

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ως πρώτη κλινική εκδήλωση καρκίνου πνεύμονα από πλάκώδες επιθήλιο

Μ. Κοσμίδου, Α. Χατζητόλης,
Χ. Σαββόπουλος, Γ. Γιαννακούλιας,
Α. Βακάλη, Α. Παπαδόπουλος, Δ. Γρέκας

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο
«ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης και
Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Acute renal failure as the initial presentation
in patient with squamous cell carcinoma
of the lung

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Ινιδώδης σπειραματονεφρίτιδα,
Καρκίνος πνεύμονα, Οξεία νεφρική
ανεπάρκεια, Παρανεοπλασματικό
σύνδρομο, Υπεργαμμασφαιριναιμία

Ο καρκίνος του πνεύμονα από πλάκώδες επιθήλιο είναι δυνατό να εκδηλωθεί, εκτός από τη συμπτωματολογία από το αναπνευστικό, και με ποικίλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Τα συνηθέστερα από αυτά είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, η υπερασβεστιαμία λόγω έκκρισης πεπτιδίου που ομοιάζει με την παραθορμόνη (PTH-rP, PTH related peptide), η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια και σπανιότερα σύνδρομο, όπως η μυασθένεια Labert Eaton.¹

Περιγράφεται η ασυνήθης εκδήλωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, πιθανότατα λόγω υπεργαμμασφαιριναιμίας με παραγωγή κ και λ ελαφρών αλύσεων, ως πρώτη κλινική εκδήλωση καρκίνου πνεύμονα από πλάκώδες επιθήλιο.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας, 64 ετών, με βάρος σώματος 65 kg και ύψος 1,67 m (BMI 23,3), προσήλθε λόγω καταβολής, αδυναμίας, ανορεξίας προοδευτικά επιδεινούμενης από μνησ και ναυτίας και εμέτων από εβδομάδος. Από το ατομικό ιστορικό, ο ασθενής ήταν βαρύς καπνιστής (60 τσιγάρα την ημέρα), δεν ανέφερε ιστορικό χρόνιας νόσου, δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή και ο εργαστηριακός του έλεγχος ρουτίνας πριν από ένα έτος ήταν φυσιολογικός.

Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε όψη πάσχωτος, ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνων, θερμοκρασία 36,7 °C, αρτηριακή πίεση 110/70 mmHg, σφύξεις 80/min, φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αναπνοές 20/min. Κατά την ακρόαση των πνευμόνων διαπιστώθηκε μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του αριστερού πνεύμονα. Από την εξέταση της κοιλίας δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα, ενώ το ήπαρ και ο σπλήνας ήταν απηλάφητα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα εξής: Ht 29,9%, Hb 9,8 g/dL, MCV 86,1 fL, MCH 28,4 pg, MCHC 33,4 g/dL, Fe 36 μg/dL, φερίπτην 708 ng/dL, λευκά 8800/μL (πολυμορφοπύρρηνα 69,7%, λεμφοκύτταρα 23,3%, μονοπύρρηνα 9%), αιμοπετάλια 335.000/μL, TKE 140 mm/1n ώρα, χρόνος προθρομβίνης 12 sec και μερικής θρομβοπλαστίνης 30 sec, γλυκόζη 78 mg/dL, ουρία 233,2 mg/dL, κρεατινίνη 12,9 mg/dL, κάλιο 5,6 mmol/L, νάτριο 136,4 mmol/L, ασβέστιο 8,2 mg/dL, φωσφόρος 5,96 mmol/L, SGOT 12 IU/dL, SGPT 9 IU/dL, αλκαλική φωσφατάση 84 IU/dL, γGT 36 IU/dL, χολερυθρίνη 0,44 mg/dL, LDH 325 IU/dL, CPK 20 IU/dL, χοληστερίνη 143 mg/dL, τριγλυκερίδια 104 mg/dL, HDL 31 mg/dL, ολικά λευκώματα 8,95 g/dL (λευκωματίνη 3,08 g/dL, σφαιρίνες 5,87 g/dL), ουρικό οξύ 7,5 mg/dL, ινωδογόνο 886 mg/dL και FDP >5<20 mg/dL. Ο όγκος των αποβαλλομένων ούρων

Υποβλήθηκε 21.11.2003
Εγκρίθηκε 7.10.2004

ήταν 1500 mL/24ωρο, το λεύκωμα ούρων 50 mg/24ωρο και η κάθαρση κρεατινίνης 8 mL/min.

