

Fatal neutropen enterokolitis hos en patient i kemoterapi med kastrationsresistent prostatacancer

Per Kongsted¹, Kiran Sheikh², Lene Sonne Mouritsen¹, Henriette Lindberg¹ & Lisa Sengeløv¹

KASUISTIK

1) Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital
2) Patologisk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V06130387

Neutropen enterokolitis (NE) er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende komplikation i forbindelse med cytostatisk behandling [1]. NE er beskrevet ved flere solide cancerformer [2, 3]. Patogenesen er multifaktoriel, men læsioner i tarmslimhinden og et kompromitteret forsvar mod invaderende tarmbakterier er afgørende [1]. Tarmlæsionerne opstår som følge af kemoterapi, men neutropeni kan også føre til skader på tarmvæggen [1]. Bakteriell penetration af tarmens defekte mucosa- og immunbarriere efterfølges af frigivelse af endotoksiner, som lokalt medfører inflammation, ødem, nekrose og risiko for perforation af tarmvæggen. Den lokale læsion kan følges af bakteræmi og sepsis [1-4].

Klinisk kan der ses neutropeni, feber og abdominalsmerter, men NE giver hyppigt uspecifikke symptomer [4]. Gastrointestinale symptomer kan imitere bivirkninger af kemoterapien. Tilstanden diagnosticeres oftest med CT [1, 4]. Histopatologisk ses der få inflammatoriske celler, tarmvægsødem og blødning samt varierende grader af transmural nekrose [1, 4]. Behandlingen af NE er uafklaret, men omfatter antibiotika, faste, tørlægning af tarmen og parenteral ernæring. Kirurgi reserveres til komplicerede tilfælde [1, 4].

Brugen af granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) til behandling af patienter med neutropeni

er omdiskuteret og anbefales udelukkende til patienter, som får livstruende infektiøse komplikationer såsom svær sepsis eller septisk shock [5].

SYGEHISTORIE

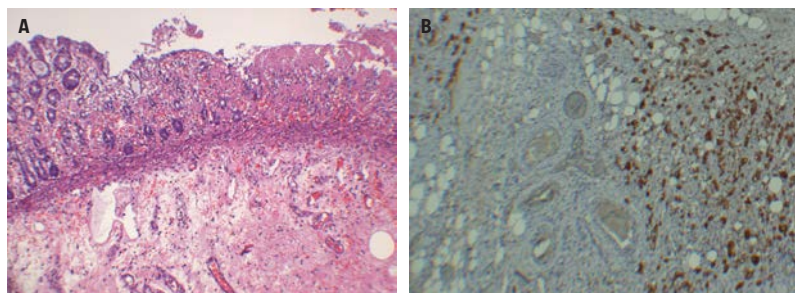
En 63-årig mand udviklede fatal NE i forbindelse med kemoterapi for prostatacancer. Han fik i 2010 diagnosticeret TxN1M0 cancer prostatae; Gleason-score 9 (4 + 5) og prostataspecifikt antigen (PSA)-niveau på 35 mikrogram/l. Efter initial behandling med medicinsk kastration og senere tillæg af antiandrogen pga. progression udviklede han i 2013 kastrationsresistent sygdom med knoglemetastaser. Han var i god almentilstand (Eastern Cooperative Oncology Groupperformance status 1) og havde ingen komorbiditet fraset et tilfælde af transitorisk iskæmisk attack i 2003. Han var i behandling med acetylsalicylsyre 75 mg × 1 dagligt, ibuprofen 600 mg × 3 dagligt samt triptorelin 22,5 mg givet subkutant hver sjette måned og denosumab 120 mg givet subkutant hver fjerde uge. Han påbegyndte kemoterapi med docetaxel 75 mg/m² hver tredje uge og prednisolon 5 mg × 2 dagligt suppleret med pantoprazol 40 mg × 1 dagligt.

Syv dage efter påbegyndelsen af kemoterapi blev patienten akut indlagt med blodig diarré. Han var smertefri, afebril og havde upåfaldende vitalparametre. Abdomen var blødt og uømt, og ved rektaleksploration var fæces uden blod. Hæmoglobinniveauet var 7,5 mmol/l, leukocytniveauet var $1,3 \times 10^9/l$, trombocytniveauet var $268 \times 10^9/l$, og niveauet af C-reaktivt protein var 21 mg/l. International normaliseringsratio var 1,3 og laktatdehydrogenaseniveauet var 553 E/l. Øvrige blodprøver var upåfaldende. Behandlingen med acetylsalicylsyre blev pauseret.

