

Kamilla Tymińska, Iwona Grzelewska-Rzymowska

Received: 22.09.2009

Accepted: 28.09.2009

Published: 31.12.2009

Zespół Schwartz-Barttera u chorego z drobnokomórkowym rakiem płuca

Schwartz-Bartter syndrome in patient with small cell lung cancer

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

Correspondence to: Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel.: 42 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem na świecie i charakteryzuje się stosunkowo niską przeżywalnością. Najlepszy sposób na spadek zachorowalności i śmiertelności to ograniczenie nałogu palenia. Należy również ustalić właściwe postępowanie w odniesieniu do objawów klinicznych i radiologicznych, co jest niezbędne, aby odpowiednio wcześniej wdrożyć leczenie przyczynowe. Zespoły paranowotworowe stanowią szeroką grupę objawów powstałych w wyniku wytwarzania przez komórki nowotworowe różnorodnych czynników chemicznych i immunologicznych. Mogą one powodować zaburzenia w działaniu różnych układów i narządów, często wywołując objawy niekojarzące się z chorobą nowotworową w obrębie klatki piersiowej, w tym również prowadzić do hiponatremii w wyniku ektopowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Zespół Schwartz-Barttera, czyli zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny, obserwowany jest u chorych na raka płuca i stosunkowo często stanowi zagrożenie życia. Pierwszy przypadek kliniczny został opisany przez Schwartza i wsp. w 1957 roku – dwóch chorych z rakiem płuca, u których doszło do hiponatremii w wyniku utraty sodu. Opisany przez nas przypadek dotyczy pacjenta z SIADH i rakiem płuca. W RTG płuca, a także w tomografii komputerowej u chorego stwierdzono masę patologiczną później zdiagnozowaną jako rak drobnokomórkowy. U pacjenta występowały liczne objawy neurologiczne i psychiczne, które częściowo ustąpiły po zastosowanym leczeniu.

Słowa kluczowe: rak płuca, zespół Schwartz-Barttera, hiponatremia, zaburzenia neurologiczne, zespoły paranowotworowe

Summary

The lung is the most common site of cancer in the world today and it has a poor survival rate. The best way of reducing the lung cancer occurrence is giving up the habit of smoking. It is necessary to establish routine ways of early diagnosis according to clinical symptoms and chest radiography in general practice. It is said to be a main key of right timing of the adequate therapy. In a minority of patients with tumours, signs and symptoms develop that cannot be explained on the basis of either the mass effect produced by the primary tumour (or its metastases) or the production of a hormone normally associated with the tissue type that has given rise to the malignant tumour. These are known as paraneoplastic syndromes and may cause various symptoms. They may lead also to hyponatremia via the ectopic production of ADH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is an important and common electrolyte disorder in tumour patients and one that has been reported in association with small cell lung cancers (SCLC). Schwartz et al. presented the first clinical case of a patient with ectopic SIADH in 1957, when he described two patients with lung cancer who developed hyponatremia associated with continued urinary sodium loss. We describe the patient with small cell lung cancer with SIADH. In chest radiogram as well as in computed tomography the pathological mass was described, later diagnosed as SCLC. The patient developed different neurological and psychical disorders that partially were improved after treatment.

Key words: lung cancer, Schwartz-Bartter syndrome, hyponatremia, neurological disorders, paraneoplastic syndromes

WSTĘP

Rak płuca (RP) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie⁽¹⁾. Liczba zachorowań rośnie wraz z wiekiem, szczyt zapadalności przypada powyżej 60. roku życia. W ostatnich latach obserwuje się niepokojącą tendencję wzrostową wśród ludzi młodszych, poniżej 40. roku życia, a w szczególności u kobiet. Głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju raka płuca jest palenie tytoniu.

