

Uporan kašalj kao prvi simptom karcinoma bubrega

Goran Ilić¹, Marija Klacar², Srđan Milin¹, Vladimir Korać¹, Slavica Popović¹

¹ Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd

² Dom zdravlja "Dr Simo Milošević", Beograd

Apstrakt

Renocelularni karcinom (RCC) je najčešći maligni tumor bubrega kod odraslih. Čini oko 3% adultnih maligniteta i 90-95% neoplazmi bubrežnog porekla. Renocelularni karcinom može biti asimptomatski tokom najvećeg dela svoje evolucije a klasična trijada koja obuhvata lumbalni bol, hematuriju i lumbalnu masu je neuobičajena. RCC se karakteriše čestom pojavom paraneoplastičnog sindroma. Muškarac starosti 46 godina se žalio na uporan kašalj koji je trajao oko godinu dana. Negirao je druge tegobe i nije uzimao blokatore angiotenzin konvertujućeg enzima. Fizikalni nalaz po sistemima je bio u granicama normale. Rezultati laboratorijskih analiza su ukazali na ubrzanu sedimentaciju (SE 92 mm/1.h), leukocitozu i sideropenijsku anemiju (hemoglobin 103 g/L, serumsko gvožđe 4.3 μmol/l). Radiografija srca i pluća i spirometrija su bili uredni. Test na okultno krvarenje u stolici je bio negativan a vrednosti tumor markera su bile u referentnim granicama. Ultrazvuk abdomena je pokazao postojanje tumorske mase duž desnog bubrega. Kompjuterizovana tomografija abdomena je potvrdila postojanje tumorske mase veličine 93x72 mm duž celog desnog bubrega bez znakova invazije okolnih organa. Postavljena je radna dijagnoza renocelularnog karcinoma i izvršena je otvorena desna radikalna nefrektomija. Postoperativni tok je protekao uredno uporni kašalj je nestao 2 dana nakon operacije a hemogram pokazivao poboljšanje anemije i normalizacijom SE a uporni kašalj je nestao 2 dana nakon operacije. Tri meseca nakon operacije pacijent nije imao nikakve tegobe niti je bilo znakova rekurencije tumora. Veoma je važno imati u vidu čitav spektar simptoma i znakova kojima se renocelularni karcinom može prezentovati.

Ključne reči: renocelularni karcinom, kašalj, paraneoplastični sindrom

Persistent cough as the first presenting symptom of renal cell carcinoma

Goran Ilic¹, Marija Klacar², Srđan Milina¹, Vladimir Korać¹, Slavica Popović¹

¹ Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade

² Health Center "Dr Simo Milosevic", Belgrade

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer in adults. It accounts for approximately 3% of adult malignancies and 90-95% of neoplasms arising from the kidney. RCC may remain clinically occult for most of its course and the classic triad of flank pain, hematuria and flank mass is uncommon. RCC is a challenging tumor because of the frequent occurrence of paraneoplastic syndrome. Forty-six years old male suffered from persistent coughing for approximately 1 year. He had no history of taking angiotensin converting enzyme inhibitors. Physical examination was insignificant. Blood tests revealed an elevated sedimentation rate (ESR 92 mm/1.h), leucocytosis and sideropenic anaemia (hemoglobin 103 g/L, iron level 4.3 μmol/l). The chest radiograph and spirometry results were normal. Fecal occult blood test was negative and the tumor markers' levels were within normal ranges. Abdominal ultrasound revealed a mass on the right kidney. Computed tomography (CT) scan of the abdomen demonstrated a 93x72 mm mass arising from the right kidney with no evidence of invasion into surrounding organs. The patient underwent open right radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Postoperative recovery was uneventful and the persistent cough disappeared 2 days postoperatively with rapid improvement of anemia and normalization of ESR. Three months after the surgery the patient remained asymptomatic without any evidence of a recurring tumor. It is important to remember the wide variety of guises under which renal cell carcinoma may present.