Η ηλεκτροφόρηση-ανοσοηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων ορού ήταν αρνητική για μονοκλωνικό κλάσμα, ενώ ο ποσοτικός προσδιορισμός έδειξε: IgG 22,3 mg/L (φυσιολογική τιμή <15,6 mg/L), IgA 7,74 mg/L (φυσιολογική τιμή <4,53 mg/L), IgM 0,75 mg/L (φυσιολογική τιμή <3,0 mg/L), κ και λ ελαφρές αλυσείς σχετικά αυξημένες: 22,2 mg/L (φυσιολογική τιμή <13,5 mg/L) και 12,1 mg/L (φυσιολογική τιμή <7,23 mg/L), αντίστοιχα. Η ηλεκτροφόρηση των ούρων ήταν αρνητική για παραπρωτεΐναιμία και για πρωτεΐνη Bence-Jones, τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα (CIC) 5,6 mg/dL (φυσιολογική τιμή <8 mg/dL), ενώ αρνητικοί ήταν και οι δείκτες HBsAg, αντι-HCV και αντι-HIV. Η CRP ήταν 11,1 mg/dL και η ηλεκτροφόρηση Hb φυσιολογική. Εντός των φυσιολογικών ορίων κυμαίνονταν και οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών, της PTH-rP (51 μg/dL, φυσιολογική τιμή 1-54 μg/dL) και των καρκινικών δεικτών CEA, AFP, CA 19-9 και PSA.

Στην ακτινογραφία θώρακα αναδείχθηκε μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά και υποαερισμός της βάσης του αριστερού πνεύμονα. Οι ακτινογραφίες πλατέων οστών ήταν αρνητικές για οστεολυτικές βλάβες. Στα πλαίσια διερεύνησης της αναιμίας έγινε στερνική παρακέντηση για μυελόγραμμα, με φυσιολογικά ευρήματα.

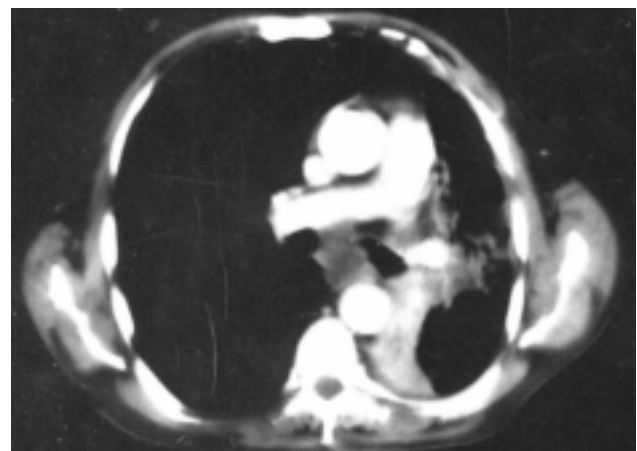
Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της κοιλιάς έδειξε ήπαρ φυσιολογικού μεγέθους και ηχοσύστασης, σπλήνα και πάγκρεας εντός των φυσιολογικών ορίων. Το μήκος του δεξιού νεφρού ήταν 10,7 cm και του αριστερού 11,3 cm, με ικανοποιητικό πάχος και ηχογένεια του νεφρικού φλοιού, ενώ το πυελοκαλυκτικό σύστημα δεν ήταν διατεταμένο. Φυσιολογικό ήταν το μέγεθος και η ηχοσύσταση του προστάτη. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα ήταν ενδεικτικά νεφρικής ανεπάρκειας πρόσφατης εγκατάστασης (εικ. 1).

