

ПЕРСИСТИРАЩАТА ДИСПНЕЯ СЛЕД ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ – ПРОПУСНАТА ИНФЕКЦИЯ ИЛИ НЕРАЗПОЗНАТА БЕЛОДРОБНА ЕМБОЛИЯ?

Н. Григоров¹, Е. Пашкулева-Дерменджиева¹, П. Лазаров¹, Е. Григоров²

¹Клиника по вътрешни болести, ВМА – МБАЛ – София

²Медицински университет – Варна

PERSISTENT DYSPNEA AFTER CHEMOTHERAPY IN ONCOLOGY PATIENTS – MISSED INFECTION OR UNRECOGNIZED PULMONARY EMBOLISM?

N. Grigorov¹, E. Pashkuleva-Dermendzhieva¹, P. Lazarov¹, E. Grigorov²

¹Clinic of Internal Medicine, Military Medical Academy – Sofia

²Medical University – Varna

Резюме.

Белодробната емболия (БЕ) е сериозно и животозастрашаващо усложнение при пациенти с онкологични заболявания, поради наличието на комплексни механизми, водещи до хиперкоагулабилност. Клиничната картина често е неспецифична и припокрива симптоми на инфекции или прогресия на неопластичния процес, което може да доведе до забавяне при поставяне на диагнозата. Представяме случай на 74-годишна жена с множество придружаващи заболявания и проведена скоросна химиотерапия, постъпила за болнично лечение с прогресираща диспнея, суха кашлица и субфебрилитет. Незадоволителният отговор към антибиотична терапия и характерните лабораторни и електрокардиографски промени насочват към необходимост от образна диагностика. КТ пулмоангиографията установява двустранна белодробна емболия с инфарктни промени, а ехокардиографията определя интермедиерен риск. Проведена е антикоагулантна терапия с добър клиничен резултат. Представеният клиничен случай подчертава необходимостта от ранна диференциална диагноза при персистираща диспнея след химиотерапия при онкологични пациенти, както и значението на кардиоонкологичния подход за оптимизиране на диагностиката и лечението.

Ключови думи:

белодробна емболия, онкологични пациенти, химиотерапия, венозен тромбоемболизъм, образна диагностика, кардиоонкология

Адрес

за кореспонденция: Д-р Е. Пашкулева-Дерменджиева, e-mail: elena.pashkuleva@abv.bg

Abstract.

Pulmonary embolism (PE) represents a serious and potentially life-threatening complication in patients with oncologic diseases due to the presence of multiple mechanisms leading to hypercoagulability. The clinical presentation is often nonspecific and overlaps with symptoms of infection or tumor progression, which may delay diagnosis. We present the case of a 74-year-old woman with multiple comorbidities and recent chemotherapy, admitted with progressively worsening dyspnea, dry cough, and low-grade fever. The lack of response to empirical antibiotic therapy, together with characteristic laboratory and electrocardiographic findings, prompted further diagnostic evaluation. CT pulmonary angiography revealed bilateral pulmonary embolism with infarct-related changes, while echocardiography indicated an intermediate-risk profile. Anticoagulant therapy was initiated with a favorable clinical outcome. The presented clinical case highlights the importance of early and targeted differential diagnosis in patients with persistent dyspnea following chemotherapy, as well as the role of a multidisciplinary cardio-oncology approach in ensuring timely diagnosis, risk stratification, and optimization of therapeutic management.