Key words: renal cell carcinoma, cough, paraneoplastic syndrome

Uvod

Karcinom bubrežnih ćelija (renocelularni karcinom, hipernefrom, Grawitz-ov tumor) je najčešći maligni tumor bubrega kod odraslih. Potiče od bubrežnog epitela (epitelne ćelije proksimalnih i distalnih konvoluta kanalića bubrega), a po svojim histološkim karakteristikama je adenokarcinom¹. Čini oko 3% adultnih maligniteta i 90-95% neoplazmi bubrežnog porekla². Incidenca renocelularnog karcinoma počinje da raste nakon četrdesete godine a najveća je kod osoba starosti 60-70 godina. Češće se javlja kod muškaraca (1.5:1)³.

Renocelularni karcinom može biti asimptomatski tokom najvećeg dela svoje evolucije. 25-30% osoba sa renocelularnim karcinomom nema nikakve simptome bolesti a neoplazma se otkriva slučajno, u sklopu ultrazvučnog pregleda ili kompjuterizovane tomografije (CT) abdomena učinjenih iz drugih razloga⁴.

Renocelularni karcinom se takođe naziva i "internistički tumor" i jedan je od najvećih imitatora u medicini zbog velikog broja različitih kliničkih prezentacija koje nisu u neposrednoj vezi sa bubrežima. Klasična trijada simptoma koja obuhvata lumbalni bol, hematuriju i lumbalnu masu se javlja kod oko 10% osoba i pokazatelj je uznapredovale bolesti. Kod oko 40% osoba se javlja samo hematurija, kod 40% samo lumbalni bol a palpabilna masa kod oko 25% osoba⁵. Drugi simptomi i znaci su relativno nespecifični: febrilitet, noćno preznojavanje, malaksalost i nevoljni gubitak telesne težine. Kod oko 2% muških osoba nastale varikokele suobično levostrana zbog opstrukcije testikularne vene⁶.

RCC je specifičan u odnosu na druge malignitete zbog česte udruženosti sa paraneoplastičnim sindromom koji je prisutan kod 30% pacijenata sa ovim tumorom i sa ovim sindromom je najčešće udružen malignitet uroloških organa⁷.

Naš rad prikazuje redak slučaj upornog kašlja u sklopu paraneoplastičnog sindroma kod osobe obolele od karcinoma bubrežnih ćelija.

Prikaz slučaja

Muškarac starosti 46 godina se javio lekaru zbog upornog suvog kašlja koji je trajao oko godinu dana i febrilnosti (do 38°C) trajanja oko nedelju dana. Negirao je hemoptizije, postnazalno slivanje sekreta, astmu, sezonske alergije i konstitucionalne simptome. U ličnoj anamnezi nije imao ranijih oboljenja i nije uzimao inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima. Nije imao pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularne bolesti (majka imala akutni infarkt miokarda), maligne bolesti (otac imao karcinom prostate) a negativnu za metaboličke bolesti. Nije pušio niti je konzumirao alkohol. Fizički je bio aktivan.

Objektivno, pacijent je bio svestan, ispravno orjentisan, afebriilan, eupnoičan i odavao je utisak lakšeg bolesnika. Sluznica zdrela je bila normalne prebojenosti a auskultatorni nalaz nad srcem i plućima je bio u granicama normale kao i ostatak fizikalnog nalaza po sistemima. Pacijentu je preporučeno uzimanje antipiretika i zakazana je kontrola za tri dana sa urađenim laboratorijskim analizama.

Rezultati laboratorijskih analiza su ukazali na ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE 92 mm/1.h), leukocitozu ($12.9 \times 10^9/l$) i sideropenijsku anemiju (Er $4.19 \times 10^{12}/l$, hct 0.318 l/l, MCV 76 fl, MCH 25 pg, hemoglobin 103 g/L, serumsko gvožđe 4.3 $\mu\text{mol}/l$). Pacijent je zbog privatnih obaveza morao da otputuje pa mu je propisan antibiotik (cefixim, 400 mg, jednom dnevno) i zakazana nova kontrola nakon sedam dana pre koje će uraditi radiografiju srca i pluća.

Na kontrolnom pregledu pacijent je i dalje kašljao a febrilnost je prestala trećeg dana uzimanja antibiotika. Na radiografiji srca i pluća je viđen voluminozniji desni plućni hilus a srčanosudovna senka je bila u granicama normale.



