

Dyp venetrombose og lokalisert rhabdomyolyse hos en pasient med blærekreft

Bakgrunn. Rhabdomyolyse skyldes skade av skjelettmuskulatur som fører til frigjøring og utsiving av intracellulære substanser til blodbanen. Dette kan hos enkelte pasienter føre til livstruende tilstander. Et mangfold av tilstander ledsaget av muskulær nekrose kan gi rhabdomyolyse.

Materiale og metode. Vi presenterer en pasient med cancer vesicae urinae der dyp venetrombose i en underekstremitet ble komplisert med rhabdomyolyse. Pasienten utviklet progredierende nyresvikt. Vi har også gjort et litteratursøk etter liknende tilfeller.

Resultater og fortolkning. Behandlingen som ble gitt gav ikke effekt, og den affiserte underekstremitet ble amputert på vital indikasjon.

Rhabdomyolyse som følge av dyp venetrombose er sjeldent. Kun få tilfeller er beskrevet i litteraturen. Når rhabdomyolyse og dyp venetrombose opptrer samtidig, kan rhabdomyolyse lett oversees da begge tilstander gir nærmest identiske symptomer.

Rhabdomyolyse defineres som akutt ødeleggelse av skjelettmuskulatur med frigjøring og utsiving av intracellulære substanser til blodbanen (1). Et mangfold av tilstander ledsaget av muskulær nekrose kan gi rhabdomyolyse. I USA rapporteres ca. 26 000 tilfeller årlig (2). En rask diagnose og behandling er ofte nødvendig for å forhindre livstruende komplikasjoner. Alvorligst er dialysetrengende nyresvikt som opptrer hos 15–30% av pasientene, gjerne i de tilfeller der dehydrering, hypovolemi og acidose er til stede (3). Lokaliserte former kan forekomme ved lokale traumer, muskulært losjesyndrom og ved intoksikasjoner med lokal trykknecrose av muskulatur over lengre tid (4).

Å diagnostisere rhabdomyolyse kan være vanskelig da de kliniske symptomene initialt er svært vage og lett kan forveksles med trombose. Diagnosen stilles på klinisk mistanke og på bakgrunn av positive funn i laboratorieprøver.

Dyp venetrombose komplisert med rhabdomyolyse er lite omtalt i litteraturen. Vi har nylig behandlet en pasient med cancer vesicae urinae og dyp bekkenvenetrombose som utviklet lokal rhabdomyolyse. Vi ønsker derfor å presentere pasienten og drøfte utløsende faktorer og behandling.

Liv Hege Aksnes

livak@klinmed.uio.no

Fagområde medikamentell behandling

Nils Kristian Raabe

Fagområde strålebehandling

Det norske radiumhospital HF
0310 Oslo

Aksnes LH, Raabe NK.

Deep vein thrombosis and localized rhabdomyolysis in a patient with bladder cancer.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2534–5

Background. Rhabdomyolysis is caused by skeletal muscle injury that results in the release of intracellular contents into the circulatory system. In certain cases, potentially fatal conditions may develop. Multiple conditions followed by muscular necrosis may lead to rhabdomyolysis.

Material and methods. We present a case history of a patient with bladder cancer in whom deep vein thrombosis was complicated by rhabdomyolysis. The patient developed acute renal failure. We have also searched the literature for similar cases.

Results and interpretation. The patient did not respond to the treatment given. In order to save his life, the affected extremity was amputated.

Rhabdomyolysis is a very rare complication of deep vein thrombosis. There are only a few patients described in the literature in which these conditions occur simultaneously. The diagnosis of rhabdomyolysis can easily be missed, as the two conditions give almost identical symptoms.

