

Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění

Z. Adam¹, G. Chlupová², J. Tomášek³, Z. Fojtík¹, M. Navrátil¹, P. Štourač⁴, V. Vašků⁵, Š. Skorská⁶, J. Halámková³, J. Staníček⁷, K. Bolčák⁷, T. Nebeský⁸, B. Prokeš⁸, J. Neubauer⁸, J. Simonides⁹, Z. Řehák⁷, J. Vaníček¹⁰, Z. Adamová¹¹, J. Vorlíček¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

³ Oddělení klinické onkologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prim. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

⁴ Neurologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Kadaňka, CSc.

⁵ Dermatologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

⁶ Klinika nemocí očních a optometrie Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Svatopluk Synek, CSc.

⁷ Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu, Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

⁸ Radiodiagnostická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁹ Hematologické oddělení nemocnice Znojmo, přednosta prim. MUDr. Jan Simonides

¹⁰ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

¹¹ Zdravotní středisko pro děti a dorost, Brno, Obilní trh 9, vedoucí MUDr. Zdenka Adamová

Souhrn: Pro včasnou diagnostiku maligních chorob je důležité všimnout si časných příznaků a včas zahájit širší diagnostický proces, jedině tak lze diagnostikovat nádor v počátečním stadiu, což povede k lepšímu léčebnému výsledku. Následující přehled uvádí výčet jak systémových (paraneoplastických projevů maligních chorob – vzdálených projevů nádoru), tak vyjmenovává některé příznaky způsobené lokální expanzí nádoru. Cílem přehledu je připomenout všechny časné signály přítomnosti maligních chorob u nemocného a přispět k časné diagnostice a léčbě.

Klíčová slova: maligní nádory – paraneoplastické projevy – karcinomy – leukemie – lymfomy – mnohočetný myelom – časná diagnostika

Systemic and paraneoplastic manifestations of malignant diseases

Summary: Timely diagnosis of malignant diseases largely depends on attention being given to early symptoms and on timely start of an extensive diagnostic process. Only this way can a tumour be diagnosed in its initial stage, and better effect of therapy can be achieved. The following overview provides a list of systemic (paraneoplastic - distant) manifestations of a tumour, and of symptoms related to local tumour expansion. The objective of the overview is to draw attention to all early symptoms of malignant diseases in patients, and to contribute to timely diagnosis and treatment.

Key words: malignant tumours – paraneoplastic symptoms – carcinomas – leukaemia – lymphomas – multiple myeloma – timely diagnosis

Úvod

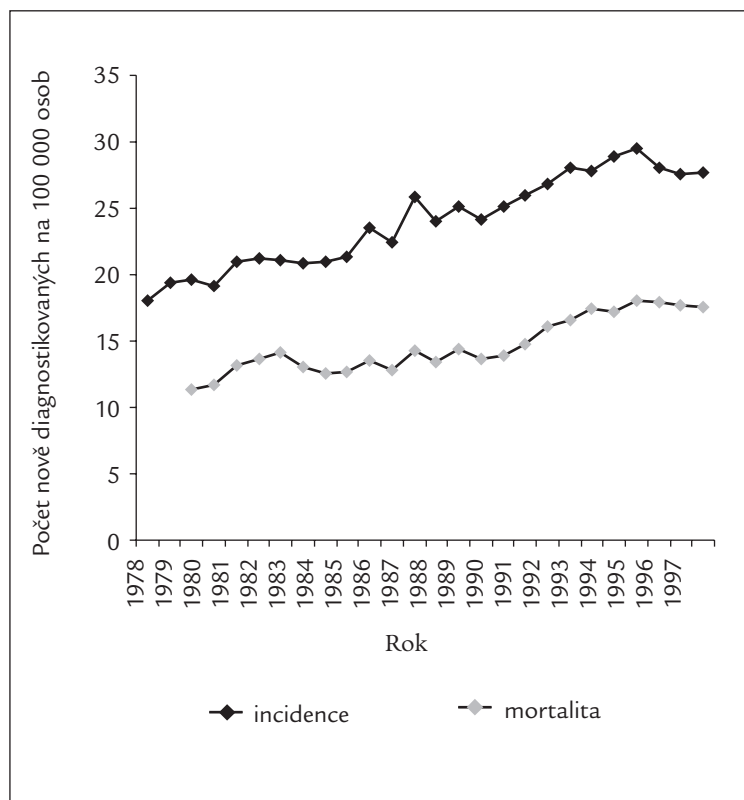
Maligní choroby jsou zákeřným nepřítelem, o tom není pochyb. Z mnoha stran do našeho vědomí přicházejí informace o vysoké četnosti těchto chorob. Zhruba každý 3. člověk v ČR onemocní maligní chorobou a každý 4. na ni zemře.

Naše emotivní lidské „já“ se však velmi často brání přiznat si, že „já“ jsem ohrožen a že tedy určité příznaky mohou být prvním projevem maligní cho-

roby. Je to klasická pštrosí politika. Ale což jsme si jí nevšimli někdy dříve u sebe, když jsme přehlíželi, že v našem osobním, rodinném nebo profesionálním životě je něco v nepořádku? Pokud nechodíme na preventivní prohlídky, tak to děláme stále. Ale i politici postupují velmi často stejně, typickým příkladem této „pštrosí politiky“ byly ústupky hitlerovskému Německu.

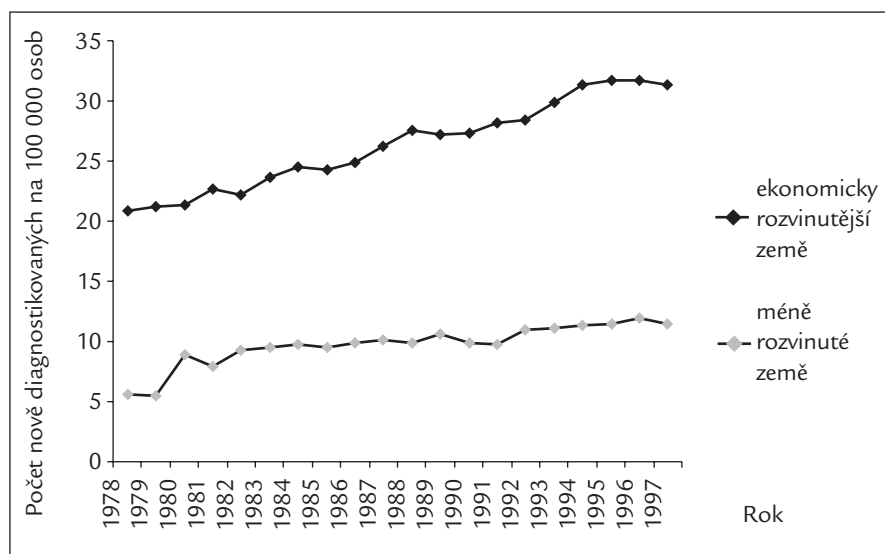
A stejně tak se naše doktorské „já“ často se chová podobně, zde je ale

emotivní důvod trochu jiný. Máme tendenci u podobných jevů stanovovat vždy tu nejčastější příčinu a přehlížet o něco méně časté prvotní příčiny, jimiž jsou zdravotní potíže. Při ilustraci, že přes veškerý technický a medicínský pokrok tento nepřítel získává na síle, uvádíme grafy vývoje četnosti maligních chorob v ČR (obr. 1 a 2). Základní informaci o četnosti maligních chorob v ČR pak uvádí obr. 3.



Obr. 1. Vývoj incidence a mortality hematologických diagnóz (C81–C96) v České republice v období 1977 až 2002 dle dat Národního onkologického registru (zdroj: NOR, ÚZIS ČR).

	Incidence		Mortalita	
	Počet na 10 000	Absolutní počet	Počet na 10 000	Absolutní počet
1977	18,0	1 839	–	–
1978	19,3	1 985	–	–
1979	19,6	2 026	11,3	1 165
1980	19,2	1 982	11,7	1 206
1981	21,0	2 161	13,2	1 363
1982	21,2	2 185	13,7	1 412
1983	21,1	2 175	14,1	1 458
1984	20,8	2 150	13,1	1 351
1985	21,0	2 175	12,6	1 302
1986	21,4	2 210	12,7	1 315
1987	23,5	2 431	13,5	1 396
1988	22,5	2 330	12,8	1 321
1989	25,8	2 678	14,2	1 474
1990	24,1	2 494	13,4	1 388
1991	25,1	2 588	14,3	1 478
1992	24,1	2 491	13,6	1 405
1993	25,1	2 595	13,9	1 435
1994	26,0	2 688	14,7	1 524
1995	26,8	2 765	16,1	1 665
1996	28,0	2 889	16,5	1 704
1997	27,8	2 865	17,5	1 799
1998	28,9	2 977	17,2	1 774
1999	29,6	3 038	18,0	1 853
2000	28,1	2 883	17,9	1 840
2001	27,5	2 810	17,7	1 808
2002	27,7	2 824	17,6	1 795



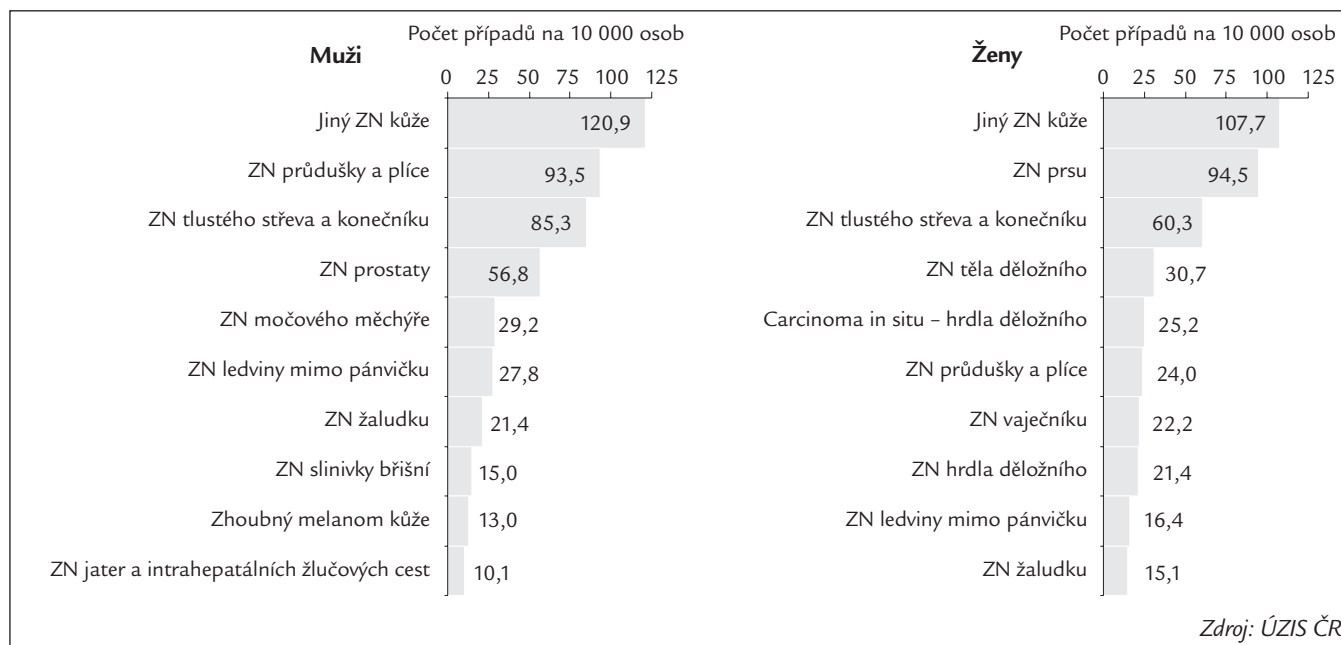
Obr. 2. Odhad vývoje incidence hematologických diagnóz (C81–C96) ve světě na základě dat lokálních onkologických registrů (zdroj: Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., and Storm, H.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII, IARC CancerBase No. 7, Lyon, 2005; <http://www-dep.iarc.fr/>).

A protože opakování je matkou moudrosti, tak v tomto přehledu zopakujeme typické příznaky maligních chorob, které by měly lékaře

vést k okamžitému zahájení širšího a tedy i nákladnějšího diagnostického procesu. Proč zrovna toto téma a proč v tak širokém rozsahu? Vede

nás k tomu zkušenost, že nemocný s maligní chorobou přichází k léčbě obvykle až ve velmi pokročilém stadiu. Anamnesticky lze zjistit příznaky těchto chorob mnoho měsíců před stanovením diagnózy. Domníváme se, že tato naše zkušenost s příchodem nemocných až ve velmi pokročilém stadiu může být vysvětlením, proč v jednom statistickém hodnocení byla délka 5letého přežívání nemocných s onkologickými chorobami kratší než je evropský průměr (byť geneze těchto dat není zrovna průhledná a lze o nich diskutovat), jak dokladuje obr. 4.

A velmi žádoucí by bylo zamyslet se, co lze dělat proti tomu, aby výsledky nebyly takové, jak ukazuje obr. 4, aby byl časnější záchyt. Domníváme se, že zde by všem lékařům pomohlo nejen opakované připomínání možných příznaků těchto chorob a diagnostických postupů vedoucích k jejich odhalení, ale hlavně, zlepšení edukace národa, což znamená začlenění tématu vážné nemoci člověka do



Obr. 3. Nejčastější onkologické diagnózy v ČR – rok 1999.

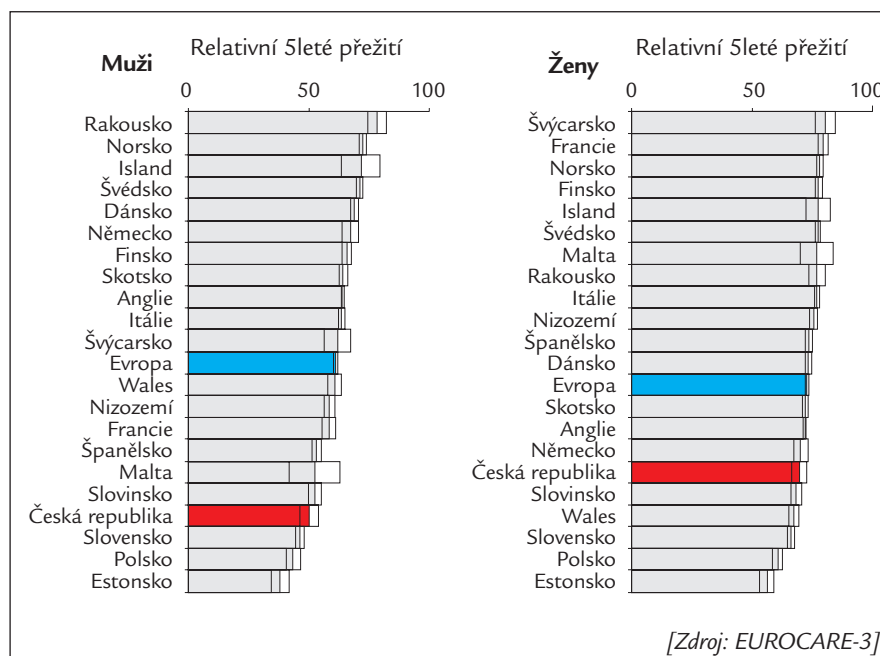
výuky na školách. Domníváme se, že začlenění těchto informací do výuky by žákům a studentům pomohlo v praktickém životě mnohem více než znalost krystalických soustav minerálů anebo znalost nervové soustavy žížaly.

Definice problému

Pro dobrou pochopitelnost považujeme za nejvhodnější rozdělit projevy přítomnosti nádoru v těle do dvou základních kategorií.

- Lokální projevy růstu nádoru, neboli klinické příznaky způsobené lokálním růstem nádoru, jeho expanzí a útlakem okolní fyziologické tkáně, což vede k poruše její funkce a odpovídajícím příznakům.
- Systémové (paraneoplastické, neboli též vzdálené) projevy maligního onemocnění. To jsou příznaky způsobené produkty, které nádor uvolňuje do organismu, anebo klinické projevy způsobené atypickou reakcí organismu na přítomnost nádoru v těle.

Jako první uvedeme celkové příznaky, které jsou nejčastější, a pak budeme probírat systémové příznaky dle jednotlivých anatomických lokalizací



Obr. 4. Relativní 5leté přežití pacientů všech onkologických diagnóz – věk 15–44 let, data za období 1990–1994.

jejich projevů s přihlédnutím k jejich incidenci.

Patofyziologie systémových (paraneoplastických, neboli vzdálených) projevů maligního onemocnění

Maligní nádory mohou v určitých případech způsobovat takové projevy

onemocnění, které na první pohled nesouvisí s primárním nádorem nebo jeho metastázami. Symptomy imponují jako samostatné onemocnění probíhající paralelně s onkologickou diagnózou. Paraneoplastické projevy nejsou vyvolány mechanicky zvětšujícím se nádorem nebo metastázami, ale nepřímo signálními látkami, které

Tab. 1. Kritéria horečky nejasného původu (fever of unknown origin – FUO) (Knockaert, 2003), které je indikací k dalšímu vyšetřování.

Klasické FUO

- teploty 38,3 °C a více
- trvání teplot 3 týdny a více
- diagnóza nejasná po 3 dnech základního vyšetřování

FUO dle Knockaerta se subfebriliemi

- ranní teploty 37,2 °C a více
- teplota 37,8 °C a více kdykoliv během dne
- trvání subfebrilií 3 týdny a více
- přítomny známky zánětu diagnóza nejasná po třech dnech základního vyšetřování

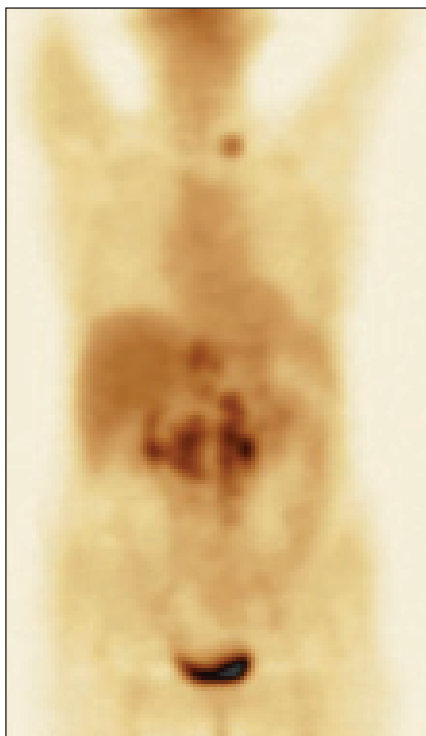
Minimální rozsah provedeného diagnostického vyšetření před zařazení do kategorie FUO

- podrobná anamnéza a klinické vyšetření
- diferenciální krevní obraz, sedimentace, CRP, ionty, jaterní enzymy, urea, kreatinin, neboli základní biochemie
- mikroskopická analýza moči
- hemokultury, kultivace moči, případně další kultivace dle příznaků
- snímek hrudníku
- břišní a pánevní sonografie
- antinukleární protilátky, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů, revmatoidní faktor, tuberkulinový test
- sérologická vyšetření zaměřená dle lokálního výskytu infekcí a dále sérologická vyšetření na HIV, CMV, EBV
- spirální CT břicha a případně hrudníku
- echokardiografie v případě šelestu na srdci

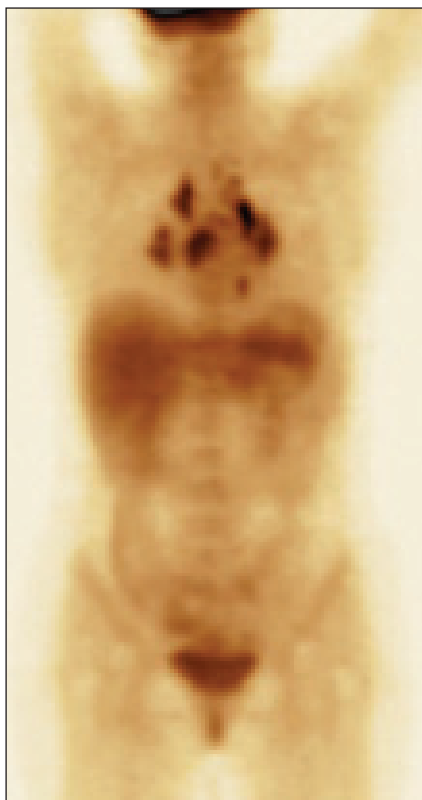
nádor uvolňuje. Jedná se o tvorbu hormonů nebo jejich prekurzorů a tvorbu cytokinů (např. interleukinů IL-1, IL-6 a tumor necrosis factor- α – TNF- α). V případě paraneoplastických endokrinopatií jde o heterotopickou tvorbu hormonálně účinných látek nádorovými buňkami, které jsou odvozeny z neendokrinních tkání. Dále jsou to autoimunitní mechanismy a další, mnohdy ještě nepřesně popsané pochody. Paraneoplastické imunopatie jsou podmíněny autoprotilátkami, které reagují jak s nádorovými antigeny, tak zkříženě s tělu vlastními proteiny. Vzniká tak řada endokrinních, hematologických, neurologických revmatologických a dalších projevů.

