

Febrilie u mladého pacienta jako symptom rychle progredujícího solidního tumoru

MUDr. Helena Trumpešová¹, MUDr. Martina Mišejková¹, MUDr. Hana Dujsíková, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Jan Lata, CSc.¹, MUDr. Leoš Křen, Ph.D.²

¹Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU Brno

²Ústav patologické anatomie FN a LF MU Brno

Kazuistika popisuje případ mladého pacienta, který byl rozsáhle došetřován na infekčním oddělení a hepatogastroenterologické klinice pro febrilie a následně jaterní poškození nejasné etiologie. I přes využití všech dostupných moderních metod a interdisciplinární přístup byl nakonec diagnostikován vzácný tumor, bohužel již v pozdním stadiu a s fatálním následkem.

Klíčová slova: febrilie, hepatomegalie, hepatocelulární karcinom, fibrolamelární varianta.

Fever as a single symptom in the patient suffered from fast evolving solid tumor

This case report describes a case of a young patient which has been widely investigated at the department of infectious diseases and at the department of hepatogastroenterology due to the fever and following hepatic damage of unknown origin. Despite of the use of several modern methods and interdisciplinary approach, the diagnosis of rare tumor came too late and with fatal consequences.

Key words: fever, hepatomegaly, hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant.

Interní Med. 2010; 12(6): 325–326

Úvod

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastější primární zhoubný novotvar jater, jehož incidence celosvětově stále narůstá. V současné době představuje čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na maligní novotvary. Nejvyšší výskyt nacházíme v jihovýchodní Asii a Africe, naopak nejnižší výskyt je v severní Evropě, Austrálii, na Novém Zélandu a v bělošské populaci Severní a Latinské Ameriky. V České republice se nejedná o časté onemocnění, jeho incidence v roce 2005 byla 8,4 pacientů na 100 tisíc obyvatel, mortalita v témže roce činila 8,6 pacientů na 100 tisíc nemocných. Stejně jako ve světě převažují muži nad ženami, a to v poměru 2:1,1 (1). Závažným etiologickým faktorem je jaterní cirhóza. Až v 90 % případů se HCC nachází v terénu jaterní cirhózy a na druhé straně u 5 % pacientů s jaterní cirhózou se vyvine HCC (2). Největší riziko pro vznik jaterní cirhózy a HCC představuje infekce virem hepatitidy B a C, dále alkoholické, biliární a autoimunitní onemocnění jater a některá metabolická onemocnění (porfyrie, hemochromatóza, tyrozinemie, galaktosemie, deficeience alfa1-antitrypsinu, Wilsonova choroba) a toxiny zevního prostředí (zejména opakovaná expozice aflatoxinu, androgenní steroidní preparáty, produkty kouření tabáku, N-nitrosylované sloučeniny, pyrolizidinové alkaloidy a jiné) (3).

Diagnostika HCC je založena na zobrazovacích metodách, z nichž je zlatým standardem ultrazvukové vyšetření, CT a eventuálně i MRI

jater. Z laboratorních vyšetření nacházíme elevaci onkomarkerů, zejména α -fetoproteinu (AFP), nicméně negativita nevylučuje přítomnost HCC. Diagnózu potvrdí cílená jaterní biopsie, která je nezbytná zejména u ložisek menších než 2 cm, u větších ložisek může postačit k jasné diagnóze pozitivní nález ze 2 zobrazovacích vyšetření (UZ, CT, MRI, ev. angiografie) nebo pozitivní nález jednoho zobrazovacího vyšetření a hodnota AFP vyšší než 400 ng/ml (4). Histologicky můžeme rozlišit hepatocelulární karcinom klasický a jeho fibrolamelární variantu (cca 5 % karcinomů jater) (obrázek 2). Terapii HCC můžeme rozdělit na chirurgickou, která je potenciálně kurabilní – resekce jater a transplantace – a nechirurgickou. Nechirurgická léčba zahrnuje především chemoembolizaci, regionální chemoterapii do arteria hepatica, alkoholizaci ložiska, radiofrekvenční ablací, systémovou chemoterapii a v poslední řadě biologickou léčbu sorafenibem (5).

Vlastní klinický případ

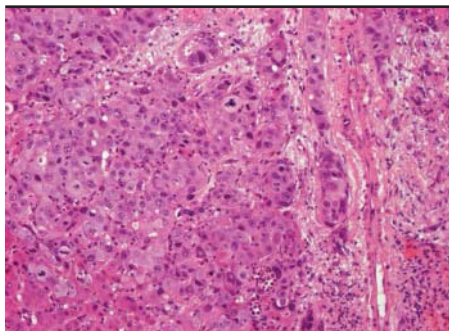
Počátkem července roku 2008 k nám byl na Interní hepatogastroenterologickou kliniku přeložen 29letý pacient, který byl hospitalizovaný na spádovém infekčním oddělení pro náhle vzniklé febrilie a dlouhodobě mírně zvýšené jaterní testy. Jeho rodinná anamnéza byla bezvýznamná, v osobní anamnéze udával pouze mírně elevované jaterní testy (JT) od roku 1998 do cca roku 2007, následně se spontánně upravily. Byl bez trvalé medikace, nekouřil, pil cca 2–3 piva týdně.

