

En mann med dyp venetrombose, transitorisk iskemiske anfall og stigende senkningsreaksjon

En mann hadde i omtrent to år vært plaget med smerter i venstre glutealregion, lår og legg ved gange. 55 år gammel ble han i august 2000 innlagt i sykehus med smerter ved bevegelse i høyre legg og følelse av strekk i musklene på leggen. Innleggende lege mistenkte at pasienten hadde dyp venetrombose. I anamnesen var det ingen disponerende faktorer for tromboembolisk sykdom. Han brukte ingen medikamenter, men røykte to pakker rulletobakk i uken.

Ved innleggelsen ble det funnet bilateralt lyskebrokk, noe som var kjent for pasienten, men som ikke plaget ham i særlig grad. Det var palpable pulser i høyre bein, men tydelig svekket pulsasjon i femoralarterien på venstre side, og perifere pulser var ikke palpable på denne siden. Det ble funnet økt omkrets av høyre legg med vel 3 cm. Homans tegn var negativt, men han var palpasjonsømt bak på leggen. I tillegg fantes et ruborøst område anteromedialt på høyre legg, velavgrenset, som kunne gi mistanke om erysipelas. Dagen etter innkomst var imidlertid rubor forsvunnet. For øvrig var pulsen 84, blodtrykket 150/85, aksillær temperatur 37,4 °C. Respirasjonsfrekvens ble ikke telt og organstatus var normal. Det ble foretatt rektal eksplorasjon med normalt funn, og blod i avføringen ble ikke påvist. Blodprøvene viste at Hb var 13,8 g/100 ml, SR var 29 mm, CRP var 84, LPK $13,1 \cdot 10^9/l$ og D-dimer 1,8 mg/l. De øvrige få blodprøver som ble tatt, var normale. Verdien for APC-resistens, antitrombin III, protein S og protein C lå innenfor referansegrensene, og lupusantikoagulant og antikardiolipinantistoffer var negative. Ultralydundersøkelse av høyre v. poplitea viste smalkalibret åpen vene uten tegn til tromber. Supplerende venografi viste åpne, dype vener, men litt uregelmessig karlumen i distale del av v. tibialis posterior og en okklusjon av en av grenene, forenlig med en distal trombose. Det var normalt utseende poplitalvene og lårvene. Et thoraxbilde viste en antydning «ør liten» forstetning oppad på høyre side, noe som også kunne anes ved en tidligere undersøkelse. Dopplerundersøkelse av kar i underekstremitetene påviste ankel-arm-indeks på 0,5 og 1,0 i henholdsvis venstre og høyre underekstremitet, og gangdistansen var 200 meter.

Tilstanden ble oppfattet som distal dyp venetrombose i høyre underekstremitet, og

Helge Ræder
Odd Kildahl-Andersen
okildahl@start.no
Medisinsk avdeling
Harstad sykehus
9480 Harstad

pasienten fikk antikoagulasjonsbehandling med warfarin. Fortetningen på thoraxbildet ble ikke oppfattet som lungeinfarkt, og det var heller ikke klinisk mistanke om lungeemboli. Det ble gjort begrenset etiologisk utredning av venetrombosen. Klinisk undersøkelse og anamnese gav ingen umiddelbare holdepunkter for bakenforliggende sykdom, og prøver med henblikk på hereditære og akkvirerte trombofilier var negative. Trombosen ble derfor antatt å være spontan. CRP og leukocytter var forhøyet, men videre utredning ble ikke foretatt.

Smerter ved gange og funn av svekkede fotpulser tydet på arteriell insuffisiens. Pasienten ble oppfordret til å slutte å røyke. Andre tiltak ble ikke ansett for å være nødvendige på dette tidspunkt.