1. Obecné příznaky (paraneoplastické) maligních chorob

Lze říci, že tyto projevy maligních onemocnění jsou poměrně časté, a pokud se jim bude věnovat pozornost,



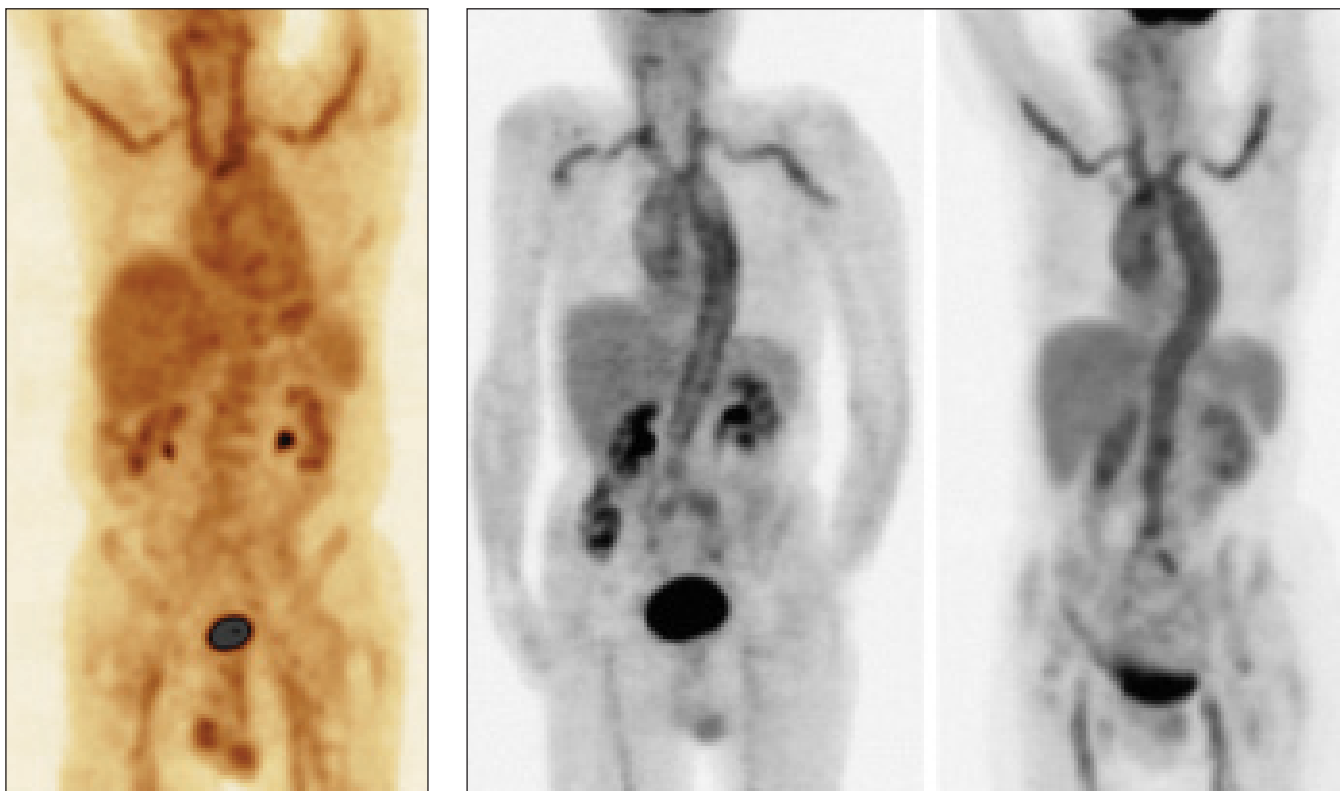
Obr. 5. Celotělová scintigrafie 18fluorodeoxyglukózou znázornila patologicky zvýšenou akumulaci glukózy v nadklíčkové uzlině a dále v oblasti retroperitonálních uzlin.



Obr. 6. Patologicky zvýšené kumulace 18fluorodeoxyglukózy v mediastinálních uzlinách.



Obr. 7. Patologicky zvýšené kumulace 18fluorodeoxyglukózy v axilárních, krčních i mediastinálních uzlinách.



Obr. 8 a 9. Patologicky zvýšené kumulace 18fluorodeoxyglukózy ve velkých cévách u nemocného s horečkou nejasného původu. Pomocí tohoto vyšetření se prokázala vaskulitida, později verifikovaná histologicky.

umožní časně stanovení maligní choroby. Jde o následující příznaky:

- subfebrilie nebo febrilie kontinuální nebo periodické
- noční pocení
- úbytek hmotnosti v důsledku nechuti k jídlu, občas odpor k masu, nauzea a případně i zvracení
- úbytek hmotnosti při nezměněném příjmu stravy
- nádorová kachexie
- ortostatická hypotenze
- časté nebo protrahované infekce jako projev postižené imunitní obrany vlivem nádorové nemoci
- patologická únava (fatigue).

1.1 Subfebrilie nebo febrilie nejasné etiologie

Subfebrilie nebo febrilie nejasné příčiny je definována jako teplota, která trvá nejméně 3 týdny (tedy déle, než je interval odeznění běžných nespecifikovaných virových infekcí), kdy základní provedená vyšetření nestanovila příčinu.

Definici subfebrilního či febrilního stavu nejasného původu, který je indikací k dalšímu podrobnému vyšetření, je uvedena v tab. 1. V definici je obsažen 3týdenní interval trvání teplot, který umožňuje vyhnout se obsáhlému vyšetřování u takzvaných self-limiting infectious diseases.

Autoři definují horečku nejasného původu buď tělesnou teplotou nad 38,3 °C bez jakýchkoliv dalších podmínek, nebo teplotou nižší, kdy však vyžadují přítomnost známek zánětu (sedimentace, zvýšený CRP aj). Uvádějí, že zařazení stavů se zvýšenou teplotou (do 38 °C) bez laboratorních známek zánětu by znamenalo přiřazení mnoha pacientů se syndromem chronické únavy a fibromyalgií.

Naopak, u nemocných se subfebriliemi nejasného původu s přítomnými známkami zánětu není zásadního rozdílu ve frekvenci maligních chorob od nemocných s horečkami nejasného původu. Nádory jako příčiny horečky či subfebrilií nejasného původu

v jednotlivých studiích se pohybují od 8 do 29 %, v průměru tedy 20 %.

Jak diagnosticky postupovat u pacienta s horečkou nejasného původu?

Subfebrilie a febrilie mohou mít mnoho příčin a je velmi obtížné si je všechny vybavit při setkání s takovýmto nemocným. Proto je užitečné mít po ruce doporučení pro diagnostiku těchto stavů, v němž jsou vyšetřovací postupy seřazeny dle frekvence příčin a nákladnosti těchto diagnostických postupů. Nejnovější doporučení v české literatuře pro diagnostický postup u teplot nejasného původu vyjde v připravované knize Hematologie pro praktické lékaře (Galén 2006). Nejnovější a velmi účinnou metodou pro detekci maligního onemocnění je radioizotopové vyšetření pomocí pozitronová emisní tomografie. Toto vyšetření má potenciál detekovat ložiska maligního onemocnění a postižení lymfatických uzlin, jak znázorňují obrázky (obr. 5, 6 a 7), anebo i vaskulitidy, jak znázorňuje obr. 8 a 9.

Proč může febrilie či subfebrilie nejasného původu signalizovat maligní chorobu?

Asi u 20 % pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro teploty nejasné etiologie, se podaří odhalit maligní onemocnění, které je příčinou teplot. U pokročilých forem maligních nemocí jsou nádorem vyvolané teploty mnohem čtenější.

Nádory způsobují zvýšení tělesné teploty nadměrnou produkcí endogenních pyrogenů. Tyto pyrogeny nastavují termoregulační centrum v hypothalamu na vyšší hodnotu. Jako endogenní pyrogeny byly identifikovány některé cytokiny (interleukiny IL-1 a IL-6, TNF- α a další). Tyto látky přestupují hematoencefalickou bariéru a stimulují tvorbu prostaglandinu E2, který přímo ovlivňuje nastavení termoregulačního centra na vyšší hodnotu.

Nejčastější nádory, které ohlašuje zvýšená teplota:

- maligní lymfomy – Hodgkinův lymfom i neHodgkinské lymfomy
- akutní i chronické leukemie
- mnohočetný myelom
- karcinom ledviny
- karcinom pankreatu
- osteosarkom
- sporadicky provází i další nádory.

Typická stížnost pacienta: „*Paní doktorko, již mám přes měsíc chřipku, vzal jsem si dovolenou na zotavenou, ale ta chřipka pořád nechce přejít, mám pocit, že je mi chladno, i když jsem oblečen více než ostatní a vůbec se cítím podstatně unavenější a méně výkonný než dříve, a když se odpoledne změřím, mám teplotu přes 37 °C, někdy až 38 °C, a tato chřipka trvá již déle než tři týdny.*“

Pacienti teplotu nejasného původu totiž často označují za chřipku, protože příznaky se podobají chřipce, lékař se však tím nesmí nechat zmást, neboť trvání těchto potíží je zásadním způsobem odlišné od virózy, která by měla po 14 dnech pominout. Setkali jsme se však i s mladým nemocným, který měl teploty obvykle asi tý-

den v měsíci. Než se rozhodl jít za lékařem, byl bez teplot a po měsíci se to opakovalo. Teprve po 11 měsících této cyklické teploty přišel za lékařem se zvětšenou uzlinou, z níž vyšla Hodgkinova choroba.

1.2 Noční pocení

Přes den se potíme v závislosti na teplotě, fyzické aktivitě a nervovém vypětí. V případech teploty se potíme při jejím poklesu.

Pokud člověk, který je přes den bez teploty, začne pozorovat noční pocení, zpočátku menší, postupně tak velké, že jej nutí měnit noční prádlo, pravidelně to bývá signálem závažné choroby a velmi často se jedná o maligní onemocnění.

Typická stížnost pacienta: „*Paní doktorko, v poslední době si musím převlékat v noci pyžamo. Zpočátku to bylo jednou za noc a nyní, představte si, propotím dokonce dvě pyžama za noc a teploty přitom nemám.*“

1.3 Úbytek hmotnosti při nezměněném příjmu stravy nebo s omezeným příjmem jídla v důsledku nechuti k jídlu

Ihned úvodem však musíme zdůraznit, že pouze nádory horní části trávicí trubice (jícen a žaludek) provází hubnutí pravidelně již v počátečních stádiích nemoci. Naopak u mnohých nádorů (nádorů tlustého střeva, ledvin či pohlavních orgánů) dochází ke ztrátě hmotnosti až ve velmi pokročilé fázi nemoci, nikoliv v počátečních stádiích. Hubnutí může, ale nemusí být spojeno se sníženým příjmem jídla či s nechutenstvím.

Pro krevní nemoci (ale nejen pro ně) je typické, že u některých nemocných je úbytek hmotnosti přítomen již při stanovení diagnózy, zatímco jiní nemocní se stejnou morfológickou diagnózou a klinickým stadiem mají hmotnost zcela stabilní. Úbytek hmotnosti by tedy měl vzbudit podezření na maligní chorobu, nicméně musíme mít přítom na mysli, že stabilní

váha přítomnost maligního onemocnění vůbec nevylučuje.

Prognosticky nepříznivý úbytek hmotnosti je definován u nádorových onemocnění ztrátou 10 % hmotnosti za 6 měsíců.

1.3.1 Nechutenství a hubnutí humorálního původu

Nechutenství a váhový úbytek může mít u onkologických pacientů řadu příčin. Nejčastěji je nechuť k jídlu výrazem působení cytokinů (TNF- α , interleukinů IL-1, IL-6, serotoninu, interferonu- γ) na centrum chuti v hypothalamu.

Mnozí nemocní s maligními krevními chorobami však udávají, že hubnou při stejném příjmu jídla. Zde je příčinou pravděpodobně změna metabolismu navozená přítomnou maligní chorobou.

1.3.2 Snížený příjem jídla jako výraz zhoršení průchodnosti trávicí trubice

Některé lokalizace nádoru mohou způsobit zhoršené polykání (nádory v oblasti krku, jícnu) nebo poruchy pasáže (u břišních nádorů). Problémy s příjmem jídla jsou typické také pro karcinom žaludku.

1.3.3 Změna chuti – odpor k masu

U pacientů s nádory je změněn práh vnímání chutí. Má to za následek jak nechuť na sladká jídla, tak i nechuť k masu.

1.3.4 Nádorová kachexie

Pojem nádorová kachexie zahrnuje nechutenství se ztrátou hmotnosti. U fyziologického hubnutí dominuje ztráta tukových zásob, zatímco u nádorové kachexie svalová atrofie a astenie (fyzická i psychická únava). Obvykle je přítomna také anémie. S nádorovou kachexií může být spojena i ortostatická hypotenze.

Typická stížnost pacienta: „*Pane doktore, myslím si, že jím pořád stejná kvanta potravy, ale hubnu, padají mi kalhoty a dle váhy jsem ubyla 10 kg. Zpočátku*

jsem sice chtěla zhubnout, ale nyní bych to chtěla zastavit a nejde to.“

Obecná snaha zhubnout vysvětluje, proč nemocný nepřichází pro menší váhový úbytek k lékaři.

1.4 Patologická únava – fatigue

Pro patologickou únavu je typická věta: „*jsem unaven a nevím z čeho, spánek nevedl k odpočinku.*“ Nemocní se musí nutit do zvládání věcí, které dříve zvládali automaticky, mají pocit únavy po neadekvátním podnětu, i ráno po probuzení mají pocit únavy a běžné činnosti jim dělá potíže. Tyto potíže může umocňovat anémie, ale mohou být i bez ní.

Typická stížnost nemocného: „*Paní doktorko, jsem unavená a nevím po čem.*“

1.5 Ortostatická hypotenze

Nově vzniklá ortostatická hypotenze může být jedním z příznaků maligního onemocnění. Tento příznak není častý. Jeho neznalost však může vést k tomu, že například u pacienta s primární amyloidózou dlouho nedojde k rozpoznání nemoci. V případně primární amyloidózy je příčinou vegetativní neuropatie, ta se však může objevit i u dalších nemocí.

1.6 Projevy snížené imunitní obrany – časté a protrahované infekce, nebo fulminantní průběh infekce

Mnohé maligní choroby způsobují defekt T- nebo B-lymfatické imunitní odpovědi, takže přítomnost maligní choroby v těle se ohlašuje infekcemi, které postihují pacienta častěji než dříve, probíhají závažněji a déle a hůře reagují na antibiotickou léčbu.

Projevy snížené imunity se u solidních nádorů objevují zpravidla až v pokročilém stadiu, nelze je tedy považovat pro tyto nemoci za varovné příznaky. Výjimkou je thymom, u kterého k alteraci imunity může dojít již při malé velikosti.

Opak platí však pro krevní nádory. Projevy snížené imunity jsou mnohdy jediným příznakem zatím nerozpoznaného maligního onemocnění.

Závažnou infekcí, která nereaguje dobře na běžnou léčbu antibiotiky, nebo jejíž průběh je závažnější než u průměrných nemocných, musí vždy vzbudit podezření na maligní onemocnění krvetvorby a vést k dalšímu podrobnému vyšetření.

Velmi prudké a agresivní infekce ohlašují akutní leukemie, opakované infekce pak mohou ohlašovat kteroukoliv malignitu.

Pokud dříve dlouhodobě zdravý pacient začne přicházet ke svému lékaři s častými infekcemi, je to indikací k širšímu vyšetření. Podobné podezření musí vzbudit i pásový opar, který velmi často vzniká u nemocných se sníženou imunitní obranou při maligní chorobě.

Při mnohem závažnější imunosupresi (po léčbě akutní leukemie) dochází k reaktivaci CMV infekce či k projevům systémové herpetické infekce.

Typická stížnost nemocného: „*Pane doktore, tak často jako v poslední době jsem nebyval nemocen a když, tak infekce neměly tak těžký průběh.*“

2. Hematologické paraneoplastické projevy maligních chorob a angipatie související s nádory

Hematologické změny jsou poměrně časté, a proto je zařazujeme hned na druhé místo v rámci systémových příznaků maligních chorob. Nutno připustit, že některé projevy jsou pouze laboratorní, jiné mají i klinický korelát. Pokud jsou prováděny preventivní prohlídky, mohou být tyto změny detekovány a další vyšetřování může vést k odhalení nádoru.

Nádorové onemocnění bývá velmi často spojeno s odchylkami počtu krevních elementů. To znamená, že se může projevit jak anémií, tak i polyglobulií, jak leukocytózou, tak i leukopenií, a také trombocytózou nebo trombocytopenií.

Podkladem anémie u onkologicky nemocných mohou být mimo „anémii chronických chorob“ i chronické

Tab. 2. Hematologické systémové a paraneoplastické projevy maligního onemocnění.

Erytropoéza

- anémie chronických chorob
- polyglobulie (erytrocytóza)
- autoimunitní hemolytická anémie
- mikroangiopatická hemolytická anémie
- aplastická anémie (pure red cell aplasia)

Leukocytopoéza

- leukocytóza
- leukopenie

Megakaryocytopoéza

- trombocytóza
- trombocytopenie

Koagulační systém

- laboratorní projevy hyperkoagulace
- žilní tromboembolizmus
- diseminovaná intravaskulární koagulace
- antifosfolipidový syndrom
- imunitní inhibitory koagulace

krevní ztráty, imunologicky podmíněná hemolýza, metastatická infiltrace kostní dřeně. Sekundárně je pak anémie podmíněná cytostatickou terapií nebo ozařováním.

Velmi často je narušena hemokoagulační rovnováha. Nejčastější koagulační poruchou je hyperkoagulace a trombotická diatéza.

Některé hematologické změny jsou zjistitelné již při nevelkém nádoru, takže mohou vést k časnému zachytu. U pacientů s pokročilou nádorovou chorobou jsou již tyto změny pravidlem. Hematologické systémové projevy maligních onemocnění shrnuje tab. 2.

2.1 Změny v počtu červených krvinek – anémie a polyglobulie

2.1.1 Anémie chronických onemocnění

Snad nejčastějším typem anémie v ČR je anémie chronických onemocnění těsně následovaná hypochromní anémií. Chronickým onemocněním

Tab. 3. Diferenciální diagnostika anémie (CVK – celková vazebná kapacita – TIBC – total iron binding capacity, MDS – myelodysplastický syndrom).

Diagnóza	Fe	CVK	Transferin	Ferritin	MCV	Retikulocyty
Sideropenie	snížené	zvýšená	zvýšený	snížený	snížený	normální či snížené
Anémie chronických chorob	snížené	normální či snížený	normální či snížen	normální či zvýšený	normální či snížený	normální
Deficit B ₁₂ a kyseliny listové	normální či zvýšené	normální	normální	normální či zvýšený	velmi zvýšený	snížené
Hemolýza	zvýšené	normální či snížená	normální či snížená	normální či zvýšený	normální či zvýšený	velmi zvýšené
Hemoglobinopatie	normální či zvýšené	normální či snížená	normální či snížená	normální či zvýšený	snížený	zvýšené
MDS	normální či zvýšené	normální či snížená	normální či snížená	normální či zvýšený	normální či zvýšený	normální
Aplastická anémie	normální	normální	normální	normální	normální	velmi snížené

se nemyslí pouze zánětlivá, ale i nádorová choroba.

Při této poruše je železo z transferinu vychytáváno monocyto-makrofágovým systémem a uskládováno ve formě ferritinu, takže prakticky veškeré železo v těle je vázáno zásobách nedostupných pro hemopoézu. Pro krvetvorbu není tedy k dispozici dostatečné množství volného železa. Mimoto dochází i k určitému zkrácení přežívání erytrocytů, ke snížení produkce nových erytrocytů (relativní hypoproliferace erytroidní řady v kostní dřeni) a ke snížení citlivosti erytroidních prekurzorů na endogenní erytropoetin. To vše je důsledek účinku cytokinů uvolňovaných ve zvýšené míře rámci nádorové nemoci. Za příčinu změn krvetvorby, provázející chronická zánětlivá a nádorová onemocnění, je považována nadprodukce cytokinů (IL-1, IL-6, tumor necrosis factor- α – TNF- α , tumor growth factor- β – TGF- β).

2.1.1.1 Diferenciální diagnostika anémie chronických chorob a hypochromní anémie
Dle morfologie erytrocytů jde o normochromní nebo hypochromní, normocytární nebo mikrocytární anémii. To znamená, že mean cell volume (MCV) a mean cell hemoglobin (MCH) jsou normální nebo lehce sni-

žené. Morfologie erytrocytů není tedy vhodným znakem k rozlišení hypochromní anémie od anémie chronických chorob.

Zásadním znakem anémie chronických chorob je vedle nízké hladiny sérového železa nízká koncentrace transferinu, a tedy nízká vazebná kapacita pro železo. Koncentrace ferritinu je obvykle zvýšena nebo vysoká, neboť ferritin je nejen ukazatelem množství železa v těle, ale také reaktantem akutní fáze, který se zvyšuje u zánětlivých a nádorových chorob podobně jako sedimentace erytrocytů nebo koncentrace fibrinogenu nebo C-reaktivního proteinu.