Για τη διερεύνηση των ακτινολογικών ευρημάτων από το θώρακα διενεργήθηκε αξονική υπολογιστική τομογραφία (CT) θώρακα, στην οποία διαπιστώθηκε μάζα μαλακών μορίων με τήξη και πιεστικά φαινόμενα επί του αριστερού κύριου βρόγχου και των βρόγχων του άνω και κάτω λοβού, η οποία επεκτεινόταν στο μέσο και οπίσθιο μεσοθωράκιο και διέυρνε την τρόπιδα. Λόγω των πιεστικών φαινομένων προκαλούνταν ατελεκτασία τμημάτων του αριστερού πνεύμονα με ανύψωση του ημιδιαφράγματος και παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου, καθώς και πυκνωτικές εστίες με αεροβρογχόγραμμα (εικ. 2). Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούσαν για καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο ή μικροκυτταρικό καρκίνωμα με επέκταση στο μεσοθωράκιο. Η CT κοιλιάς και εγκεφάλου ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στο σπινθηρογράφημα οστών δεν βρέθηκε βλάβη μεταστατικού τύπου.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βρογχοσκόπηση με εύκαμπο βρογχοσκόπιο. Διαπιστώθηκε νεκρωτική μάζα που απέφρασε τον αριστερό στελεχειαίο βρόγχο, από την οποία ελήφθησαν βιοψίες.



Εικόνα 1. Υπερηχογραφικός έλεγχος νεφρών. Νεφροί φυσιολογικού μεγέθους, με ικανοποιητικό πάχος και φυσιολογική ηχογένεια του νεφρικού φλοιού.



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακα-παράθυρο μεσοθωρακίου. Μάζα (block) λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο και στένωση του αυλού του βρόγχου του αριστερού κάτω λοβού, με βρογχοπνευμονική διήθηση και ατελεκτασία.

Η ιστοπαθολογική εξέταση του υλικού έδειξε τεμαχίδια βρογχοϊκού βλεννογόνου με διηθήσεις από καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, μέτριας έως καλής διαφοροποίησης.

Συμπερασματικά, από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο προέκυψε η παρουσία καρκίνου πνεύμονα από πλακώδες επιθήλιο με συνοδό υπεργασμασφαιριναιμία κ και λ ελαφρών αλύσεων, ως παρανεοπλασματική εκδήλωση. Η πλέον προφανής αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας, που αποτελούσε και την πρώτη κλινική εκδήλωση της νεοπλασίας, ήταν η υπεργασμασφαιριναιμία. Ο ασθενής ενημερώθηκε για την κατάσταση της υγείας του και του προτάθηκε η διενέργεια βιοψίας νεφρού, την οποία όμως αρνήθηκε. Ακολούθως, υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία για το πρωτοπαθές νόσημά του, σε συνδυασμό με την εφαρμογή αιμοκάθαρσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και λόγω της χημειοθεραπευτικής ανοσοκαταστολής παρουσίασε ως επιπλοκή εμπύρετη λοίμωξη αναπνευστικού και σηψαιμία, από την οποία κατέληξε.

ΣΧΟΛΙΟ

Η εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας στα πλαίσια κακοήθους νεοπλασίας πνεύμονα δεν είναι πολύ συχνή. Συνηθέστερα, είναι αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας, είτε λόγω τοξικότητας των φαρμάκων είτε λόγω λύσης του όγκου,^{2,3} ενώ είναι δυνατό να προκληθεί και ως αποτέλεσμα υπερασβεστιαμίας, όταν αυτή οφείλεται σε έκκριση από τον όγκο «ορμόνης» που ομοιάζει με την παραθορμόνη (PTH-rP).⁴ Νεφρική ανεπάρκεια σε περίπτωση κακοήθους νεοπλασίας του πνεύμονα μπορεί να προκύψει –σπανιότερα– και λόγω μετάστασης του όγκου στους νεφρούς.⁵ Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο δύο περιστατικά με νεφρική ανεπάρκεια λόγω αμφοτερόπλευρης διήθησης των νεφρών.^{6,7}