Od 15 do 20% wszystkich nowotworów nabłonkowych płuca stanowi rak drobnokomórkowy, którego cechą charakterystyczną jest szybki wzrost i krótki czas podwojenia komórek, co prowadzi do wczesnego uogólnienia procesu chorobowego. Podstawową metodę leczenia wszystkich chorych stanowi wielolekowa chemioterapia, a zalecany schemat – łączne podawanie cisplatyny i etopozytu. W ograniczonej postaci choroby chemioterapię należy kojarzyć z jednoczesnym napromienianiem klatki piersiowej⁽²⁾.

Zespoły paranowotworowe stanowią szeroką grupę objawów wywołanych wytwarzaniem różnorodnych czynników chemicznych i immunologicznych przez komórki nowotworowe. Występują u około 10% pacjentów, częściej u tych z rakiem drobnokomórkowym, i nieraz na wiele lat wyprzedzają kliniczne ujawnienie się nowotworu⁽³⁾. Mogą one powodować zaburzenia w działaniu różnych układów i narządów, często wywołując objawy niekojarzące się z chorobą nowotworową w obrębie klatki piersiowej. W ogólnym zarysie można podzielić je na: systemowe, endokrynologiczne, neurologiczne, kostne, metaboliczne, nerkowe, kolagenowo-naczyniowe, skórne, hematologiczne, systemowe i koagulopatie. Do najczęstszych zespołów endokrynologicznych należą: zespół Cushinga, hiperkalcemia, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, ginekomastia, hiperkalcytonemia, wzrost stężenia FSH i LH, nadczynność tarczycy, zespół rakowiaka.

Zespół Schwartz-Barttera (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) jest chorobą, którą wywołuje nadmierne uwalnianie wazopresyny przez tylny płat przysadki mózgowej lub też wydzielanie ektopowe. W następstwie dochodzi do wzrostu ilości płynu wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego, a więc do przewodnienia o charakterze hipotonicznym. W przebiegu zespołu występuje cały wachlarz zaburzeń neurologicznych i psychicznych, takich jak: zmienność nastroju, nadmierna pobudliwość, zmniejszenie napięcia mięśniowego i osłabienie odruchów ścięgniętych, drgawki, a nawet śpiączka.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięcioletni pacjent został przyjęty do Kliniki w celu diagnostyki zmian stwierdzonych w RTG klatki piersiowej wykonanej podczas pobytu na oddziale

chorób zakaźnych. Od 6 miesięcy u chorego występowały postępujące osłabienie, utrata łaknienia i pragnienia, schudł w tym czasie około 10 kg. Utrzymywały się stany podgorączkowe, a w ciągu ostatniego tygodnia przed przyjęciem gorączka 38-39°C. Pacjent palił papierosy od 30 lat, średnio 20 sztuk dziennie. Kilka tygodni przed hospitalizacją wystąpiły u niego zaburzenia psychiczne pod postacią dezorientacji w czasie i miejscu oraz niekontrolowanych napadów agresji w stosunku do otoczenia.

Badania laboratoryjne:

Morfologia krwi: hematokryt – 32,6%; erytrocyty – $3,68 \times 10^6/\mu\text{l}$; hemoglobina – 11,2 g/dl; leukocytoza – $8,9 \times 10^3/\mu\text{l}$; MCHC – 34,3 g/dl; płytki krwi – $285 \times 10^3/\mu\text{l}$. Badanie ogólne moczu: barwa – wodojasny; przejrzystość – klarowny; pH – 7,0; ciężar właściwy – 1005; białko – nieobecne; glukoza – nie wykryto; bilirubina – nieobecna; urobilinogen – prawidłowy; nabłonki płaskie – pojedyncze w polu widzenia; leukocyty – pojedyncze w polu widzenia. Białko C-reaktywne – 34,32 mg/l. D-dimer – 0,38 $\mu\text{g/ml}$. Poziom kwasu moczowego – poniżej normy. Jonogram: sód – 125-133 mmol/l; potas – 4,1-4,7 mmol/l. Kreatynina – 0,55 mg/dl; mocznik – 34,5 mg/dl; glukoza – 85-99 mg/dl. Próby wątrobowe: ALAT – 26 U/l; AspAT – 14 U/l; bilirubina – 0,38 mg/dl. Równowaga kwasowo-zasadowa: pH – 7,45; pCO_2 – 34,7 mm Hg; HCO_3^- – 24,0 mmol/l; BE – 0,7 mmol/l; pO_2 – 60,4 mm Hg; saturacja – 92,2%. Układ hemostazy: czas kaolinowo-kefalinowy – APTT – 30,4 s; czas protrombinowy – 12,2 s; wskaźnik protrombinowy – 105%; INR – 0,95; fibrynogen – 6,46 g/l. Wapń całkowity wahał się od 2,05 do 2,25 mmol/l.