Pasienten. En 42 år gammel mann med overflattisk cancer vesicae urinae fra 1996. I 1998 var det gjennomvekst av blærevæggen. Han ble behandlet med cystektomi, lymfeglandeltolett og ileumavledning. Etter ett år ble det påvist spredning til lymfeknuter på bakre bukvegg komplisert med ureterkompresjon og venstresidig hydronefrose. Dette ble avlastet med transkutan pyelostomikateter. Han fikk deretter palliativ kjemoterapi med fire M-VAC-kurer (metotreksat, vinblastin, doksorubicin, cisplatin), som gav god klinisk effekt. Mellom 2. og 3. kur fikk han trombose i venstre v. femoralis og v. poplitea. Han ble antikoagulert i ni måneder. Høsten 2000 ble det påvist en cerebellar metastase, som ble operativt fjernet med etterfølgende strålebehandling mot total hjerne.

To dager etter avsluttet strålebehandling og utskrivning merket pasienten diffust ubehag og hevelse i høyre bein. Han ble tilsett ambulant om natten av vakthavende sykehuslege som fant at høyre lårs omkrets var 6 cm større enn omkretsen til venstre lår. Man mistenkte dyp venetrombose, men var avventende med behandling i påvente av eventuell sikker ultralyddiagnostikk den påfølgende dag. Neste morgen ble pasienten kontakttet i hjemmet. Han følte seg bedre og valgte ikke å komme tilbake.

Tre dager etter våknet han opp med store smer-

ter og hevelse i hele høyre underekstremitet. Han ble lagt inn i lokalsykehuset. Dopplerundersøkelse påviste okklusjon i høyre v. femoralis, men god blodgjennomstrømning i arterien. Laboratorieverdier i lokalsykehuset: SR 25 mm/t, Hb 13,1 g/100 ml, hvite blodceller $20,6 \cdot 10^9/l$, trombocytter $293 \cdot 10^9/l$, urinstoff 10,9 mmol/l, kreatinin 111 $\mu\text{mol/l}$, K 4,1 mmol/l, Na 140 mmol/l, ASAT 23 U/l, ALAT 49 U/l, LD 543 U/l, GT 132 U/l og CRP 25 g/l. Kreatinkinase (CK)-verdien ble ikke undersøkt. Urinstiks viste +4 hvite blodceller, +1 blod, intet bemerket ved mikroskopi. Det ble startet antikoagulasjonsbehandling.

Ny dopplerundersøkelse noen timer senere gav mistanke om redusert blodgjennomstrømning i arterien. Pasienten ble derfor overflyttet til Karkirurgisk avdeling, Rikshospitalet. Fornyet ultralyddopplerundersøkelse viste god blodgjennomstrømning i arterien i høyre underekstremitet, men trombosert v. femoralis fra proksimalt for adduktorkanalen opp til v. communis. Det var god gjennomstrømning i v. cava inferior. Øvre begrensning av tromben kunne ikke sees. Lenger distalt lot v. poplitea seg komprimere og ble derfor ikke oppfattet som trombosert. Undersøkelsen ble supplert med MR bekken. Den aksiale veneangiografien viste manglende blodgjennomstrømning i v. iliaca communis externa og v. femoralis høyre side. T1-sekvensen viste at dette skyldtes en stor tumor medialt for m. iliopsoas. Arterien var inneleiret i tumor, men den var åpen. Låret var spent, cyanotisk og palpasjonsømt med klinisk normal temperatur.

Laboratorieverdier ved innkomst i Rikshospitalet: Hb 15 g/100 ml, hvite blodceller $28,2 \cdot 10^9/l$, trombocytter $254 \cdot 10^9/l$, kreatinin 247 $\mu\text{mol/l}$, kalium 6,1 mmol/l, ASAT 169 U/l, ALAT 74 U/l og kreatinkinase 5 257 U/l. D-dimer > 20. Pasienten utviklet så en moderat disseminert intravaskulær koagulasjon synlig på fallende fibrinogenverdier fra 4,1 g/l til 0,5 g/l. Det skjedde en gradvis stigning til 3,3 g/l påfølgende dag. Samtidig ble det registrert en forbigående stigning i cefotest til maks 55. Det var ikke fall i trombocyttnivået. INR-verdien var innenfor normalen.

