

Paraneoplastický tromboembolický syndróm ako prvý príznak zhubného ochorenia

M. Žuffa

Interné oddelenie Liptovskej nemocnice s poliklinikou Liptovský Mikuláš, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Viliam Ilánovský

Súhrn: Opísali sme paraneoplastický tromboembolický syndróm vo venóznom, artériovom (koronárnom, cerebrálnom, periférnom) riečisku a v srdci (paraneoplastická endokarditída). Upozornili sme na to, že môže signalizovať okultné zhubné ochorenie, ktoré je v tej dobe neraz aj vyliečiteľné.

Kľúčové slová: paraneoplastický tromboembolický syndróm – včasná diagnostika zhubných ochorení

Paraneoplastic thromboembolic syndrome as the first sign of a malignant disease

Summary: We describe the paraneoplastic thromboembolic syndrome in venous and arterial (coronary, cerebral, peripheral) systems and in the heart (paraneoplastic endocarditis). We emphasise that the syndrome may signal presence of an occult malignant disease that, at that time, might be treatable.

Key words: paraneoplastic thromboembolic syndrome – early diagnosis of malignant diseases

Úvod

Na trombotický syndróm u zhubných ochorení upozornil už v roku 1865 Trousseau, Miller et al [1]. V roku 1967 zistili, že u 50 chorých so zhubným ochorením mal len jeden všetky hemokoagulačné vyšetrenia negatívne. Paraneoplastický tromboembolický syndróm je podmienený:

1. generáciou trombínu, ktorá je navodená tkanivovým faktorom
2. priamou aktiváciou faktoru X nádorovým prokoagulantom
3. nepriamo aktivitou monocytov, ktoré exprimujú tkanivový faktor
4. vplyvom vlastných tumorových buniek a ich mediátorov

Nie je to len paraneoplastický syndróm v užšom slova zmysle ako hyperkoagulácia, hyperosmolarita, polyglobúlia, hyperviskozita a iné, ktoré navodzujú trombotizáciu, ale potencujú ho aj dobre známe následky celkových ťažkých ochorení (dehydratácia, denutricia, hypomobilita, postoperačné stavy, infekty). Nezanedbateľný je vplyv chemoterapie, rádioterapie a paraneoplastickej zápalovej komponenty. Aktivita aterotrombotických ložísk je

prokoagulačným tlakom malignómov facilitovaná.

V našej veľkej skupine chorých (1 693) so zhubnými ochoreniami patriacimi do kompetencie vnútorného lekárstva, hospitalizovaných v rokoch 1963–1982 (pri vtedajších vyšetrovacích možnostiach, ale s 90% pitvanosťou) sme zistili paraneoplastický syndróm u 282 a z toho malo 60% tromboembolickú paraneopláziu [2]. Na našom nekroptickom súbore (4 139) od roku 1963 do roku 1977 sme dokázali, že tromboembolická choroba u zhubných ochorení je signifikantne častejšia ako u všetkých pitvaných [3]. V tejto našej práci by sme chceli upozorniť na to, že paraneoplastický tromboembolický syndróm môže byť nielen prvým, ale aj včasným príznakom zhubného ochorenia a pri jeho predvídaní hodnotení môže byť dôležitým pre včasnú diagnózu.

Paraneoplastický tromboembolický syndróm venózneho pôvodu

Tento syndróm je najlepšie známy. Postihuje povrchové aj hlboké žily končatín a brucha, často s letálnym zakon-

čením pulmonálnou embolizáciou. Mimoriadne môže byť zapríčinený DIC alebo tvorbou doštičkového trombu na hniezde nádorových buniek. Imunitné reakcie hostiteľa na malignóm sú nie zanedbateľné. Často je prvým klinickým príznakom zhubného ochorenia. Charakteristický je tým, že sa často opakuje, mení miesta, ukáže sa v nezvyčajnej lokalizácii (na hornej končatine, na nevarikóznej žile) a je rezistentný na bežnú liečbu. Treba pripomenúť, že základné Virchowovo trias o intravaskulárnej trombotizácii môže byť potencované aj paraneoplastickými pôsobkami.

