

## Těžká plicní hypertenze jako první projev karcinomu žaludku u mladého pacienta

(Severe pulmonary hypertension as the first manifestation of gastric cancer in a young man)

Monika Rádlová<sup>a</sup>, Jana Rosmusová<sup>b</sup>, David Ambrož<sup>c</sup>, Tomáš Roubíček<sup>a,d</sup>,  
Rostislav Polášek<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

<sup>b</sup> Ústav patologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

<sup>c</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

<sup>d</sup> Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec, Liberec

### INFORMACE O ČLÁNKU

#### Historie článku:

Vložen do systému: 2. 4. 2021

Přepřeván: 26. 4. 2021

Přijat: 28. 4. 2021

Dostupný online: 20. 9. 2021

#### Klíčová slova:

Karcinom žaludku

Plicní nádorová hypertenze

#### Keywords:

Gastric cancer

Pulmonary tumor hypertension

### SOUHRN

Plicní hypertenze na podkladě plicní tumorózní mikroembolizace nebo plicní nádorové trombotické mikroangiopatie je vzácnou komplikací známého či dosud nediagnostikovaného onkologického onemocnění. Uvádíme případ 37letého, dosud zdravého pacienta, který byl hospitalizován pro nově zachycené pravostranné srdeční selhání na podkladě těžké plicní hypertenze. Jednalo se o první projev dosud nediagnostikovaného generalizovaného karcinomu žaludku. Pro rychlou progresi obtíží pacienta a jeho úmrtí do 48 hodin od příchodu do nemocničního zařízení byla příčina stavu zjištěna až při pitvě.

© 2021, ČKS.

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor microembolism or pulmonary tumor thrombotic microangiopathy is a rare complication of already known or yet undiagnosed malignancy. We present a case of a 37-year-old previously healthy man who was diagnosed with right heart failure due to severe pulmonary hypertension. The underlying condition was an undiagnosed gastric cancer with micrometastases into lung arterioles. This was diagnosed at autopsy since the patient died within 48 hours of admission to the hospital.

## Úvod

Plicní hypertenze je definována jako vzestup středního tlaku v plicnici v klidu nad hodnotu 25 mm Hg měřeného při pravostranné srdeční katetrizaci. Plicní nádorová hypertenze (tumor pulmonary hypertension, TPH) u pacientů se současnou či předchozí malignitou v anamnéze zahrnuje kromě makrovaskulárních forem (plicní embolie či angiosarkom) i formy mikrovaskulární: plicní nádorová mikroembolizace (pulmonary tumor microembolism, PTE) a plicní nádorová trombotická mikroangiopatie (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, PTTM).<sup>1</sup> PTTM je vzácná forma prekapilární plicní hypertenze

charakterizovaná fibrocelulární intimální proliferací malých plicních tepen u pacientů s generalizovaným karcinomem s mikrometastázami do plicního řečiště. Vede k přetížení pravostranných srdečních oddílů a následně k selhání pravé komory srdeční a respiračnímu selhání. U většiny pacientů je PTTM diagnostikováno posmrtně.<sup>2</sup> Definitivní diagnóza sestává z histologického průkazu nádorových buněk uvnitř plicních cév a současně přítomných architektonických změn plicního řečiště.<sup>3</sup> Karcinom žaludku je jednou z nejčastějších malignit zodpovědných za vznik TPH.<sup>2</sup> Pravostranné srdeční selhání na podkladě těžké plicní hypertenze může být prvním projevem malignity.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Monika Rádlová, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, Husova 10, 460 01 Liberec, e-mail: monika.radlova@nemlib.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.059

## Popis případu

Sedmatřicetiletý, dosud zdravý pacient byl hospitalizován na Kardiologickém oddělení Krajské nemocnice Liberec na doporučení praktického lékaře k diagnostice nově vzniklé námažové dušnosti zhoršující se v řádu dnů, doprovázené suchým kašlem a bolestmi na hrudi a mezi lopatkami. Pacient byl do vzniku obtíží aktivním sportovcem a poslední rok nekuřákem. Dle informací od praktického lékaře byla recentně provedena spirometrie s normálními hodnotami.