Ένας άλλος μηχανισμός εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας σε έδαφος καρκίνου του πνεύμονα είναι η παραγωγή αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA). Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί 8 περιπτώσεις μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα με παρουσία pANCA και εξωτριχοειδικής σπειρατονεφρίτιδας.⁹ Ακόμα, έχουν περιγραφεί 4 περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας με νεφρωσικό σύνδρομο λόγω μεμβρανώδους σπειρατονεφρίτιδας,¹⁰ καθώς και μία περίπτωση λόγω παραπρωτεϊναιμίας ως παρανεοπλασματική εκδήλωση καρκίνου του πνεύμονα από πλακώδες επιθήλιο.⁸ Ο ασθενής μας δεν ανήκε σε κάποια από τις παραπάνω περιπτώσεις. Το φυσιολογικό μέγεθος και η ηχοσύσταση των νεφρών, σε συνδυασμό με το φυσιολογικό πάχος του φλοιού, απέκλεισαν τη διήθηση από το νεόπλασμα και συνηγορούσαν για προ-

σφάτως εγκατασταθείσα νεφρική ανεπάρκεια. Η φυσιολογική τιμή ασβεστίου απέκλεισε τη νεφρική ανεπάρκεια από υπερασβεστιαμία. Ο φυσιολογικός ανοσολογικός έλεγχος και η απουσία ευρημάτων από το ίζημα των ούρων ή νεφρωσικού συνδρόμου υποδηλώνουν, παρά την έλλειψη ιστολογικής επιβεβαίωσης, την απουσία σπειρατονεφρίτιδας λόγω εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψε ότι ο ασθενής είχε νεφρική ανεπάρκεια, με αναιμία χρόνιας νόσου, τριψήφια ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και υπεργασμασφαιριναιμία χωρίς μονοκλωνικό κλάσμα, καθώς και αύξηση των ελαφρών κ και λ αλύσεων. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αύξηση των ελαφρών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών βρέθηκε σε μια πλειάδα νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σαρκοείδωση, η πνευμονική φυματίωση, η χρόνια βρογχίτιδα και ο καρκίνος του πνεύμονα.¹¹ Οι Esparza et al έδειξαν ότι οι ελαφρές αλύσεις και ιδιαίτερα οι κ πιθανώς να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ινιδώδους (fibrillary) σπειρατονεφρίτιδας. Η ινιδώδης σπειρατονεφρίτιδα μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ινιδίων 15–25 nm, καθώς και από την εναπόθεση κοκκιώδους ιστού στην έσω επιφάνεια της βασικής μεμβράνης του σπειράματος.¹² Ένας άλλος μηχανισμός νεφρικής βλάβης από τις ελαφρές αλύσεις θεωρείται η άμεση τοξική δράση τους στα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων, ενώ η παλαιότερη άποψη ότι η βλάβη οφείλεται στην καθίζηση των αλύσεων στα ουροφόρα σωληνάκια και στην απόφραξη της ροής των ούρων σε αυτά, τείνει να εγκαταλειφθεί. Η δευτεροπαθής αμυλοείδωση στα πλαίσια παραπρωτεϊναιμίας μπορεί επίσης να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. Η νόσος χαρακτηρίζεται από μη εκλεκτική λευκωματουρία και εμφανίζεται σε ποσοστό 7–10% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα.¹³ Η διενέργεια βιοψίας του νεφρού θα μπορούσε να επιβεβαιώσει την υπόθεση ότι οι κ και λ ελαφρές αλύσεις ήταν η αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας στο συγκεκριμένο ασθενή. Επίσης, σημαντικό και συγχρόνως σπάνιο εύρημα στην περιγραφόμενη περίπτωση είναι η απουσία κλινικών εκδηλώσεων από το όργανο που έφερε την πρωτοπαθή βλάβη. Έτσι, ο ασθενής αναζήτησε ιατρική βοήθεια αρχικά λόγω των συμπτωμάτων της νεφρικής ανεπάρκειας.