Na včasný paraneoplastický tromboembolický syndróm vo venóznom riečisku upozornil už v roku 1949 Edwards [4]. Väčšina autorov si myslí, že tento syndróm v priebehu zhubného ochorenia je nepriaznivý a jeho recidíva môže nepriamo informovať aj o stave základného ochorenia. Výskyt sa udáva pri okultnom malignóme v 15–20%. Pľúcna embolizácia nemusí vždy byť prejavom finálnej komplikácie. Wessler a lin v roku 1964 [5] upozornili na to, že takúto trombotizáciu zapríčínujú hlavne hlienotvorné karcinómy zažíva-

cej trubice, čo sa vždy v nasledovných rokoch nepotvrdilo. Oster dokazoval [6], že karcinómy tela a chvosta pankreasu sú proti hlave trombogennejšie, lebo majú viac hlienotvorných fokusov.

Vo veľkom súbore našich chorých [2] sme našli tento syndróm ako včasný príznak ochorenia u 16 pacientov (onkohematologické ochorenia 6krát, karcinóm žalúdka 5krát, karcinóm kolorektálny 2krát, karcinóm pľúc, pankreasu a žľazníka po 1krát). Ako prvý príznak ochorenia u 22 pacientov (onkohematologické ochorenia 5krát, karcinóm pľúc a žalúdka po 5krát, karcinóm kolorektálny 3krát, karcinóm pankreasu 2krát, Grawitzov tumor a karcinóm cholecysty po 1krát). Hospitalizovali sme v roku 1978 v dezo-látnom stave 57-ročného muža s malígnou histiocytózou, ktorý mal pred rokom supreficiálnu tromboflebitídu. Po nasadení adekvátnej liečby žil v dobrom stave ešte 6 rokov.

Paraneoplastický tromboembolický syndróm v artériovom riečisku

V našej starej štúdii paraneoplastických syndrómov [2] sme pred 20 rokmi upozornili na to, že trombotické deje pri zhubných ochoreniach sa nevyskytujú len vo venóznom povodí, ale čo je menej známe, aj v artériovom. Pri závažnom poškodení hlavne koronárnej alebo cerebrálnej cirkulácie môžu ohrozovať pacienta aj na živote. Pochopiteľne rýchlejší prúd krvi v tepnách trombotickú tendenciu redukuje.

Trombotizácia koronárneho riečiska

Akútny infarkt myokardu (AIM) v súvislosti so zhubným ochorením sa objavil najprv v onkohematologickej literatúre [7]. Aj nasledovní autori ho dávali do súvislosti s poruchami koagulácie a leukostázy [8,9]. V poslednej dobe sa uvažuje aj o promyelocytárnych proteolytických pôsobkoch, ktorých prokoagulačný efekt nevhodne potencuje kyselina transretinová [10]. Publikácie o AIM a zhubných ochorení v priebehu solídnych neoplázií sú zriedkavejšie

a pochádzajú hlavne z juhovýchodnej Ázie [11–13]. Japonský autori, sústredení okolo Ogawu, po svojich rozsiahlych klinických aj nekroptických štúdiách vyhlásili zhubné ochorenie za rizikový faktor pre AIM [11]. Lindhal et al za takýchto okolností skúmali okrem hemokoagulačných porúch aj zápalovú aktivitu [14]. Podobný názor majú aj poľskí pneumologovia [15]. Rozsiahle štúdie uskutočnili izraelskí pracovníci, grupujúci sa pri Naschitzovi [16]. Za okultný malignóm považovali taký, ktorý sa diagnostikoval nie skôr ako 2 roky po AIM. Najčastejšie ho našli pri kolorektálnom karcinóme. Tieto svoje poznatky publikovali v najprominentnejších svetových časopisoch bez nápadnejšej odozvy u nás. Od tej doby sa na túto tému objavilo len málo prác [12,13,17]. Hobson et al uvažujú o tom, že u nevysvetliteľných koronárnych restenóz v stentoch by mohol byť v pozadí zhubný nádor [20].

Náš pohľad na možnú koronárnu trombotizáciu paraneoplastickej genézy sa zvýraznil hlavne vtedy, keď sme liečili v roku 1982 na koronárnej jednotke 40-ročnú ženu, ktorá 5 mesiacov predtým porodila zdravé dieťa a po 2 rokoch bola hospitalizovaná s generalizovaným kolorektálnym karcinómom. V rokoch 1996–2002 sa liečilo na našom oddelení 15 512 pacientov. V tej dobe malo diagnostikovaných 448 AIM a 490 zhubné ochorenie. Ich koincidencia bola štatisticky významná. Z nich u 17 išlo o súvislosť možnú, u 38 pravdepodobnú. U tých chorých, kde bola diagnóza AIM stanovená pred diagnózou zhubného ochorenia, bolo 70%. Najčastejšími zhubnými ochoreniami boli malignómy zažívacieho traktu [19].