Snížená koncentrace ferritinu je naopak typickou známkou hypochromní anémie, stejně jako zvýšená koncentrace transferinu, a tedy i vazebné kapacity, což lze charakterizovat jako „projev hladu organismu po železe“.

K odlišení anémie chronických chorob provázející neoplastický proces od anémie z nedostatku železa rozhodným způsobem přispívá vyšetření tkáňových zásob železa v monocyto-makrofágovém systému speciálním barvením nátěru kostní dřene a vyšetření hladiny solubilního transferinového receptoru v séru; podrobnosti uvádí Ščudla v roce 2001 [30].

Obtížně se diagnóza stanovuje však u nemocného s anémií chronického onemocnění provázenou nedostatkem železa. Anémie chronických chorob a hypochromní anémie se velmi podobají a mohou se i prolínat a podání železa bez zjištění příčiny může poškodit významně pacienta opožděním rozpoznání přítomnosti nádoru.

Zjištěnou anémii je nutno považovat za signál k dalšímu vyšetřování a hledání příčiny. Léčba železem, případně dalšími kofaktory, může následovat až po odhalení příčiny jejich nedostatku. K diferenciální diagnostice může pomoci následující tab. 3.

2.1.1.2 Tumory vyvolávající anémii chronických chorob

Anémie chronických chorob mohou způsobovat prakticky všechny typy zhoubných onemocnění.

2.1.2 Anémie z nedostatku železa

Pokud je stanovena diagnóza anémie z nedostatku železa (nízký mean cell volume – MCV, nízký mean cell hemoglobin, nízké železo a ferritin, vyšší transferin či vyšší vazebná kapacita železa), je nutno si vždy položit otázku, kde je příčina tohoto nedostatku. Malý příjem železa obvykle není viníkem, takže lze vyšetřování zúžit na hledání místa ztrát železa. Hematurie

nebývá příčinnou hypochromní anémie, neboť zbarvení moče krví je natolik výrazné a alarmující, že dožene nemocného již v počátku onemocnění k lékaři na vyšetření, dříve než dojde k velkým ztrátám krve.

V případě jasné hypochromní anémie s normální vstřebávací křivkou železa a s negativním výsledkem zobrazovacích vyšetření trávicí trubice se lékař může pouze omezit na konstataci, že zdroj nebyl nalezen. Pokud hyposideremie a hypochromní anémie trvá, je nutno vyšetření v časovém odstupu (asi půl roku) znovu zopakovat, protože malý krvácející karcinom v tlustém střevě mohl být přehlédnut (syndrom nepolapeného tuneláře Fe).

U žen je nutno zvažovat také ztráty krve menstruačním krvácením. Tyto ztráty přesahují fyziologické množství v přítomnosti nitroděložního tělíska, při trombocytopenii nebo při děložních myomech. Pokud se metroragie objeví po menopauze, je podezření na endometriální karcinom.

Nejčastěji se opakující chyba: „*Paní, zjistili jsme u vás chudokrevnost, a tak Vás budeme léčit, předepisují vám preparát železa a k tomu vitamin B₁₂.*“

Zahájení léčby anémie bez vyšetřování její příčiny způsobí nerozpoznání nádoru v kurativním stadiu a ve svém důsledku může vést k časnému úmrtí.

2.1.3 Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

Paraneoplastická autoimunitní hemolytická anémie je relativně častá u lymfoproliferativních chorob odvozených z B-lymfocytové řady (u chronické lymfatické leukemie nebo maligních lymfomů), vzácnější je u solidních nádorů (u nádorů vaječníků, zažívacího traktu, ledvin, plic, prsní žlázy). Vznik hemolytické anémie může poměrně dlouhou dobu předcházet klinické manifestaci maligního onemocnění.

2.1.4 Mikroangiopatická hemolytická anémie

Mikroangiopatická hemolytická anémie je řídce se vyskytujícím onemoc-

něním, které mimo jiné může vzniknout i ve spojitosti s maligním onemocněním a způsobit hemolyticko-uremický syndrom. Dle publikace z roku 1973 byl tento typ anémie nalezen u 8 ze 3 200 onkologických pacientů a byl spojen se špatnou prognózou. Ve většině případů se jednalo o pacienty s mucinózními nádory (například karcinom žaludku). Pro tento typ anémie je typický deficit nejen erytrocytů a trombocytů, přítomnost narušených erytrocytů v mikroskopickém diferenciálním krevním obraze (schistocytů), ale také velmi časté poškození ledvin a funkce nervového systému díky narušení trofiky trombotizací malých cév.

2.1.5 Aplastická anémie a pure red cell aplasia

Principem aplastické anémie je poškození kmenové buňky krvetvorby buď zevní noxou (toxické látky), nebo vnitřní noxou (autoimunitní poškození T-buňkami).

Principem pure red cell aplasia je podobný stav, který vede jen k poškození erytropoézy.

Relativně nejčastější jsou u thymomů, formou popisů případů byly však tyto komplikace popsány i u solidních nádorů (karcinom žaludku nebo prsu).

Pure red cell aplasia může být také komplikací některých lymfoproliferativních chorob. Výjimečným případem byl nález protilátek proti erytropoetinu.

2.1.6 Polyglobulie a polycytemie

Polyglobulie je termín pro zvýšený počet erytrocytů, který nemá původ v myeloproliferativní chorobě typu polycytemia vera. Polyglobulie může mít mnoho příčin a nádorová onemocnění představují jednu z nich. Proto při nález hematokritu nebo počtu erytrocytů, který přesahuje horní hranice fyziologických hodnot, je nutno provést pečlivou diferenciální diagnózu. Patofyziologicky může být zvýšená erytropoéza způsobena

jak ektopickou produkcí erytropoetinu, který je za normálních okolností z 90 % tvořen ledvinami a z 10 % játry, tak nepřímou stimulací zvýšené tvorby erytropoetinu v těchto orgánech doposud neznámými působky. U 64 % vyšetřovaných onkologických pacientů s polyglobulií byla ve tkáni nádoru nalezena zvýšená koncentrace erytropoetinu. U zbývajících pacientů tomu tak nebylo, a proto se připouští více patofyziologických možností vzniku polyglobulie.

2.1.6.1 Vývolávající nádory

V publikovaném souboru 340 případů polyglobulie, způsobené maligním onemocněním, byly stanoveny následující příčiny:

- nádory ledvin (35 %)
- hepatocelulární karcinom (19 %)
- cerebelární hemangioblastom (15 %)
- nádory nadledvin, vaječníků, dělohy, plic a thymu.

2.2 Změny počtu bílých krvinek – leukocytóza či leukopenie a změny diferenciálního krevního obrazu

2.2.1 Leukocytóza

Důvodem ke zvýšení počtu leukocytů může být jak infekce, tak v ojedinělých případech i maligní nádor. Leukocytózu lze nalézt nejčastěji u pacientů s maligními lymfomy, a to jak u Hodgkinovy nemoci, tak u ne Hodgkinských lymfomů. Samostatná leukocytóza bez zjevného zánětu může doprovázet karcinomy žaludku, plic, pankreatu a stejně tak i některé sarkomy měkkých tkání, nežádka bývá spojena s nekrózou nádorové tkáně.

Při generalizaci nádorové nemoci s infiltrací kostní dřeni může dojít k reaktivní leukocytóze až leukemoidní, či leuko-erytoblastové reakci v periferní krvi.

2.2.1.1 Leukocytóza jako projev krevních chorob

Zvýšený počet leukocytů je typickým projevem leukemií, není však výjimkou u této nemoci ani normální či snížený počet leukocytů v době sta-

novení diagnózy. Diagnostickým kritériem pro akutní leukemii není počet leukocytů, ale přítomnost blastů v periferní krvi a v kostní dřeni. Situaci s počtem krvinek u akutních leukemií zobrazuje obr. 10. Často jsou to ORL lékaři a stomatologové, k nimž nemocní přijdou s prvním příznakem – krvácením a na nichž je, aby správně zareagovali a uvědomili si možnost, že jde o akutní leukemii.

2.2.1.2 Eozinofilní leukocytóza

Eozinofilní leukocytóza může také provázet některá maligní onemocnění. Uvádí se, že u některých solidních nádorů lze eozinofilii pozorovat v pokročilých stadiích. Naopak, u maligních lymfomů (T-lymfomy, Hodgkinova choroba) může eozinofilie provázet již časná stadia těchto chorob nebo předcházet jejich klinické manifestaci.

2.2.2 Leukopenie

2.2.2.1 Paraneoplastická leukopenie

Leukopenie (granulocytopenie) jako paraneoplastický symptom je vzácná, setkat se s ní můžeme nejčastěji u thymomu. Podobně jako v případě pure red cell aplasia, je i zde uvažován autoimunitní podklad. Další případy leukopenie, provázející neléčený nádor, byly popsány u nádorů plic a některých lymfoproliferativních chorob.

2.2.2.2 Leukopenie jako typický projev krevních chorob

Leukopenie a neutropenie se všemi důsledky je typickým projevem myelodysplastického syndromu a vlasatobuněčné leukemie.

2.2.2.3 Leukopenie v důsledku léčby nebo karcinomatózy kostní dřene

Pokud je pacient pro maligní onemocnění již léčen, je leukopenie obvykle již důsledkem této léčby. Leukopenie, podobně jako anémie nebo trombocytopenie, může být zapříčiněna masivní nádorovou infiltrací kostní dřene (karcinomatózou). V počátečních fázích vývoje je karcinomatóza kostní dřene provázena spíše

Náhlé zhoršení stavu s projevy nedostatku:

- **Erytrocytů** – slabost, dušnost, únavnost, nevykonnost,
- **Trombocytů** – krvácení, hematomy, petechie
- **Insuficience imunitní obrany** – těžká angina, stomatitida.

Krevní obraz:

Erytrocyty ▼ trombocyty ▼ leukocyty ▼▲

Diferenciální krevní obraz: > 5 % blastů

Kostní dřeň: > 20 % blastů

Pozor, při podezření nutno vyžadovat mikroskopický diferenciální krevní obraz, v strojovém diferenciálním krevním obraze mohou být blasty zařazeny do monocytů.

Obr. 10. Kdy si může jít o akutní leukemii?

leukocytózou až leukemoidní reakcí, která následně přechází do leukopenie.

2.3 Změny počtu trombocytů, trombocytóza a trombocytémie

2.3.1 Trombocytóza

Trombocytóza je relativně častá u maligních chorob. U pacientů s diagnostikovaným, ale zatím neléčeným nádorem, bývá ve 30–40 % případů počet trombocytů vyšší než $400 \times 10^9/l$.

Trombocytóza může provázet snad veškeré typy karcinomů i krevních chorob. Při úspěšné léčbě se počet trombocytů upravuje.

Trombocytózu způsobuje nadprodukce IL-6 a trombopoetinu. Musíme připomenout, že reakci akutní fáze může také provázet trombocytóza, a proto je běžný zvýšený počet trombocytů například v rámci časného pooperačního stavu provázeného někdy až extrémně vysokým počtem trombocytů.

Specifickou jednotkou je myeloproliferativní choroba, nazývaná primární trombocytémie.

Typickým nálezem u malignity může být tedy zvýšený počet trombocytů provázený vysokou hodnotou fibrinogenu.

2.3.2 Trombocytopenie

U pacientů s infiltrací kostní dřene může být trombocytopenie způsobena útlakem krvetvorby.

Pokud nejsou známky diseminované intravaskulární koagulace, bude se s vysokou pravděpodobností jednat o periferní autoimunitní trombocytopenii, zvanou též idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) vzniklá v souvislosti s maligní nemocí. V případě maligního onemocnění se však také popisuje takzvaný „idiopatické trombocytopenické purpury podobný syndrom“ (idiopatic trombocytopenic purpura like syndrome – ITP-like syndrome). Mechanismus je nejasný, protilátky nejsou prokazatelné.

Tento ITP-like syndrome byl popsán jak u hematologických, tak u solidních nádorů. Uvádí se, že kortikosteroidy jsou u tohoto ITP-like syndromu často neúčinné, zatímco po splenektomii se velmi často stav upraví.

U pacientů, kteří mají normální počet erytrocytů a leukocytů při nízkém počtu trombocytů, je vhodné na tento syndrom myslet.

2.4 Změny koagulace při maligních chorobách

2.4.1 Hyperkoagulace a trombotická diatéza způsobená nádorovou nemocí

Nejčastějším projevem přítomnosti maligního onemocnění je hyperkoagulace. Klinicky se tento stav projevuje žilním tromboembolizmem. Tento jev popsal profesor Armand Trousseau již před 100 lety (trombózu u pacienta s karcinomem pankreatu v roce

1865), od té doby je používán termín Trousseauův syndrom. Paradoxem osudu je, že profesor Trousseau zemřel na maligní nádor, kterému předcházela hluboká žilní trombóza. Billroth popsal o něco později přítomnost maligních buněk uložených v trombu jako důkaz souvislosti trombózy s metastatickým procesem.

Pro lepší zapamatování je možné změny interpretovat tak, že nádorové buňky brzy po svém zrození dávají světu o sobě vědět změnami v koagulaci, podobně jako narozené dítě dává světu vědět o svém příchodu křikem. A podobně jako si narozené dítě podmaňuje svoje rodiče a mění jejich chování dle svých potřeb, tak i vzniklý nádor mění organismus svého hostitele dle svých potřeb. Změny v koagulačním systému směrem k hyperkoagulaci a s tím spojené změny endotelových buněk, u nichž se zmenšuje jejich nesmáčivý a antitrombotický potenciál, usnadňují adhezi cirkulujících maligních buněk, což je předpoklad pro jejich migraci do tkání, a tedy metastatické šíření nádoru. Lze tedy spekulativně konstatovat, že hyperkoagulace je změna, kterou navodí nádor, aby zajistil úspěšný proces metastazování.

2.4.2 Typy nádorů nejčastěji provázené trombotickými komplikacemi

Jednotlivé nádory se liší četností trombotických komplikací, což dokumentuje tab. 4. Nejčastěji provázejí trombotické komplikace nádory plic, pankreatu a pak také gynekologické nádory. Vzhledem k anatomické blízkosti gynekologických nádorů a žilních kmenů, může se v tomto případě podílet na trombóze i mechanický útlak pánevních žil.

Pozor, ale i maligní krevní nemoci, například mnohočetný myelom, se mohou ohlašovat trombózou nebo plicní embolií jako první příznak nemoci. Může jít jak o sukcesivní plicní embolizaci, která se projeví pouze postupně narůstající dušností, tak

Tab. 4. Incidence trombóz u pacientů s vybranými maligními tumory (Hiller E 2000).

Tumor	Počet pacientů s tímto tumorem	Incidence trombóz v jednotlivých skupinách
Plíce	158	27,9 %
Pankreas	104	18,4 %
Žaludek	96	17 %
Tlusté střevo	89	15,7 %
Vaječníky, děloha	41	7,2 %
Prostata	40	7,1 %

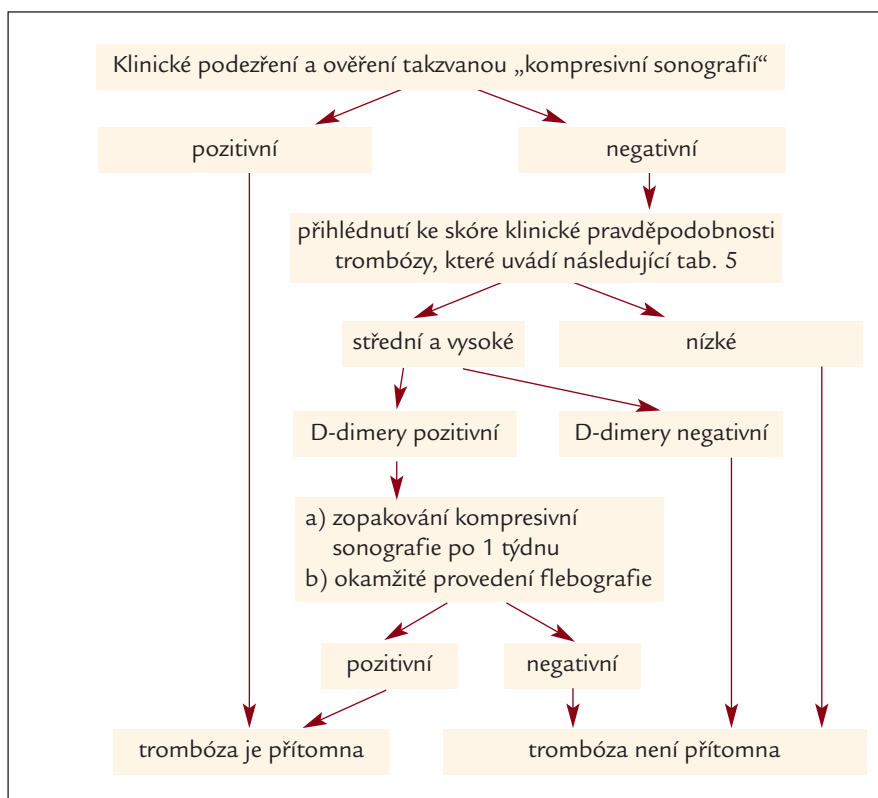


Schéma 1. Diagnostický postup při klinickém podezření na hlubokou žilní trombózu. Ve zjednodušeném schématu doporučuje tato společnost zopakování sonografie po 3–7 dnech, trvá-li podezření (DGA, 2002, Stiegel, 2002).

i o akutní embolizaci s náhle vzniklou dušností.

2.4.3 Zopakování diagnostiky hluboké žilní trombózy

Diagnózu hluboké žilní trombózy stanovujeme na základě anamnézy (bolest, nově vzniklý především jednostranný otok dolních či horních končetin), klinického vyšetření dle zásad interní propedeutiky, sonografického vyšetření (duplexní vyšetření toků

a vyšetření komprimovatelnosti jednotlivých žilních kmenů a struktura lumina cévy) a vyšetření D-dimerů.

2.4.3.1 Sonografické vyšetření

V případě dolních končetin dosahuje senzitivita a specifita vyšetření proximálních žil více než 90 %, zatímco v oblasti lýtkových žil se pohybuje mezi 50–90 %. Nepoznaná trombóza lýtkových žil však ohrožuje nemocného plicní embolie podstatně méně

Tab. 5. Klinická kritéria pravděpodobnosti hluboké žilní trombózy DK (Stiegler, 2002).

Kritérium	Počet bodů
• aktivní nádorové onemocnění, léčba probíhá či ukončena v intervalu kratším 6 měsíců	+1
• imobilizace nohy (sádra, dlaha, operace, ochrnutí)	
• ležící nemocný (více než 3 dny)	+1
• operace v posledních 4 týdnech	+1
• bolestivost v průběhu hlubokých žilních kmenů	+1
• otok celé končetiny	+1
• zvětšení obvodu lýtky o více než 3 cm	+1
• měkký asymptomatický otok dolní končetiny	+1
• dilatované povrchové žíly	+1
• alternativní vysvětlující diagnóza je stejně či více pravděpodobná	+1

Hodnocení: vysoká pravděpodobnost: 3 a více, střední pravděpodobnost 1–2, nízká 0 bodů

Tab. 6. Přehled vrozených a získaných poruch vedoucích k trombotické diatéze mimo nádorové onemocnění (Gerock, 2000, Crowther, 2003).**Ověřené rizikové faktory:**

- F V Leiden
- mutace PT20210A
- defekty AT (antitrombinu)
- defekty proteinu C, S
- dysfibrinogemie

Rizikové faktory:

- hyperhomocysteinemie
- vysoká hladina fibrinogenu
- vysoká hladina F VIII
- přítomnost antifosfolipidové protilátky
- poruchy fibrinolytického systému

Jednotlivé trombofilie se dají rozdělit na:

- vysoce rizikové – defekt antitrombinu, F V Leiden v homozygotní formě, některé antifosfolipidové protilátky
- středně rizikové – F V Leiden v heterozygotní formě, defekty proteinu C, S
- lehké – mutace protrombinu PT20210A

Incidence žilní trombózy je asi 1/1 000 osob a rok. Vrozená trombofilie se vyskytuje asi 4/100 osob. F V Leiden 6–7/100 obyvatel v ČR PT20210A 3/100 obyvatel v ČR.

(1,4–2,6 % embolií následkem nepoznaných izolovaných lýtkových trombóz). Pro ultrazvukovou diagnostiku žilní trombózy lze nalézt v literatuře guidelines neboli Leitlinien, které by sonografisté měli znát (DGA, 2002, Stiegler, 2002).

2.4.3.2 D-dimery

Zvýšení hodnoty D-dimerů provázají trombózy, ale i záněty a nádory, graviditu a mimo jiné se jejich hodnota zvyšuje s věkem. Specifická tohoto vyšetření je tedy nízká, ale zato senzitivita je vysoká. Ale i zde nelze po-

važovat negativní laboratorní nález D-dimerů jako vylučující kritérium přítomnosti žilního tromboembolizmu. V praxi je možno setkat se i s případy, kdy je pozitivní klinický i ultrazvukový nález a současně negativní laboratorní hodnocení D-dimerů. Tyto výjimky tvoří kolem 2–5 % tromboembolických příhod.