Slika 1. Rentgen srca i pluća

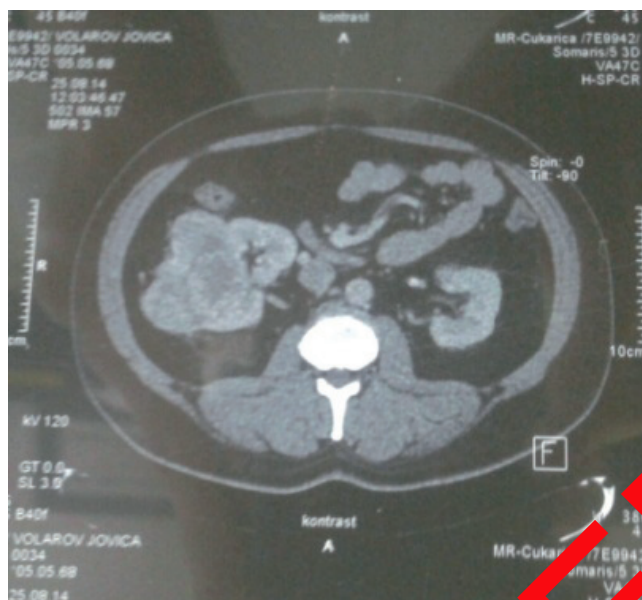
Pacijent je upućen pulmologu. Urađena je spirometrija čiji su rezultati bili u granicama normale i pulmolog je predložio nastavak antibiotske terapije.

Imajući u vidu neslaganje između kliničke slike, nalaza pulmologa i rezultata laboratorijskih analiza odlučeno je da se pacijent pošalje na dodatne analize. Zbog hipohromne anemije je upućen na test na okultno krvarenje u stolici koje bio negativan. Vrednost prostate specifičnog antigena (PSA) je takođe bila u referentnim granicama. Urađen je ultrazvuk abdomena na kom je videno nekoliko polipa (najveći dimenzija 8x6.5 mm) u žučnoj kesi i tumorska masa duž celog desnog bubrega dimenzija 110x71 mm.



Slika 2. Ultrazvuk abdomena (strelicom je obeležen tumor)

Pacijent je upućen na kompjuterizovanu tomografiju (CT) toraksa, abdomena i karlice. Na MDCT-u toraksa su videne pleuroperikardne priraslice mediobazalno levo a ostali nalaz je bio uredan. MDCT abdomena je potvrdio postojanje polipa u žučnoj kesi i tumorske promene duž celog desnog bubrega dimenzija 93x72 mm. Nije bilo znakova infiltracije trbušnog zida i okolnih organa ni uvećanja retroperitonealnih limfnih žlezda.



Slika 3. MDCT abdomena (strelicom obeležen tumor)

Pacijent je upućen urologu sa radnom dijagnozom karcinom bubrežnih ćelija i urolog je indikovao operativno lečenje. Nakon preoperativne pripreme u uslovinama opse endotrahealne anestezije je izvršana desna radikalna nefrektomija a materijal je poslat na patohistološku analizu. Postoperativni tok je protekao uredno sa brzim poboljšanjem anemije i normalizacijom SE a uporni kašalj je nestao 2 dana nakon operacije.

Patohistološka analiza je pokazala da se radi o svetloćelijskom karcinomu bubrežnih ćelija sa sarkomatoidnom komponentom u oko 30% uzoraka bez infiltracije okolnog tkiva bubrega, uretera i krvnih sudova bubrega.

Na prvoj kontroli, tri meseca nakon operacije, pacijent nije imao nikakve tegobe. Uporedni prikaz rezultata prvih laboratorijskih analiza i onih urađenih tri meseca nakon operacije su prikazani u tabeli 1.

