

Súvislosť medzi trombózou a nádorovým procesom (príbeh Armanda Trousseaua)

MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH¹, MUDr. Tomáš Eckhardt², MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA³, doc. MUDr. Štefánia Moricová, PhD., MPH, mim. prof.¹, MUDr. Lucia Mahelová⁴, prof. Ismail Elalamy, MD, PhD.⁵

¹Katedra preventívnej a klinickej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

²Kardiovaskulárny oddelení, Fakultní nemocnice, Ostrava-Poruba

³II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava

⁴Klinika pracovného lekárstva a toxikológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

⁵Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Tenon, Université-Pierre-Marie-Curie, ER2, Paris

Patogenéza hemostatických porúch opisovaných u pacientov s nádormi je obzvlášť komplexná a odráža mnohoraké vzťahy zápalu a hemostázy. Vzťah medzi nádorom a trombózou sa zdá byť recipročný: rakovina predisponuje k trombóze a progresia nádoru je tesne previazaná s týmto hyperkoagulačným stavom. Vďaka svojej schopnosti pozorne sledovať, Armand Trousseau (1801 – 1867), významný francúzsky lekár, postrehol tento vzťah medzi trombózou a rakovinou a poznatky publikoval v r. 1865. Vzhľadom na to, že VTE môže byť prvým signálom, že pacient má doteraz nepoznané onkologické ochorenie, je dôležité na túto skutočnosť myslieť a pacienta podrobiť ďalšiemu vyšetreniu, skríningu onkologických ochorení.

Kľúčové slová: venóznym tromboembolizmus, rakovina, Trousseau.

The link between thrombosis and cancer (the story of Armand Trousseau)

The pathogenesis of hemostatic disorders of the cancer patients is particularly complex and reflects the multifaceted relations of inflammation and hemostasis. The relationship between cancer and thrombosis appears to be reciprocal: cancer predisposing to thrombosis and tumor progression is tightly intertwined with this hypercoagulable state. Armand Trousseau (1801–1867), an eminent French doctor, thanks to his susceptibility noticed the relationship between thrombosis and cancer knowledge and published in 1865. Given that VTE may be the first signs that the patient has previously unrecognized cancer diseases, it is important to think about this fact and patient to undergo further examination, screening for cancer.

Key words: venous thromboembolism, cancer, Trousseau.

Približne každá piata epizóda venózneho trombolizmu (VTE) sa vyskytne u pacienta s diagnostikovanou rakovinou. Odhaduje sa, že u 4 až 20 % pacientov s rakovinou sa vyskytne symptomatická tromboembolická príhoda v priebehu ochorenia. Skutočný výskyt VTE je zrejme vyšší. Asymptomatický VTE by mohol byť odhalený rutinne vykonávanými zobrazovacími metódami a vyšetrením post mortem (1). Pacienti s rakovinou, u ktorých je diagnostikovaný VTE, majú vyššie riziko recidívy a včasnej smrti. VTE je vedúcou príčinou smrti u pacientov s rakovinou (5). Pri onkologických ochoreniach je riziko vzniku VTE oproti iným stavom zvýšené niekoľkonásobne (4,1-krát), u hospitalizovaných pacientov s aktívnou terapiou je riziko rozvoja VTE zvýšené najviac (6,5-krát). Recidivujúci VTE je u onkologických pacientov 3-krát častejší ako u ostatných chorých (10).

Rakovina je skutočným modelom získaného hyperkoagulačného stavu. Progresia tumoru je asociovaná s aktiváciou koagulácie a formáciou fibrínu, ktoré obe sú účasťou proliferácie nádoru ako aj jeho diseminácie. Patogenéza hemostatických porúch opisovaných u pacientov s nádormi