Key words:

pulmonary embolism, oncology patients, chemotherapy, venous thromboembolism, imaging diagnostics, cardiooncology

Address

for correspondence: E. Pashkuleva-Dermendzhieva, MD, e-mail: elena.pashkuleva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Белодробната емболия е сериозно и потенциално фатално усложнение при пациентите със злокачествени заболявания. В контекста на съвременната кардиоонкология нараства вниманието към тромбемболичните усложнения като част от съвременния спектър на противотуморната терапия [1]. Химиотерапевтичните режими, включващи антрациклини, алкилиращи агенти и таксани, са свързани не само със значим риск от кардиотоксичност, но и с повишен риск от венозна тромбемболия чрез механизми на ендотелна дисфункция, възпалителна активация и хиперкоагулация [1]. Диагностичното предизвикателство при тези пациенти се усложнява от честото припокриване на симптомите на БТЕ с инфекциозни усложнения след химиотерапия [2]. КТ пулмоангиографията е препоръчителен метод за диагностика при пациенти с умерена или висока клинична вероятност за БТЕ според ESC Guidelines [3]. Представеният клиничен случай подчертава значимостта на комплексния подход при оценката на онкологични пациенти с оглед на съществуващите диагностични капани, както и нарастващата значимост на кардиоонкологията като интердисциплинарно направление.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентка на 74 год. постъпва в Спешното отделение по повод на тежък задух, появил се преди няколко дни и прогресивно засилващ се, достигащ до степен да ограничава движенията и да затруднява осъществяването на минимално физическо усилие. Описва и наличие на суха кашлица, непрестанно чувство на умора и субфебрилитет до 37.8° С. Провеждала е перорално антибиотично лечение с азитромицин за период от 5 дни. Отрича наличие на гръдна болка, хемоптиза и синкоп. При настоящото приемане в болница общото състояние е средно увредено, като болната е контактна и ориентирана. Респираторният статус е променен – отчетливо учестено дишане с участие на допълнителна дихателна мускулатура, двустранно отслабено везикуларно дишане с наличие на фини влажни хрипове в базалните отдели. Периферната сатурация на атмосферен въздух е 89-90%. Сърдечната честота е около 105 уд./min. Кръвното налягане е 160/70 mmHg, периферни оточни промени не се установяват.

Електрокардиографското изследване при приема демонстрира синусова тахикардия, електрическа ос със склонност към вертикализация и

INTRODUCTION

Pulmonary embolism represents a serious and potentially fatal complication in patients with malignancies. In the context of modern cardio-oncology, increasing attention is being directed toward thromboembolic complications as part of the contemporary spectrum of antitumor therapy [1]. Chemotherapeutic regimens including anthracyclines, alkylating agents, and taxanes are associated not only with a significant risk of cardiotoxicity but also with an increased risk of venous thromboembolism through mechanisms involving endothelial dysfunction, inflammatory activation, and hypercoagulability [1]. The diagnostic challenge in these patients is further complicated by the frequent overlap between the symptoms of pulmonary embolism and infectious complications following chemotherapy [2]. CT pulmonary angiography is the recommended diagnostic modality in patients with moderate or high clinical probability of pulmonary embolism according to the ESC Guidelines [3]. The presented clinical case highlights the importance of a comprehensive approach in the evaluation of oncologic patients in light of existing diagnostic pitfalls, as well as the growing significance of cardio-oncology as an interdisciplinary field.

CLINICAL CASE

The patient was admitted to the emergency department due to severe shortness of breath that had begun a few days earlier and had progressively worsened, reaching a degree that limited her mobility and made even minimal physical activity difficult. She also reports a dry cough, persistent fatigue, and low-grade fever up to 37.8°C. She had been treated with oral Azithromycin for 5 days. She denies chest pain, hemoptysis, and syncope. At the time of admission, her general condition was moderately impaired; she was conscious, alert, and oriented. Respiratory status was abnormal – markedly increased respiratory rate with use of accessory respiratory muscles, bilaterally diminished vesicular breath sounds with fine crackles at the lung bases. Peripheral oxygen saturation on room air was 89-90%. Heart rate was approximately 105 beats per minute. Blood pressure was 160/70 mmHg. No peripheral edema was observed.