Verdiene for kreatinkinase og kreatinin steg til henholdsvis 20 000 og 326 i løpet av de neste to dager, forenlig med rhabdomyolyse i affisert ekstremitet.

Pasienten ble behandlet med forsert alkalisk diurese. Trombolytisk behandling med streptokinase måtte avbrytes etter kort tid på grunn av blodig oppkast.

Fem dager etter sykdomsdebut ble pasienten overflyttet til Det Norske Radiumhospital for vurdering med henblikk på strålebehandling av tumor i bekkenet. Laboratorieverdier ved innkomst var: Hb 7,3 g/100 ml, kreatinin 400 $\mu\text{mol/l}$, urinstoff 30 mmol/l, LD 3 920 U/l, ASAT 716 U/l, mens kreatinkinasekonsentrasjonen var steget til 30 000 U/l. Ny ultralyddopplerundersøkelse bekreftet god arteriell sirkulasjon i høyre underekstremitet.

Pasienten var sterkt smertepreget og trengte store mengder opioidanalgetika. Han hadde lymfødem til midt på abdomen. Låret var uforandret og det var fortsatt ingen effekt av forsert alkalisk diurese. Både kreatinkinase- og kreatininverdiene fortsatte å stige. Man hadde vansker med å opprettholde en diurese over 100 ml/t selv med store doser furosemid og etter hvert også mannitol. Pasienten fikk kontinuerlig tilskudd av bikarbonat og man klarte å holde urin-pH >7. Fasciotomi ble diskutert, men man vurderte at gevinsten

for pasienten var usikker. Tilstanden hadde vedvart en stund, og det var fare for at muskelen allerede var nekrotisk. På vital indikasjon ble pasienten derfor eksartikulert i høyre hoftelødd. Muskulær biopsi fra resektatet tatt umiddelbart postoperativt viste trombemasser i lår- og bekkenener samt akutt iskemisk skade av muskulatur. Pasienten kom seg raskt og var etter 1–2 dager mobilisert med krykker. Verdien for kreatinkinase og alle transaminaser normaliserte seg etter noen dager. Kreatininkonsentrasjonen holdt seg høy: 598 $\mu\text{mol/l}$. Pasienten ble overflyttet til lokalsykehus for videre behandling av nyresvikten. Kreatininnivået normaliserte seg gradvis uten spesifikk behandling. Etter hvert fikk han dårligere allmenntilstand på grunn av den maligne grunnlidelsen og døde fire måneder etter debut av rhabdomyolyse.

Diskusjon

Bywaters & Beall beskrev under den annen verdenskrig sammenhengen mellom knusningskade av muskulatur og utvikling av akutt nyresvikt (5). Senere er tilstanden observert hos pasienter uten forutgående traume. Det er flere årsaker til ikke-traumatisk rhabdomyolyse (6). De vanligste er intoksisasjoner, infeksjoner, generelle kramper, koma, dehydrering, forbrenninger, myopater, langvarige operasjoner og hypertermi. Tilstanden er også beskrevet ved genetiske defekter i karbohydratmetabolismen (1) og etter fysiske anstrengelser (2).

Diagnosen rhabdomyolyse kan være vanskelig å stille. Initialt er symptomene få, som oftest smerter ledsaget av muskulær hevelse eller kraftsvekkelse. Kreatininasenivået er alltid forhøyet. Verdien for ASAT og LD vil også være økt på grunn av pågående oppløsning av muskulatur. Pasienten har rød urin på grunn av myoglobinuri uten at erytrocytter vil kunne påvises mikroskopisk i urinen. Kreatininnivået kan være forhøyet. Betydelige elektrolyttforstyrrelser kan forekomme, spesielt hyperkalemi.