Vel en måned senere ble mannen innlagt i kirurgisk avdeling til vurdering pga. gangsmerter i venstre underekstremitet, etter at gangdistansen hadde gått betydelig ned de siste ukene før innleggelsen. Magnetisk resonansangiografi viste nærmest fullstendig okklusjon av venstre a. iliaca communis. Det var også en stenose ved avgangen av høyre a. iliaca communis, mens de perifere forhold var upåfallende. Under oppholdet ble det bare tatt «International Normalized Ratio» (INR), og pasienten ble etter utskrivning henvist til regionsykehus for elektiv karkirurgi. Dette ble utført fire uker senere med innsettelse av et Y-graft. Om det ble foretatt en generell palpasjon av bukorganer peroperativt er usikkert. Det per- og postoperative forløpet var komplikasjonsfritt, og han ble tilbakeført til lokalsykehus, hvorfra han ble utskrevet etter ett døgn opphold. Ved utskrivning var Hb 10,9 g/100 ml og CRP 84. Dagen etter utskrivning oppsøkte han imidlertid kirurgisk poliklinikk, da det hadde oppstått en tumor i proksimale og distale sårende. Dette ble oppfattet som lymfe-

fistel uten tegn til infeksjon, og etter at såret ble åpnet, tømte det seg klar væske. Han hadde flere konsultasjoner ved poliklinikken, og etter en tid hadde såret lukket seg.

Ved kontroll etter karkirurgi, vel to måneder etter første innleggelse, ble det igjen påvist forhøyet CRP, leukocytter og anemi. Pasienten hadde ved kontroll en lymfefistel i operasjonssåret. Det var ingen sikre tegn til infeksjon. Han var blitt operert en måned tidligere, og man konkluderte med at manglende normalisering av de nevnte blodprøver kunne skyldes det operative inngrepet. Operasjonen var blitt noe mer omfattende enn først planlagt, da det peroperativt viste seg at distale anastomose på venstre side måtte legges helt ned i lysken.

Medio november ble han igjen innlagt i medisinsk avdeling etter at han i to dager hadde vært plaget med svimmelhet. Innleggesdagen økte symptomene, og han falt et par ganger. I tillegg ble han mer og mer urolig og forvirret og forsøkte blant annet å sette seg inn i oppvaskmaskinen. Han hadde tydelige talevansker og ble etter hvert helt fremmed for kona. Etter undersøkelse hos primærlege ble han innlagt under diagnosen «cerebralt insult». Av medikamenter brukte han ved innleggelsen kun warfarin.

Ved innleggelsen var han imidlertid våken og klar og samarbeidet greit. Han hadde amnesi for noe av det som hadde skjedd tidligere samme dag. Ved undersøkelsen var blodtrykket normalt, og han hadde ikke feber. Somatisk undersøkelse og nevrologisk undersøkelse var normale, bortsett fra fortsatt åpent operasjonssår i venstre lyskere-region. Blodprøver viste nå at SR hadde steget til 92 mm, Hb var 10,8 g/100 ml og CRP 89. Bortsett fra kalsiumnivået, som var 2,10 mmol/l, var det normale blodprøver, inklusive antistoffbestemmelse mot Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Mycoplasma pneumoniae og Chlamydia pneumoniae, psittaci og tracheomatis. EKG viste infarktsekvele i nedreveggen, for øvrig sinusrytme. Radiologisk undersøkelse av thorax viste at den antydning forstetningen apikalt på høyre side nesten var helt borte. CT og MR av cerebrum viste helt normale forhold. Dopplerundersøkelse av halskar viste ingen stenose av ekstrakranielle hjerneforsynende kar. EEG var også normalt. To dager etter

innleggelsen fikk han et nytt anfall av usammenhengende tale og forvirring av noen minutters varighet, etterfulgt av amnesi for det inntrufne. Han ble utskrevet etter en ukes opphold i avdelingen med fortsatt antikoagulasjonsbehandling.