Výsledky anamnézy, klinického vyšetření, sonografie a vyšetření D-dimerů byly shrnuty v rámci doporučení Německé skupiny pro ultrazvukové vyšetřování cévního systému do následujícího schématu 1.

2.4.4 Stanovili jsme u nově příchozího pacienta diagnózu „hluboká žilní trombóza“, zavedli léčbu a co dál s tímto nemocným?

Pokud lékař stanoví diagnózu hluboké žilní trombózy, musí se zamyslet nad její příčinou.

2.4.4.1 Zevní příčiny hluboké žilní trombózy

Pokud jsou přítomny jednoznačné zevní faktory, které k ní mohly vést, fraktura či sádrová imobilizace v posledních 3 měsících, imobilizace delší než 3 dny, celková anestezie, maligní onemocnění, léčba steroidními hormony, můžeme tuto trombózu nazvat sekundární a dále po příčině nepátrat.

2.4.4.2 Idiopatická trombóza neboli tromboembolizmus nejasné příčiny

Pokud lékařce či lékaři nejsou zřetelné zevní či vnitřní příčiny trombózy, musí trombózu nazvat idiopatickou, neboli trombózou neobjasněného původu a zahájit vyšetření s cílem odhalit její příčinu.

2.4.4.3 Minimální rozsah vyšetření u nemocného s hlubokou žilní trombózou bez zřetelné zevní příčiny

Pokud není zřetelná zevní příčina a v anamnéze není hereditární příčina, je vhodné vyšetřit jednak vrozené vady vedoucí k tromboembolizmu, které uvádí tab. 6, a také provést základní vyšetření k potvrzení či vyloučení přítomnosti maligní choroby. Rozsah těchto vyšetření s cílem odhalit maligní nemoc uvádí DGA (2002) následovně:

- anamnéza a klinické vyšetření se zaměřením na maligní choroby
- základní laboratorní vyšetření
- aktualizace preventivních vyšetření doporučených pro věk a pohlaví pacienta
- RTG snímek hrudníku
- sonografie břišní dutiny.

Tab. 7 informuje o prevalenci zevních rizikových faktorů trombo-

Tab. 7. Prevalence rizikových faktorů u pacientů s žilními trombózami rozdělenými dle lokalizace.
V rámci těchto lokalizací jsou pacienti rozděleni do skupiny s prokázaným koagulačním defektem a bez něj (Bombeli, 2002).

	Trombóza dolní končetiny		Trombóza horní končetiny		Cerebrální trombóza		Trombóza portální žíly		Trombóza retinální žíly	
	koagul. defekt ne	koagul. defekt ano	koagul. defekt ne	koagul. defekt ano	koagul. defekt ne	koagul. defekt ano	koagul. defekt ne	koagul. defekt ano	koagul. defekt ne	koagul. defekt ano
celkový počet pacientů	178	114	65	34	39	12	28	14	64	4
počet pacientů s níže uvedenými rizikovými faktory	122 68,5 %	42 36,8 %	51 78,4 %	21 61,8 %	28 71,8 %	4 33,3 %	20 71,4 %	6 42,9 %	43 67,2 %	2 50 %
Rizikové faktory										
operace	65	18	17	8	1	0	4	1	0	0
hormony	39	7	10	4	20	4	4	2	8	0
gravida	12	2	1	0	0	0	0	0	0	0
imobilizace	26	10	2	0	0	0	0	0	0	0
i.v. katétry	0	0	24	11	2	0	0	0	0	0
trauma	0	1	3	1	2	0	1	0	3	0
malignita	21	4	6	1	1	0	3	1	2	0
namáhavé cvičení	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0
cesta letadlem	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0
sádra	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0
ušní zánět	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
myeloprolif. nemoci	5	0	0	0	0	0	10	4	0	0
cirhóza	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0
hypertenze	0	0	0	0	0	0	0	0	17	2
diabetes mellitus	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0
kouření	0	0	0	0	0	0	0	0	16	1
jiné	4	1	0	1	1	0	0	0	8	0
počet rizikových faktorů na pacienta	1,5	1,1	1,4	1,2	1,2	1,0	1,4	1,3	1,6	1,5

tických příhod v různých lokalizacích. Tato tabulka je důležitá, neboť dokumentuje fakt, že u pacientů bez hereditární příčiny je maligní onemocnění 3. v pořadí zevních příčin hluboké žilní trombózy, po operaci a imobilizaci. Přehled epidemiologických údajů o výskytu tromboembolizmu u pacientů v souvislosti s maligní chorobou uvádí Rickles ve své práci z roku 2001. Z této práce citujeme: „Incidence nádorů u pacientů se tromboembolizmem na pokladně vrozeného defektu (hereditární) činila 1,8–7,1 %. Incidence nádorů u pacientů s tromboembolizmem bez přítomnosti vrozeného trombofilního stavu se v několika studiích pohybovala od 6,5 %

do 16,6 %. Tyto studie dále prokázaly signifikantně zvýšené riziko rozpoznání nádoru v následujících letech po stanovení diagnózy idiopatické trombózy. V prvním roce po stanovení diagnózy idiopatické trombózy byla incidence nádorů v jednotlivých studiích zvýšena 1,3, 3,0 a 4,4krát vyšší než ve stejné věkové kategorii průměrné populace.“

2.4.5 Hyperkoagulační laboratorní změny provázející maligní onemocnění

Projevem přítomnosti maligního onemocnění může být zvýšení koncentrace fibrinogenu, zvýšení hladiny D-dimerů, zkrácení koagulačních časů,

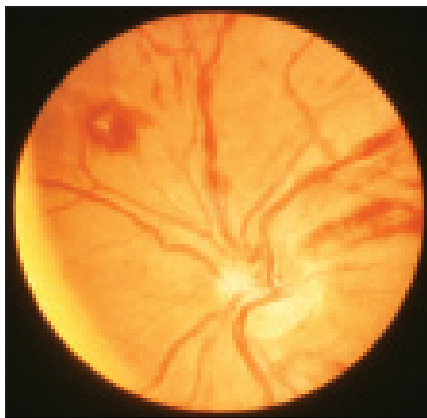
zvýšení aktivity faktoru VIII atd. V krevním obraze může být zvýšený počet trombocytů.

2.4.6 Tromboflebitis migrans

Pro tromboflebitis migrans jsou typické stěhovavé drobné povrchové flebitidy. Ve srovnání s tromboembolizmem provázejícím maligní choroby je incidence tromboflebitis migrans podstatně vzácnější.

2.4.7 Hypokoagulace a diseminovaná intravaskulární koagulopatie

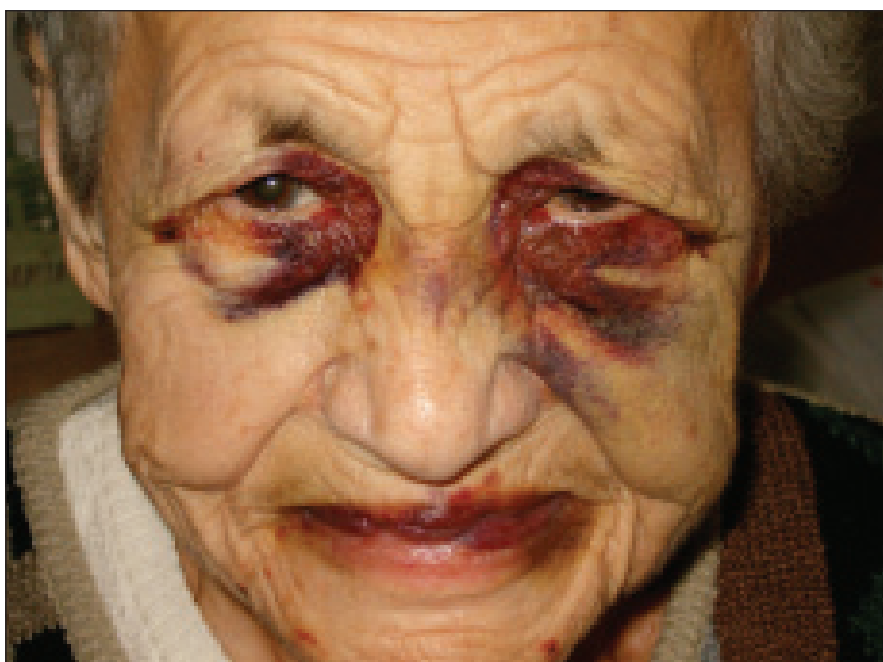
Zatímco hyperkoagulační stavy s tromboembolizmem jsou velmi častým projevem maligního onemocnění,



Obr. 11. Fundus paraproteinemicus. Při zvýšené viskozitě jsou dilatovány cévy a dochází i ke vzniku drobných krvácení na očním pozadí. Tento nálezný může korelovat s neurologickými příznaky: horší výbavnost, jakoby psychická zpomalenost, případně krvácením z nosu a dalších sliznic při normálním počtu trombocytů a absenci hlubší koagulopatie.



Obr. 12. Zvýšená fragilita cév v oblasti víček a vznik hematomů v této oblasti jsou typické pro jinak vzácnou chorobu – AL amyloidózu.



Obr. 13. Jiný případ AL amyloidózy s krvácením do víček, ale i s krvácením na sliznicích úst.

musíme zdůraznit, že jen u části nemocných s maligní chorobou může dojít ke vzniku diseminované intravaskulární koagulace s krvácivým projevem. Většinou jde o pokročilé formy v terminální fázi nemoci.

Existuje však jediná choroba, pro niž je tato komplikace typická a sko-

ro vždy přítomná, a tou je promyelocytární leukemie.

2.5 Hemoragická diatéza způsobená trombocytopenií

Porucha koagulace a krvácivé stavy jsou typickým projevem leukemií a dalších krevních chorob, u kterých

je hlavní příčinou trombocytopenie. Podobně infiltrace kostní dřeně karcinomovými buňkami může způsobit trombocytopenii a krvácivé projevy. Určitou roli může sehrát i zvětšená slezina vedoucí ke zvýšené sekvestraci destiček ve slezině a jejich destrukci.

2.6 Hemoragická diatéza způsobená koagulopatií či trombocytopenií provázející monoklonální gamapatií a myeloproliferativní choroby

Monoklonální imunoglobulin může různým způsobem rušivě zasáhnout do funkce koagulačních faktorů. Depozita monoklonálního imunoglobulinu na trombocytech mohou rušit jejich funkci, což ovšem nezjistíme běžnými koagulačními testy, ale pouze vyšetřením agregace trombocytů. Vzácným problémem je vychytávání faktoru X na ložiska amyloidu v těle, což způsobuje závažnou koagulační poruchu. U monoklonálních gamapatií doporučujeme, aby koagulační část předoperačního vyšetření vždy provedl odborník na koagulaci, který si zvolí patřičnou paletu vyšetření.



Obr. 14. Krvácení do kůže při AL amyloidóze.

Závažné odchylky ve funkci trombocytů provázejí myeloproliferativní choroby, i u nich je zvýšené riziko jak krvácivých, tak trombotických komplikací.

2.7 Projevy hyperviskozity

Zvýšenou viskozitu krve způsobuje vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu. Typickým projevem bývá epistaxe a jiné krvácení ze slizničních projevů, dále hemoragické

změny na očním pozadí a neurologické problémy způsobené obtížným průtokem krve mozkovými centry a jejich nedostatečným zásobováním kyslíkem a glukózou. Typickým obrazem je fundus paraproteinemicus (obr. 11). Koagulopatie zde nemusí být přítomna.

2.8 Projevy při amyloidóze

Amyloidové hmoty se mohou ukládat v kterémkoliv orgánu. Často způ-

Tab. 8. Neurologické příznaky maligního onemocnění.

- syndromy způsobené metastázou nebo tumorem v nervovém systému
- syndromy způsobené endokrinními nebo metabolickými produkty (hyperkalcemie, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, hypoglykemie)
- syndromy způsobené cévními změnami mozku nebo míchy
- syndromy způsobené léčbou
- syndromy způsobené infekcí centrálního nervového systému

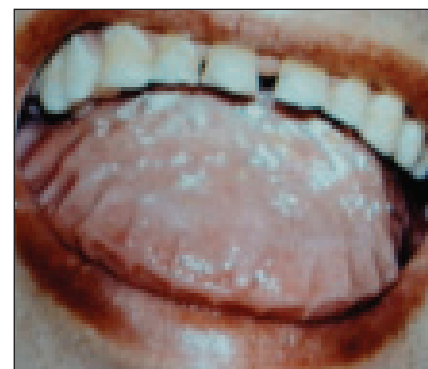
sobují periorbitální hematomy, krvácení do kůže a makroglosie (obr. 12, 13, 14, 15 a 16).

3. Neurologické paraneoplastické projevy

V tab. 8 jsou uvedeny nejčastější neurologické syndromy způsobené maligním onemocněním. Všechny případy lze zahrnout do kategorie systémových příznaků maligního onemocnění, přitom paraneoplastické syndromy označované jako remote effects of cancer představují asi 10 % z uvedeného výčtu komplikací. V současnosti jsou jako paraneoplastické neurologické syndromy v užším slova



Obr. 15 a 16. Vlevo obraz jazyka při AL amyloidóze s krvácivými projevy a vpravo jazyk zvětšený depozity amyloidu s impresemi zubů na kraji jazyka.



Tab. 9. Spektrum paraneoplastických projevů (Hiller, 2000).

Cerebrální syndromy

- subakutní cerebelární degenerace
- demence
- limbická encefalitida
- optická neuritida
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- opsoklonus, myoklonus, ataxie

Spinální syndromy

- subakutní nekrotizující myelopatie
- subakutní degenerace předních rohů
- amyotrofická laterální skleróza

Syndromy postihující periferní nervy

- senzomotorické polyneuropatie
- vzestupná akutní polyneuropatie
- senzorická polyneuropatie
- neuropatie autonomního systému

Neuromuskulární

paraneoplastické příznaky

- dermatomyozitida a polymyozitida
- myasthenia gravis
- Eatonův-Lambertův syndrom

smyslu označovány autoimunitní patofyziologické mechanismy definované klinicky a přítomností autoprotilátek. Vzhledem k tomu, že patogenetické mechanismy vedoucí k neurologickému poškození, nejsou u všech případů objasněny, je jejich další třídění založeno na anatomických regionech centrálního nervového systému.

3.1 Patogeneze paraneoplastických neurologických příznaků

Za možnou příčinu paraneoplastických neurologických syndromů byly dlouho považovány viry, metabolické změny a toxické látky. Po detekci vysoce specifických antineuronálních protilátek v séru pacientů s paraneoplastickými syndromy CNS je autoimunitní patologie vysoce pravděpodobná.

3.1.1 Humorální imunitní odpověď
Některé antineuronální protilátky jsou spolehlivými markery paraneoplastické etiologie, zatímco jiné jsou obecně

markery neurologického syndromu, a to i jiné než paraneoplastické etiologie. U Lambertova-Eatonova myastenického syndromu a myastenie gravis paraneoplastického původu byla prokázána autoimunitní patogenese. U paraneoplastické retinopatie je paraneoplastickým markerem protilátka antirekoverin. Tento mechanismus byl prokázán i na zvířecím modelu.

Skutečná patogenetická role ostatních protilátek (např. anti-Hu, anti-Yo) zůstává neobjasněna vzhledem k tomu, že při aktivní imunizaci a při pasivním transferu samotné tyto protilátky klinické onemocnění nevyvolávají.

3.1.2 Expresse antigenu

Antineuronální reaktivita těchto protilátek je zaměřena vůči proteinům, které jsou konstitučně exprimovány v neuronech a v některých případech v dalších imunoprivilegovaných orgánech, jako je oko a testis. V případě paraneoplastických neurologických symptomů exprimují tumorové buňky ektopicky tyto neuronální proteiny. Tato ektopická exprese je předpokladem vzniku imunitní reakce. Pravděpodobně je však k rozvoji autoimunitní reakce nutná i exprese MHC molekul.

3.1.3 Role T-lymfocytů

Cytotoxické lymfocyty se staly hlavními kandidáty primární patogenetické role u paraneoplastických neurologických symptomů. Pravděpodobně se jedná o primární autoimunitní reakci, neboť například analýza T-receptoru z tkáně mozku pacienta s anti-Hu protilátkami prokazuje oligoklonální expanzi cytotoxických T-lymfocytů. Podobně oligoklonalita cytotoxického T-receptoru byla nalezena u pacientů s anti-Yo protilátkami.

Dále např. s nádory spojená porucha celulární imunity usnadňuje infekci papovavirem, která byla prokázána u progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Neurologické paraneoplastické syndromy, na rozdíl od mnohých ostat-

ních paraneoplastických syndromů, mohou dlouho (až 5 roků) předcházet vzniku manifestního maligního onemocnění a jsou léčebnými postupy poměrně málo ovlivnitelné. Ostatní možné patofyziologické mechanismy paraneoplastických neurologických syndromů v širším smyslu vyplývají již ze samotné klasifikace. Spektrum paraneoplastických neurologických projevů je poměrně široké, jak dokladuje tab. 9.

3.2 Cerebrální a spinální syndromy

3.2.1 Subakutní cerebelární degenerace

Subakutně vznikající mozečkový syndrom u žen nad 50 let je ve 2/3 případů paraneoplastického původu. Subakutní cerebelární degenerace je dnes dobře definována klinicky, protilátkami anti-Yo, anti-Hu, anti-Tr, také protilátkami označovanými jako VGCC antibodies. Jsou i případy se stejnou manifestací, ale bez průkazu protilátek.

U pacientů vznikají subakutně progredující příznaky mozečkového syndromu s projevy ataxie na rukou a nohou, dysartrií, hypotonii svalstva a mozečkovými poruchami stoje a chůze. Histologicky lze nalézt destrukci Purkyňových buněk mozečku a spinocerebelárních struktur se závažným infiltrátem. V likvoru je často přítomna lymfocytóza, zvýšená koncentrace bílkoviny a IgG protilátky ve formě oligoklonálních pásm. Dle přítomnosti protilátek můžeme tento syndrom rozdělit do několika skupin. Pacienti s přítomností anti-Yo protilátek mají nejčastěji diagnostikovan ovariální nebo mamární karcinom, kdy po subakutním průběhu dochází k určité klinické stabilizaci s dobou přežití kolem 22 měsíců v 1. případě, resp. 100 měsíců v 2. případě. Při přítomnosti anti-Hu protilátek, asociovaných nejčastěji s malobuněčným karcinomem plic, je vhodné pátrat ještě po přítomnosti Lambertova-Eatonova syndromu, vyšetřit protilátky proti kalciovým kanálkům presynap-

tické membrány a provést elektrofyziologické vyšetření.

U subakutního mozečkového syndromu mohou být i další autoprotílátky a jiné typy tumorů, např. anti-Tr protílátky asociované s thymomem, anti-CV2 asociované s malobuněčným plicním karcinomem a thymomem, anti-Ma s nádory testis a výjimečně i další autoprotílátky.

3.2.2 Limbická encefalitis

Nejčastějšími klinickými symptomy jsou krátkodobé poruchy paměti, epileptické záchvaty, amentní stavy, halucinace, deprese, kmenové příznaky, hypotalamické příznaky a další kognitivní poruchy. Příznaky předcházejí diagnóze tumoru nejdéle 5 roků. Nejčastěji asociovanou protilátkou byly anti-Hu protílátky v přítomnosti malobuněčného karcinomu plic a anti-Ta/Ma2 protílátky při testikulárním tumoru. Výjimečně tyto paraneoplastické projevy provázely karcinom prsu. Potvrzení diagnózy umožňuje magnetická rezonance CNS, vyšetření mozkomíšního moku a EEG.

3.2.3 Paraneoplastická encefalomyelitida

Limbická encefalitida je součástí šířeji pojatého syndromu paraneoplastické encefalomyelitidy, kam zahrnujeme izolované epileptické záchvaty, syndrom opsoklonus-myoklonus, izolované extrapyramidové příznaky, rombencefalitidu a myelitidu.

3.2.4 Opsoklonus-myoklonus-ataxie

Tento syndrom označovaný někdy jako dancing eye dancing feet je výrazem dysfunkce fastigiálního jádra mozečku a neuronů kmene. V recentně publikovaném souboru 24 dospělých pacientů bylo 10 případů idiopatických a 14 případů paraneoplastických, asociovaných s nádory plic a prsu. Protílátky byly detekovány pouze ve 2 případech, anti-Ri a anti-Hu společně s anti-amfifyzinem.

U dětí je tento syndrom nejčastěji popsán ve spojitosti s neuroblasto-

mem. Onkologická prognóza je lepší u pacientů s přítomností paraneoplastického opsoklonu-myoklonu než u pacientů bez neurologických příznaků. Antineuronální protílátky byly detekovány v 81 % případů a jednalo se o anti-Hu protílátky.