Badanie ultrasonograficzne brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej:

Wątroba niepowiększona, normoechogeniczna, bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe nieposzerzone. Pęcherzyk żółciowy cienkościenny, przeciętnej wielkości, bez ech wewnętrznych. Trzustka w zakresie widoczności (trzon) niepowiększona, bez zmian ogniskowych. Przewód trzustkowy nieposzerzony. Śledziona prawidłowej wielkości, jednorodna. Przestrzeń okołoaortalna bez zmian. Nerki o prawidłowej wielkości i położeniu, o gładkich zarysach, bez cech kamicy i zastoju, bez zmian ogniskowych. W polu



Rys. 1. RTG klatki piersiowej: ciężka okrzewka w prawym dolnym polu płucnym

nadnerczy bez zmian patologicznych. Pęcherz moczowy niewypełniony. Wolnego płynu w jamie otrzewnej nie uwidoczniiono.

Zdjęcie klatki piersiowej wykazało w prawym dolnym polu płucnym cień okrągły o nieregularnych zarysach i średnim stopniu wysycenia (rys. 1).

Wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, w której stwierdzono:

Płyn w prawej jamie opłucnej do 27 mm. We wnętrzu prawego płuca rozległa masa patologiczna naciekowa znacznie zwięzająca światło w dystalnym odcinku oskrzela głównego oraz w początkowym odcinku oskrzeli płatowych. Zmiana o wymiarach $88 \times 105 \times 120$ mm, penetruje ku podstawie płuca oraz w obręb śródpiersia, naciekając tętnicę płucną prawą, znacznie modeluje lewy przedsionek, nacieka prawe żyły płucne, przylega też na dużym odcinku do ściany aorty zstępującej i przelyku – światło przelyku w tym odcinku niewidoczne. Zmiana stapia się z licznymi powiększonymi węzłami chłonnymi okolicy ostrogi do 28 mm i prawej wnęki do 29 mm. Węzły chłonne przytchawicze do 177 mm. W segmencie 9. prawego płuca konglomerat zmian satelitarnych o łącznych wymiarach 55×56 mm. Lewe płuco bez zmian ogniskowych (rys. 2).

Przeškórna igłowa biopsja płuca (BAC) wykazała obecność komórek nowotworowych (*ca microcellulare*). Choremu zalecono chemioterapię według schematu KE (karboplatyna i etopozyd w zależności od klirensu kreatyniny), a następnie po 4 cyklach badanie radiagnostyczne. Z uwagi na okoliczności rodzinne pacjent zdecydował się na leczenie w innym ośrodku chemioterapii.

OMÓWIENIE

W przebiegu drobnokomórkowego raka płuca mogą występować zespoły paranowotworowe, które mają związek z ektopowym wytwarzaniem hormonów peptydowych (np. hiponatremia lub zespół Cushinga) bądź też pojawiają się w wyniku mechanizmów immunologicznych (np. zespół Lamberta-Eatona)⁽⁴⁾.