Pasientens symptomer ble oppfattet som transitoriske iskemiske anfall (TIA). Somatisk status var upåfallende. Differensialdiagnostisk utredning hadde ikke påvist fokal eller funksjonell cerebral sykdom. Etiologisk utredning gav ingen holdepunkter for bakenforliggende cerebrovaskulær sykdom, men en nevrolog vurderte pasienten og reiste blant annet spørsmål om paraneoplas med bakgrunn i sykehistorie, funn av horisontal nystagmus ved blick mot venstre og forhøyet SR. Det ble anbefalt noen blodprøver og nytt røntgen thorax med bakgrunn i funn av mulig infiltrat ved første innleggelse. Dersom de foreslåtte undersøkelser ikke gav noen god forklaring på den forhøyede SR, anbefalte nevrologen «vurdering av spinalpunksjon til tross for pågående warfarinbehandling». Ultralydundersøkelse av hjertet ble ikke utført, og prøver med henblikk på vaskulitt ble ikke rekvidrert i denne fasen. Ved utskrivningen hadde CRP og SR falt litt. Det ble gjort avtale om kontroll ved poliklinikk.

En knapp uke senere fikk han akutt innsettende ekspressiv afasi og redusert kraft i høyre arm. Anfallet varte omtrent en halv time og gikk over like raskt som det kom. Det var ingen ledsagersymptomer for øvrig. Han ble innlagt i medisinsk avdeling samme dag, med spørsmål om apoplexia cerebri. Ved ankomsten til sykehuset var han mentalt helt klar, hadde ingen talevansker eller pareser. Også denne gang var blodtrykket normalt og han var afebril. Ved vanlig organstatus og nevrologisk undersøkelse ble det funnet normale forhold, bortsett fra litt usikker finger-nese-prøve på høyre side. Blodprøvene viste SR 80 mm, CRP 72 og Hb 11,2 g/100 ml. Urinen var fysiologisk, og blod i avføringen ble ikke påvist. Det ble på nytt tatt prøver med tanke på trombofiili, men disse var normale. Antinukleært antistoff ble ikke påvist. Andre vaskulittprøver ble ikke rekvidrert. Ferritin- og vitamin B₁₂-nivå var normalt, mens folinsyrenivå var så vidt under nedre referansegrense. Protein-elektroforese av serum viste akutfasereaksjon av moderat grad. Spinalvæsken ble undersøkt med PCR-teknikk på herpes 1, herpes 2, Mycoplasma pneumoniae, varicella og JC-virus, alt negativt. Spinalvæskens innhold av immunglobulin G var forhøyet, 0,108 g/l. Isoelektrisk fokusering av serum og spinalvæske viste ett bånd i serum og ett serumlikt bånd i spinalvæsken. Det ble ikke rekvidrert cytologisk undersøkelse av spinalvæsken. CT abdomen og bekken viste at det var innsatt aortaprotese, men det var ingen tegn til reaktive forandringer omkring den

innsatte protesen, for øvrig var det ingen patologiske forandringer. Det ble tatt temporallisbiopsi, som viste noe intima-fibrose, men ingen tegn til vaskulitt. Han ble utskrevet med warfarin og kontrollavtale ved medisinsk poliklinikk og henvisning til nevrolog.

Ved denne innleggelsen ble pasienten gjenstand for mer omfattende utredning av forhøyet SR. Noen troverdig årsak ble imidlertid ikke funnet. Med bakgrunn i spinalvæskefunnet vurderte man på grunn av pasientens cerebrale symptomer og etter forslag fra analyseseenheten ved Haukeland Sykehus muligheten for begynnende multipel sklerose. Han fikk likevel ved utskrivningen diagnosen «transitorisk iskemisk anfall» og «forhøyet senkningsreaksjon».

Seks uker etter utskrivning kom han til kontroll ved medisinsk poliklinikk. Anamnestisk hadde han ikke da hatt nye cerebrale symptomer. Han angav imidlertid periodevis slapphet, men ingen svimmelhet eller ustøhet. Klinisk undersøkelse var helt normal. Han var fortsatt anemisk med Hb 11,1 g/100 ml, MCV 86 fl, MCH 29 pg og SR var steget til 90 mm, CRP var 102 og han hadde nå en lett trombocytose. Videre kontroll ved medisinsk poliklinikk ble ikke avtalt, da pasienten ventet på time hos nevrolog.

