález přiměřený věku.

RTG vyšetření vedlejších nosních dutin:

Závěr: frontální dutiny bez patologického nálezu, je lehce snížená transparence pravé maxilární dutiny.

UZ vyšetření břicha:

Závěr: vyšetření pacienta je výrazně limitováno pro obezitu, steatóza jater bez ložiskového poškození, levá ledvina s lehce hyperechogenním ložiskem velikosti v průměru 33 mm, spíše v centrálním komplexu pro horní polovinu levé ledviny, není dilatace dutého systému levé ledviny. Ostatní nález v normě.

CT vyšetření břicha:

Závěr: obraz maligního tumoru levé ledviny, není dilatace dutého systému levé ledviny, ostatní nález v normě.

Diskuze

Diferenciální diagnostika leukocytózy u dospělého člověka je velmi rozmanitá, neboť z hlediska etiologického se mohou na jejím vzniku podílet:

1. **fyzilogické stavy** (těžká fyzická zátěž, menstruace a gravidita)
2. **patologické reaktivní stavy** (infekce bakteriálního, virového, mykotického původu včetně antropozoonóz, systémová onemocnění pojiva, alergické stavy, chronický nikotinismus, intoxikace a iradiace, nekrózy tkání, asplenické stavy, generalizované solidní tumory, polékové stavy – zejm. pak kortikoterapie, terapie lithiem apod.)
3. **myeloproliferativní syndromy**
4. **myelodysplastický – myeloproliferativní syndrom** (1, 2, 4).

Leukocytóza může být dvojího druhu a to, benigní reaktivní leukocytóza a leukocytóza v souvislosti s myeloproliferativním syndromem (1, 2).

Vyšetřovací program u nemocného s leukocytózou má být zaměřen na vyloučení infekčního onemocnění (bakteriální, virová, mykotická, antropozoonózy apod.), systémového zánětlivého onemocnění (zejména pak systémová onemocnění pojiva), endokrinní patologie (zejména pak tyreopatie), maligních hematologických onemocnění, polékových stavů a v neposlední řadě jakéhokoliv maligního nádorového onemocnění. Právě u maligních nádorových onemocnění se lze setkat s celou řadou hematologických paraneoplastických syndromů. Podle Mauldina (7), Santacroce (10) a Carmena (2) je lze rozdělit do 7 základních kategorií:

1. anémie / erytrocytóza
2. leukopénie / leukocytóza
3. paraneoplastická eozinofilie
4. trombocytopénie / trombocytóza
5. leukemoidní reakce
6. disseminovaná intravaskulární koagulopatie
7. vaskulární trombóza (Truseauův syndrom).

Nejčastějším hematologickým paraneoplastickým syndromem je anémie vznikající nejčastěji různými mechanismy, nejčastěji se však jedná o působky charakteru cytokinů, zejména interleukinu 1 a 6 a tumor necrosis faktoru alfa (TNF alfa). Mechanismus vzniku paraneoplastické anémie je identický jako u anémie chronických onemocnění (2, 4, 5, 6). Její výskyt je zaznamenán u celé řady maligních nádorových onemocnění, často je také označována jako sekundární anémie. Vedle anémie se lze v klinické praxi setkat s erytrocytózou vznikající v důsledku nadprodukce růstového faktoru pro červenou krevní řadu, tj. erytropoetinu nebo v důsledku nadprodukce erytropoetin like substance. Její výskyt je nejčastěji zaznamenáván u karcinomu ledvin, vzácněji u Wilmsova tumoru ledvin, hepatomu, mo-

zečkových hemangioblastomů, uterinních fibroidů a adrenálních tumorů (feochromocytom) (5, 9). Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit zejména pravou polycytémii a arteriální desaturaci. S nadprodukcí růstového faktoru, ale pro bílou krevní řadu (GM-CSF), souvisí paraneoplastická leukocytóza charakterizovaná vzestupem leukocytů nad $15 \times 10^9/l$ s vyloučenou infekční etiologií a hematologickou malignitou (12). S eozinofilii vznikající v důsledku nadprodukce interleukinu 5 se lze setkat u Hodgkinova lymfomu a mycosis fungoides (5, 6). Výskyt bazofilie je popisován zejména u myeloproliferativních syndromů (chronická myeloidní leukémie). Monocytoza je referována u maligních lymfomů, u karcinomu ledvin a Wilmsova tumoru ledvin, dále pak u mezoteliomu, tumorů plic, žaludku, pankreatu, tumorů mozku, maligního melanomu a u sarkomů (2, 4, 9, 11, 12). Diferenciálně diagnosticky v případě monocytózy je zapotřebí vyloučit chronickou myeloidní leukémii, pro níž jsou charakteristické nezralé buňky, zvýšená alkalická fosfatáza v leukocytech a pozitivita Philadelphia chromozómu. Kromě paraneoplastické leukocytózy se lze v klinické praxi setkat s paraneoplastickou leukopénií, která je spíše typická jako sekundární nález v krevním obraze u nemocných po aplikované chemoterapii a aktinoterapii. V neposlední řadě se lze v praxi setkat s paraneoplastickou trombocytózou a trombocytopenií. Paraneoplastická trombocytóza je relativně častá u nemocných s maligním lymfomem, leukémií, karcinomem ledvin (2, 4, 12). Vzniká v důsledku nadprodukce trombopoetinu nebo trombopoetin like substance. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit esenciální trombocytémii. Paraneoplastická trombocytopenie je spíše typická jako sekundární nález v krevním obraze

u nemocných po aplikované chemoterapii a aktinoterapii, stejně jako paraneoplastická leukopénie.