Počátkem června r. 2008 udával bolesti břicha, zvracení a průjem, UZ břicha cestou praktického lékaře (PL) byl bez patologie. Po analgetické terapii potíže rychle odezněly. Nicméně po 4 dnech dochází k rozvoji subfebrilií až febrilií, laboratorně se objevuje leukocytóza 14 tisíc a elevace transamináz, byl nasazen azitromycin bez výrazného efektu na febrilie. Následně byl pacient hospitalizován na infekčním oddělení k došetření febrilií a zvýšených JT. Ze vstupních vyšetření klinicky dominovaly febrilie, tachykardie, váhový úbytek 15 kg za 3 týdny. Laboratorně zvýšená sedimentace, CRP (C reaktivní protein) 82 mg/l, leukocytóza 11 tis., transaminázy kolem 2 μ kat/l, obstrukční JT výrazně zvýšené (GGT 9 μ kat/l, ALP přes 10 μ kat/l), v krevním obraze sideropenická anémie. Rtg hrudníku a UZ břicha bez patologického nálezu. V diferenciální diagnostice febrilií nejasné etiologie se lékaři zaměřili na vyloučení infekčních fokusů, jaterního onemocnění pro

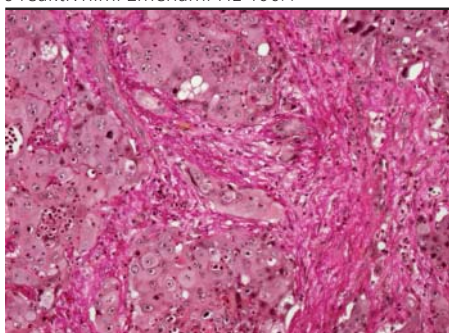
Obrázek 1. Největší ložisko v játrech o velikosti 12 cm



Obrázek 2. Pruhy a skupiny neoplastických buněk oddělených pruhy vaziva. Van Giesson, vazivo ostře červeně 100x



Obrázek 3. Pruhy a skupiny neoplastických buněk oddělených pruhy vaziva. V levém dolním rohu zbytek non-neoplastického jaterního parenchymu s reaktivními změnami HE 100x



zvýšené JT a vzhledem k B symptomům i hematologického onemocnění. Kultivace moči, hemokultury (HK) a prokalcitonin byly opakovaně negativní, stejně tak lékaři vyloučili infekční hepatitidy včetně CMV a EBV, HIV i leptospirovou infekci. Z dalších vyšetření diagnózu nepřineslo ani ECHO srdce, koloskopie, SPET, rtg paranazálních dutin, odontopantogram či plicní vyšetření. Pro nález chronické tonzilitidy nasazen penicilin, avšak bez efektu na febrilie. K vyloučení hematologického onemocnění byla doplněna sternální punkce, výsledek odpovídá hyperplazii myeloidní řady a sekundárním změnám ve dřeni. V rámci jaterního poškození byly odebrány auto-protilátky, pro pozitivitu antimitochondriálních protilátek (AMA) bylo pomýšleno na primární biliární cirhózu (PBC). Doplněná necílená jaterní biopsie však byla bez podstatných histomorfologických změn. Byla nasazena hepatoprotektiva a ursodeoxycholová kyselina s následnou normalizací transamináz a poklesem obstrukčních enzymů na polovinu. Febrilie stále přetrvávaly. První týden v červenci došlo ke zhoršení stavu, vzniku dušnosti a tíhy na pravé straně hrudníku. Kontrolní rtg hrudníku prokázal vysoce uloženou