Trombotizácia cerebrálneho riečiska

K tejto problematike nenájde v literatúre skoro žiadne súborné práce. Väčšinou ide o kazuistiky, v ktorých autori vyzdvihujú len rôzne neurologické syndrómy zväčša fokálneho typu, ktoré hodnotia ako cievnú mozgovú príhodu (CMP) ischemickú, len neskôr

diagnostikujú zhubné ochorenie, ktorého úspešnou liečbou obyčajne regreduje aj neurologická symptomatológia. Pravdepodobne takéto prvé 3 kazuistiky uverejnili v roku 1982 Hickey et al [20]. Podrobnejšie sme sa o takýchto starších kazuistikách zmienili v predchádzajúcich publikáciách. Išlo opakovane o karcinómy ovária, uteru, prsníka, pankreasu, prostaty a pľúc. U ďalších 2 chorých so zhubným ochorením pľúc a prsníka sa uvažuje o paraneoplastickom katastrofickom antifosfolipidovom syndróme [22]. Vlni na túto tému uverejnili prácu Tacome et al, ktorá sa opiera o vyšetrenie 5 106 chorých s CMP, z ktorých 16% malo zhubné ochorenie. Zistili, že u 0,4% bola CMP prvým príznakom ochorenia. Z nich ani polovica nemala rizikové faktory aterosklerózy. Najčastejšie to boli malignómy prsníka a pľúc. V závere upozorňujú, že ak vznikne CMP z nejasných príčin, treba myslieť na okultnú neopláziu [23]. Nová je aj kazuistika 54-ročného muža s Hodgkinovou chorobou, u ktorého ako prvý príznak ochorenia bola recidivujúca trombóza mozgových splavov [24]. Nedávno rakúski neurologovia opísali skupinu 1 247 chorých s CMP, u ktorých sa v 12% našlo zhubné ochorenie. Odlišovali sa od ostatných len nápadnými poruchami hemokoagulácie. Najčastejšie išlo o neoplázie urogenitálne a gastrointestinálne [25].

Prehliadli sme si chorobopisy nášho oddelenia za roky 2000–2004 (10 229 pacientov). 74 chorých malo koincidenciu zhubného ochorenia a CMP. U 19 z nich bola korelácia možná, u 21 pravdepodobná. U 24 chorých sa nenašiel ani jeden známy rizikový faktor aterosklerózy. Najčastejšie sme našli malignómy tráviaceho traktu. U niektorých chorých mohla byť CMP prvým príznakom zhubného ochorenia [21].

Trombotizácia periférnych artérií

Vo svetovej literatúre je málo kazuistík o paraneoplastickej trombotizácii periférnych artérií. Prvú pozornosť v tomto smere (roku 1969) si zaslu-

huje publikácia Friedmanovho kolektívu, ktorí liečili 32-ročnú ženu s ťažkými ischémiami, pre ktoré museli postupne amputovať prsty na horných a dolných končatinách. Po 2 rokoch zistili karcinóm uteru. Rádioterapia progresiu malignómu zablokovala a stabilizovala sa aj arteriopatia. Podobný klinický obraz videli aj pri karcinóme prsníka [26]. Push et al liečili chorého s progresívnou arteriopatou na dolných končatinách vedúcou k ich amputácii, v pozadí ktorej stál karcinóm pankreasu [27]. Naschitz et al videli pacienta s okluzívnou arteriopatou pri okultnom malignóme, ktorá sa prejavovala progresívnou intermitentnou klaudikáciou [28]. Opísaná bola aj paraneoplastická oklúzia ilickej artérie [29]. V minulom storočí sme našli ešte 8 podobných kazuistik. Nedávno africký autori liečili pacientku s ťažkou arteriopatou, pri ktorej nakoniec diagnostikovali generalizovaný tumor neznámeho primárneho ložiska [30].

U našich 1 694 pacientov so zhubným ochorením sme našli trombotizáciu v artériovom riečisku pri okultnom karcinóme cholecysty a pľúc. U známych neoplastických ochorení žalúdka, žlčníka, pankreasu, hrubého čreva, obličky a pľúc sa zistila trombotizácia hlavne v dolných končatinách, vždy s výraznou klinickou symptomatológiou [2].