3.2.5 Rombencefalitida

Kmenová encefalitida je charakterizována následujícími klinickými příznaky: pohledová obrna, diplopie, výjimečně centrální spánková apnoe ev kulminující až v akutní respirační selhání. Protílátky asociované s tímto syndromem jsou nejčastěji anti-Hu, anti-Ma2 a anti-Ri.

3.2.6 Extrapyramidové příznaky

Výjimečně referované případy s výskytem extrapyramidových příznaků jako projevů paraneoplastického poškození zahrnovaly choreu, dystonii a parkinsonský syndrom. Spektrum protilátek zahrnovalo anti-Hu, banti-Ma a anti-CV2.

3.2.7 Epilepsie

V některých případech bylo zjištěno, že epilepsie často v podobě nekonvulzivního fokálního epileptického statusu je příznakem paraneoplastické encefalitidy. Epileptické záchvaty se mohou rovněž objevit u limbické encefalitidy. Kortikální poškození bylo prokázáno vyšetřením magnetickou rezonancí a histologickým průkazem zánětlivých infiltrátů a zániku neuronů.

3.2.8 Retinopatie

Paraneoplastická retinopatie je výjimečným onemocněním a bývá při karcinomu nebo melanomu. V případech spojených s karcinomem si pacienti stěžují na fotosenzitivitu, snížení vizu a na poruchy barevného vidění. Příznaky obvykle progredují v průběhu několika měsíců. Diagnostikován bývá malobuněčný karcinom plic, gynekologické a endokrinologické nádory a karcinom prsu. Protílátka proti fotoreceptorovému proteinu rekovernu je označována jako anti-rekovernu.

3.2.9 Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Porucha s tímto komplikovaným názvem představuje rychle progredující mozkové onemocnění, nejčastěji doprovázející lymfomy a leukemie, ale také některá granulomatózní onemocnění, která mimo jiné vedou k závažné poruše imunity a k infekcím fakultativními patogeny.

Morfologicky dochází k demyelinizaci vláken v bílé hmotě mozkové. Je zvažována virová etiologie (papovaviry). Klinicky dochází ke vzniku paréz až tetraplegií, k výpadům zrakového pole a k psychické alteraci. Tato jednotka virové etiologie je sice komplikací nádorového onemocnění v širším slova smyslu, jak je uvedeno v tab. 9, ale do skupiny neurologických paraneoplastických syndromů v užším slova smyslu dnes zahrnována není.

3.2.10 Paraneoplastické spinální syndromy

Odlišení izolovaného poškození míchy od poškození celého nervového systému je do jisté míry problematické. Izolované poškození míchy v rámci centrálního nervového systému je spíše výjimečné. Přesto jsou však některé specifické syndromy uváděny.

3.2.11 Myelitida

Izolovaná myelitida je výjimečným paraneoplastickým symptomem. Z patologického hlediska se jedná především o poškození šedé hmoty. V důsledku poškození motoneuronů je klinicky přítomna spastická nebo chabá paréza. Pokud je myelitida součástí paraneoplastického syndromu, dochází ve většině případů k progresi a poškození dalších oblastí mozku a periferních nervů. Při vyšetření mozkomíšního moku nacházíme známky zánětu.

3.2.12 Syndrom amyotrofické laterální sklerózy

V podstatě lze rozdělit 3 skupiny pacientů se syndromem motorického

neuronu a přítomností karcinomu. První skupinu tvoří pacienti s anti-Hu protilátkami a klinické symptomy přibývají z dalších oblastí CNS.

Druhou skupinu tvoří pacientky s postižením prvního motoneuronu připomínající primární laterální sklerózu. Často se tato komplikace projevuje u pacientek s karcinomem prsu (protilátky dosud nebyly detekovány).

Třetí skupinu tvoří pacienti se syndromem motorického neuronu připomínající amyotrofickou laterální sklerózu. V těchto případech je zřejmě souvislost náhodná, neboť terapie tumoru nevede ke zlepšení neurologických příznaků s výjimkou asociace amyotrofické laterální sklerózy a lymfomu.

3.2.13 Demence

Demence je relativně častým systémovým projevem nádoru. Vyskytuje se často s dalšími poruchami. Etiologie není jasná, dle jedné hypotézy je celý stav způsobován tvorbou vazomotorických účinků maligním nádorem, jako je fibroblast growth factor, tumor necrosis factor, transforming growth factor a interleukin-1. V některých případech byla nalezena proliferace endotelu cévních struktur (angioendoteliomatóza).

3.3 Polyneuropatie

3.3.1 Senzitivní neuronopatie

Charakteristicky tato porucha začíná jako asymetrická, bolestivá senzitivní neuropatie postupně progredující do úplné ztráty propriocepce. Objevuje se těžká senzitivní ataxie. Nejčastěji nacházíme anti-Hu protilátky s 99% specificitou a 82% senzitivitou pro paraneoplastickou senzitivní neuronopatii. Anti-Hu protilátky mohou být diagnostikovány i u jiných forem polyneuropatie. Pacienti s klinicky čistou formou senzitivní polyneuropatie vykazují v elektromyografickém vyšetření i postižení motorických vláken axonálně demyelinizačního charakteru. Patologicko-anatomickým podkladem je destrukce pseudounipolárních neuronů zadních ganglií míšních.

Polyneuropatie je typickým příznakem POEMS syndromu.

3.3.2 Autonomní neuropatie

Klinické příznaky zahrnují posturální závratě, abdominální bolest a průjem. Objevují se i jiné příznaky, jako gastroparéza, paralytický ileus a jícnová achalazie. Autonomní neuropatie typicky provází primární AL-amyloidózu.

3.3.3 Senzitivně-motorická polyneuropatie

U 10 % pacientů se smíšenou formou senzitivně-motorické polyneuropatie bez zjištěné jiné příčiny nacházíme monoklonální gamapati. Tento náález může být markerem hematologického maligního onemocnění, např. myelomu. Polyneuropatie však může být způsobena nádorovou infiltrací, lékovou toxicitou nebo kachexií. Asi třetina pacientů s tímto typem polyneuropatie má přítomny anti-Hu nebo anti-CV2 protilátky, které potvrzují paraneoplastický původ onemocnění. Hlavními příznaky jsou: atrofie svalů, periferní parézy, nevýbavnost některých reflexů, hyperestezie a bolestivé parestzie končetin (oblasti tvaru rukavice, nebo punčochy, ataxie).

Pro ilustraci problému uvedeme, že máme ve sledování několik žen s nemaligní monoklonální gamapatií, které již roky užívají analgetika pro difúzní bolesti celého těla, které nemají korelát v postižení pohybového aparátu. Bolesti jsou zřejmě neuropatického původu a souvisí s přítomností monoklonálního imunoglobulinu.

3.3.4 Mononeuropatie

Mononeuropatie může být rovněž prvním příznakem paraneoplastického onemocnění, nejčastěji ve spojitosti s přítomností anti-Hu protilátek. Klinicky je nejčastějším postižením lícního ev. ulnárního nervu.

3.3.5 Vzestupná akutní polyneuropatie

Tento syndrom, zvaný též Guillain-Barré syndrom, může být rovněž pa-

raneoplastického původu, nejčastěji ve spojitosti s přítomností anti-Hu protilátek.

4. Neuromuskulární paraneoplastické projevy

4.1 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis provází asi 50 % pacientů s thymomem, z toho asi 15 % má příznaky v době, kdy thymom není ještě diagnostikován. Kromě radiologického vyšetření, přítomnosti antititinu, je markerem paraneoplastické etiologie zejména u pacientů do 60 let věku. Etiopatogenetickým mechanismem je autoimunitní destrukce acetylcholinového receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Dochází k rychlé svalové únavě po opakovaných pohybech a k charakteristickému nálezu při EMG vyšetření.

4.2 Lambertův-Eatonův syndrom

U 60 % pacientů s touto poruchou nacházíme nádorové onemocnění, ve většině případů malobuněčný karcinom plic, výjimečně lymfom. V séru jsou přítomny protilátky proti kalciovým kanálkům presynaptické membrány nervosvalové destičky, tzv. (anti-VGCC – Voltage gated calcium channels). Tyto protilátky jsou ovšem přítomny u paraneoplastických i ne-paraneoplastických forem onemocnění, nejsou tedy markerem paraneoplastického syndromu. Prevalence tohoto syndromu u malobuněčného karcinomu je kolem 3 % a dobře reaguje na imunomodulační terapii. V některých případech bývá syndrom spojen s přítomností protilátek anti-Hu.

Klinicky je přítomna svalová slabost zejména v proximálních svalových skupinách, akcentovaná námahou. Výrazné jsou rovněž známky postižení vegetativního nervového systému s poruchami potní sekrece, obstrukce, sexuální dysfunkce, pocit sucha v ústech, dále dysfagie, dysartrie. Charakteristický je EMG náález.

4.3 Neuromyotonie

Neuromyotonie je charakterizována hyperexcitabilitou motorických nervů, která má za následek kontinuální aktivitu svalových vláken s klinickými projevy svalové ztuhlosti, křečemi a excesivním pocením. Protilátky proti draslíkovým kanálům, tzv. anti-VGKC, jsou sice markerem onemocnění, nikoliv však pouze jeho paraneoplastické varianty. Paraneoplastická neuromyotonie bývá ve spojitosti s malobuněčným karcinomem plic a přítomností anti-Hu protilátek, s thymomem a Hodgkinovou chorobou.

4.4 Stiff-man syndrom

Tento syndrom je charakterizován chronickou rigiditou a spazmy s autoimunitou vůči glutamát-dehydrogenáze. Při paraneoplastické formě tohoto onemocnění mají pacienti protilátky proti amfyfizinu. Tento příznak velmi často provází karcinom prsu.

5. Oční paraneoplastické a systémové příznaky

5.1 Paraneoplastická retinopatie

Tato jednotka se může projevit u pacientů s okultním nebo diagnostikovaným malobuněčným karcinomem plic nebo s malobuněčným nediferencovaným karcinomem děložního čípku. U této retinopatie se předpokládá autoimunitní etiologie a projevuje se výrazným poklesem zrakové ostrosti, který rychle progreduje do oboustranné slepoty. Časným příznakem jsou prstencové výpadky (skotomy) zorného pole a pacienti popisují neobvyklé zrakové vjemy typu „roje včel“, „špagetovitých čar“ nebo „jiskřivých světel“. Elektroretinogram (ERG) zachycující akční potenciály sítnice je progresivně a významně redukován. Klinicky nacházíme na očním pozadí normální nález, ale může se rozvinout výrazné ztenčení arteriol sítnice. Histologicky je zjišťována degenerace fotoreceptorů a destrukce zevní jádrové vrstvy. Systémová a zraková prognóza je špatná, i když je možné pokusit se o zachování zrakových funkcí imunosupresivní léčbou.

5.2 Syndrom bilaterální difúzní uveální melanocytové proliferace (BDUMPS)

Tento paraneoplastický syndrom je spojen s akutním, těžkým poklesem zrakové ostrosti provázený nálezem mnohočetných jemných okrouhlých načervenalých skvrnek v úrovni pigmentového epitelu sítnice (RPE) na očním pozadí. Fluorescenční angiografie znázorňuje hyperfluorescenci očního pozadí charakteru kůže žirafy, která koreluje s klinicky patrnými oblastmi poškození RPE překrývajícími intaktní choriocapillaris a difúzní nepigmentované melanocytové infiltráty v zevní chorioidei. V etiologii poškození RPE mají význam toxické a imunologické faktory. Při progresi onemocnění mohou být zjištěny mnohočetné, oboustranné, mírně elevované léze cévnatky a duhovky. Tyto pigmentované léze vykazují při angiografii hyperfluorescenci. Objevuje se také exsudativní odchlípení sítnice a rychle progredující katarakta. Tyto oční komplikace špatně reagují na léčbu kortikosteroidy a ozáření a pacient obvykle nepřežívá déle než 2 roky.

5.3 Optická neuritis

Optická neuritis může být jednostranná nebo oboustranná. Projevuje se skotomy, zhoršením zraku a edémem papily zrakového nervu. Infiltrace lymfocyty může vést ke ztrátě tyčinek a čípků. Někdy byly prokázány antiretinální protilátky.

Paraneoplastická optická neuritida byla popsána u karcinomu plic a děložního čípku.

Poruchy zraku způsobené infiltrací optického nervu patologickými buňkami může provázet relaps akutní lymfatické leukemie.

6. Muskuloskeletální paraneoplastické projevy

6.1 Paraneoplastická dermatomyozitida a polymyozitida

Syndrom dermatomyozitidy se klinicky manifestuje akutní až subakutní slabostí svalů v kombinaci se změna-

mi kůže. Postihuje nejdříve proximální svaly končetin a šíří se distálně. Časným příznakem je obtížná chůze do schodů a únava při práci se vztyčenými pažemi. Podkladem je autoimunitně podmíněná porucha mikrocirkulace ve svaích. Tento syndrom je častěji popisován u karcinomu vaječníků, žaludku a plic. Paraneoplastická polymyozitida je obdobné onemocnění, omezené jen na svalové projevy. Diagnóza těchto onemocnění se stanoví na základě biopsického vyšetření.

7. Paraneoplastické endokrinopatie

Tato skupina paraneoplazií je způsobena ektopickou tvorbou hormonů a prohormonů nádory a jejich metastázami. Nádor může produkovat současně více hormonů, což komplikuje klinický obraz. U onkologického pacienta je nutno rozlišit, zda jde o paraneoplastický syndrom s ektopickou tvorbou hormonu, nebo o endokrinologické onemocnění s ortotopickou tvorbou hormonů.

V případech ektopické hormonální tvorby dochází k derepresi informace pro tvorbu určitého hormonu, která je obsažena v genomu každé buňky. K této derepresi dochází obzvláště často v buňkách APUD systému (amine precursor uptake and decarboxylation). APUD buňky mají společný neuroendokrinní původ, odkud během ontogeneze vycestovaly do sliznic zažívacího i dýchacího traktu a endokrinních žláz.

Paraneoplastický endokrinní syndrom má následující kritéria:

- průkaz vysoké koncentrace hormonu bez diurnálního rytmu
- vysoké koncentrace hormonu v tkáni tumoru nebo metastázy
- vysoká arteriovenózní diference koncentrace hormonů v cévách zásobujících nádor
- vymizení příznaků po odstranění tumoru
- průkaz hormonálního efektu při podání extraktu z nádoru experimentálnímu zvířeti.

Tab. 10. Nejčastější paraneoplastické příznaky.

Paraneoplastický endokrinní syndrom	Ektopicky produkováný hormon
Cushingův syndrom	ACTH, POMK, CRH
osteoartropatie	vazoaktivní substance, GHRH
nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	ADH
gynekomastie galaktorea pubertas precox hypertyreóza	prolaktin, LH, hCG, HCS, TSH
hyperkalcemie	PTH, PGE ₂ , IL-1, TGF- α , TGF- β , cholekalCIFerol, hydroxyláza,

ACTH – adrenokortikotropní hormon, POMK – proopiomelanokortin, CRH – kortikotropin releasing hormon, GHRH – Growth hormone releasing hormon, ADH – antidiuretický hormon, LH – luteinizační hormon, hCG – human choriogonadotropin, hCS – human chorionic somatotropin, TSH – tyreostimulační hormon, PTH – parathormon, PGE₂ – prostaglandin E₂, IL-1 interleukin, TGF – transforming growth factor

Tab. 11. Důležité paraneoplasticky tvořené hormony a nejčastější nádory, které je tvoří.

Hormon	Nádor
růstový hormon (somatotropin)	karcinomy žaludku, plic, karcinoidy
ACTH	karcinomy plic, karcinoidy, thymomy, feochromocytom, neuroblastomy, paragangliomy, mimoplicní malobuněčné nádory
gonadotropiny	nádory hypofýzy, choriokarcinom, neseminomatózní nádory ze zárodečných buněk, karcinomy jater, nádory plic
prolaktinantidiuretický hormon	nádory plic, ledvinnádory plic
serotonin	karcinoidy, nádory plic
parathormone-like hormone	bronchiální karcinomy

Nejčastější paraneoplastické příznaky a hormony jimi produkováné zobrazuje tab. 10. V tab. 11 uvádíme přehled nejčastějších nádorů, které tvoří určité hormonální působky.

7.1 Paraneoplastický Cushingův syndrom

Tento syndrom je způsoben vysokou hladinou kortizolu díky ektopické produkci ACTH (adrenokortikotropní hormon), nebo funkčně aktivních ACTH prohormonů, například proopiomelanokortinu nebo kortikoliberrinu (CRH). Často bývá současně zvýšena produkce melanocyty stimulujícího hormonu (MSH).

7.1.1 Příznaky

Klinicky dominují následující příznaky: hypokalemičká alkalóza, hyperglykemie, otoky, arteriální hypertenze, hyperpigmentace, svalová slabost, váhový úbytek. Některé hlavní znaky Cushingova syndromu mohou vzhledem k nádorové kachektizaci a relativně krátkému trvání onkologického onemocnění chybět nebo jsou jen minimálně vyjádřeny: měsíčkovitý obličej, cushingoidní obezita, osteoporóza, hirsutismus, rudé strie, diabetes mellitus.

Na odlišnosti příznaků od klasického Cushingova syndromu se může podílet odlišná biologická aktivita vyvolávajícího hormonu.

7.1.2 Diferenciální diagnóza od hypotalamo-hypofyzární funkční poruchy

Hladina ACTH bývá v případě maligního původu Cushingova syndromu vyšší než u Cushingova syndromu podmíněného hypotalamo-hypofyzární funkční poruchou, chybí diurnální změna koncentrace ACTH a obvykle je negativní dexametazonový supresní test.

7.1.3 Vyvolávající typ nádoru

Nejčastěji se tento syndrom vyskytuje u malobuněčného karcinomu plic, setkat se s ním můžeme také u karcinomu pankreatu, thymomu, feochromocytomu, medulárního karcinomu štítné žlázy nebo u karcinoidu.

7.1.4 Příčiny odchylnosti od

nemaligního Cushingova syndromu Cushingův syndrom provází dle literárních údajů bronchogenní tumory až ve 22 %, pokud je kritériem pro jeho diagnózu pouze stanovení ACTH v séru. Nález zvýšené koncentrace ACTH séru je častější než počet klinicky manifestních případů. To je způsobeno tím, že analytická metoda pro stanovení ACTH zachytí prohormony s vysokou molekulární váhou, které mají malou nebo žádnou hormonální aktivitu. Tyto prohormony (předchůdci ACTH) se nazývají proopiokortin nebo proopiomelanokortin, nebo BIG-ACTH. Tato molekula prohormonu se může rozštěpit na různé aktivní fragmenty, jejichž aktivita může odpovídat účinnosti ACTH, MSH, β -LPH, β -endorfinu a met-enkefalinu. Uvolňování opioidového peptidu β -endorfinu a met-enkefalinu do oběhu vysvětluje morfiu podobné příznaky (neadekvátní analgezie, katonie, kachexie a anorexie), které lze pozorovat u některých pacientů.

7.2 Syndrom nadměrné sekrece ADH

Příčinou je intoxikace vodou při hyponatremii s hypochloremií, snížené osmolaritě séra až pod 270 mosm/l, zvýšené osmolaritě moči nad 700 mosm/l

a zvýšeném odpadu natria při jinak normální funkci ledvin a nadledvin. Natriurie je zvýšená i přes výraznou hyponatremii, neboť je zmenšená sekrece aldosteronu pro celkově zvýšený plazmatický objem. Syndrom bývá označován zkratkou SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion).

Diagnóza syndromu se zakládá na průkazu hypoosmolarity séra, hyperosmolarity moči, hyponatremii při vysokém odpadu natria močí a samozřejmě také na průkazu zvýšení koncentrace ADH.

7.2.1 Klinické příznaky

Nechutenství, podrážděnost, bolesti hlavy, nauzea, závratě, zvracení, zhoršující se zmatenost, zvýšení hmotnosti s postupně se zhoršujícími neurologickými příznaky až do bulbární nebo pseudobulbární paralýzy. Pak, při dalším poklesu koncentrace Na pod 115 mmol/l, se objevují křeče a kóma.

7.2.2 Typ nádoru

Nemalobuněčný karcinom plic, karcinom pankreatu, sarkomy, melanom, lymfomy a další. Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu se projevuje obvykle až při pozdních stadiích maligního onemocnění a je spojen s infaustní prognózou. Příčina tohoto syndromu však nemusí být jenom neoplastická, tento stav se může objevit během plicní tuberkulózy, při poškození nervového systému (meningitida, encefalitida, mozkový absces), při akutní intermitentní porfyrii a také po podání některých léků (vinkristin, deriváty sulfonfylmočoviny, morfin, barbituráty).

7.3 Paraneoplastický hyperkalcemický syndrom

Hyperkalcemie sdružená s nádorem je provázena klinickými příznaky již při relativně nižších sérových hladinách vápníku, než je tomu u primárního hyperparatyreoidizmu. Při hodnotách kalcemie v rozmezí 2,8 až

Tab. 12. Klinické příznaky hyperkalcemie.