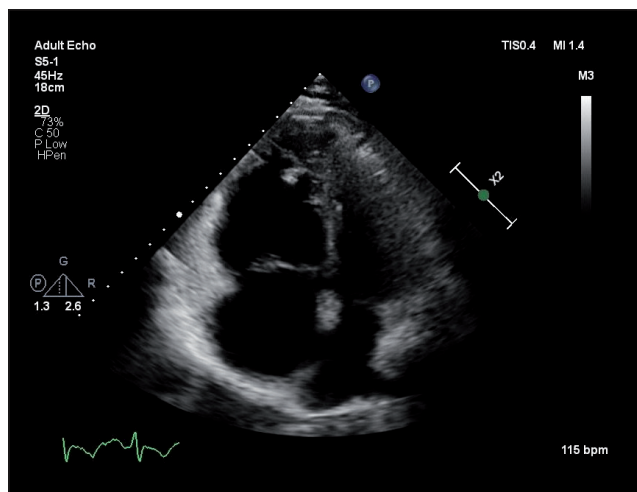
Při přijetí k hospitalizaci byl pacient dušný při minimální námaze (NYHA III–IV), saturace arteriální krve kyslíkem v klidu byla 89 % současně s hypokapnií 3,27 kPa. Na monitoru byla přítomna sinusová tachykardie 115/min a krevní tlak činil 125/70 mm Hg. Vstupně byla vyloučena infekce COVID-19 (negativní polymerázová řetězová reakce [PCR]) a plicní embolie (CT angiografie arteria pulmonalis). Jako vedlejší nález na výpočetní tomografii (CT) byla popsána bronchiolitis obou plicních křídel a uzlinový proces mediastina a retroperitonea (obr. 1). Laboratorně bylo přítomno zvýšení hodnot D-dimerů (2,01 mg/l) a mírná leukocytóza ( $12,7 \times 10^9/l$ ) s C-reaktivním proteinem (CRP) 18,4 mg/l, ostatní výsledky byly bez větších odchylek od normy. Přítomnost paraproteinu nebyla prokázána.



Obr. 1 – Bronchiolitis plic (Radiodiagnostické odd. KN Liberec)

V den přijetí byla doplněna jícnová echokardiografie s nálezem známek těžké plicní hypertenze s dilatací a dysfunkcí pravostranných srdečních oddílů (obr. 2) se sekundární významnou trikuspidální regurgitací a systolickým tlakem v plicnici (PASP) 65–70 mm Hg. Byl vyloučen levostranný zkrat. Levostranné oddíly byly bez závažné patologie s ejekční frakcí levé komory srdeční 60 %.

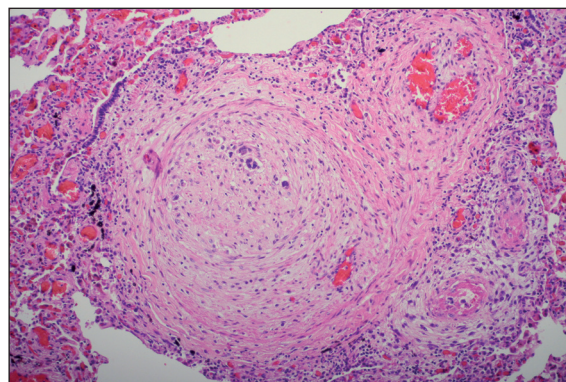
Byla zahájena léčba diuretiky, avšak bez valného efektu. Vzhledem k podezření na plicní arteriální hypertenzi byl pacient časně odeslán do Centra pro plicní hypertenzi VFN Praha. Zde byl vstupně zaveden centrální žilní katétr do levostranné VJl pod ultrazvukovou kontrolou, přičemž byly popsány i velké pakety lymfatických uzlin v krční oblasti. Pro progredující dušnost, sinusovou tachykardii a sníženou saturaci žilní krve kyslíkem ( $S_{vO_2}$ ) 27 % (norma 60–80 %) a zvýšenou hodnotu laktátu 10 mmol/l byl pacient přemístěn na jednotku intenzivní péče, kde bylo



Obr. 2 – Dilatovaná pravá komora v A4C projekci (Kardiocentrum KN Liberec)

zahájeno podávání levosimendanu pro známky dysfunkce pravé komory srdeční. Přes intenzivní léčbu se pacientův stav nadále rychle zhoršoval. Mimo klidovou dušnost a sinusovou tachykardii byly přítomny opakované stavy nauzey, po zvracení intermitentní poruchy vědomí a následně krátký generalizovaný křečový stav. Po podání diazepamů došlo k progresi respirační insuficience s nutností intubace, poté k rozvoji elektromechanické disociace a byla zahájena kardiopulmonální resuscitace, avšak bez obnovení účinného krevního oběhu. Pacient zemřel do 48 hodin od příchodu do nemocničního zařízení a byla indikována patologicko-anatomická pitva.