Trombotizácia v srdci

Tento syndróm reprezentuje paraneoplastická (trombotická nebakteriálna) endokarditída, len s celkom výnimočným postihnutím nástenného endokardu. Hoci tromboembolický syndróm pri paraneoplastickej endokarditíde ako prvý príznak zhubného ochorenia opísal už v roku 1955 Adams [31], tento „evergreen“ medicínskej literatúry sa rozoberá v početných kazuistikách až dodnes [32], aj keď jej diagnóza echokardiografiou by nemala byť problémom, ale je [33]. My sme na takýto prvý príznak malignómu upozornili už v rokoch 1969 [34], 1970 [35] a 1972 [36]. Staré názvy

(endocarditis marantica, terminalis, cachecticorum) sú pri tejto problematike neaktuálne, lebo sme túto endokarditídu videli podobne ako iní autori aj u pacientov s dobrou výživou a dokonca obéznych.

Vzhľadom na to, že za posledné polstoročie sa jednoznačne dokázala tromboembolická aktivita paraneoplastickej endokarditídy, objavilo sa za tú dobu množstvo publikácií o tom, ako embolizácia z postihnutých chlopní môže byť prvým príznakom okultného zhubného ochorenia. Poškodenie chlopní sa lokalizuje hlavne v ľavom srdci, a preto emboly končia prevážne v mozgu, slezine, obličke a dolných končatinách. Zriedkavejšie v srdci a črevách a horných končatinách, celkom výnimočne v sietnici, koži, hypofýze, jazyku a penise. Takáto endokarditída môže zapríčiniť obehovú dekompenzáciu pri raritne sa vyskytujúcich veľkých vegetáciách na chlopniach alebo vzácne po embolizácii do koronárnej artérie. V početných prácach, ktoré sa opierajú o nekropsie, je AIM dosť častý, neraz aj bezprostrednou príčinou smrti. My sme videli v minulosti niekoľko takýchto chorých, z ktorých citujeme aspoň jednu kazuistiku [37]. Pri vzácnom postihnutí pľúcnej chlopne môžu emboly zasiahnuť aj malý obeh a to isté platí aj pri extrémne vzácnom poškodení všetkých chlopní [38]. V posledných rokoch sa ukazuje, že paraneoplastická endokarditída je nielen degeneratívnym poškodením chlopní s trombotickými depozitami, ale že môže byť aj aktívnym prejavom autoimunitných reakcií na malignóm s evidentnou mezenchymálnou zápalovou reakciou. Videli sme za takýchto okolností 55-ročnú chorú, ktorá mala pri nekropsii perzistujúci thymus [37]. Na tieto prevratné etiopatogenetické faktory upozornili už v roku 1944 Allen a Sirota [39] a neskôr sme ich mohli potvrdiť aj my [40,41], hoci dodnes sú o tom len ojedinelé zmienky. Paraneoplastická endokarditída môže nasadnúť aj na chlopne, ktoré boli predtým alterované (napr. reumokar-

ditídou), a naopak, môže sa aj sekundárne infikovať.

V našej malej nekroptickej skupine 81 chorých so zhubným ochorením sme mali paraneoplastickú endokarditídu v 5,1%. Vo veľkom súbore 2 557 pitvaných pre zhubné ochorenie (Katedra patologickej anatómie LF UK v Bratislave) sme ju našli len v 1,3%. Z toho u 0,8% mala evidentné embolizácie do veľkého obehu, ktoré boli často prvou a neraz aj letálnou komplikáciou okultnej neoplázie [42]. Štúdie o paraneoplastickej endokarditíde sme zhrnuli vo viacerých publikáciách, v ktorých sme sa snažili podtrhnúť jej embolickú aktivitu (proti starým názorom o jej klinickej bezvýznamnosti), a neraz aj ako dôležité memento pred nesprávnou diagnózou. Najčastejšie sme ju videli pri zhubných ochoreniach pľúc a zažívacieho traktu.

Na tému paraneoplastických tromboembolických syndrémov publikovali mnohí prominentní československí odborníci [43–52]. Ich práce boli zaujímavé, podnetné a niekedy aj originálne.