bránici vpravo, fluidotorax ultrazvukově nepotvrzen, ale nově vznik hepatomegalie (32 cm) s nepravidlou strukturou a ložiskem při žlučníku (změny po biopsii?). Vzhledem k nálezu a klinickému zhoršení byl pacient přeložen na naši kliniku. Dochází k elevaci zánětlivých markerů (CRP až 190 mg/l, leukocyty až 21 tis., neutrofilie) při negativním prokalcitoninu, progresi anémie, koagulopatie, poklesu nutričních parametrů, jaterní soubor přetrvává stacionární. Febrilie trvají, HK jsou opakovaně negativní na aeroby, anaeroby, kvasinky a aspergily. Z onkomarkerů jsme našli negativní α -fetoprotein (AFP), hraniční CEA, 5x zvýšené Ca 19–9. Skiagram hrudníku prokázal nově pravostranný fluidotorax, ultrazvuk jater s kontrastní látkou (Sono Vue) potvrdil ascites a 4 ložiska v játrech, která mají dle syčení maligní charakter. Z největšího 12centimetrového ložiska byla pod CT kontrolou odebrána biopsie (obrázek 1). V mezidobí, do výsledku histologie z jaterní biopsie, byla vzhledem k suspekci na metastatické poškození jater provedena další vyšetření k ozřejmení primárního ložiska, všechna však s negativním nálezem (urologické vyšetření a gastrofibroskopie). Ani histologie z jaterní biopsie nevedla k diagnóze, stejně jako při necílené biopsii jsme prokázali jen reaktivní proces bez známek malignity. Proto byla po konzultaci s onkology provedena trepanobiopsie k vyloučení myeloproliferativního onemocnění či lymfomu se stejným závěrem – jen reaktivní změny. Stav pacienta se nadále horšil, proto byla po hematologické přípravě indikována diagnostická laparotomie s odběrem biopsie. Následně s odstupem několika dní se potvrdila diagnóza hepatocelulárního karcinomu – fibrolamelární varianty (obrázek 2). Vzhledem k velikosti primárního ložiska a lokálnímu metastazování nebyla indikována jaterní transplantace, stav pacienta neumožnil ani chemoembolizaci či paliativní chemoterapii. Pokud by došlo ke stabilizaci stavu, bylo by možné zvažovat biologickou léčbu sorafenibem. Nadále ale progredovalo jaterní selhání a pacient byl po domluvě propuštěn do domácího ošetřování, kde krátce po propuštění zemřel.

Závěr

Hepatocelulární karcinom je nejčastější primární novotvar jater, jehož incidence v poslední době celosvětově narůstá. Až v 90 % postihuje

cirhoticky změněná játra, jeho diagnostika je založená na zobrazovacích metodách, elevaci tumor markerů (AFP) a v neposlední řadě histologickým průkazem. Histologicky můžeme rozlišit formu klasickou a fibrolamelární, která tvoří cca 5 % všech jaterních karcinomů. Vyskytuje se zejména u mladých pacientů a díky fibróznímu pouzdru a fibróznímu centru ložiska má lepší terapeutické možnosti, a tedy lepší prognózu než klasická forma (6). Vyznačuje se zejména tím, že se nevyskytuje na podkladě jaterní cirhózy a neprodukuje AFP. U našeho pacienta jsme prokázali právě toto vzácné onemocnění, které se zpočátku projevovalo jen febriliemi, zobrazovací vyšetření jater byla v normě. Nicméně agresivní průběh onemocnění vedl k tomu, že pacient do 2 měsíců od prvních příznaků zemřel na jaterní selhání.

Nejčastějším symptomem u pacienta s onkologickou diagnózou je bolest. Ta je následována úbytkem hmotnosti a u gastrointestinálních malignit krvácením, poruchou pasáže atd. U febrilního pacienta s elevací jaterních enzymů se zcela jistě musí nejdříve vyloučit běžnější příčiny onemocnění, v našem případě infekční etiologie a jaterní choroby, ale je důležité pomyslet na toto vzácné onemocnění a nezavrhovat hepatocelulární karcinom v případě diagnostických rozpaků u mladých pacientů s ložiskovým jaterním procesem bez jaterní cirhózy a elevace AFP.

Literatura

1. ÚZIS ČR 2008: Novotvary 2005 ČR.
2. Vaňásek T, Hůlek P, Dvořák J, Volfová M. Možnosti nechirurgické terapie HCC. Bulletin HPB: Časopis České společnosti HPB chirurgie, 2001; 9(2–3): 85–87.
3. Fong Y, Kemeny A, Lawrence TS. Cancer of the liver and biliary tree. In: Cancer – Principles and practice of oncology. 6th Edition (Eds: DeVita V, Hellmann S, Roenber SA, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia 2001: 1162–1164.
4. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu hepatocelulárního karcinomu. Česká hepatologická společnost. www.ceska-hepatologie.cz
5. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9(6): 739–745.
6. Žaloudík J, Šefr R, Coufal O. Biologické aspekty hepatocelulárního karcinomu a jejich terapeutické implikace. Bulletin HPB, 2001; 9(2–3): 79–80.

MUDr. Helena Trumpešová

Interní hepatogastroenterologická klinika
Jihlavská 20, 625 00 Brno
helenatrumpesova@email.cz