Při pitvě byl zjištěn dosud nediagnostikovaný smíšený adenokarcinom kardie žaludku infiltrující celou stěnu orgánu, avšak nezužující lumen jícnu ani žaludku. Dále byla nalezena metastatická ložiska jater, bederních obratlů a lymfadenopatie mediastina, hilu jater a retroperitonea. Na srdci dominoval nález dilatované pravé komory se zbytnělou svalovinou a trabekulizací. Na plicích byly oboustranně v odstupu dýchacích větví plicních tepen popsány makroskopicky patrné žlutavé pendulující útvary do 0,5 mm. Mikroskopicky se jednalo o nádorovou embolizaci do plicních tepen malého a středního kalibru. Byla nalezena různá stadia postižení periferních větví plicních



Obr. 3 – Fibrózně obliterovaná periferní větev plicní tepny s reziduálními nádorovými buňkami (v centru), menší tepenná lumina vyplněná čerstvějšími tromby (vpravo) (Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha)

tepen – jak fibrózně obliterované cévy, tak jejich lumina s reziduálními nádorovými buňkami. Současně nechyběla lumina vyplněná čerstvými tromby (obr. 3). Dle imunohistochemického barvení byly postiženy pouze krevní cévy (pozitivní nález barvením CD31 – marker cévního endotelu). Naopak nebyla prokázána invaze do lymfatických cév (negativní nález barvením D2-40 – marker lymfatického endotelu). Makroskopicky viditelné noduly ve větvení cév sestávaly z nástěnných trombů obsahujících nádorové buňky (obr. 4). V plicní tkáni nebyly přítomny makrometastázy karcinomu.

Námi popisovaný pacient neměl v předchorobí žádné příznaky, které by upozorňovaly na možnou přítomnost karcinomu žaludku, například hubnutí, bolesti břicha, dyspepsie či poruchy pasáže.



Obr. 4 – Noduly ve větvení plicních tepen sestávající z nástěnných trombů obsahujících nádorové buňky (Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha)

## Diskuse

TPH je vzácnou komplikací známého či dosud nediodagnostikovaného onkologického onemocnění. Plicní hypertenze na podkladě PTTM byla poprvé popsána Axelem von Herbayem a jeho kolektivem v roce 1990.<sup>4</sup> Prezentuje se subakutním respiračním selháním, progredujícím pravostranným srdečním selháním a náhlou smrtí. Klinicky dominuje především rychle progredující námahová dušnost. Může být přítomen suchý kašel a bolesti na hrudi. CT angiografie plicnice neprokáže defekty v náplni plicního řečiště ani ložiskové změny, avšak pravidelně bývají popisovány opacity mléčného skla, centrilobulární noduly a zesílení cévní stěny a interlobulárních sept (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením [high resolution computed tomography, HRCT]).<sup>2,5</sup>

PTE nevede ke vzniku plicních makrometastáz. Byl zdokumentován vývoj PTE do PTTM, kdy mikroemboly nádorových buněk mechanicky obturují malé arterie a arterioly a následně aktivují koagulační systém a uvolnění mediátorů zánětu a růstových faktorů včetně vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), což vede k trombóze, fibrocytovému intimální proliferaci a stenóze lumina cév.<sup>3</sup> Nejčastější malignitou způsobující TPH jsou málo diferencované adenokarcinomy, na prvním místě adenokarcinomu žaludku.<sup>2,3,6</sup> Důvodem může být vysoká exprese VEGF, charakteristická pro buňky žaludečního karcinomu.<sup>7</sup>

Pro rychlý průběh a obtížnou diagnostiku je TPH často označována jako „plicní hypertenze nejasného původu“ a příčina stavu bývá určena až při pitvě. Dle dostupných zdrojů je prevalence PTE u pacientů pitvaných po úmrtí v důsledku malignity 3 až 26 % a PTTM 1,4 % (resp. 0,9 až 3,3 %).<sup>1,2,5</sup> Medián přežití pacientů od začátku podávání oxygenoterapie je devět dní.<sup>2</sup> Doba do úmrtí pacienta z důvodu PTTM je kratší v případě negativní onkologické anamnézy.<sup>1</sup>