Záver

Nespočetné publikácie o paraneoplastickom tromboembolickom syndróme poukazujú na to, že podozrenie na paraneopláziu sa má vysloviť hlavne vtedy, ak pacient nemá všeobecne známe riziká tromboembólie. Po vyšetrení onkomarkerov treba hľadať okultné zhubné ochorenie, ktoré paradoxne aj pri búrlivej paraneoplastickej reakcii môže byť lokalizované. Orietačné hemokoagulačné vyšetrenie je nedostatočné. S istotou sa potvrdí paraneoplázia len po jej vymiznutí pri úspešnej liečbe malignómu. Nezabudnime na to, že paraneoplastická tromboembolická aktivita môže facilitovať aj manifestácie iných ochorení s trombotickým potenciálom.

Literatúra

1. Miller S, Sanches-Avalos J, Stefanski T et al. Coagulation disorders in cancer. Clinic and laboratory study. Cancer 1967; 20: 1452.

2. Žuffa M, Kubančok J, Rusnák I et al. Early paraneoplastic syndrome in medical oncology: Clinico-pathological analysis 1,694 patients treated over 20 years. *Neoplasma* 1984; 31: 231.
3. Žuffa M, Kubančok J, Horváth A. The thromboembolic disease as paraneoplastic syndrome. *Neoplasma* 1982; 29: 241.
4. Edwards E. Migratory thrombophlebitis associated with carcinoma. *N Engl J Med* 1949; 240: 1131.
5. Wessler S, Lin ET. The experimental hypercoagulable state induced by factor X. *Lab Clin Med* 1944; 108: 344.
6. Oster WM. Thrombophlebitis and cancer. *Angiology* 1976; 27: 577.
7. Lisker SA, Finkelstein D, Brody J et al. Myocardial infarction in acute leukemia: Report of case in a young man. *Arch Intern Med* 1967; 119: 768.
8. Sharma S, Marini D. Acute myocardial infarction with chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1996; 72: 152.
9. Jachmann-Jahn U, Comelly OH, Laufs U et al. Acute anterior myocardial infarction as a first manifestation acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2001; 80: 677.
10. Lou Y, Mai W, Jin J. Simultaneous presentation and acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2006; 85: 409.
11. Ogawa A, Kanda T, Sugihara S et al. Risk factor of myocardial infarction in cancer patients. *J Med* 1995; 25: 221.
12. Chinen K, Kurosumi M, Ohkura Y et al. Sudden unexpected death in patient with malignancy: clinicopathological study of 28 autopsy cases. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 869.
13. Minai FN, Monen A. Paraneoplastic syndrome of renal carcinoma. *J Coll Phys Sus Pak* 2006; 16: 81.
14. Lindhal HK, Sendset PM, Abildgaard D. Indices hypercoagulation in cancer as compared with those acute inflammation and acute infarction. *Haemostasis* 1990; 20: 253.
15. Ramiszewski P, Slodkowska J, Czepek P. Zawal miesnia sercowego jako przyczyna chorých leczonych z powodu drobnokomorkowego raka płuca. *Pneumol Alergol Pol* 1999; 67: 62.
16. Nashitz JE, Yeshurn D, Abrahamson J. Ischemic heart disease precipitated by occult cancer. *Cancer* 1992; 69: 2712.
17. Sengoku S, Sengoku K, Kohn J et al. Four cases noncardiac surgery after PTCA. *Masui* 1995; 40: 253.
18. Hobbson AR, McKenzie DP, Kunadian VP et al. Malignancy: an unrecognized risk factor for coronary stent thrombosis. *J Invasion Cardiol* 2008; 20: E120.
19. Žuffa M, Devečka D, Rusnák I et al. Myocardial infarction paraneoplastically facilitated? *Bratisl Lek Lis* 2005; 160: 324.
20. Hickey WF, Garnick MB, Henderson IC et al. Primary cerebral venous thrombosis in patients with cancer – a rarely paraneoplastic syndrome. Report of three cases and review of the literature. *Am J Med* 1982; 18: 94.
21. Žuffa M, Moyš A, Ujcová B. Ischemická cievná príhoda mozgová paraneoplasticky facilitovaná? *Slov Lek* 2008; 18: 94.
22. Igegushi H, Ono S, Ueda A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with malignancies. *Lupus* 2007; 15: 59.
23. Taccome PS, Jeanquette SM, Blecie SA. First ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 169.