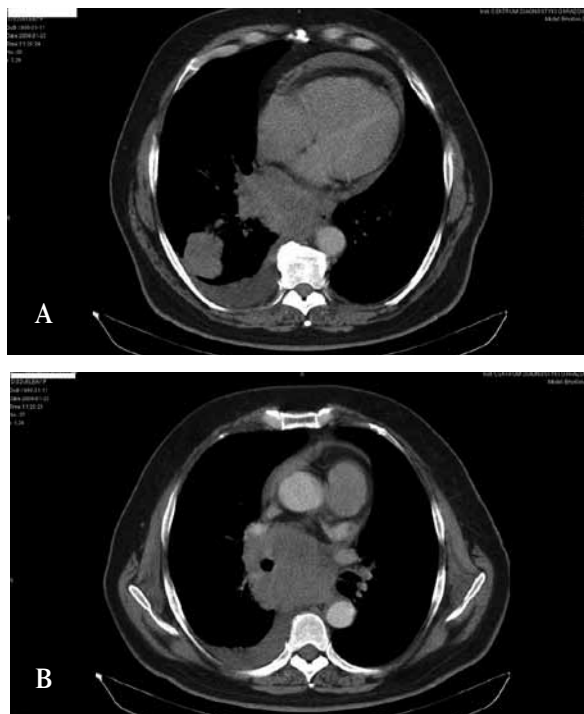
Zespół nieprawidłowego wydzielania ADH (SIADH) został opisany w 1957 roku przez Schwartza i współbadaczy jako stan, w którym mimo hipoosmolalności osocza nie dochodzi do zahamowania wydzielania hormonu antydiuretycznego⁽⁵⁾. Jego wzmożone działanie powoduje zmniejszenie wydalania przez nerki wolnej wody i rozcieńczania moczu, co z kolei zwiększa ilość sodu wydalanego z moczem, a w osoczu jest przyczyną narastania hiponatremii i hipoosmolalności. Uważa się, że u 10 do 15% chorych z rakiem drobnokomórkowym hiponatremia manifestuje się klinicznie, podczas gdy u około 70% występuje zauważalny wzrost stężenia wazopresyny stwierdzany metodami radioimmunoenzymatycznymi⁽⁶⁾.

Zespół Schwartz-Barttera rozpoznaje się na podstawie 5 głównych kryteriów⁽⁷⁾:

1. hiponatremia z towarzyszącym spadkiem stężenia kwasu moczowego i hipoosmolalnością osocza;
2. wzrost osmolalności moczu i zwiększone wydalanie sodu z moczem;
3. brak hipowolemii, niedoczynności tarczycy, nadnerczy oraz uszkodzenia nerek;
4. ograniczenie podaży wody powodujące wzrost stężenia i molalności płynów ustrojowych;
5. prawidłowe lub zwiększone stężenie hormonu antydiuretycznego w osoczu mimo zmniejszenia jego osmolalności.

W zależności od poziomu sodu w surowicy opisuje się hiponatremię łagodną ($\text{Na} < 135$), umiarkowaną ($\text{Na} < 132$), ciężką ($\text{Na} < 130$) i zagrażającą życiu ($\text{Na} < 125$)⁽⁸⁾. Objawy kliniczne są początkowo mało swoiste i mogą sugerować inne schorzenia neurologiczne i psychiczne. Pacjenci skarżą się na bóle głowy, brak apetytu, nudności, wymioty. Dochodzi do zaburzeń orientacji, drażliwości, nadpobudliwości nerwowej, naprzedmiennego niepokoju i pobudzenia⁽⁹⁾. Przy spadku poziomu sodu poniżej 110 mmol/l nasilają się zaburzenia świadomości i objawy neurologiczne. Następuje splątanie, senność, obniżenie napięcia mięśniowego, obniżenie, aż do zaniku, odruchów ścięgniętych, pojawienie się odruchu Babińskiego, występują objawy opuszkowe, drgawki i śpiączka, które prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu i zgonu⁽¹⁰⁾.