I begynnelsen av februar 2001, tre uker etter omtalte kontroll, tok han nye blodprøver i forbindelse med innkalling til undersøkelse hos nevrolog. Prøvene viste fallende Hb, stigende SR til 115 mm og CRP til 147, økende trombocytose og lett leukocytose. Fire dager senere, før han rakk å komme til nevrologisk poliklinikk, ble han akutt syk med buksmerter og dyspné. Han ble dagen etter på nytt innlagt i medisinsk avdeling og fortalte da han ble spurt at han det siste året hadde hatt noe murrende smerter i abdomen, men at det var noe forbedring ved matinntak og når han bøyde seg fremover. Han hadde ingen sur dyspepsi, kvalme eller brekninger. Ved undersøkelsen klaget han over diffuse abdominalsmerter. Under venstre kjevevinkel ble det funnet en hard lymfeknute som var 3 cm i diameter. Han hadde rask atrieflimmer. Over lungene var det knatrelyder basalt på venstre side. Ved palpasjon av abdomen var han øm i epigastriet og ned mot symfyse, men abdomen var bløt og tarmlydene ble bedømt til å være normale. Blodtrykket var 110/80 og han hadde ikke feber. Han hadde kompensert metabolsk acidose med normal pH, men baseoverskuddet (BE) var -7,3 mmol/l, som sank til -18,1 mmol/l på under et halvt døgn. Hb var falt til 8,3 g/100 ml, LPK var $16,6 \cdot 10^9/l$, CRP 155, SR 132 mm, trombocytter $590 \cdot 10^9/l$, ASAT 815 U/l, ALAT 590 U/l, ALP 276 U/l, γ GT 86 U/l, glukose 10,3 mmol/l, kreatinin 129 μ mol/l, kalium 4,3 mmol/l, fibrinogen 6,8 g/l, D-dimer 2,7 mg/l, kefotest 56 s og INR > 5,0. Elektrolytter, kalsium, stoffskifteprøver og amylase var normale. Røntgenunder-

søkelse av lungene ved innkommst viste økt hjertestørrelse fra tidligere, ellers normalt. Under mistanke om metastaserende malign sykdom eller aortaaneurisme ble det gjort ultralyd av lever, pancreas, nyrer og aorta. Undersøkelsen viste noe påfallende galleblære, som virket tykkvegget og med væske-sjikt i veggen slik man ser ved kolecystitt. For øvrig var det noe væske i lungesinus over leveren.

På bakgrunn av kliniske funn og supplerende undersøkelser ble det besluttet å gjøre CT av thorax, abdomen og bekken, men pasienten fikk hjertestans på bordet og døde til tross for hjerte-lunge-redning. CT post mortem viste uttalt pleuravæske, fortykket perikard og mulig tumor i mediastinum. I området ved pancreashodet var vurderingen av røntgenbildene noe usikker. Det var ingen tegn til lekkasje omkring det innsatte aortagraftet.

Etter klinisk undersøkelse ved innkommst og vurdering av de foreliggende blodprøvene konkluderte vakthavende lege med diagnosen «langt kommet malign sykdom» og «ventrikkelt cancer?». Støtte for utbredt sykdom gav de unormale leverprøvene, og man vurderte om det forelå en lavgradig disseminert intravaskulær koagulasjon. Pasientens takypné, sammenholdt med synkende baseoverskudd og normal pH, ble oppfattet som respiratorisk kompensering av metabolsk acidose. Da det verken forelå diaré, intoksikasjon eller diabetes, og det var normalt kreatinin- og kaliumnivå, ble laktacidose vurdert, men laktat i serum ble ikke rekvidrert. Ut fra CT-funnene post mortem antok man at klinisk umiddelbar dødsårsak kunne være acidoserelatert malign arytmi eller konstriktiv perikarditt med påfølgende elektromekanisk dissosiasjon. Som tilgrunnliggende dødsårsak mistenkte man underliggende tumor i ventrikkel eller tarm.