	07.2014.	02.12.2014.	ref. vrednosti
SE	5	7	2-10
Leu	12.9	9.8	3.4-9.7
Er	4.19	5.09	4.34-5.72
Hgb	103	154	138-175
Hct	0.318	0.439	0.415-0.530
MCH	76	86	83-97
MCHC	25	30	27-34
urea	5.3	5.9	1.7-8.3
kreatinin	96	130	50-130
Fe	4.3	15.6	8.1-32.6

Tabela 1. Vrednosti laboratorijskih parametara u vreme dijagnoze i tri meseca kasnije

Urađen je kontrolni CT grudnog koša i CT abdomena i karlice na kojima nije bilo znakova rekurencije tumora i metastatskih promena.

Diskusija

Karcinom bubrežnih ćelija se razlikuje od ostalih genitourinarnih maligniteta po čestoj udruženosti sa paraneoplastičnim sindromom. Gotovo jedna trećina osoba sa RCC ima znake i simptome paraneoplastičnog sindroma⁷. Paraneoplastični sindrom podrazumeva skup simptoma i znakova kod pacijenata sa malignom bolešću koji se ne mogu objasniti efektom tumorske mase (primarne ili sekundarne) niti sekrecijom hormona koje luči normalno tkivo od kojeg tumor potiče, kao ni infekcijom, nutritivnim statusom ili terapijskim procedurama⁸.

Paraneoplastični sindrom udružen sa RCC-om obuhvata konstitucionalne (febrilnost, gubitak telesne težine, malaksalost, kaheksija), endokrine i neendokrine manifestacije⁷ koje su prikazane u tabeli 2.

endokrini	neendokriniref. vrednosti
hiperkalcemija	amiloidoza
hipertenzija	anemija
policitemija	neuromiopatije
nemetastatska disfunkcija jetre	vaskulopatija
galaktoreja	nefropatija
Kušingov sindrom	koagulopatija
promene u metabolizmu glukoze prostaglandina	↑nivoa

Tabela 2. Paraneoplastični sindromi udruženi sa RCC-om

U našem slučaju pacijent je imao četiri elemenata paraneoplastičnog sindroma: ubrzanu sedimentaciju eritrocita, granulocitozu, mikrocitnu anemiju i kašalj.

Povećanje brzine sedimentacije eritrocita je jedna od najčešćih paraneoplastičnih manifestacija RCC-a i nalazi se kod 23-55% obolelih, češće kod onih sa uznapredovalom formom bolesti.

Mehanizam ubrzanja SE je nedovoljno istražen a neki autori predlažu moguću korelaciju između niskog hematokrita i ubrzanja SE⁹. Međutim, 20% ispitanika sa RCC-om u studiji koju su sproveli Ding i saradnici¹⁰ je imalo normalan/povišen hematokrit i ubrzanu SE što ukazuje na postojanje nekog dodatnog faktora.

Paraneoplastična granulocitoza se javlja kod obolelih od kancera pluća, bubrega, gastrointestinalnih, ginekoloških i maligniteta centralnog nervnog sistema i dojke¹¹. Mehanizam njenog nastanka je nedovoljno objašnjen. Postoje dokazi da neki solidni tumori proizvode supstance koje deluju kao faktori stimulacije kolonija¹².

Dva glavna razloga za nastanak anemije kod osoba obolelih od renocelularnog karcinoma su prisustvo hronične bolesti i loš nutritivni status. Laktoferin, glikoprotein koji vezuje gvožđe koga proizvode ćelije RCC-a takođe igra ulogu u patogenezi anemije kod ovih pacijenata¹³.

Prve tri manifestacije su često opisivane kod pacijenata sa renocelularnim karcinomom dok u literaturi postoji svega nekoliko opisanih slučajeva hroničnog kašlja kod pacijenata sa RCC-om.

Receptori za kašalj se nalaze u larinksu i traheobrohijalnom stablu a nervni impuls se prenosi posredstvom C vlakana. Postnazalno slivanje sekreta, astma i gastroezofagealna refluksna bolest su uzroci hroničnog kašlja u oko 90% slučajeva¹⁴. Čest uzrok je korišćenje ACE inhibitora koje dovodi do nagomilavanja bradikina koji je stimuliše receptore za kašalj¹⁵.