Συμπερασματικά, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υπεργασμασφαιριναιμίας κ και λ ελαφρών αλύσεων, ως πρώτη κλινική εκδήλωση καρκίνου του πνεύμονα, είναι σπάνια και δεν περιγράφεται ανάλογο περιστατικό στη διεθνή βιβλιογραφία.

ABSTRACT

Acute renal failure as the initial presentation in a patient with squamous cell carcinoma of the lung

M. KOSMIDOU, A. HATZITOLIOS, C. SAVVOPOULOS, G. GIANAKOULAS, A. BAKALI, A. PAPADOPOULOS, D. GREKAS

1st Propedeutic Pathological Clinic and 1st Pathological Clinic, "ACHEPA" Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(3):299–302

Squamous cell carcinoma of the lung presenting with acute renal failure (ARF) is a very rare condition. The case is presented of a 64 year-old man, a heavy smoker who had normal renal function as assessed by blood tests one year earlier, who was admitted complaining of vomiting and oliguria. The laboratory and imaging examinations showed acute renal failure with squamous cell carcinoma of the lung and hyperglobulinemia as a paraneoplastic syndrome. The increased κ and λ light chains could have played a crucial role in the development of ARF due to fibrillary glomerulopathy.

Key words: Acute renal failure, Fibrillary glomerulopathy, Hyperglobulinemia, Lung cancer, Paraneoplastic syndrome

Βιβλιογραφία

- MINNA JD. Neoplasms of the lung. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. McGraw-Hill, 1994:1221–1229
- HUSSEIN AM, FEUN LG. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy in small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1990, 13:10–13
- PERSONS DA, GARST J, VOLLMER R, CRAWFORD J. Tumor lysis and acute renal failure after treatment of non-small-cell lung carcinoma with combination irinotecan and cisplatin. *Am J Clin Oncol* 1998, 21: 429–439
- TANAKA H, KOBAYASHI S, MASAOKA A, HONDA S, YAMAGUCHI K. Hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein from lung cancer tissue. *Chest* 1991, 100:1451–1453
- GILBERT P, KAROLL MP, PANELLA JS, ROCHESTER D. Renal failure due to bronchogenic adenocarcinoma metastatic to kidneys. *Urology* 1991, 37:478–480
- MANNING EC, BELENKO MI, FRAUENHOFFER EE, AHAAN N. Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: Case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1996, 27:284–291
- STEBBING J, SMITH IE. Small-cell lung cancer as a cause of acute renal failure secondary to bilateral renal infiltration. *Clin Oncol* 2000, 12:326–327
- SAFADI R, GOTSMAN O, FRIEDLAENDER M, RUBINGER D, POPOVTZER M. Renal failure, paraproteinemia, and lung squamous cell carcinoma. *Ren Fail* 1997, 19:495–498
- BASCHINSKY DY, BAKER PB, NIEMANN TH, WILMER WA. Pauci-immune ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with metastatic adenocarcinoma of the lung. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:E24
- COMOLLI RR, ZABALA JR, SUAREZ AA, BRAVO AI. Small-cell pulmonary carcinoma, nephrotic syndrome and kidney failure of rapid evolution. *Medicina (B Aires)* 1994, 54:153–158
- SOLLING K, SOLLING J, ROMER FK. Free light chains of immunoglobulins in the serum from patients with rheumatoid arthritis, sarcoidosis, chronic infections and pulmonary cancer. *Acta Med Scand* 1981, 209:437–447
- ESPARZA AR, CHAZAN JA, NAYAK RN, CAVALLO T. Fibrillary (immunotactoid) glomerulopathy. A possible role for kappa light chain in its etiology and/or pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 1991, 15:632–643
- ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ Γ, ΒΑΦΕΙΑΔΗΣ Σ. Πολλαπλό μυέλωμα. Στο: Παπαδημητρίου ΜΓ, Σιώκης (Συντ.) *Νεφρολογία*. Θεσσαλονίκη, 1992, 11:873–876

Corresponding author:

M. Kosmidou, 10 Kritis street, GR-564 30 Thessaloniki, Greece
e-mail: aee.auth.gr