Obduksjonsrapporten konkluderte med hemoragisk perikarditt med perforasjon ut i venstre pleurahule og hemothorax som umiddelbar dødsårsak. Tilgrunnliggende dødsårsak var et lite differensiert ulcererende adenokarsinom på bakre flate av corpus ventriculi med spredning til mediastinale lymfeknuter og perikard. I tillegg fant man gammelt hjerteinfarkt, aterosklerotisk aorta grad IV med behandlet abdominelt aortaaneurisme samt akutt leverstuvning. Det var normale forhold ved undersøkelse av hjernen, som kun ble undersøkt makroskopisk, hjertets klaffeapparat, lunger, lever, columna, tynn- og tykktarm, nyrer og urinveier, binyrer, genitalorganer, øvre luftveier og thyreoidea.

Diskusjon

Appetittløshet, kvalme og dyspepsi etter måltider hos en middelaldrende pasient, eventuelt også epigastriske smerter, er symptomer som bør gi mistanke om ventrikkelt kreft (1). Vår pasient hadde hatt murrende

Obduksjon – kvalitetskontroll og kilde til lærdom

Obduksjon har vært utført helt fra middelalderen i den hensikt å avdekke sykdom og sykdomsårsaker. Den første obduksjonslovgivning kom i 1742, da keiserinne Maria Theresia (1717–80) i Østerrike la forholdene til rette for en rik utvikling i medisinen. Legalisering av obduksjon under ordnede forhold, og rikelig tilgang til døde som kunne obduseres førte til store fremskritt innen medisinen under de såkalte Wien-skolene på 1700-tallet og 1800-tallet. Gjennom størstedelen av 1900-tallet var obduksjonsfrekvensen høy. Men både i USA og i Europa har antall obduksjoner sunket de siste 10–20 årene. Så kan man spørre seg: Har medisinen noe å tape på dette? Svaret er ja. Kan vi fortsatt lære noe av obduksjoner? Ubetinget (1).

Den meget interessante, men tragiske sykehistorien i dette nummer av Tidsskriftet (2) blir til en fullkommen time med medisinsk lærdom fordi obduksjon ble utført. Uten obduksjon ville det bli en leksjon med usikkerhet og intelligent gjetting. Det er stor forskjell på medisinsk kunnskap som er tuftet på utvetydig viten istedenfor på usikkerhet og tvil. Også i dag skjærer en obduksjon bokstavelig talt gjennom på en klargjørende måte. Dette tilfører og vedlikeholder medisinsk kunnskap både hos klinikere og patologer. For at våre pasienter i størst grad skal få riktig behandling, er en korrekt diagnose avgjørende. Obduksjoner bidrar således til korrekte diagnoser fra klinikere og patolog og dermed til utsiktene for et stort antall pasienter.

Blodpropp i lungene forekommer langt hyppigere enn mange er klar over. Barbara Karwinskis omfattende doktorarbeid (3) fra Gades institutt viste at 9 %

av dem som døde på Haukeland Sykehus, hadde blodpropp i lungene. Dette er m.a.o. ingen sjelden dødsårsak. Hennes arbeid belyser også forekomsten av lungeemboli ved forskjellige typer cancersykdom. Det er de slimdannende adenokarsinomene som gir høyest risiko for tromboembolisme (3), slik den aktuelle kasuistikken er et eksempel på. Forfatterne nevner også arterieokklusjon i underekstremitetene. Karwinskis arbeid viste at de pasienter som døde som følge av arterieokklusjon i underekstremitetene, hadde lungeemboli i over 30 % av tilfellene!

Over hele verden er lungeemboli et formidabelt diagnostisk problem. Man kan regne med at 70–80 % av lungeembolier ikke blir diagnostisert klinisk (3). Videre har det ut fra et studentarbeid fra Det medisinske fakultet i Bergen (4) og Karwinskis doktorarbeid latt seg beregne at ca. 5 000 hjerteinfarkter per år og omkring 1 200 ondartede svulster per år forblir uoppdaget ved dødsfall i Norge uten obduksjon. Ca. 12 % av alle som dør i Norge blir obdusert. Det er dermed liten grunn til å anta at dagens offisielle dødsårsaksstatistikk forteller oss den hele sannhet.