Den alvorligste komplikasjon ved rhabdomyolyse er akutt nyresvikt. Et karakteristisk funn initialt er forhøyelse av kreatininnivået uten økt konsentrasjon av urinstoff. Ved økende grad av nyresvikt øker også urinstoffnivået (1). Andre komplikasjoner kan være disseminert intravaskulær koagulasjon, infeksjoner og metabolsk acidose.

Rhabdomyolyse skal behandles med forsert alkalisk diurese. Man tilstreber en time-diurese på 200 ml og urin pH > 7 (1). Eventuelt må man gi tilskudd av potente diuretika, mannitol og bikarbonat. Endringene i elektrolytt- og kreatininkonsentrasjonen må monitoreres nøye. Muskelosjesyndrom må behandles kirurgisk med fasciotomi. Dialysebehandling bør vurderes avhengig av grunnlidelsen.

Dyp venetrombose er en vanlig forekommende komplikasjon hos pasienter med maligne sykdommer. Hyperkoagulabilitet på grunn av aktivering av koagulasjonsfaktorer er et velkjent fenomen (7). Mekanisk avklemning av store kar kan være medvirkende til lokal trombose. Dette sees særlig ved bekkensvulster, slik som hos vår

pasient. Behandlingen er som oftest antikoagulasjon og tumorrettet terapi i form av kirurgi eller strålebehandling.

Rhabdomyolyse er en uvanlig komplikasjon ved behandling av malign sykdom. I litteraturen er tilstanden beskrevet sporadisk som komplikasjon til cytostatikabehandling (8, 9). Rask ødeleggelse av tumorceller kan gi tumorlysesyndrom med elektrolyttforstyrrelser (10), men sjelden muskulær skade.

Rhabdomyolyse som følge av dyp venetrombose er sjeldent. Konishi beskriver myolyse i en legg ved dyp venetrombose der muskulaturen hadde vært komprimert gjennom lengre tid i forbindelse med høyt inntak av sedativer (4). Kompartment syndrom hos antikoagulerende pasienter er omtalt, men bare hos pasienter som er blitt arteriepunktert for blodgassanalyser (11). Yamada omtaler rhabdomyolyse i en arm som hadde vært komprimert av en oppblåst blodtrykksmansjett gjennom et langvarig kirurgisk inngrep (12).

Både rhabdomyolyse og dyp venetrombose gir svært like symptomer. Typiske symptomer for begge tilstander er ødem, hevelse og smerte i en underextremitet med palpabel perifer puls. Når begge tilstander opptrer samtidig vil rhabdomyolysen lett oversees. Myolysen oppdages først når pasienten utvikler nyresvikt (13).

Dyp venetrombose i en underextremitet gir vanligvis ikke rhabdomyolyse. Kompartmentsyndrom i låret skal ikke utvikle seg da låret har stort potensial for å drenere ødem og kompensere økt interstitielt trykk (2).

Tumoravklemning av bekkenerer og trombose med minimal venøs tilbakestrømning forekommer relativt hyppig uten at det utvikles rhabdomyolyse i underextremiteten. Persisterende og nydannende kollaterale kretsløp proksimalt for stenosen vil sørge for drenering før sirkulasjonen blir kompromittert.

Hos vår pasient var imidlertid det kollaterale kretsløpet i bekkenet ødelagt. Tidligere omfattende bekkenkirurgi med cystektomi og glandeltolett samt tidligere gjennomgått dyp venetrombose i kontralaterale underextremitet hadde blokkert de fleste muligheter for kollateral venøs tilbakestrømning. Resultatet ble at arterielt blod ble pumpet ned i underextremiteten med liten mulighet for tilbakestrømning. Skjelettmuskulaturen ble ødematøs og etter hvert iskemisk med utsivning av myoglobin.