Kašalj je čest simptom u malignim bolestima. Uzroci kašlja udruženog sa kancerima su prikazani u tabeli 316.

atelektaza
 endobronhijalna masa
 ezofageotrahealna fistula
 infekcije
 limfangitična karcinomatoza
 perikardijalna efuzija
 pleuralna efuzija
 pleuralna masa
 sindrom gornje šuplje

Tabela 3: Uzroci kašlja kod malignih bolesti

Međutim u našem slučaju kao ni u sličnom slučaju koga su opisali Okybo i saradnici¹⁷ nije postojalo nijedno od navedenih stanja pa se smatra da je renocelularni karcinom doveo do pojave kašlja. Ovoj tvrdnji doprinosi i činjenica da je kašalj nestao neposredno nakon uklanjanja tumora.

Mehanizam kojim RCC dovodi do kašlja je nedovoljno poznat. Postoje teorije da ćelije tumora ili normalne ćelije, kao odgovor na postojanje tumora, produkuju supstance kao što je bradikinin koji stimulišu receptore za kašalj. Takođe je poznato da ćelije renocelularnog karcinoma produkuju prostaglandine (prevažodno prostaglandin E2) za koga se smatra da pojačava refleks kašlja preko P3 receptorskog puta^{18, 19}.

Zaključak

Elementi paraneoplastičnog sindroma mogu biti jedine manifestacija malignog procesa (primarnog ili rekurentnog). Paraneoplastični sindrom je prva manifestacija renocelularnog karcinoma kod velikog broja pacijenata a njegovo postojanje nije pokazatelj postojanja metastaza niti je indikator loše prognoze. Od velike je važnosti imati u vidu ovaj sindrom kod nekih kliničkih prezentacija koje nemaju adekvatno objašnjenje. Detaljan pregled i dodatni dijagnostički metodi omogućavaju detekciju okultnih maligniteta sa visokim stepenom senzitivnosti. Detaljni ispitivanje dovodi i do otkrivanja bolesti u njenom ranijem stadijumu kada je spektar potencijalnih terapijskih procedura širi što može uticati na povoljniju prognozu oboljenja.

Literatura

1. Maksimović Ž. Par. Hurgija za studente medicine. Medivinski fakultet Univerziteta u Beogradu. CIBID, 2008. str. 740.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62(1):10-29.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;61(4):212-236.
4. Collins S, Mckiernan J, Landman J. Update on the epidemiology and biology of renal cortical neoplasms. J. Endourol. 2006; 20: 975-85.
5. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23): 2477-90.
6. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 1996 Sep 19;335(12):865-75.
7. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol. 2002 Fall;4(4):163-70.
8. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier; 2010.
9. Sengupta S, Lohse CM, Cheville JC: The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. Cancer 2006;106:304-312.
10. Ding GX, Song NH, Feng CC, Xia GW, Jiang HW, et al. Med Princ Pract. 2012; 21(4):370-4.

11. Ahn HJ, Park YH, Chang YH, et al. A case of uterine cervical cancer presenting with granulocytosis. *Korean J Intern Med.* 2005;20:247-250.
12. Araki K, Kishihara F, Takahashi K, et al. Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. *Liver Int.* 2007;27:716-721.
13. Loughlin KR, Gittes RF, Partridge D, et al. The relationship of lactoferrin to the anemia of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1987;59:566-571.
14. Chung KF, Pavord ID; Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008 Apr 19;371(9621):1364-74.
15. Mukae S, Itoh S, Aoki S et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 857-63.
16. Estfan B, Walsh D. The cough from hell: diazepam for intractable cough in a patient with renal cell carcinoma. *J Pain Symptom Manage.* 2008 Nov;36(5):553-8.
17. Okubo Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Komai Y, Takeshita H, et al. Obstinate cough as a sole presenting symptom of non-metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2007 Sep;14(9):854-5.
18. Ishiura Y, Fujimura M, Nobata K, et al. Prostaglandin I2 enhances cough reflex sensitivity to capsaicin in the asthmatic airway. *Cough* 2007;3:2.
19. Maher SA, Birrell MA, Belvisi MG. Prostaglandin E2 mediates cough via the EP3 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:923-8.

RETRACTED