Både Sosial- og helsedepartementet og sosialkomiteen i Stortinget har uttrykt ønske om å styrke obduksjonstjenesten. Det foreligger i dag et utvalgsarbeid fra Statens helsetilsyn som belyser problemene med obduksjonstjenesten og de begrensede kostnadene forbundet med opprustning av denne (5).

I sykehusenes informasjonsfoldere til pasient og pårørende skal det opplyses om regler med henblikk på obduksjon dersom pasienten dør. Var det en tanke

også å fremføre i folderen et par velvalgte, faglige ord om obduksjon, og gjøre oppmerksom på at ved dødsfall kan de pårørende få utført obduksjon dersom de ber om det? Høy obduksjonsfrekvens i et sykehus bør oppfattes som et positivt bidrag til diagnostikken. Medisinske nøkkelpersoner får derigjennom en viktig kilde til lærdom.

For den som vil lese mer om obduksjon, gis et lite knippe med opplysende litteratur (6–8).

Einar Svendsen
Avdeling for patologi
Gades institutt
5021 Bergen

Litteratur

1. Lindström P, Janzon L, Sternby NH. Declining autopsy rate in Sweden: a study of causes and consequences in Malmö, Sweden. *J Intern Med* 1997; 242: 157–65.
2. Ræder H, Kildahl-Andersen O. En mann med dyp venetrombose, transitorisk iskemiske anfall og stigende senkningsreaksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 507–10.
3. Karwinski B. The significance of autopsy in modern medicine. A study from Western Norway. Doktoravhandling. Bergen: Gades institutt, Universitetet i Bergen, 1995.
4. Longva J-Å. Klinisk ikke diagnostiserte hjerteinfarkt – hvor ofte forekommer de? En studie av et obduksjonsmateriale. Bergen: Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, 1999.
5. Nasjonalt obduksjonsregister. Utvalgsinnstilling til Statens helsetilsyn. Oslo: Statens helsetilsyn, 2000.
6. The autopsy. Revitalizing the ultimate medical consultation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1984; 108, nr. 6 (23 artikler).
7. Iversen OH, Stendal M. Den medisinske undersøkelse etter døden. Obduksjon. Oslo: Luther Forlag, 1985.
8. Svendsen E. Obduksjon og vevsundersøkelse – deres plass i helsestellet. Bergen: Alma Mater, 1988.

○

smerter i abdomen med bedring ved matinntak det siste året, men oppgav ikke disse symptomene før han fikk direkte spørsmål ved siste innleggelse. Dermed mistet man en viktig klinisk opplysning som kunne ha ført til tidligere diagnose. I moderne medisin legges det mye vekt på en stadig mer avansert supplerende diagnostikk. Den teknologiske utviklingen setter imidlertid store krav til klinikeren som skal tolke funnene. Noen ganger vil en aktiv, systematisk utspørring være mer tidsbesparende og kostnadseffektiv enn ytterligere supplerende diagnostikk når man står overfor en uklar problemstilling, som hos vår pasient.

Smerter i høyre legg brakte pasienten til

legen første gang, og undersøkelser påviste dyp leggvenetrombose. Okkult ondartet sykdom bør overveies ved «idiopatisk» venøs tromboembolisme, spesielt hvis den residiverer. Prandoni og medarbeidere fulgte over to år 105 pasienter som hadde fått påvist antatt sekundær venetrombose og fant to krefttilfeller, mot 11 krefttilfeller blant 145 pasienter som hadde fått diagnosen «idiopatisk» venetrombose (2). Dette gir en oddsratio på 2,3 for å utvikle kreft ved «idiopatisk» venetrombose i forhold til sekundær venetrombose. Oddsratio steg til 4,3 når pasienten fikk residiverende «idiopatiske» venetromboser (2). Nordström og medarbeidere fant en oddsratio på fem for pasienter med

residiverende «idiopatisk» venetrombose etter seks måneders oppfølging, men med utvisking av risikoforskjellen ved lengre tids oppfølging (3). Andre har funnet den samme tendensen til utvisking av risikoforskjellen etter seks måneders oppfølging, og foreslår at kreftsykdommen er årsak til, snarere enn et resultat av, den venøse tromboemboliske sykdommen, som i motsatt fall skulle «så ut» kreftceller (4). I sistnevnte tilfelle ville man forvente en økende risikoforskjell, da de fleste kreftformer har lang latenstid. Det kan diskuteres om pasienter med idiopatisk og særlig residiverende venøs tromboembolisk sykdom rutinemessig bør utredes med tanke på bakenforliggende kreftsykdom.