U opisywanego przez nas pacjenta w trakcie pierwszej hospitalizacji na oddziale chorób zakaźnych występowały



Rys. 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: widoczna naciekowa masa patologiczna w prawej wnęcie oraz płyn w prawej jamie opłucnowej

ostre objawy psychiatryczne pod postacią zaburzeń orientacji i świadomości, agresji w stosunku do otoczenia. Początkowo podejrzewano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, prawdopodobnie z uwagi na towarzyszący wzrost temperatury ciała. Jednakże utrata wagi ciała postępująca od kilku miesięcy sugerowała przewlekły stan chorobowy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zmniejszenie stężenia sodu w surowicy, a wykonane zdjęcie klatki piersiowej zasugerowało rozpoznanie raka płuca. Stosunkowo szybko rozpoczęto wyrównywanie poziomu sodu, które zmniejszyło nasilenie objawów hiponatremii.

U osób ze znacznym obniżeniem poziomu sodu i jednocześnie towarzyszącymi objawami klinicznymi niezbędne jest wyrównanie jego niedoboru. W zespole Schwartz-Barttera stosuje się również pomocne ograniczenie podaży wody oraz dietę wzbogaconą w sól⁽¹¹⁾. W przypadkach hiponatremii ciężkiego stopnia rekomenduje się dożylne podawanie hipertonicznego lub fizjologicznego roztworu chlorku sodu łącznie z furosemidem z jednoczesnym częstym kontrolowaniem poziomu sodu w surowicy⁽¹²⁾. Podejmowano również próby stosowania różnych leków ograniczających działanie hormonu antydiuretycznego na nerki⁽¹³⁾.

Jednakże zasadnicze znaczenie dla osiągnięcia sukcesu leczniczego ma wykrycie i usunięcie przyczyn nadmiernego wydzielania hormonu antydiuretycznego, takich jak zaprzestanie stosowania leków w przypadku pojawienia się ich działań ubocznych oraz leczenie schorzeń organicznych, w tym nowotworowych⁽¹⁴⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Alberg A.J., Ford J.G., Samet J.M.: American College of Chest Physicians: Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (supl.): 29S-55S.

2. Krzakowski M., Orłowski T., Roszkowski K. i wsp.: Drobnokomórkowy rak płuca – zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 88-94.
3. Scagliotti G.V.: Symptoms, signs and staging of lung cancer. European Respiratory Monographs: Lung Cancer 2001; 17: 86-119.
4. Simon G., Ginsberg R.J., Ruckdeschel J.C.: Small-cell lung cancer. Chest Surg. Clin. N. Am. 2001; 11: 165-188.
5. Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am. J. Med. 1957; 23: 529-542.
6. Shapiro J., Richardson G.E.: Hyponatremia of malignancy. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 1995; 18: 129-135.
7. Baylis P.H.: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2003; 35: 1495-1499.
8. U.S. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials [cytowany 25 kwietnia 2007 r.]. Adres: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/toxvac.htm>.
9. Soupart A., Decaux G.: Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. Clin. Nephrol. 1996; 46: 149-169.
10. Zaluska M.: Diagnostyka i terapia hiponatremii u pacjenta z zaburzeniami psychicznymi. Farmakoter. Psych. Neurol. 2005; 21: 155-166.
11. Yeates K.E., Singer M., Morton A.R.: Salt and water: a simple approach to hyponatremia. CMAJ 2004; 170: 365-369.
12. Walker G.V., Peterson M.C.: Survival in a patient with severe paraneoplastic hyponatremia: a case report. Cases J. 2008; 1: 248.
13. Sebastian C.S., Sinha D., Gulati N.K.: Serum sodium stabilizing effect of enalapril after standard water load in a patient with a history of self-induced water intoxication. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1995; 19: 655-663.
14. Ścieszka M., Ścieszka E.: Niezwykła maska paraendokrynną raka płuca. Współcz. Onkol. 2004; 8: 171-174.