Obrázok 1. Armand Trousseau (1801 – 1867)



je obzvlášť komplexná a odráža mnohoraké vzťahy zápalu a hemostázy. Vzťah medzi nádorom a trombózou sa zdá byť recipročný: rakovina predisponuje k trombóze a progresia nádoru je tesne previazaná s týmto hyperkoagulačným stavom (3). Patogenéza trombózy pri nádoroch je multifaktoriálna. Môže byť spôsobená tvorbou prokoagulačných látok nádorovými bunkami, zmenami krvného prietoku a poškodením endotelových buniek

samotným nádorom alebo cytotoxickou liečbou. Zvýšené riziko trombózy u pacientov s rakovinou možno sčasti vysvetliť poruchami v koagulačnom a fibrinolytickom systéme. U väčšiny pacientov so zhubnými nádormi sa zisťuje aktivácia vnútrocievneho zrážania krvi, najmä pri metastázujúcich nádoroch a leukémiách (9). Pri nádorovom bujení dochádza k autokrinnnej a parakrinnnej produkcii tkanivového faktora a zápalových cytokínov, najmä tumor nekrotizujúceho faktora alfa, čo vedie k trombofílii. Hyperkoagulácia a tvorba fibrínových nánosov je prvým krokom k uchyteniu cirkulujúcich nádorových buniek a patologickej neovaskularizácii, umožňujúcej zásobovanie nádoru, a tým aj ďalší rast metastáz (4).

19. storočie, také bohaté na objavy v medicíne, prinieslo svetlo do poznávania venózneho tromboembolizmu. Rudolf Virchow v roku 1856 formuloval podmienky, ktoré musia byť naplnené, aby vznikla trombóza. Poznáme ich pod názvom Virchowova triáda. **V roku 1865 publikoval francúzsky lekár Armand Trousseau objav súvislosti medzi vznikom trombózy a prítomnosťou nádorového ochorenia** (12).

Vask. med., 2013, 5(2): 97–99

Výnimočnosť osobnosti doktora Armanda Trousseau (obrázok 1) zaznamenali už jeho súčasníci v 19. storočí. Myšlienky a odkazy, ktoré postuloval, sú aktuálne dodnes. Trousseau sa narodil 14. októbra 1801 v Tours. Už od detstva patril k nadaným študentom. Pravidelne sa s úspechom zúčastňoval súťaží vo filozofii či rétorike. Štúdium medicíny Trousseau začal v rodnom Tours pod vedením Pierre Fidèle Bretonneau, ktorý založil v Tours lekársku fakultu. Bretonneau okrem iného v roku 1826 pomenoval diftériu, pričom rozpoznal, že ide o iné ochorenie než šarlach. V roku 1855 ako prvý vyslovil domnienku, že je to ochorenie spôsobené baktériami, hoci nemal k dispozícii mikroskop, aby svoju hypotézu potvrdil. Trousseauovým spolužiakom na lekárskej fakulte v Tours bol slávny Louis-Marie Velpeau, autor mnohých učebníc anatómie, embryológie a gynekológie.

Štúdium medicíny ukončil Trousseau v roku 1825 v Tours a od roku 1827 začal pedagogicky pôsobiť na lekárskej fakulte v Paríži. V roku 1828 bol poverený francúzskou vládou skúmaním žltej zimnice v oblasti Gibraltáru, kam aj odišiel. Počas svojho pracovného pobytu v Gibraltáre sa aj samotný Trousseau nakazil žltou zimnicou.

V roku 1832 Trousseau nastúpil pracovať do nemocnice Hôtel-Dieu v Paríži pod vedením Josepha Récamiera. Recamier (1774 – 1852) bol francúzsky gynekológ, ktorý zaviedol kyretáž v riešení endometritídy. Pozoruhodné je, že v roku 1829 v spise o výskume a liečbe rakoviny presadzoval pojem „metastázy“ definovaný ako rozšírenie rakoviny.