Gastrointestinální	anorexie, nauzea, zvracení, zácpa
Ledvinové	polyurie, polydipsie, selhání ledvin
Celkové příznaky	dehydratace, únava, slabost
Neurologické	obluzenost, somnolence, zmatenost, změny nálady, deprese, manifestace psychózy, hyporeflexie, motorické poruchy, ataxie, křeče, kóma
Srdeční	tachykardie, bradyarytmie, poruchy síňokomorového přechodu

3,5 mmol/l jsou obvykle přítomny gastrointestinální a ledvinové příznaky, zatímco neuropsychické příznaky se manifestují spíše až při kalcemii přesahující 3,5 mmol/l. U velmi těžké hyperkalcemie nad 4,0 mmol/l hrozí akutní selhání ledvin, srdeční arytmie, kóma, a pokud je tento stav nerozpoznán a neléčen, končí zpravidla fatálně. Příznaky shrnuje tab. 12.

7.3.1 Ledvinové příznaky

Hyperkalcemie poškodí koncentrační schopnost ledvin, dochází ke snížené odpovědi tubulů na antidiuretický hormon a z toho plyne výrazná polyurie jako při diabetes insipidus, provázená těžkou dehydratací a polydipsií, pokud nemocný nezvrací. Zvýšený příjem tekutin vyvolaný pocitem žízně nestačí uhradit ztráty tekutin a solí. Výsledkem je dehydratace, hypokalcemie a prerenální selhání ledvin.

7.3.2 Střevní příznaky

Dominuje nevolnost, nechut k jídlu, zácpa, případně zvracení. Může se zvýšit tvorba žaludečních šťáv, zřejmě působením zvýšené tvorby gastrinu. Akutní pankreatitida je méně častým důsledkem. Může být způsobena chronickou hyperkalcemií s extracelulárním ukládáním precipitátů kalciových solí v měkkých tkáních včetně slinivky břišní.

7.3.3 Neuropsychické příznaky

Celkové zpomalení nervových dějů má za následek únavu, hyporeflexii a poruchu vědomí s obrazem somnolence, která může vyústit až do kóma-

tu. Při pomalém vzestupu kalcemie se objevují změny nálady, deprese a zmatenost. Může dojít i k manifestaci psychózy. Ústup neurologických příznaků probíhá mnohem pomaleji než normalizace kalcemie.

7.3.4 Srdeční příznaky

V oblasti kardiovaskulárního systému dochází k vzestupu diastolického tlaku, zvýšení kontrakility myokardu a zkrácení systoly. Charakteristickým znakem na EKG je zkrácení intervalu QT i QTc, popřípadě i snížení úseku ST. Tachykardie doprovází hyperkalcemii častěji než bradykardie či jiné poruchy srdečního rytmu. Hyperkalcemie potencuje účinek digitalisu, a proto je jeho podávání při hyperkalcemii kontraindikováno.

7.3.5 Diferenciální diagnóza

Příznaky hyperkalcemie jsou nespecifické a mohou se krýt s příznaky maligního onemocnění i s nežádoucími účinky protinádorové léčby. Nechut k jídlu, nevolnost a zvracení způsobené hyperkalcemií mohou být mylně pokládány za následek chemoterapie. Neurologické příznaky mohou napodobovat symptomy metastatického poškození mozku. Únava může být pokládána za únavu při anemii. Psychické změny doprovázející být také vysvětleny různým způsobem.

Vyšetření kalcemie by proto mělo být součástí biochemického sledování nemocných s maligními chorobami. Pokud není u onkologického pacienta s uvedenými příznaky hladina vápníku vyšetřena, může zůstat dia-

gnóza hyperkalcemie zcela nerozpoznána a neléčena.

7.4 Paraneoplastická hypoglykemie

Běžná je symptomatická hypoglykemie u inzulinomů způsobená nadprodukcí inzulinu. Jinak se jedná se o poměrně vzácný symptom, můžeme jej vidět zejména u pokročilých mezenchymálních nádorů nejčastěji uložených v retroperitoneu. Histologicky jde většinou o sarkomy nebo mezoteliom.

Patofyziologických hypotéz, které tento stav vysvětlují, je více. Za pravděpodobné hypotézy jsou považovány:

- nádorová sekrece somatomedinů neboli „insulin-like growth factors“
- hypermetabolismus glukózy v nádoru
- masivní nádorová infiltrace jater.

Typickým laboratorním nálezem pro tyto případy je snížená koncentrace inzulinu v krvi.

7.5 Ektopická produkce choriogonadotropinu nebo prolaktinu

Gynekomastie, galaktorea nebo pubertas precox mohou být ve vzácných případech známkou ektopické sekrece prolaktinu nebo choriogonadotropinu. Vyvolávající příčinou bývají nejčastěji anaplastické bronchogenní karcinomy, různé germinální nádory jak varlat, tak i vaječníků a také nádory jater.

Před stanovením této diagnózy je však nutné vyloučit všechny jiné etiologické možnosti, tedy hypofyzární adenomy, hypogonadismus, feminizující nádory nadledvinky, uremii a lékový původ (dezykortikosteron, spironolakton, cimetidin, digitalis, α -metyldopa, amfetamin, rezerpin, chlorpromazin).

7.6 APUDomy

APUDomy představují velmi zvláštní skupiny endokrinních nádorů. Akronym této skupiny nádorů je odvozen od společné biochemické vlastnosti těchto buněk, kterou lze charakterizovat schopností syntetizovat aro-

matické aminy. To znamená vychytávat předstupně aromatických aminů (*amine precursors* – AP), transportovat je do buňky (*uptake* – U) a v buňce dekarboxylovat (D), čímž z aromatické aminokyseliny vznikne aromatický amin (*amine precursors uptake and decarboxylation*).

Tyto buňky mají společný marker, kterým je neuron-specifická enoláza. Předpokládá se, že všechny tyto buňky mají společný ontogenetický původ v neuroektodermální liště.

Existuje množství typů řídce se vyskytujících nádorů, jejichž biologické vlastnosti mohou být jak benigní, tak vysloveně maligní, které produkují tyto hormonálně aktivní látky, jejichž chemická struktura odpovídá peptidům.

Jednotlivé projevy těchto nádorů jsou mnohé. Může jít o hypoglykemie (inzulinom), kožní projevy (glukagonom), průjem (VIPom), žaludeční vřed (gastrinom). Projevy těchto nádorů jsou sice systémové, ale jsou typické pro jednotlivé tumory, takže neodpovídají staršímu pojetí paraneoplastických příznaků. Na druhé straně jde o systémový projev maligního nádoru, a proto je zde uvádíme. Tyto projevy mohou mít třeba medulární karcinomy štítné žlázy, takže v případě medulárního karcinomu, který produkuje vazointestinální polypeptid (způsobuje průjem) bude výsledek hledání příčiny průjmu v zažívacím traktu negativní a objasní jej až histologie tumoru štítné žlázy či jeho metastázy.

7.7 Serotoninové příznaky

Serotonin je tvořen povětšinou karcinoidy, může být však tvořen i buňkami malobuněčného karcinomu. Typickým příznakem je flush a průjem.

8. Kloubní a pojivové neboli revmatologické příznaky maligních chorob

8.1 Paraneoplastická polyartritida

Paraneoplastická karcinomová polyartritida, způsobená cirkulujícími imunokomplexy, je blízka revma-

toidní artritidě. Ve 20 % je postižení monoartikulární, nejčastěji jsou postiženy klouby kolenní, hlezenní, metatarzofalangeální a metakarpofalangeální (koleno, hlezno) a projevuje se náhlou bolestivostí kloubu. Postižené klouby bývají v akutní fázi oteklé, teplé a červené, přičemž průběh bývá spíše epizodický. U jiných nemocných je možné pozorovat bolesti malých ručních kloubů, typické pro revmatoidní artritidu. Tito pacienti obvykle nemají zvýšený revmatoidní faktor, ale jejich potíže lze mírnit kortikosteroidy v malých dávkách.

Nejčastěji provází tento typ potíží karcinom prsu a pankreatu, ale pozorujeme jej i u některých nemocných s maligními lymfomy nebo s mnohočetným myelomem, kdy aktivace těchto revmatických (revmatoidních) kloubních bolestí je předzvěstí recidivy nemoci.

8.2 Hyperplastická artropatie a Jaccoudova artropatie

Hypertrofická osteoartropatie (Pierre-Marie Bambergerův syndrom) je charakterizována triádou: paličkovité prsty, periostóza a artritida. Sekundární forma se vyskytuje u chronických plicních chorob, obzvláště výrazná bývá u periferních plicních tumorů nebo u mezoteliomu. Postižení bývá sdruženo i s nenádorovými chorobami (např. cystická fibróza, plicní fibróza, jaterní choroby, cyanotické vrozené srdeční vady).

Patofyziologie tohoto postižení není zcela jasná. Nejpravděpodobnější hypotézou je, že jsou uvolňovány tkáňové hormony, a proto ji uvádíme v této části kapitoly. Hypertrofická artropatie představuje vysloveně časný systémový projev maligního onemocnění, a například vznik paličkovitých prstů může předcházet ostatní projevy malignity až o 18 měsíců.

8.2.1 Klinické příznaky

Typickými příznaky je rozšíření a ztlusnění distálních částí kostí, typicky metakarpálních, metatarzálních a na fa-

langách s rozvojem paličkovitých prstů, bolestivé otoky kloubů, ztlustění měkkých částí aker, kostní bolesti a periferní otoky, které jsou rezistentní na léčbu, mohou předcházet manifestnímu tumoru měsíce až roky. Operativní odstranění tumoru vede k úplné regresi této artropatie.

Jaccoudova artropatie může být prvním příznakem karcinomu plic a představuje rychle se rozvíjející neerozivní a nebolestivou artropatii s ulnární deviací prstů, se sublucacemi v metakarpofalangeálních kloubech a hyperextenzí v proximálních interfalangeálních kloubech.

8.3 Další méně časté paraneoplastické projevy

K dalším paraneoplastickým projevům řadíme lupus-like syndrom, revmatickou polymyalgii, nekrotizující vaskulitidu, relabující polychondritidu, panikulitidu, sklerodermii, digitální nekrózy nebo některé algodystrofické syndromy.

8.4 Bolesti páteře a bolesti kostí

Maligní choroby mohou způsobovat bolesti kostí a kloubů jejich přímou destrukcí. Typickým a často přehlíže-

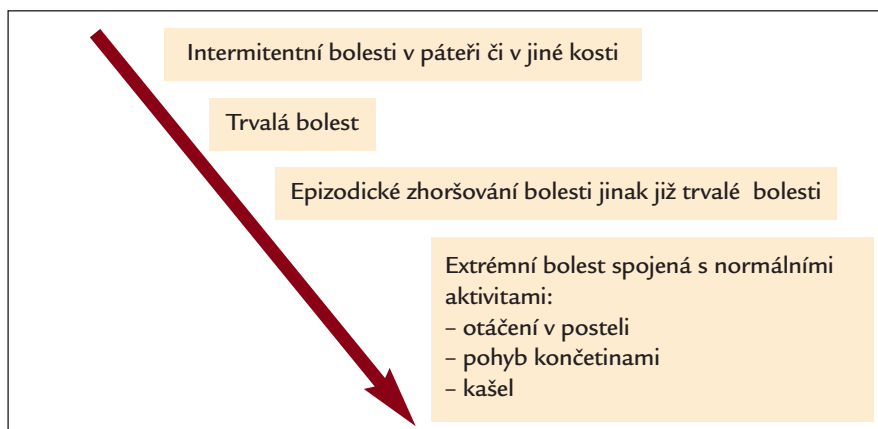


Schéma 2. Typický vývoj nádorové bolesti, které postupně nabírá na intenzitě. Jakmile se bolest objevuje při manévrech zvyšující žilní tlak (kašel) nebo dochází ke kořenovému poškození, je to indikací k okamžitému vyšetření neurologem a zvažování MR nebo CT zobrazení.

ným příznakem jsou bolesti páteře způsobené osteoporózou nebo ložiskovou destrukcí při mnohočetném myelomu, které jsou často mylně zaměňovány za běžné vertebrogenní problémy či je osteoporóza při myelomu považována za senilní osteoporózu.

Stejně tak i maligní ne Hodgkinské lymfomy mohou vznikat primárně v kosti a způsobovat její bolesti. Na maligní poškození skeletu je proto nutno vždy myslet u nemocných s nově vzniklou bolestí nebo s bolestí, kte-

rá se progresivně horší, jejich vývoj odpovídá schématu 2.

Důležité je si uvědomit, že pokud chceme vyloučit maligní poškození skeletu, tak má klasický RTG snímek omezenou výpovědní hodnotu, takže v indikovaných případech je nutno sáhnout k přesnějšímu zobrazení pomocí MR či CT.

Diferenciální diagnostice bolestí páteře a tématu, jak „neprošvihnout“ diagnózu mnohočetného myelomu nebo jiného maligního poškození ske-



Obr. 17 a 18. Předozadní a boční snímek páteře pacienta, který byl více než 2 roky v remisi mnohočetného myelomu. Ke svému lékaři přišel pro bolesti v páteři vystřelující do nohou, které se postupně zhoršovaly. Byl odeslán na neurologii, kde dostával klasickou analgetickou a myorelaxační léčbu bez dalšího laboratorního a zobrazovacího došetření. Lékaři k němu přistupovali jako ke každému jinému pacientovi s vertebrogenními potížemi a nerespektovali přítomnost rizikového faktoru, kterým je diagnóza mnohočetný myelom. Teprve až se mu na kalvě objevila hmatná rezistence, byl odeslán na specializované pracoviště, již omezeně chodící a s velmi atrofickými svaly dolních končetin. Akutní MR vyšetření ukázalo teprve příčinu tohoto zhoršení.

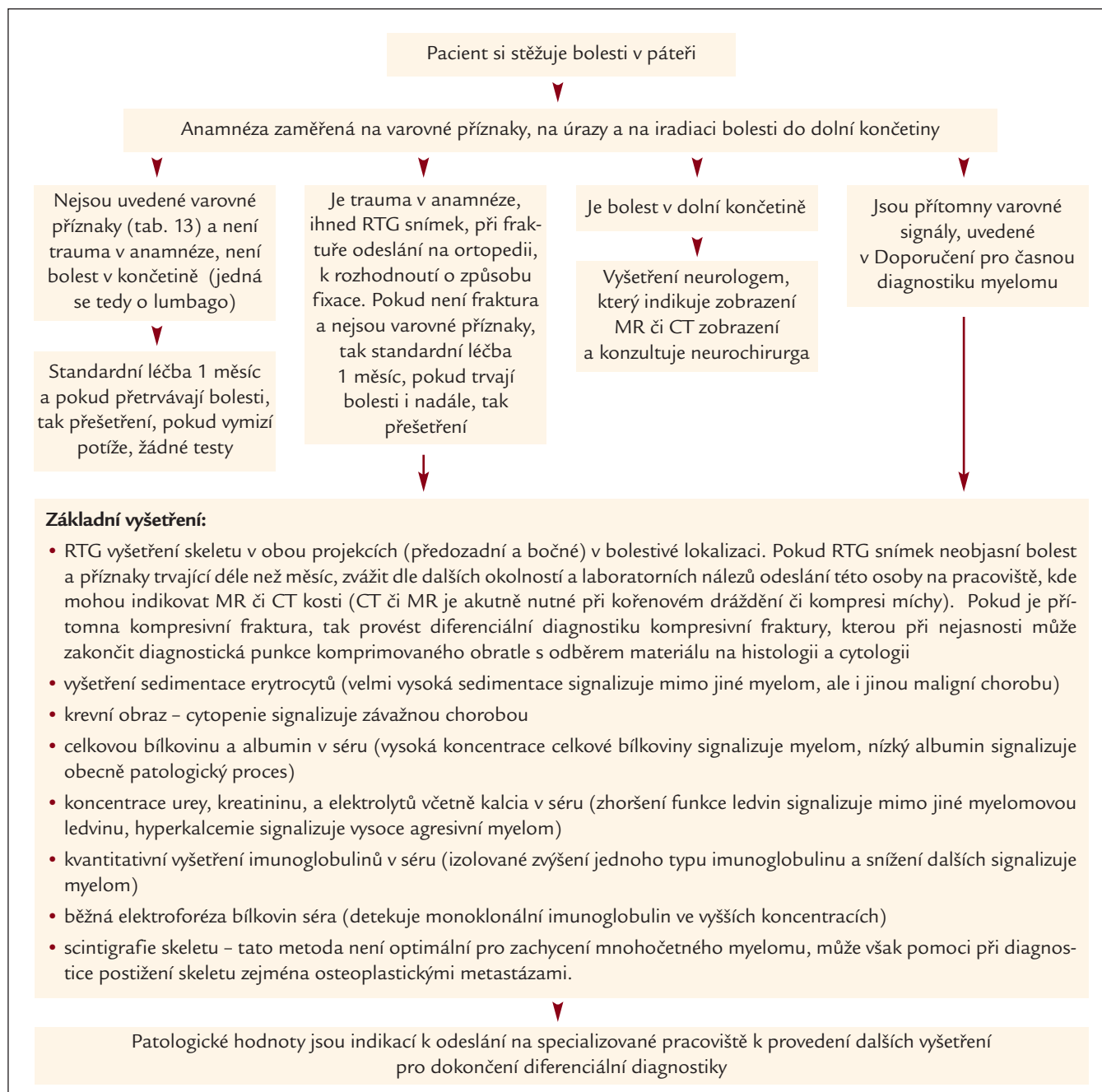


Schéma 3. Diferenciální diagnostika bolesti v lumbosakrální oblasti či v jiném úseku páteře. Základní vyšetření. Jsme si vědomi, že do žádného schématu nelze vtěsnat všechny případy ze života. Uvedeným schématem chceme zdůraznit, že by nikdy neměly být bolesti páteře pouze léčeny déle než měsíc bez základního vyšetření, které uvádíme ve schématu.

letu, je věnováno celé předchozí supplementum časopisu Vnitřní lékařství – Vnitř Lék 2006; 52(3S), z něhož vyjímáme pouze jádro doporučení.

Zde uvádíme pouze jedno ze schémat z tohoto supplementa jako schéma 3.

Doporučení, jak postupovat při bolestech páteře, společně vytvořené ortopedy, neurology, hematologů, revmatologů, lze nalézt v citovaném

suplementu Vnitřního lékařství. Zde bychom pouze na několik případech chtěli demonstrovat, že anamnéze bolesti je nutno věnovat pozornost a nasměrovat nemocné na podrobnější vyšetření, jak dokumentují obr. 17 až 20, a to pokud možno co nejdříve, bez zbytečného ztrácení času, v jehož průběhu se stav nemocného nevratně horší. Postižení páteře myelomem lze

zobrazit i pomocí FDG-PET zobrazení (obr. 21). Bolest v zádech však nemusí být způsobena pouze kostními defekty, jak znázorňují obr. 22, takže v nejasných případech se nesmí lékař spokojit s RTG snímky.

9. Kožní paraneoplastické projevy

Mnohé solidní i krevní maligní choroby vyvolávají kožní paraneoplazie. Jde



Obr. 19 a 20. MR zobrazení páteře téhož nemocného prokazuje infiltrativní postižení obratlů s extramedulární propagací do nitra páteřního kanálu a to jednak v úrovni L3 a dále v oblasti Th8. Pomocí klasického neurologického vyšetření nebylo možno určit etáž postižení, takže nešlo nasměrovat CT vyšetření, kterým se obvykle zachytí jen 4 obratle. Zásadní výhodnou MR vyšetření skeletu je možnost zobrazení celé páteře a dále možnost detekce měkkotkáňové patologické infiltrace těl obratlů a případnou extramedulární expanzi nádorových hmot s kompresí nervové tkáně. Proto u pacientů s rizikovými faktory či suspektní anamnézou je přínosné okamžité MR zobrazení, pokud RTG snímek nevysvětlí příčinu potíží. Zda neurologické postižení se svalovou atrofií bude u tohoto pacienta vratné, ukáže další průběh nemoci.

Tab. 13. Varovné anamnestické či klinické příznaky.

K varovným anamnestickým či klinickým příznakům vedoucím k podezření na tuto etiologii patří:

- věk nad 50 let
- existence primárního nádoru či jiného závažného onemocnění
- dlouhodobá léčba kortikosteroidy
- úbytek váhy, nevysvětlitelné teploty
- existence chronického zánětu (zejména ledvin a plic)
- trauma v anamnéze
- bolesti mimořádně velké intenzity
- trvání bolesti po dobu delší než 1 měsíc bez úlevy
- klidové, zejména noční bolesti
- bolesti provokované stojem a mírnící se vsedě.

Při podezření na zánět či malignitu, které plyne ze splnění jednoho výše uvedeného bodu, je vhodné doplnit vyšetření uvedená ve schématu 3.

o důsledek produkce biologicky aktivních hormonů, růstových faktorů nebo imunitních reakcí s antigeny produkoványými tumory. Jejich ználost může také pomoci při stanovení časně diagnózy. V dalším textu je stručně popíšeme a na závěr shrneme do tab. 14.