Forutsetningene måtte være at en tidligere diagnose ville endre kreftsykdommens prognose, og at diagnostikken ikke ville påføre pasientene mer skade enn nytte etter et *primum non nocere*-prinsipp. Det anbefales fra flere hold at systematisk anamnese, klinisk undersøkelse, rutineblodprøver og røntgen thorax skal være tilstrekkelig utredning ved idiopatisk venøs tromboembolisme (4–7). I en studie fant man etter 34 måneders oppfølgingstid at blant 16 pasienter hvor man først stilte diagnosen «idiopatisk» venetrombose og senere en kreftdiagnose, var det unormale funn hos alle pasientene hvis man benyttet de nevnte undersøkelsene (6). Ingen av 56 pasienter med «idiopatisk» venetrombose som i oppfølgingstiden ikke utviklet kreft, hadde unormale funn ved undersøkelsene (6).

Vår pasient utviklet etter hvert symptomer på TIA, til tross for antikoagulasjonsbehandling med warfarin, og man fant ingen bakenforliggende cerebrovaskulær sykdom. Man har siden Troussaus artikkel om migratorisk flebitt, dyp venetrombose og pancreaskreft kjent sammenhengen mellom kreft og venøs hyperkoagulabilitet (8). Den arterielle hyperkoagulabiliteten i forkant av en kreftdiagnose er blitt beskrevet under de kliniske bildene av ikke-bakteriell trombotisk endokarditt, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og trombotisk mikroangiopati (9). Det er blitt hevdet at kreftcellene øker koagulasjonstendensen gjennom stimulert frisetting av prokoagulante faktorer og gjennom å påvirke blodplatene kvalitativt og kvantitativt (10). Som prokoagulante faktorer foreslås vevsfaktor (Tissue Factor; TF) og cysteinprotease (Cancer Procoagulant; CP) for en rekke kreftformer (11). Det kan tenkes at vår pasient utviklet ett eller flere av de ovennevnte kliniske bildene uten at dette ble erkjent. Funn av normalt klaffapparat og normal hjerne ved makroskopisk undersøkelse post mortem taler imidlertid imot ikke-bakteriell trombotisk endokarditt, selv om mikroskopiske plateaggregater kan ha vært til stede. Patologen beskrev identiske tumorceller i epikard, i lymfeknutene og i magesekken. Det er imidlertid ikke eksplisitt bemerket at tumorceller ble funnet på klaffene. En mikroskopisk undersøkelse av hjernevev ble ikke foretatt. Ved langvarig, kronisk DIC vil D-dimer og fibrinogen være forhøyet, noe vi fant var tilfellet hos vår pasient ved siste innleggelse, og trombocyttallet vil som regel falle. Vår pasient hadde imidlertid forhøyet trombocyttall, noe som også taler imot trombotisk mikroangiopati.

I et retrospektivt materiale fant man at residiverende slag forekom like hyppig i en kreftpopulasjon som i en populasjon uten kreftsykdom (12). Når det gjelder TIA ved ondartet sykdom, som vår pasient hadde, så er dette lite omtalt i litteraturen. Ved litteratursøk finner man stort sett bare kasuistiske rapporter (13–15). Arteriell tumorembolus

er en mulighet, da tumor viste seg å vokse inn i hjertet. Normale funn ved obduksjon av hjernen taler imot denne muligheten, med det forbehold at hjernen ikke ble bedømt mikroskopisk.