Hôtel-Dieu, pôsobisko Armanda Trousseaua, je jedinečná nemocnica v rámci Európy. Jej históriu začal biskup, sv. Landry. Zúfalá snaha pomôcť chudobným ho podnietila k tomu, aby popredal omšové nádoby a z výťažku predaja dal v roku 651 postaviť v blízkosti chrámu Notre-Dame hospic pre najbiednejších. Nemocnica Hôtel-Dieu funguje dodnes. Do jej histórie sa zapísali mnohí slávni lekári:

- Ambroise Paré (1510 – 1590), chirurg, ktorý sa zaoberal liečbou rán.
- Pierre-Joseph Desault (1738 – 1795), anatóm a chirurg, ktorý pritiahol do Hôtel-Dieu veľa študentov z celého Francúzska. Spoluautor učebnice chirurgie spolu so Chopartom ako aj zakladateľ chirurgického časopisu. Desaultov fixačný obvaz ramena sa používa dodnes.
- Joseph-Nicolas-Blaise Forlenze (1757 – 1833), žiak Desaulta, taliansky oftalmológ, známy operáciami katarakty.
- Bichat (1771 – 1802), otec modernej histórie a porovnávacej anatómie, rovnako

nadaný žiak Desaulta, ktorý napriek tomu, že pracoval bez mikroskopu, zaviedol pojem tkanivo ako dôležitej entity v histológii.

- Dupuytren (1777 – 1835), anatóm a chirurg, ocenenie získal liečbou hemoroidov Napoleona Bonaparte. Doteraz je známe eponymium Dupuytrenova kontraktúra.
- Paul Georges Dieulafoy (1839 – 1911), chirurg zaoberajúci sa štúdiom akútnej apendicitídy ako aj opisom Dieulafoyovej lézie ako zriedkavej príčiny krvácania žalúdka.
- Henri Albert Hartmann (1860 – 1952), chirurg známy svojimi objavmi v liečbe luxácie ramena až po chirurgickú liečbu rakoviny tráviaceho traktu. Hartmannova operácia pri rakovine čreva a divertikulitíde má doteraz svoje miesto v chirurgii.
- Marc Tiffeneau (1873 – 1945), chemik a farmakológ sa podieľal na objave Tiffeneau-Demjanovho prešmyku – diazotácii aminoskupiny cyklických zlúčenín kyselinou dusičnou.

Armand Trousseau mal široký záber záujmov. Pole jeho pôsobnosti zahŕňalo problematiku epidemiológie a verejného zdravotníctva, infekčných chorôb, patológie. Známe sú jeho práce v otorinolaryngológii (stal sa editorom *Praktickej rozpravy o záškrtke, chronickom zápale hrtana a chorobách hlasu* (11)). Trousseau sa neskôr stal vedúcim interného oddelenia nemocnice Hôtel-Dieu v Paríži. Ako vodca francúzskej renesancie v liečbe chorôb stál pri zrode nových liečebných postupov pri akútnom obštrukčnom zápale hrtana – diftérii, zdokonalil tracheotómiu. Ako prvý prišiel s metódou punkcie pleurálnej dutiny – torakocentézy.

Eponymium je názov choroby, operácie či nejakého postupu, označených menom človeka, ktorý tento výkon prvý opísal či vykonal. Práve eponymá sú známami uznania našim predchodcom a úcty k histórii. Známy je v medicíne Trousseauov príznak vyvolaný hypokalciémiou. Keď nafúkneme manžetu tonometra na tlak vyšší ako je tlak systolický, do troch minút sa objaví typické držanie ruky – metakarpofalangeálne kĺby sú flektované, interfalangeálne kĺby a kĺby palca sú extendované a palec je v opozícii. Trousseauov príznak je špecifickejší pre latentnú tetániu než Chvostekov príznak. Je sympatické, že Trousseau presadzoval používanie eponým ako Addisonova choroba, Gravesova choroba či Hodgkinova choroba.

V roku 1856 sa Trousseau stáva členom Akadémie medicíny, ktorá bola založená Ľudovítom XVII. Významnou publikačnou činnosťou Armanda Trousseaua bolo vydávanie vedeckého časopisu „*Journal des connaissances*

médico-chirurgicales“ v rokoch 1834 – 1864. Pozoruhodná periodicita časopisu (dvakrát mesačne) vystihuje akcelerované napredovanie medicíny tých čias, ako aj túžbu po vzdelávaní lekárskej obce. Aplikácia vedeckých poznatkov do praktického života prinášala v tom čase mnohým pacientom nádej na záchranu života a uzdravenie, ktoré dovtedy boli nemožné.