En viss venøs sirkulasjon må det ha vært. Myoglobin er nefrotoksisk, og den økende grad av nyresvikt er forenlig med overgang av myoglobin til systemisk sirkulasjon. Forsøk på restitusjon av den venøse tilbakestrømning hos pasienten, i den grad det var mulig, ble vurdert som svært risikabelt. Økt tilbakestrømning av toksiske substanser med forverring av nyresvikten ble vurdert som mest sannsynlig resultat. Trombektomi ble ansett kontraindisert. Strålebehandling av bekkentumor for å forsøke å redusere tu-

mors størrelse og dermed bedre venøs tilbakestrømning, ble ikke funnet indisert. Effekten av eventuell fasciotomi ble ansett å være usikker. Dialysebehandling var lite aktuelt på grunn av langtkommen cancer. Å tilbringe sine siste dager i dialyse kan være forbundet med dårlig livskvalitet og er ressursmessig uakseptabelt. Amputasjon ble således ansett for å være det mest aktuelle behandlingstilbudet.

Venetrombosen var symptomgivende for diagnose av bekkenresidivet. Antikoagulasjonsbehandling alene ville sannsynligvis ikke ha forhindret utvikling av rhabdomyolyse. Tidlig diagnose og behandling av dette asymptomatiske bekkenresidivet kunne kanskje ha forhindret rhabdomyolyse. Residivet utviklet seg imidlertid i et anatomisk område deprivert for et kollateralkretsløp. Diagnostiske søk etter sykdomsmanifestasjoner hos pasienter med langtkommen cancer uten fokale plager er ikke indisert. Disse pasientene er i en palliativ situasjon og eventuelle tilfeldige funn vil for de aller flestes vedkommende ikke ha kliniske konsekvenser.

Litteratur

1. Fadnes HO, Pape JF. Rhabdomyolyse. Elektrolyttforstyrrelser og nyresvikt. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 647–8.
2. Sauret JM, Jae'n CR. Rhabdomyolysis in a teenage boy: a case report. J Am Board Fam Pract 2000; 13 (1): 66–9.
3. Guglielminotti J, Guidet B. Acute renal failure in rhabdomyolysis. Minerva Anestesiol 1999; 65: 250–4.
4. Konishi N, Takeshita K. A case of acute renal failure caused by rhabdomyolysis with thrombosis of the deep vein of the right leg, following sleeping in a straight sitting position for a long time. Nippon-Jonzo-Gakkai-Shi 1998; 40: 22–6.
5. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. BMJ 1941; 1: 427–32.
6. Kannelønning KS, Widerøe TE. Ikke-traumatisk rhabdomyolyse og akutt nyresvikt. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 649–51.
7. Arkel YS. Thrombosis and cancer. Semin Oncol 2000; 27: 362–74.
8. Levy RJ, Aparano JA, Khan G. Rhabdomyolysis: an unusual complication of cytotoxic chemotherapy. Med Oncol 1995; 12: 219–22.
9. Hoshi S, Itoh A, Kato S, Suzuki K, Kawamura S, Orikasa S. Severe rhabdomyolysis as a complication of high dose chemotherapy in a patient with advanced testicular cancer. Int J Urol 1999; 6: 56–8.
10. Wibe E, Kvaløy S, Nome O, Abrahamsen AF, Bjørge S. Tumorlysesyndrom. En livstruende komplikasjon ved cellegiftbehandling av kjemosenesensitive kreftformer. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 2435–7.
11. Hay SM, Allen MJ, Barnes MR. Acute compartment syndromes resulting from anticoagulant treatment. BMJ 1992; 305: 1474–5.
12. Yamada M, Tsuda K, Nagai S, Tadukoro M, Ishibe Y. A case of crush syndrome resulting from continuous compression of the upper arm by automatically cycled blood pressure cuff. Masui 1997; 46: 119–23.
13. Mallison RH, Goldsmith DJA, Higgins RM, Venning MC, Ackrill P. Acute swollen legs due to rhabdomyolysis: initial management as deep vein thrombosis may lead to acute renal failure. BMJ 1994; 309: 1361–2.

○