Nevrologen reiste spørsmål om paraneoplastisk sykdom og anbefalte å vurdere spinalpunksjon. Spinalvæsken inneholdt forhøyet immunoglobulin G og et immun-elektroforetisk bånd. De paraneoplastiske syndromene kan ramme alle nivåer av nervesystemet – fra hjernebark til muskler. Man tenker seg både immunologiske mekanismer, med effekt av antistoffer rettet mot antigener i nervesystemet (16), og ikke-immunologiske mekanismer mediert av tumors hormon- og cytokinutskilling, tumorsyntetiserte immunoglobuliner og konkurranse mellom nervesystemet og tumor om bestemte substrater (17). Ved karsinoid syndrom ser man en slik konkurranse om tryptofan, som er forløperen til serotonin. Hos vår pasient ble det funnet en lavt differensiert, diffust infiltrerende ventrikkelsvulst, og disse svulstene kan vise nevroendokrin differensiering (18). Det ble ikke gjort undersøkelse av spesifikke antistoffer mot nervevevsantigener. Diagnosen paraneoplastisk syndrom i nervesystemet kan stilles ved eksklusjon av andre årsaker eller ved påvisning av spesifikke antistoffer. Til støtte for denne diagnosen har man funn ved MR-undersøkelse av hjernen, funn av pleocytose i spinalvæsken, intratekal syntese av immunoglobulin G og oligoklonale bånd i spinalvæsken. Alle krefttyper har vært assosiert med paraneoplastisk encefalomyelitt, selv om småcellet lungekreft dominerer (19). Det kliniske bildet er mangartet og avhengig av hvilke deler av hjernen som affiseres. Ved affeksjon av de limbiske strukturer kan man finne mer subtile symptomer som humørsvingninger, hukommelsesproblemer og av og til demens, mens hypotalamisk affeksjon kan gi økende søvnighet og endokrine forstyrrelser (20). Vår pasient hadde forbigående hukommelsestap og horisontal nystagmus, noe som kan gi mistanke om sentralnervøs påvirkning.

Sett i ettertid burde man kanskje ved vedvarende og etter hvert stigende inflammasjonsparametere systematisk vurdert de ulike organer som mulig utgangspunkt for ondartet sykdom. Turnuslegen som tok imot pasienten ved siste innleggelse, spurte ham om gastrointestinale symptomer, noe han bekreftet å ha. På spørsmål om hvorfor turnuslegen foreslo ventrikkelkreft som tentativ diagnose, svarte hun at ventrikkelen var det eneste organ som ikke var blitt undersøkt. Men da var det for sent.

Litteratur

1. Edwards CRW, Bouchier IAD, Haslett C, Chilvers ER. Davidson's Principles and practice of medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.
2. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128–33.
3. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308: 891–4.
4. Sørensen HT, Møller M, Steffensen FM, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169–73.
5. Hettiarachchi RJ, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk factors, and prognosis. *Cancer* 1998; 83: 180–5.
6. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785–93.
7. Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. *BMJ* 2001; 323: 704–5.
8. Troussau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Bd. 3. 2. utg. Paris: JB Ballière, 1865.
9. Levine M. Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27 (suppl 1): 38–43.
10. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 253–69.
11. Arkel YS. Thrombosis and cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 362–74.
12. Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* 1994; 25: 1215–8.
13. Lee P-Y, Tse H-F. Transient ischaemic attack in a young woman. *Lancet* 2000; 355: 622.
14. Jahn K, Pfefferkorn T, Grapp M, Harmann G, Pfister HW. Cerebral ischaemia as initial manifestation of neoplastic low-malignancy changes. 2 case reports and review of the literature. *Nervenarzt* 1999; 70: 342–8.
15. Prabhakar G, Vasilakis A, Hill RC, Cruzavala JL, Graeber GM, Gustafson RA et al. Right atrial metastatic melanoma in a patient with transient ischemic attacks. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 844–6.
16. Dalmau J, Gutteskin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and pathophysiology. *Brain Pathol* 1999; 9: 75–84.
17. Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis, 1995.
18. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988; 109: 364–71.
19. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 69–72.
20. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. «Limbic encephalitis» and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481.

○



Se også kunnskapsprøve på
www.tidsskriftet.no/quiz