Choroby, ktoré sú v súčasnosti liečiteľné, boli v čase Trousseauovho života vážnym problémom zmietajúcim osudy ľudí v Európe. Ničivá epidémia cholery v marci roku 1832 bola pre Trousseaua otriasajúcim zážitkom. V liste svojmu učiteľovi z lekárskej fakulty v Tours, Pierrovi Fidèlovi Bretonneau píše: „*Vedzte, že choroba je zničujúca. Počas troch dní, 10. – 12. apríla, zomrelo v Paríži 12 – 14 tisíc ľudí. Tlač nemohla vystihnúť pravdivo všetku tú hrôzu. Aj v mojej nemocnici to bolo bezútešné. Na jednej posteli v Hôtel-Dieu zomreli počas 7 hodín 4 moji pacienti*“ (6).

Trousseau ako vizionár, bol znamenitý pri lôžku pacienta ako aj v posluchárni plnej študentov, z ktorých sa mnohí stali jeho nasledovníkmi. Ovplynul celé generácie ľudí vďaka seba. Jeho syn Georges Phillipe (1833 – 1894) sa stal kráľovským lekárom na Havaji. Vnuk Armand-Henri (1856 – 1910) bol oftalmológom, ktorý zohral kľúčovú úlohu pri vzniku Rotschildovej nadácie. Trousseau sa priatelil s mnohými významnými ľuďmi svojej doby. Medzi jeho priateľov patrili spisovateľ Victor Hugo a maliar Eugène Delacroix.

Armand Trousseau zomrel 27. júna 1867 v Paríži, kde je aj pochovaný na cintoríne Père-Lachaise. Trousseau bol vynikajúcim lekárom, ktorý získal zaslúženú povest' aj ako výnimočný prednášateľ a zástanca výučby lekárskeho umenia pri lôžkach svojich pacientov prostredníctvom praktickej demonštrácie. Bol uctievaný tak svojimi študentmi, ako aj kolegami pre svoju inteligenciu, bezúhonnosť a veľkorysosť. Trousseau bol podmanivý zjavom, jemný v správaní, elegantný pri výučbe, vyžarujúci intelektuálnu silu.

Vďaka svojej schopnosti pozorne sledovať a načúvať, Armand Trousseau postrehol vzťah medzi trombózou a rakovinou. O jednom zo svojich pacientov trpiacim na bolesti brucha, ktorý mal súčasne mierny opuch dolnej končatiny vyhlásil: „*Páni, tento opuch je iný ako ten, ktorý je spôsobený nadmernou stratou albumínu močom pri horúčke, ... je iný, pretože je spôsobený žilovou prekážkou, ktorá dospeje do štádia phlegmasia alba dolens*“ (12). V roku 1860 J. Werner vo svojej dizertácii uviedol, že jeho učiteľ Trousseau už dokonca v roku 1843 učil svojich žiakov o spoji-

tosti medzi žilovou trombózou a onkologickým ochorením.

Dva roky po publikácii objavu, Trousseau upozoroval flebitídu na svojej ľavej ruke a krátko na to si diagnostikoval nádor žalúdka, ktorému neskôr podľahol. Svojim študentom povedal: „Som stratený, zápal žily, ktorý sa u mňa túto noc prejavil nenechá nikoho z vás na pochybách o pôvode mojej choroby“. Je osobnou tragédiou Armanda Trousseau, že sám na sebe zažil dôkaz svojich pozorovaní (12).

Niektoré pramene uvádzajú, že francúzsky lekár Jean-Baptiste Bouillaud opísal flebotrombózu u troch pacientov s rakovinou už v roku 1823. Možno práve tragický osud A. Trousseaua a veľká tradícia jeho pracoviska spôsobili, že tento syndróm nesie aj naďalej jeho meno (8).