Rychle progredující, jinak nevysvětlitelná plicní hypertenze s pravostranným srdečním selháním by měla vzbudit podezření na PTTM jako projev malignity, a to zejména u pacientů s anamnézou předchozího nádorového onemocnění. Včasná diagnostika je nezbytná pro potenciální přežití pacienta.<sup>7</sup> Transbronchiální biopsií plic či odběrem cytologického vzorku při pravostranné srdeční katetrizaci (PSK) může být diagnostikována malignita a po doplnění dalších vyšetření nasazena onkologická léčba s následným delším přežitím pacienta.<sup>5,8</sup> Podání kombinace systémové chemoterapie, oxygenoterapie a antikoagulace může zmírnit rychlý průběh onemocnění.<sup>9</sup> Ačkoliv je TPH řazena do stejné skupiny jako plicní hypertenze v rámci chronické tromboembolické nemoci, nejsou k dispozici data o nasazení antikoagulační terapie v případě diagnózy PTTM.<sup>10</sup>

Onkologický screening pacientů se zjištěnou plicní hypertenzí nejasného původu je nutnou součástí vyšetřovacího algoritmu. Spektrum dobře dostupných a lehe proveditelných vyšetření zahrnuje rtg hrudníku, ultrazvuk břicha, gastroskopii, test na okultní krvácení ve stolici a odběr prostatického specifického antigenu (PSA), resp. u žen vyšetření ambulantním gynekologem. Transbronchiální biopsie plic či cytologie ze vzorku odebraného při pravostranné srdeční katetrizaci u symptomatických pacientů může vést ke včasnému nálezu mikrometastáz či buněk karcinomu v plicním řečišti, které by standardním vyšetřovacím procesem (rtg/CT/HRCT plic, CT angiografie [CTA] plicnice) zůstaly neodhaleny.

## Závěr

V klinické praxi se lékaři zejména interních oborů s pacienty s možnou PTTM setkávají, nicméně tato diagnóza je vzácná, nebývá na ni pomýšleno, a proto je poddiagnostikována. Pokud již podezření na PTTM vyvstane, pacienti bývají často těžce polymorbidní či riziková k dalšímu značně zatěžujícímu vyšetřování a léčbě. Nezbytná je úzká spolupráce mezi praktickým lékařem, ambulantním kardiologem a v návaznosti na ně interním či kardiologickým oddělením spádové nemocnice a následně superspecializovaným centrem. Pouze rychlá onkologická diagnostika s následnou léčbou může zvrátit často fatální průběh onemocnění.

## Poděkování

Za spolupráci při tvorbě článku děkují prof. MUDr. Pavlu Jansovi, Ph.D. (Centrum pro plicní hypertenzi VFN Praha), kolegyni MUDr. Kristýně Vymětalové (Kardiocentrum KN Liberec) a kolegovi MUDr. Danu Baranovi (Kardiocentrum KN Liberec).

**Prohlášení autorů o možném střetu zájmů**

Při tvorbě článku nevznikl žádný střet zájmů.

**Literatura**

1. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065.
2. Uruga, H, Fujii, T, Kurosaki, A, et al. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Clinical Analysis of 30 Autopsy Cases. *Intern Med*. 2013;52(12):1317-23.
3. Kumar N, Price LC, Montero MA, et al. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: unclassifiable pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2015;46:1214–1217.
4. Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990;66:587–592.
5. Imakura T, Tezuka T, Inayama M, et al. A Long-term Survival Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy due to Gastric Cancer Confirmed by the Early Diagnosis based on a Transbronchial Lung Biopsy. *Intern Med* 2020;59:1621–1627.
6. Higo K, Kubota K, Takeda A, et al. Successful Antemortem Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *Intern Med* 2014;53:2595–2599.
7. Endicott-Yazdani, T, Ghazi, A, Armstrong, D, et al. Fatal pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by undiagnosed metastatic gastric adenocarcinoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:482–483.
8. Fujikawa H, Wakabayashi T. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *CMAJ* 2020;192:E256.
9. Kitamura A, Nishimura N, Jinta T, et al. A Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy and Treated with Chemotherapy and Long-Term Oxygen and Anticoagulation Therapies. *Case Rep Pulmonol* 2013;2013:259080.
10. Murgier M, Forest F, Savale L, et al. Pulmonary hypertension due to pulmonary artery obstructions by malignant tumoral cells. *Respir Med Res* 2019;76:10–12.