24. Reggerone S, Traverse-Glehen A, Derex L. Recurrent cerebral venous thrombosis revealing paraneoplastic angiitis in Hodgkin lymphoma. *J Neurooncol* 2008; 89: 195.
25. Stefan O, Verra N, Otto B et al. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol* 2009; 25: 12.
26. Friedman SA, Biennstock H, Richter IH. Malignancy and arteriopathy. *Angiology* 1969; 20: 136.
27. Push JH, Koch W, Wegener W et al. Paraneoplastische Syndrome in innere Medizin. *Med Welt* 1976; 27: 2372.
28. Naschitz JE, Yeshurun D, Abrahamson J. Arterial occlusive disease in cancer. *Am Heart J* 1992; 124: 738.
29. Aboyans W, Lacroix P, Cornu E et al. Paraneoplastic arterial thrombosis: a propos 2 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 86: 1297.
30. Zakraoui H, Fenische S, Chekils S et al. Paraneoplastic digital necrosis: a case report. *Tunis Med* 2007; 85: 532.
31. Adams R. Case report of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1955; 253: 1030.
32. Nagano N, Morin FJ, Joyal D et al. Acute myocardial infarction and limb ischemia as a manifestation of nonbacterial thrombotic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1278.
33. Frazer G, Laing R, Lamont D. Non-bacterial thrombotic endocarditis with negative transesophageal echocardiogram. *N Z Med J* 2005; 1018: U1589.
34. Žuffa M, Kubančok J, Kučerová B et al. Embolizing paraneoplastic endocarditis as a first manifestation of an occult malignoma (a case report). *Neoplasma* 1969; 16: 451.
35. Žuffa M, Kubančok J, Burda K. Náhla príhoda brušná ako prvý príznak okultného maligného nádoru s embolizujúcou paraneoplastickou endokarditídou. *Vnitř Lék* 1970; 24: 393.
36. Messerschmidt I, Kubančok J, Žuffa M. Cerebrálna embolizácia pri okultnom malignóme žalúdka s paraneoplastickou endokarditídou. *Cs Neurol* 1972; 35: 213.
37. Žuffa M, Kubančok J, Dúbravka M. Embolizing paraneoplastic endocarditis with lethal myocardial infarction (description of a case). *Neoplasma* 1970; 17: 565.
38. Laco J, Steiner I, Havel E. Non bacterial thrombotic endocarditis involving all four cardiac valves. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 757.
39. Allen AC, Sirota JR. The morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocarditis (terminal endocarditis, endocarditis simplex, nonbacterial thrombotic endocarditis). *Am J Pathol* 1944; 20: 1025.
40. Horváth A, Žuffa M, Lehotský E. Embolizujúce trombotické nebakteriálne endokarditídy pri karcinómoch pankreasu. *Bratisl Lek Lis* 1966; 47: 196.
41. Žuffa M, Kubančok J, Horváth A. Paraneoplastic endocarditis. *Neoplasma* 1972; 19: 141.
42. Žuffa M. Výskyt paraneoplastické endokarditídy. *Bratisl Lek Lis* 1970; 54: 45.
43. Schubertová J. Žilní trombóza jako první příznak skrytého asymptomatického zhubného onemocnění. *Cas Lek Ces* 1969; 108: 117.
44. Hrubíšková K. Poruchy hemokoagulácie a hemostázy. *Martin: Osveta*, s. 92.
45. Ondriaš F, Slugeň I, Valach A. Malignant tumours and embolizing paraneoplastic endocarditis. *Neoplasma* 1985; 32: 135.
46. Hromec A, Okrucká A. Zmeny v hemostáze ako jedna z paraneoplastických prejavov. *Bratisl Lek Lis* 1988; 89: 577.
47. Klabusay L. Klinický význam paraneoplastického syndrómu. *Vnitř Lék* 1989; 35: 237.
48. Opat P. Biologické aspekty paraneoplastických syndrómov. *Vnitř Lék* 1991; 37: 810.
49. Karetová D. Trombotické komplikace u pacientů se zhubnými nemocmi. *Vnitř Lék* 2000; 46: 715.
50. Malý J, Blažek M, Bláha M et al. Změny hemostázy u maligních onemocnění. *Vnitř Lék* 2002; 48: 614.
51. Steiner I. Nebakteriální trombotická endokarditis – studium 171 případů. *Cesk Patol* 1993; 29: 58.
52. Adam Z, Chalupová C, Tomášek J et al. Systémové a paraneoplastické projevy zhubných onemocnění. *Vnitř Lék* 2007; 53: 284.

MUDr. Milan Žuffa, CSc.
e-mail: zuffa@centrum.sk

Doručeno do redakce: 13. 5. 2009
Přijato po recenzi: 12. 10. 2009