„Trousseau“ znamená vo francúzštine doslova výbava nevesty. Armand Trousseau dal každému z nás, každému lekárovi výbavu – vedomosť o možnom potenciáli hyperkoagulačného stavu navodeného rakovinou. VTE môže byť prvým signálom, že pacient má doteraz nepoznané onkologické ochorenie. Je dôležité na túto skutočnosť myslieť a pacienta podrobiť ďalšiemu vyšetreniu, skríningu onkologických ochorení. Rozsah týchto vyšetrení nie je zatiaľ stanovený záväznými odporúčaniami, avšak je potrebné si uvedomiť požiadavky kladené všeobecne na skrínig. Skrínig prichádza do úvahy, keď skrínigové testy majú vysokú špecifickosť,

senzitivitu, daná choroba je dobre preštudovaná a je známa jej liečba. Dôsledné odobratie anamnézy a fyzikálne vyšetrenie môže priniesť prvé oporné body pre ďalšie pátranie po doteraz nepoznanej malignite. Niektorí autori navrhujú nasledovné pomocné a laboratórne parametre: krvný obraz, pečeneňové testy, ELFO bielkovín, vyšetrenie močového sedimentu, vyšetrenie stolice na okultné krvácanie, RTG hrudníka (7).

Je na zváženie, či rozšíriť rozsah skríningu o sonografiu brucha, urologické vyšetrenie u mužov a gynekologické vyšetrenie u žien. Potvrdenie týchto úvah si však vyžaduje realizáciu ďalších štúdií.

VTE svojou vysokou prevalenciou u pacientov s onkologickým ochorením predstavuje závažný problém. Každý všeobecný praktický lekár či špecialista, ktorý lieči onkologického pacienta, by mal myslieť na prevenciu VTE, jej správne načasovanie, dávkovanie a trvanie. Na druhej strane, objavenie sa tromboflebitídy, flebotrombózy či pľúcnej embólie by nemalo uniknúť pozornosti všeobecného praktického lekára alebo špecialistu a viesť ich ku skríningu onkologických ochorení (2).

Literatúra

1. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. *J Med.* 1975; 6: 61–64.
2. Dostálová K, Palacka P. Venózný tromboembolizmus u onkologického pacienta. *Vask. med.* 2010; 2(1): 28–32.

3. Elalamy I, Verdy E, Gerotziapas G, Hatmi M. Pathogenesis of venous thromboembolic disease in cancer. *Pathol Biol (Paris).* 2008 Jun; 56(4): 184–94.
4. Hymes KB, Karpatkin S. Thrombosis in cancer patients. In: Verstraete M, Fuster V, and Topol EJ (eds.). *Cardiovascular thrombosis.* Philadelphia Lippincot-Raven, 1998.
5. Remková A. Etiopatogenéza flebotrombózy. In: Štvrtinová V, et al. *SAP, Bratislava 2008:* 734–744.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007; 110: 2339–2346.
7. Lettres à Pierre Bretonneau sur les maladies des enfants. 1 ère lettre sur le poulx dess enfants à la mamelle – Paris Dupont – 1841 – 7p.
8. Ottena SM, Smorenburg MA, de Meijb CA, van der Schoorb DPM, Brandjes HR Büllerb. Screening for Cancer in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism: The Clinical Practice. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32: 76–79.
9. Prins MH, Otten HMMB. Thrombosis and cancer: a short history of Trousseau's syndrome. In: *Thrombosis and Cancer, chapter 1.* Taylor and Frances, 1st print 2004.
10. Remková A. Etiopatogenéza flebotrombózy. In: Štvrtinová V, et al. *SAP, Bratislava 2008:* 734.
11. Štvrtinová V, et al. Venózný tromboembolizmus, prevencia, diagnostika, liečba. *Herba, Bratislava 2009:* 240 s.
12. Traité pratique de la phthisie laryngée, de la laryngite chronique et des maladies de la voix, avec Hippolyte Belloc, Paris, Baillière – 1837 – viii, 488 p.: ill. Ouvrage couronné par l'Académie royale de médecine
13. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A (ed). *Clinique medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris.* Ballière Paris 1865: 654–712.

MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH

Katedra preventívnej a klinickej medicíny,
Fakulta verejného zdravotníctva SZU
Limbová 12, 833 03 Bratislava
dostalova11@gmail.com