Tab. 14. Přehled kožních paraneoplastických projevů.

Paraneoplazie

Obligátní paraneoplastické projevy

Acanthosis nigricans

Erythema gyratum repens

Akrokeratosis psoriasiformis

Erythema necroticans migrant

Hypertrichosis lanuginosa

acquisita

Tumor a jeho lokalizace

tumory zažívacího traktu, zvláště žaludku a vaječníků

tumory plic, prsu, žaludku

tumory nosohltanu a zažívacího traktu

karcinom pankreatu a pankreatických ostrůvků

tumory plic, močového měchýře, zažívacího traktu

Fakultativní paraneoplastické projevy, relativně časté

Dermatomyositis

Bulózní pemfigoid

Dermatitis herpetiformis Dühring

Cutis verticis vryta

Bloomův syndrom

Livedo reticularis

Chladová urtikarie

tumory plic, prsou, vaječníků, žaludku

karcinomy, lymfomy, necharakteristická souvislost

karcinomy

leukemie

gamapatie, lymfomy

gamapatie, lymfomy

Fakultativní paraneoplastické projevy, vzácné

Erythrodermie

Pruritus

Zoster generalisatus

Pemphigus vulgaris

Erythema annulare centrifugum

Mucinositis follicularis

Pyoderma gangrenosum

Subkorneální pustulóza

Tromboflebitis migrant

Eruptivní seboroické bradavice

maligní lymfomy, leukemie

karcinomy, lymfomy, gamapatie

lymfomy, thymomy, sarkomy

mycosis fungoides, lymfomy

plazmocyty, gamapatie, leukemie

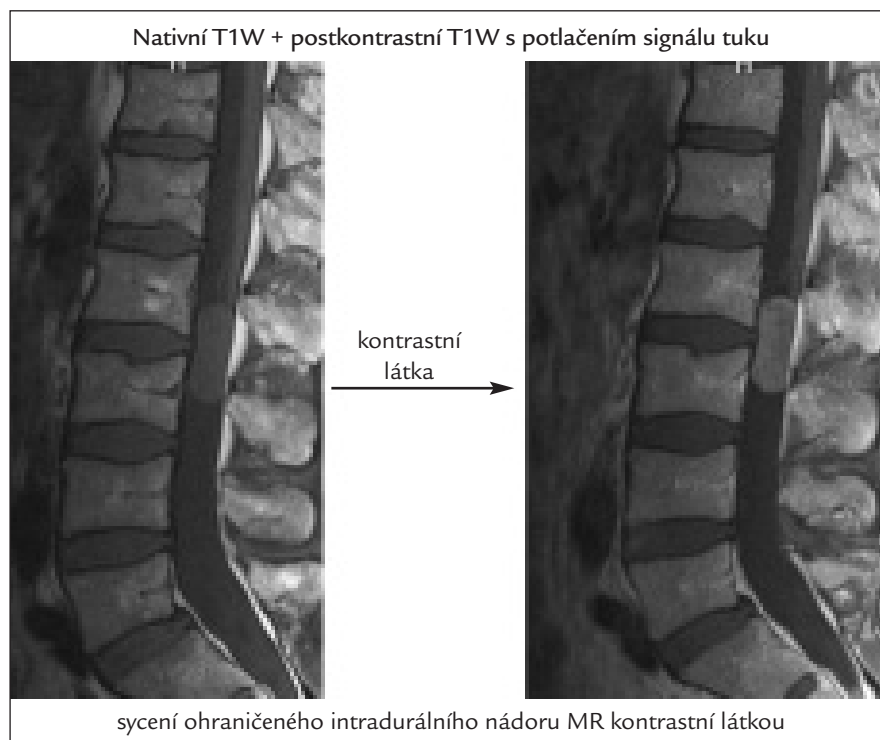
mnohočetný myelom

karcinomy plic, zažívacího traktu, urogenitálního traktu

adenokarcinomy



Obr. 21. O patologické infiltraci skeletu, ale i mimo skelet, informuje pozitronová emisní tomografie. V tomto případě se jedná o nemocného s myelomovou infiltrací páteře.



Obr. 22. Opět diferenciální diagnostika bolestí páteře. Tento nemocný byl vyšetřen neurologem se závěrem vertebrogenní algický syndrom. Dále byl vyšetřen revmatologem se závěrem sakroileitis. Nemocný poukazovat však na měnivost potíží, bolesti byly v leže, ve stoje mizely, občas se objevila svalová slabost, které za chvíli mizela. Prostě odchylky od klasického obrazu lumbaga. Proto šel za kamarádem na MR, kde byl zjištěn intradurální nádor. Nebýt časného MR vyšetření, tak by jistě nebyl možný kurativní zákrok. Tímto MR demonstrujeme podobně jako na mnoha obrázcích v předchozím suplementu, že bez MR vyšetření víme o příčině bolestí páteře jen velmi, velmi málo. Jiný příklad byl mladý muž, jehož potíže byly ortopedy označovány jako artróza kyčle, až po delší době utrpení MR diagnostikovalo patologickou infiltraci proximální části femoru a histologie prokázala maligní lymfom této kosti.

9.1 Acanthosis nigricans maligna

Acanthosis nigricans maligna patří ke kožním projevům paraneoplastického syndromu v každém věku, nejčastěji však v dospělosti. Typické jsou hyperpigmentované okrsky zhrubělé kůže s epidermální akantózou v oblasti axil, třísel, pupku i jinde. Morfologicky v postižených oblastech nacházíme kůži podobající se kůži stromu nebo zoranému poli, jindy mohou projevy nabývat spíše verukózního charakteru. Subjektivně bývá doprovodný pruritus. Progrese změn je nápadná.

Porucha bývá sdružena s adenokarcinomem žaludku a jinými břišními nádory, ojediněle je popisována

i u pacientů s maligními lymfomy. Syndrom je podmíněn paraneoplastickou produkcí epidermálního růstového faktoru, probíhá paralelně s nádorem, v některých případech však může roky předcházet klinické manifestaci nádoru. Proto by pacient s nově vzniklým acanthosis nigricans měl být podroben podrobnému preventivnímu onkologickému vyšetření.

9.1.1 Diferenciální diagnóza od acanthosis nigricans benigna

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit acanthosis nigricans benigna. Ložiska akantózy mohou být přítomna již od porodu nebo od puberty. K podobným změnám kůže může dojít v intertri-

ginózních oblastech kůže u obézních jedinců, není tu žádná souvislost s malignitou. Pokud se ale acanthosis nigricans objeví až v průběhu dospělého věku, tak je s nejvyšší pravděpodobností paraneoplastickým příznakem.

9.2 Ichthyosis acquisita

Paraneoplastický projev ve všech věkových skupinách. Tvorba slídovitých polygonálních šupin, tyto se odlučují až k exfoliaci. Převážně jsou postiženy extenzory končetin a trup. Někdy souběžně hyperkeratózy dlaní a plosek, defluvia a alopecie, intenzivní pruritus. Většinou projevy vznikají náhle, řádově v týdnech. Souvislost s morbus Hodgkin, Kaposiho sarkomem,

karcinomem rekta, pankreatu, mnohočetným myelomem. Dále při sarkoidóze, malnutrici, poruchách metabolismu vitamínu A i po některých léčích – např. kyselině nikotinové.

9.3 Hyperkeratosis palmaris

Projevuje se červeně ohraničenými hyperkeratózami souvisle pokrývajících povrch dlaní a plosek, souvisí s karcinomy trávicího traktu a vyskytuje se i u pacientů s mycosis fungoides a Sézaryho syndromem.

9.4 Acrokeratosis Bazex

Též zvaná acrokeratosis paraneoplastica psoriasiformis (Bazex). Nejčastěji zachycována u mužů nad 40 let věku. Zpočátku barevné změny – erytém na prstech, boltcích a na nose, postupně tyto plochy pokrývají psoriáziformní šupiny. S rozvojem malignity i další postup kožních příznaků. Hyperkeratózy se šíří většinou symetricky na okolí boltců, od nosu směrem k hornímu rtu, na dlaně a plosky, v poslední fázi také na kolena, předloktí a paže. Obvykle asociace se spinocelulárním karcinomem ezofagu, laryngu nebo jazyka, ev. s dalšími karcinomy – např. žaludku.

9.5 Erythrodermie

Erythrodermie je difúzní postižení kůže zánětem s podstatným narušením bariérových funkcí kůže. Většinou se objevuje v relativně pozdních stadiích onemocnění jak v případě solidních nádorů, tak i v případě hematologických malignit. V případě Sézaryho syndromu či erythrodermické formy mycosis fungoides je erythrodermie přímo součástí klinického obrazu onemocnění. Erythrodermie jako nejrozsáhlejší postižení kůže může být také vývojovou fází některých kožních onemocnění – psoriázy, dermatitis seborrhoica, polékových reakcí aj.

9.6 Hypertrichosis lanuginosa et terminalis aquisita

Tato forma paraneoplastického příznaku je velmi vzácná. Většinou se

objevuje s rozvojem tumoru, někdy jej však může předcházet až o 2 roky. Dochází k nápadnému růstu jak lanuginózních, tak terminálních vlasů. Lanugo dosahuje délky až 1 cm, řasy a obočí 4 cm, ochlupení pubické oblasti až 6 cm. Obličej postižených může připomínat opičku. V trichogramu jsou všechny vlasy v růstové fázi. Tyto projevy mohou souviset s bronchogenním karcinomem, karcinomy zažívacího traktu i lymfomy.

9.7 Erythema gyratum repens

Pro tuto jednotku je typický vývoj od počátečních papul přes mírně infiltrované plaky až k prstencovým a kruhovitým útvarům s neostrým ohraničením, dále až serpiginózní girlandovité plochy či projevy připomínající kůži zeby. Na povrchu ploch dochází k olupování. Většinou bývá postižen trup a proximální části končetin. Erythema gyratum je spojeno téměř ve 100 % s maligními nádory.

9.8 Nekrolytický migrující erytém

Jde o obligátní paraneoplastickou dermatózu u karcinomu pankreatu. Erytémová ložiska se mění v nekrolytická s krustami a následnými hyperpigmentacemi. Výskyt převážně na nohou, bérkách, v gluteální oblasti a na předloktích. Rozvoj je rychlý, mnohdy od počátečních erytémů do výsledných pigmentací neuplynou ani 2 týdny. Typická je zvýšená koncentrace glukagonu, diabetes mellitus a hypoalbuminemie.

9.9 Kožní a podkožní depozita

Kožními příznaky se projevuje amyloidóza z lehkých řetězců, tj. AL-amyloidóza. Typická je makroglosie, infiltrace submandibulárního prostoru a purpura v oblasti víček. Existuje i vzácná forma primární kožní amyloidózy, o ní však více v učebnicích dermatologie.

9.10 Bulózní paraneoplazie

Pemfigoid se jako bulózní paraneoplazie vyskytuje poměrně často. Jedná se

o autoimunitní onemocnění s puchýři vznikajícími subepidermálně, popisována je především asociace s karcinomy. Další bulózní autoagresivní onemocnění, *pemfigus vulgaris*, je vzácnou paraneoplazií. Zde puchýře vznikají intraepidermálně procesem akantolýzy, tedy rozvolněním koheze epidermálních keratinocytů. Mezi pemfigoidem a pemfigem není velkých klinických rozdílů, u pemfigu puchýře vznikají jakoby v jinak nepostižené kůži, u pemfigoidu je jejich tvorba spojena s mírným zánětlivým doprovodem. Následkem rozrušení krytu puchýřů jsou v obou případech eroze. Pemfigus vulgaris je vzácně asociován s lymfomy, thymomy a sarkomy. Do této skupiny řadíme také *erythema exsudativum multiforme*. Jde o častý kožní symptom v souvislostech paraneoplastických, parainfekčních, polékových aj. *Dermatitis herpetiformis* Dühring a získaná epidermolysis bullosa jsou jako paraneoplazie vzácné.

9.11 Pruritus s normálním morfologickým nálezem na kůži

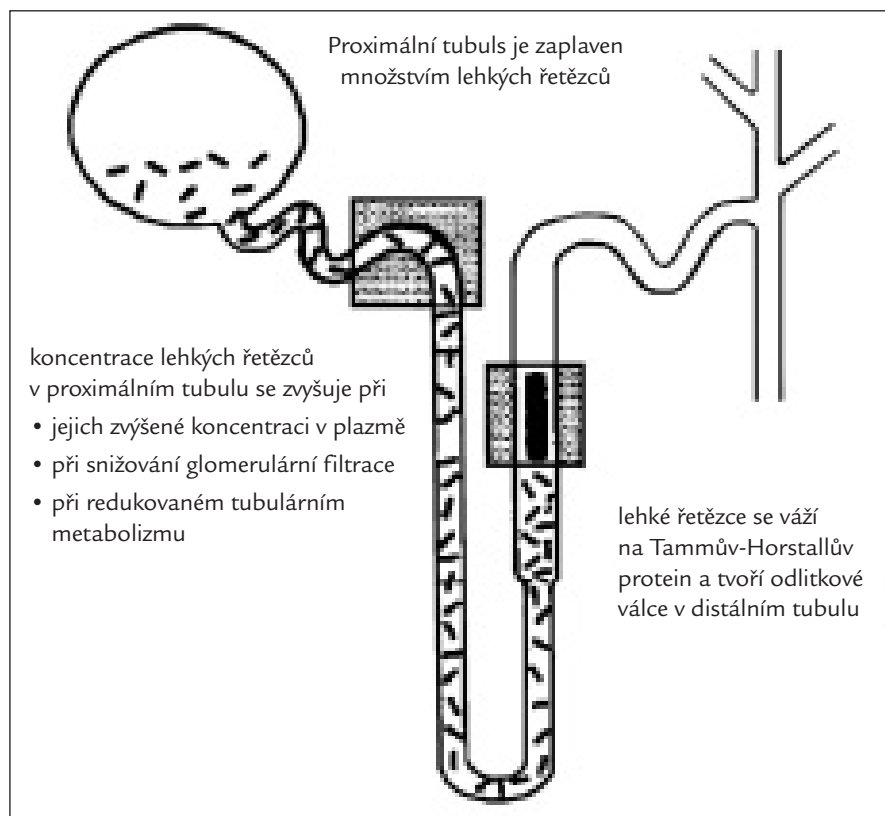
Pruritus čili svědění kůže může být kromě jiných příčin (hepatálních, renálních, endokrinních) také příznakem nádorového onemocnění. Provází nejčastěji krevní choroby, leukemie a lymfomy, kdy může být jedním z prvních projevů nemoci. Intenzita svědění většinou koreluje s aktivitou onemocnění.

Kromě hematologických malignit je pruritus popisován i u pacientů s viscerální neoplazií, především v případě generalizovaného karcinomu žaludku a pankreatu.

Pokud přijde pacient k lékaři s údajem o nově vzniklém svědění kůže a na kůži není nic patologického vidět, je třeba provést diferenciální diagnostické vyšetření s cílem odhalit případnou maligní chorobu.

9.12 Kopřivka (urticaria) a panniculitis

Urticaria se popisuje v případě leukemii a lymfomů. Výjimečným půvo-



Obr. 23. Princip vzniku odlitkové neuropatie, a tím renálního selhání s retencí dusíkatých látek. Lehké řetězce fyziologicky přechází glomerulem. V tubulech jsou fyziologicky vstřebávány, rozkládány na aminokyseliny, které jsou předávány do krve. Při zvýšené produkci lehkých řetězců nejsou tubulární buňky schopny je resorbovat, naopak jsou těmito řetězci poškozovány. V distálních tubulech, kde se koncentruje moč, vytváří lehké řetězce s dalšími bílkovinami odlitkové sraženiny, které poškozují funkci ledviny. Mimo této nejčastější histologické formy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem existují četné jiné histologické i funkční formy nefropatie.

dem kopřivky jsou monoklonální gamapatie a speciálně Schnitzlerův syndrom, u něhož jsou na těle patrné velké kopřivkové pupence či skvrny.

Panikulitida, nejčastěji jako klinický typ erythema nodosum je typická tvorbou bolestivých uzlíků až uzlů v podkoží. Kůže nad nimi je zpočátku živě červená, postižená oblast je také výrazně teplejší. Jde o častý kožní symptom, paraneoplastická souvislost bývá s karcinomy pankreatu, leukemiemi a Hodgkinovou chorobou. U karcinomu pankreatu se etiologicky uplatňují cirkulující pankreatické enzymy.

10. Renální projevy paraneoplastického syndromu

Jsou relativně časté u lymfomů, ale popisují se i bronchogenního a kolo-

rektálního karcinomu. Vyvolávající příčina je poškození glomerulů ledviny. V 80 % případů se jedná o lipoidní nefrózu a zbývajících 20 % připadá na membranózní glomerulopatii, fokální sklerózu a membranoproliferativní glomerulonefritidu. Poškození ledvin se projevuje nefrotickým syndromem (velká proteinurie, hypoproteinemie, hyperlipidemie, otoky).

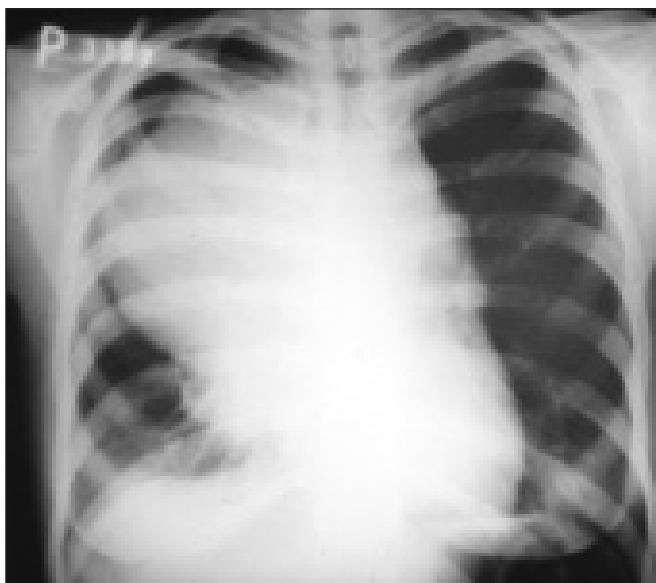
10.1 Zhoršení funkce ledvin vlivem monoklonálního imunoglobulinu

Zhoršení funkce ledvin ať již ve smyslu globální poruchy filtrace, tak ve smyslu parciálních tubulárních poruch či nefrotického syndromu mohou být projevem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem. Na tomto místě chceme pouze zdů-



Obr. 24. Symetrické otoky DK jsou vždy suspektní z nefrotického syndromu (velká proteinurie, závažná hypoalbuminemie a hypoproteinemie, otoky nohou, sklon k tromboembolizmu). Nefrotický syndrom může mít více příčin, jednou z nich je poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, např. amyloidóza ledvin, což byl případ tohoto nemocného.

raznit, že u pacienta s nově diagnostikovanou poruchou funkce ledviny je nutno vždy provést vyšetření nejen séra, ale hlavně moči na přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, na což se často zapomíná. Monoklonální imunoglobulin má schopnost indukovat velmi, ale opravdu velmi pestré histologické formy poškození ledvin, od klasických odlitkových válců tvořených patologickými lehkými řetězci a Tammovým-Horsfalovým proteinem přes amyloidózní a neamyloidózní krystalická depozita až po obrazy velmi podobné glomerulonefritidě. Tyto méně časté formy (light chain deposition nephropathy) vyžadují hodnocení specializovaným patologem. Mechanismus tvorby renální insuficience na základně tvorby odlitkových válců zobrazuje obr. 23 a další typický příznak – symetrické otoky nohou při nefrotickém syndromu obr. 24.



Obr. 25 a 26. RTG snímek plic a CT zobrazení hrudníku u mladé ženy s patologickým expanzivním útvarem v mediastinu. Tato žena přišla k lékaři s rezistencí (uzlinou) za sternoklavikulárním skloubením. Mladá žena si delší dobu stěžovala na dráždivý kašel a na nejasný tlak na hrudníku. V poslední době se v noci potila a v odpoledních hodinách mívala subfebrilie. Histologie prokázala maligní lymfom.

11. Kardiologické a oběhové projevy maligních nádorů

11.1 Zhoršení funkční zdatnosti srdce

Ke zhoršení funkce srdce mohou přispět mimosrdceční příčiny, které stručně vyjmenujeme. AL-amyloidóza (depozity amyloidu (amyloidová kardiomyopatie) snižují kontraktilitu myokardu. Karcinoid svými působky vede k trikuspidální a pulmonální stenóze a pravostranné insuficienci. K destrukci chlopní dochází také při agresivní formě hypereozinofilního syndromu.