I det første døgn under indlæggelsen tilstødte der mavesmerter og opkastninger. Ved en ny klinisk vurdering fandt man desaturation, hypotension og takykardi. Abdomen var meteoristisk, ømt og spændt. Hæmoglobinkoncentrationen var uændret, men leukopenien var tiltagende ($0,7 \times 10^9/l$). Laktatniveauet var forhøjet til 8,3 mmol/l. En akut CT af abdomen viste fri luft og kolitisforandringer i colon sigmoideum, descendens og transversum. Man anlagde en nasogastrisk sonde, gav antibiotika og efterfølgende foretog man akut venstresidig hemikolektomi.

FIGUR 1

A. Snit fra colon, hvor mucosa er hyperæmisk med henfaldne krypter og fibrindækkede ulcerationer. I områder er der nekrose af mucosa og ødem i submucosa. Der er fravær af neutrofile granulocytter. B. Prostataspecifikt antigen-positive tumorceller i mesocolon.



Patienten blev postoperativt overført til intensivafdelingen, men trods relevant terapi, herunder G-CSF, døde han halvandet døgn efter i septisk shock med multiorgansvigt.

Patologisk undersøgelse af venstre hemicolon viste udtalt ødem af tarmvæggen samt udbredte ulcerationer og iskæmiske nekroser. I flere områder fandt man infiltrerende epitelialt tumorvæv anordnet i mindre glandulære strukturer. Tumorcellerne var positive for PSA, hvilket er foreneligt med metastaser fra prostatacancer (Figur 1).

DISKUSSION

NE er en vigtig differentialdiagnose ved vurdering af neutropene hæmatologiske og onkologiske patienter. Neutropeni begrænser evnen til at skabe inflammation, hvorfor symptomer og kliniske fund, der er forenelige med svær gastrointestinal sygdom, kan være vage eller helt fraværende. Igangværende prednisonbehandling kan maskere den kliniske tilstand yderligere. Ved mistanke om NE anbefales væskeresuscitation, antibiotika og CT af abdomen. G-CSF og kirurgi anvendes ved tilfælde med svær sepsis, perforeret hulorgan eller svær gastrointestinal blødning. I denne sygehistorie fandt man infiltrerende PSA-positive tumorceller i venstre hemicolon. En sådan metastatisk infiltration er ikke tidligere beskrevet ved NE hos patienter med prostatacancer og kan have medvirket til udviklingen af tilstanden.

SUMMARY

Per Kongsted, Kiran Sheikh, Lene Sonne Mouritsen, Henriette Lindberg & Lisa Sengeløv:

Fatal neutropenic enterocolitis in a patient with castration-resistant prostate cancer treated with first-line chemotherapy

Ugeskr Læger 2015;177:V06130387

Neutropenic enterocolitis (NE) is a possible life-threatening complication to chemotherapy. The pathogenesis is multifactorial with mucosal injury and impaired mucosal defence as contributing factors. Histopathological findings are heterogeneous. Clinical presentation includes neutropenia, fever and abdominal pain. Treatment is not clearly defined. We present a fatal case of NE in a patient with prostate cancer treated with first-line chemotherapy, docetaxel 75 mg/m² every three weeks and prednisolone 5 mg × 2 daily. The post-mortem examination confirmed NE with prostate cancer cells in bowel wall.

KORRESPONDANCE: Per Kongsted, Vesterbrogade 51, 4. tv., 1620 København V. E-mail: per.kongsted@regionh.dk

ANTAGET: 18. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR et al. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect* 2009;10:307-4.
2. Kouroussis C, Samonis G, Androulakis N et al. Successful conservative treatment of neutropenic enterocolitis complicating taxane-based chemotherapy: a report of five cases. *Am J Clin Oncol* 2000;23:309-3.
3. Dumitra S, Sideris L, Leclerc Y et al. Neutropenic enterocolitis and docetaxel neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2009;20:795-6.
4. Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998;27:695-9.
5. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-2.