Stručný přehled hematologických paraneoplastických syndromů uvádíme v tabulce 1.

V našem případě se jednalo o pacienta, který se dostavil k hematologickému vyšetření vzhledem k náhodnému nálezu leukocytózy s normálním diferenciálním rozpočtem v krevním obraze při preventivní roční lékařské prohlídce. Jak je patrné z vlastního pozorování, byl pacient podrobně hematologicky vyšetřen, nicméně s negativním nálezem (byla vyloučena infekční etiologie, systémová onemocnění pojiva, endokrinní patologie, zejména pak tyreopatie, lymfoproliferativní a myeloproliferativní proces). Ultrasonografický byl nalezen útvar v oblasti horního pólu levé ledviny. K přesnější verifikaci bylo provedeno CT vyšetření břicha prokazující tumorózní expanzi levé ledviny velikosti do 9 cm. Vyšetřovací program byl v případě našeho pacienta rozšířen o staging onemocnění, přičemž jsme neprokázali jeho disseminaci, zejména pak do jater, plic, mozku a skeletu. Následovalo urologické vyšetření s indikací radikální nefrektomie vlevo. Z resekátu ledviny byl histopatologicky verifikován konvenční světlobuněčný karcinom ledviny s rozsáhlými hyalinizacemi, nekrózami a krvácením.

Nález paraneoplastické leukocytózy v případě našeho pacienta s maligním tumorem levé ledviny zcela jednoznačně koreluje s dostupnými českými a zahraničními literárními prameny.

Závěr

Cílem tohoto článku je nastínit problematiku paraneoplastických syndromů, zejména pak hematologických paraneoplastických syndromů, neboť se s těmito syndromy setkává

Tabulka 1. Přehled hematologických paraneoplastických syndromů (modifikováno dle Santacroce 2002, Carmena 2001, Mauldina 2001 a Chesona 1998)

Hematologické paraneoplastické syndromy	Patofyziologické mechanismy vzniku	Výskyt
Anémie	Cytokiny: IL-1, IL-6, TNF alfa, autoimunní hemolytické mechanismy	Karcinom žaludku, plic, prsu, cholangiogení karcinom, lymfoproliferativní onemocnění (chronická lymfatická leukémie, maligní lymfomy)
Erytrocytóza	Nadprodukce erytropoetinu nebo erytropoetin like substance	Karcinom ledvin, Wilmsův tumor ledvin, hepatom, mozečkové hemangioblastomy, uterinní fibroidy, adrenální tumory (feochromocytom)
Leukocytóza	Nadprodukce GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5	Hodgkinův lymfom, mycosis fungoides, myeloproliferativní syndromy (chronická myeloidní leukémie), karcinom ledvin, Wilmsův tumor ledvin, mezoteliom, tumory plic, žaludku, pankreatu, tumory mozku, maligní melanom, sarkomy
Trombocytóza	Nadprodukce trombopoetinu nebo trombopoetin like substance	Maligní lymfomy, leukémie, karcinom ledvin

váme téměř ve všech oborech a podoborech medicíny. Hlavním důvodem však je, že tyto syndromy mohou signalizovat přítomnost maligního nádorového onemocnění dříve, než se ho podaří diagnostikovat.

Kazuistika je zajímavá ze dvou důvodů, a to že:

1. upozorňuje na diferenciálně diagnostickou rozvahu u nemocných s leukocytózou v krevním obraze
2. podává názorný přehled o problematice paraneoplastických syndromů, zejména pak hematologických.

Literatura

1. Anděl M, Gregor P, Horák J, Kment M, Widimský P. Vnitřní lékařství, díl IIIb – Hematologie. Praha: Galén 2001: 123–124.
2. Carmen PE, Manzullo E, Gollamudi SV, Bonin SR. Oncologic Emergencies and Paraneoplastic syndromes. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Fifth Edition (2001).
3. Dienstbier Z, Skala E. Nádorová diagnostika pro lékaře v praxi. Praha: Grada 1995; 112–113.
4. Green RJ, Schuchter LM. Paraneoplastic syndromes. Best Practice of Medicine. July 1999.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition. Endocrine manifestations of neoplasia – Chapter 327 (pp. 1874–1877), Paraneoplastic neurologic syndromes – Chapter 328 (pp. 1878–1882).
6. Cheson BD, Frame JN, Vena D, et al. Tumor lysis syndrom: An uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1998; 16 (7): 2313–2320.
7. Klener P, a kol. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002; 79–84.
8. Knobel H, Loge JH, Lund MB, Fortang K, Nome O, Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkins Disease survivors. J Clin Oncol 2001; 19: 3226–3233.
9. Mauldin GE. Paraneoplastic syndromes. Veterinary Oncology, 2001.
10. Nevořalová Z. Mukokutánní paraneoplastické syndromy. http://www.lfhk.cuni.cz/dermat/verze_cz/aktuality_paraneoplasticke_syndromy_b.htm.
11. Rizzoli R, Thiébaud D, Bundred N. et al. Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonates in hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (10): 3545–3550.
12. Santacroce L. Paraneoplastic syndromes. EMedicine Journal, January 2002, Vol. 3., No. 1.
13. Yim CD, Sane SS, Bjarnason H. Superior vena cava stenting. Radiol Clin North Am 2000; 38 (2): 409–424.