11.2 Poruchy rytmu a změny krevního tlaku

- K poruše rytmu a k hypertenzi může dojít při feochromocytomu.
- Nejasným způsobem mohou supraventrikulární i ventrikulární extrasystoli a tachykardii vyvolávat adenokarcinomy ledvin, byť to není jejich typický příznak. Po jejich odstranění tyto kardiální projevy zcela odezní. Tento projev Grawitzova karcinomu není častý, četné učebnice tento příznak ignorují. Nicméně s projevy Grawitzova karcinomu, které byly zkušenými inter-

nisty po 3 měsíce považovány za karditidu (tachykardie, extrasystolie, supraventrikulární i komorová, zvýšená FW a CRP a subfebrilie bez hematurie) jsme se setkali a podobné případy popisují i jiní kardiologové.

- K poklesu krevního tlaku dochází někdy u pacientů s mnohočetným myelomem zároveň s tachykardií. Někteří autoři to vysvětlují arteriovenózními zkraty v myelomových ložiscích, může však jít také o autonomní nervové dysfunkce v rámci přítomné AL-amyloidózy.

12. Projevy nejčastějších maligních onemocnění, tentokrát dle orgánového uložení

12.1 Nádory v oblasti hlavy

Nádory mozku se projevují dle místa svého uložení, obecným projevem je nitrolební hypertenze, bolest hlavy, zvracení bez nauzey, zmatenost.

Nádory v ORL oblasti způsobují dýchací nebo polykací potíže, chrapt může být projevem jak nádoru hlasivek, tak nádorem porušené funkce nervus recurrens.

12.2 Nádory v oblasti krku

Nádory v oblasti krku na sebe spíše upozorní změnou tvaru krku, a tedy pohmatovým nálezem, než nějakými zvláštními potížemi. Nádor štítné žlázy vytvoří ložisko detekovatelné sonograficky a případně i palpačně. Nádor nemusí, ale může způsobovat hormonální příznaky.

12.3 Nádory v oblasti hrudníku (nádory plic, mediastina a pleury)

Typickým projevem je kašel, proto u každého kašle trvajícím déle než měsíc by měla být podrobně vyšetřena jeho příčina, pokud se ovšem neobjeví hemoptýza, kterou je nutno vyšetřit neodkladně. Jednu z příčin dráždivého kašle a pocitů nejasného tlaku na hrudníku ukazují obr. 25 a 26.

Dalšími příznaky jsou dušnost (hydrotorax), případně tlak na hrudníku nebo přímo pleurální bolest. Pleurální bolesti je méně častým prvním signálem nádoru v hrudníku.

Polykací potíže může způsobit jak retrosternální struma, tak další expanzivní proces v mediastinu, případně tumor jícnu.



Obr. 27. Pacientka s velmi rozvinutým syndromem horní duté žíly. Pro rozvinutý syndrom je typický otok hlavy, zvětšený objem krku, tvorba kolaterál mezi horní a dolní dutou žílou. Počátečními příznaky mohou být ranní otoky víček, posléze zvětšení objemu krku, což se projeví nedopnutím košile či řetízku kolem krku.



Obr. 28. Expanze v dutině břišní, která způsobovala tlakem na střevo závažné dyspeptické potíže. Diagnostický proces však trval delší dobu, takže pacient přišel k léčbě až s takto velkou rezistencí v dutině břišní. Histologie prokázala Burkittův lymfom.

Syndrom horní duté žíly s otokem hlavy a krku bývá způsoben nádory v mediastinu, nejčastěji metastatickým postižením mediastinálních

uzlin při karcinomu plic anebo maligními lymfomy. Typický obrázek pacientky s oteklou hlavou, rozšířeným krkem, zřetelnými anastomózami

mezi horní a dolní dutou žílou zobrazuje obr. 27. Jde o typické projevy syndromu horní duté žíly. Ten začíná zpočátku jen otoky víček po ránu, které po postavení mizí, později se rozšiřuje krk, nejde zapnout košile, otoky hlavy přestávají při postavení mizet a objevují se spojky mezi horní a dolní dutou žílou.

12.4 Břišní dutina

Všechny nádory v dutině břišní způsobují obvykle necharakteristické zažívací potíže, které pacient dříve neměl. S přibývajícím rozsahem nádoru přibudou příznaky dle jeho lokalizace.

Počet nádorů, které se mohou ukrývat v břišní dutině, je relativní velký a přitom prvními signály jejich přítomnosti může být pouze pocit, že to již netráví jak jako dříve. Jejich diagnostika je dosti často opožděná, jak znázorňuje obr. 28. Sonografické vyšetření může přinést cenné informace.

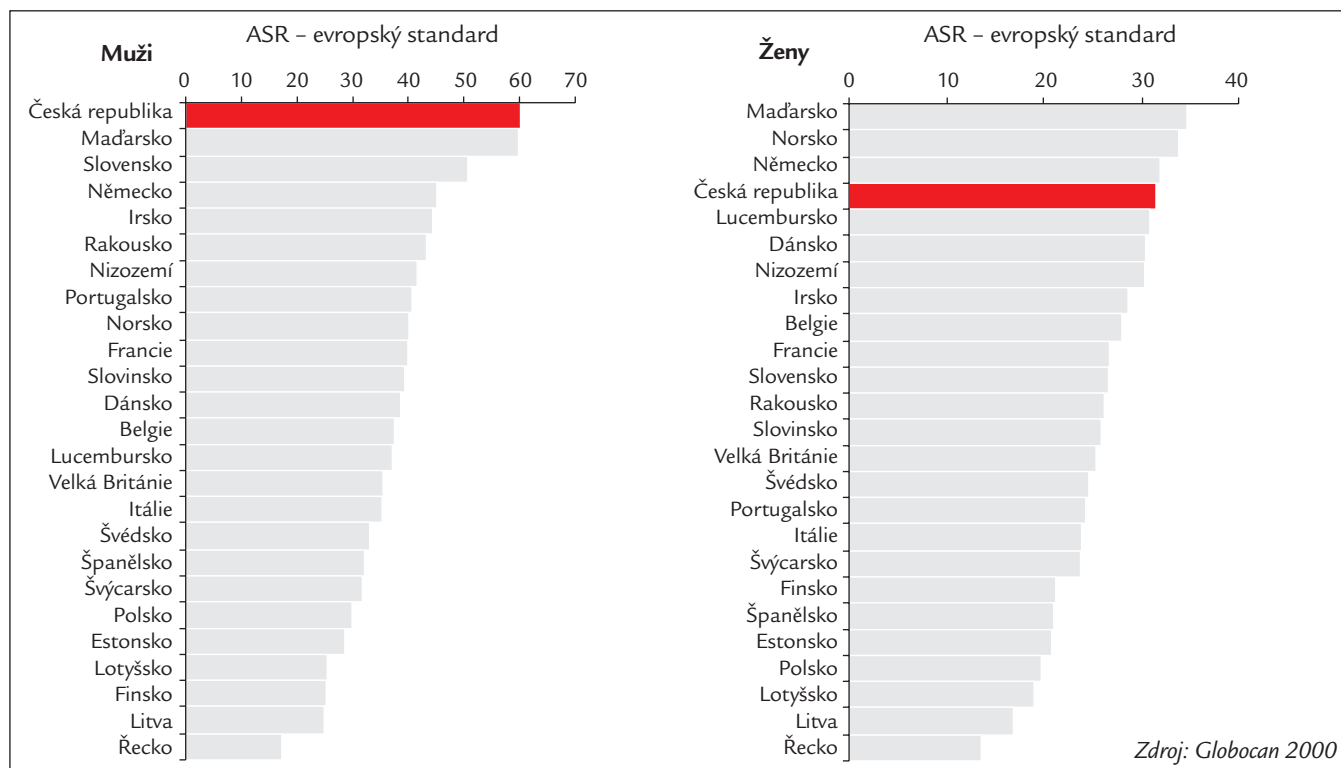
12.4.1 Nádory trávicí trubice

Nádory trávicí trubice se mohou ohlásit zvracením a zažívacími potížemi, podobnými žaludečnímu vředu (u karcinomu žaludku), dále mohou způsobit poruchu pasáže střevem s nově vzniklou zácpou nebo střídání zácpy a průjmů, případně krví ve stolici (zvláště tumory v oblasti aborální, kde je obsah střeva tužší), zatím v oblasti vzestupného tračníku, kde je obsah řidší, menší tumory neovlivní pasáž a jejich prvotním příznakem je hypochromní anémie z okultních ztrát krve.

Tumory v oblasti rekta poruší inervaci rekta, a proto je možný nepozorovaný únik stolice, zatímco postižený má pocit, že odešly jen větry. Zcela vzácné jsou stromální tumory tenkého střeva, které zůstávají po dlouhou dobu asymptomatické.

12.4.2 Nádory žlučníku, žlučových cest, jater a pankreatu

Nádory žlučníku a žlučových cest zůstávají dlouho němé, až při dostatečném rozsahu se projeví ikterem. Cholecystolitiáza může být prekance-



Obr. 29. Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: ZN tlustého střeva a konečníku.



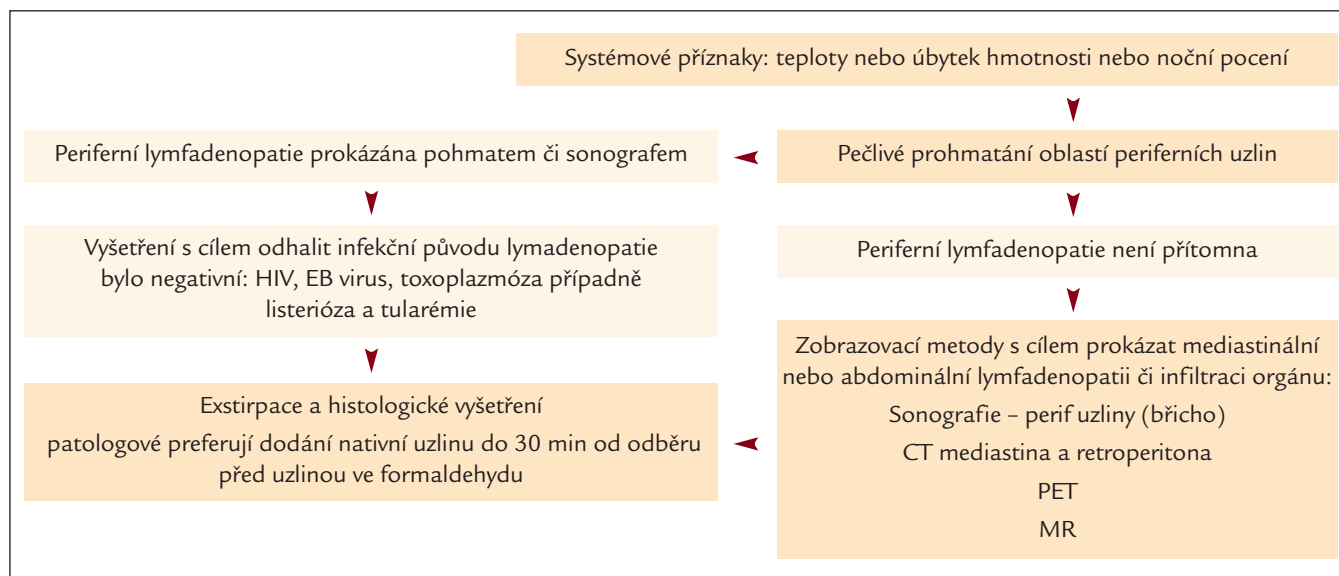
Obr. 30. Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: ZN ledviny.

rózou a karcinom žlučníku pak převapením při histologickém hodnocení žlučníku. Předcházet mohou netypické biliární potíže.

Hepatocelulární karcinom zpočátku způsobuje také jen necharakteristické zažívací potíže, podobně jako karcinom pankreatu, časná diagnosa

tika je možná spíše při náhodném sonografickém vyšetření jater.

Karcinom pankreatu způsobí bolesti až při dostatečné velikosti a při



Obr. 31. Diagnostické postupy u pacienta s periferní lymfadenopatií anebo u pacienta se systémovými příznaky (teplota nejasného původu, noční pocení, úbytek hmotnosti).

prorůstání do nervových pletení, diagnóza časného stadia je možná při sonografii břicha z jiných příčin.

12.4.3 Retroperitoneální nádory a karcinomy ledvin

Maligní procesy v retroperitoneu mohou porušit odtok moči a způsobit hydronefrózu.

Velké nádory ledvin nemusí kupodivu dělat žádné lokální problémy a svoji přítomnost mohou ohlásit hematurií (ale nemusí) anebo trombózou spermatické žíly s náhle vzniklou varikokélou. Často se však projevují systémovými příznaky, jak bylo výše uvedeno. Pokud se již projeví tlakovými bolestmi, jde o pokročilé stadium. Karcinom ledviny však vyvolává imunitní odpověď, a proto pokud lékař nalezne vzestup CRP a FW při preventivní prohlídce, může doplňujícími vyšetřeními tento nádor včas diagnostikovat.

Nádory střeva a nádory ledvin jsou v ČR velmi časté, jak ilustrují obr. 29 a 30 a otázka, proč jsou nádory ledvin v ČR tak časté, čeká na rozluštění.

12.4.4 Gynekologické nádory

Nádory vaječníků zůstávají často nepoznané. Teprve ascites nejasného původu (zvětšující se objem břicha)

je důvodem k podrobnějšímu vyšetření, neboť zpočátku ovariální nádory nezpůsobují žádné typické problémy, nebo jen opět nespecifické změny trávení. Časný záchyt je možný jedině v asymptomatickém stadiu intravaginálním ultrazvukovým vyšetřením.

Nádory čípku se mohou projevit krvácením mezi cyklem.

Nádory dělohy postihují obvykle ženy po menopauze a ohlásí se překvapivou metroragií. Atypické gynekologické krvácení je tedy vždy důvodem k vyšetření.

12.4.5 Nádory specifické pro muže

Karcinomy varlat na sebe upozorní změnou tvaru varlete, nikoliv potížemi, ty se dostaví až při metastazování.

Nádory prostaty vyrůstají obvykle z periferie, a proto klinické mikční potíže způsobují až při dostatečné velikosti, zatímco benigní hyperplazie prostaty začíná z periuretrální oblasti a potíže se dostaví již záhy. Pokročilý karcinom prostaty však může působit již mikční potíže, může však dojít ke generalizaci nádoru i bez mikčních potíží. Časný záchyt je možný jedině na základně vzestupu hodnoty PSA, sonografického vyšetření a bioptickým vyšetřením prostaty.

Proto sledování PSA je doporučeno pro muže od 50 let 1krát ročně.

12.5 Nádory končetin

Končetiny postihují především sarkomy, které se obvykle přihlásí deformací končetiny a bolestí. Při jejich lokalizaci na trupu se ozřejmí až později, o to jsou horší výsledky jejich léčby.

12.6 Diferenciální diagnostický postup u lymfadenopatie

Pokud je diagnostikována patologicky zvětšená uzlina, měla by do 1 měsíce být uzavřena její diagnostika. Při nepotvrzení infekčního původu je indikována exstirpace jedné či více patologických uzlin a jejich histologické vyšetření, jak je zobrazeno na obr. 31. Za ztrátu času lze u dospělého označit takzvanou zkusnou antibiotickou léčbu anebo diagnostiku pomocí punkce a cytologického hodnocení. Diferenciální diagnostika periferní lymfadenopatie je tedy velmi jednoduchá. Základním principem je: vyloučit ložiskovou infekci ve spádové oblasti, nepotvrdit nejčastější infekční příčiny (EB viróza, toxoplazmóza, HIV), případně doplnit další vyšetření dle symptomů (tularémie, listerióza, hepatitida C) a při negativní sérologii odeslat pacienta k exstirpaci uzlin.

Pokud by se exstirpace provedla v aktivní fázi infekce, mohou změny v uzlině velmi připomínat lymfom. V případě, že dodatečně po provedené exstirpaci přijde pozitivní sérologie na některé onemocnění, které způsobuje lymfadenopii, musíme o této skutečnosti informovat patologa, aby k tomu přihlédl.

Závěr

Uvedený text vám připomněl pravděpodobně mnohé, co již znáte ze skutečnosti, nepřináší nic zásadně nového. Přesto jej považujeme za vhodné jej v této podobě zveřejnit, protože jsme svědky toho, že nemocní přicházejí k léčbě maligních chorob velmi často až ve velmi pokročilém stadiu a anamnesticky lze signály nemoci vysledovat po mnoho měsíců před stanovením vlastní choroby.

Cílem tohoto textu je přispět k tomu, aby se záchyt maligních chorob posunul do časnějších stadií onemocnění.

Obsahově by na tento měl navázat text o možnostech prevence. Zájemce odkazujeme na dva poměrně obsáhlé články, které srovnávají stav onkologického screeningu v ČR, v EU a USA, a dále přehled výsledků klinických studií, testujících různé medikamentózní možnosti profylaxe.

Literatura

- Adam Z, Vorlíček J. Patří chemoprolaxe maligních nemocí do standardní péče nebo je stále věcí výzkumu? *Postgrad Med* 2004; 6: 126–129.
- Adam Z, Bolák K, Staníček L et al. Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 207–215.
- Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidózy. *Vnitř Lék* 2001; 47: 36–45.
- Adam Z, Vaníček J, Šlampa P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – zkušenosti jednoho pracoviště. *Vnitř Lék* 2006; 52: 355–371.
- Adam Z, Vorlíček J, Čermák A et al. Prevence zhoubných nádorů. *Postgrad Med* 2004; 6: 588–606.
- Adam Z, Vorlíček J, Tomíška M et al. Diferenciální diagnóza zvětšených uzlin. *Postgrad Med* 2002; 4: 123–134.
- Adam Z. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií. *Intern Med pro Praxi* 2004; 6: 279–283.
- Arnold SM, Patchell R, Lowy AM et al. Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2001: 2511–2532.
- Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous system. *Amer J Haematol* 2002; 70: 126–132.
- Crowther MA, Kelton HG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A quantitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128–134.
- DGA-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. *Vasa* 2002; 32(Suppl 6): 5–31.
- Escalante CP, Manzullo E, Gollamudi SV et al. Oncologic emergencies and paraneoplastic syndromes. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 5th edition. New York: Melville 2001: 835–858.
- Gerok W, Huber Ch, Meinertz T et al. *Die Innere Medizin*. Stuttgart: Schattauer 2000.
- Hall CL, Peat DS. Light chain deposition disease: a frequent cause of diagnostic difficulty. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1939–1941.
- Haraguchi S, Tomiyoshi Y, Aoki S et al. Nephrotic syndrome due to immunologically mediated hypocomplementemic glomerulonephritis in a patient of Waldenstrom makroglobulinaemia. *Nephron* 2002; 92: 452–455.
- Hiller EM, Martenthaler HT, Wilmanns W. Paraneoplastische Syndrome. In: *Internistische Onkologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2000: 791–801.
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263–275.
- Koďousek R, Tichý T. Patologie paraneoplastického syndromu. *Čes Slov Patol* 2000; 36: 116–122.
- Král Z. Metastázy nádoru neznámé primární lokalizace. In: Jurga L et al. *Klinická onkologie a radioterapie*. Bratislava: Slovak Academic Press 2000: 1008–1010.
- Král Z. Horečka způsobená nádorovou nemocí. In: Vorlíček J, Adam Z et al. *Paliativní medicína*. Praha: Grada Publishing 1998: 67–70.
- Křivanová A, Sedláčková J. Teploty nejasné etiologie. In: Adam Z, Vorlíček J et al. *Hematologie II*. Praha: Grada Publishing 2001: 647–660.
- Lechner K. Hämmorrhagische Diathesen. In: Gerok W, Huber Chr, Meinertz T et al. *Die Innere Medizin*. 10. vydání. Stuttgart: Schattauer 2000: 173–193.
- Marek J. Ektopická sekrece hormonů maligními nádory. In: Klenner P et al. *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén 1999: 806–808.
- Mergenthaler HG, Beinert T, Possinger K. Paraneoplastische Syndrome. *Internist* 1998; 39: 67–81.
- Portenoy RK. Cancer related fatigue. Guidelines for evaluation and management. *ESMO Sci Updates* 2001; 5: 17–32.
- Pospíšilová A. Paraneoplastické dermatózy, specifické a nespecifické kožní projevy malignit. *Prakt Lék* 2000; 80: 693–696.
- Rickles RF, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 6–12.
- Skříčková J, Babičková L, Kaplanová J et al. Bronchogenní karcinom. *Postgrad Med* 2003; 5: 498–506.
- Stiegler H, Habscheid W, Ludwig M. Leitlinien zur Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 274–278.
- Ščudla V, Adam Z, Ščudlová M. Současné možnosti diagnostiky a léčby anémie chronických chorob. *Vnitř Lék* 2001; 47: 400–406.
- Tomíška M, Vorlíček J, Adam Z. Přehled metabolických komplikací u maligních chorob. *Postgrad Med* 2005; 7: 257–268.
- Trouseseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique medicale Bailliere* 1865; 3: 654–712.
- Vaníček J, Krupa P, Adam Z. Diagnostika postižení kostí maligní chorobou. *Postgrad Med* 2006; 8: 259–264.
- Widimský J sn, Malý K. Doporučení diagnostiky a léčby plicní embolie. In: *Doporučené postupy v kardiologii*. I. část. Brno: Medica Publishing and Consulting 1998.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 30. 10. 2006