The patient presented to the emergency department with dyspnea that had begun several days earlier and had progressively worsened to the point of limiting minimal physical activity. She reported a dry cough, fatigue, and low-grade fever up to 37.8° C. She denied chest pain, hemoptysis, or syncope. On admission, her general condition was moderately impaired; she was alert and oriented. The respiratory examination revealed tachypnea with the use of accessory respiratory muscles, bilaterally diminished vesicular breath sounds, and fine crackles at the lung bases. Peripher-

S1Q3T3-патърн, както и вторични промени в ST-T, характерни за деснокамерно натоваарване (фиг. 1). Въпреки ниската специфичност на тези промени, в комбинация с клиничния контекст, те повишават подозрението за наличие на белодробна тромбоемболия.

Първоначалната лабораторна оценка разкрива повишени възпалителни маркери – CRP 124 mg/L. Установява се завишена стойност на D-димер (7.69 mg/L). Левкоцитите са в горна граница на нормата ($9.29 \times 10^9/L$). Хемоглобинът е 116 g/L. Фибриногенът е умерено повишен (4.0 g/L). Креатининът е 156 $\mu\text{mol/L}$ при приема в болницата, с тенденция към леко повишение през следващите дни, което се интерпретира като функционално ограничение на бъбречната функция при липса на данни за остра увреда. Няма клинични или лабораторни признаци на тежка инфекция – прокалцитонинът остава нисък. Налице е атерогенен липиден профил. Релевантните показатели насочват към необходимост от образно потвърждение на предполагаемата диагноза. Детайлните лабораторни резултати при постъпване и тяхната динамика по време на лечението са обобщени в табл. 1.

al oxygen saturation on room air was 89-90%. Heart rate was approximately 105 bpm. Blood pressure was 160/70 mmHg, and no peripheral edema was noted.

Electrocardiography on admission demonstrated sinus tachycardia, a verticalized electrical axis, an S1Q3T3 pattern, and secondary ST-T changes consistent with right ventricular strain (Fig. 1). Although these findings have low specificity, in combination with the clinical presentation they increased the suspicion for pulmonary thromboembolism.

Initial laboratory testing revealed elevated inflammatory markers, including CRP 124 mg/L. D-dimer levels were markedly elevated (7.69 mg/L). The leukocyte count was at the upper limit of normal ($9.29 \times 10^9/L$). Hemoglobin was 116 g/L. Fibrinogen was moderately increased (4.0 g/L). Serum creatinine at admission was 156 $\mu\text{mol/L}$, with a slight upward trend over the following days, interpreted as functional renal impairment without evidence of acute kidney injury. There were no clinical or laboratory indications of severe infection, and procalcitonin remained low. The lipid profile demonstrated an atherogenic pattern. The combination of findings indicated the need for imaging to confirm the suspected diagnosis. The detailed laboratory results at admission and their dynamics during the course of treatment are summarized in Table 1.

Таблица 1. Лабораторни резултати при постъпване и динамиката им по време на лечението

Table 1. Laboratory results at admission and their changes during treatment

Показател Parameter	При прием On admission	Най-висока/последна стойност Highest most recent value	Референтни стойности Reference range
Hb (g/L)	116	102	120–160
Ht (%)	33.6	–	36–46
Еритроцити / Erythrocytes ($\times 10^{12}/L$)	3.72	–	3.8–5.1
MCV (fL)	90.3	–	80–96
RDW (%)	14.3	–	11–14.5
Тромбоцити / Platelets ($\times 10^9/L$)	230	–	150–400
WBC ($\times 10^9/L$)	9.29	–	4–10
Неутрофили / Neutrophils (%)	83.8	–	40–75
Лимфоцити / Lymphocytes (%)	7.1	–	20–45
Моноцити / Monocytes (%)	8.4	–	2–10
CRP (mg/L)	124	25	< 5
Прокалцитонин / Procalcitonin (ng/mL)	0.15	–	< 0.5
D-димер / D-dimer (mg/L FEU)	7.69	–	< 0.5
Фибриноген / Fibrinogen (g/L)	4.0	–	1.8–3.5
Глюкоза / (mmol/L)	6.62	–	3.5–6.1
Креатинин / Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	156	179	45–90
Урея / Urea (mmol/L)	7.0	7.8	2.5–7.1
Na ⁺ (mmol/L)	141	–	135–145
K ⁺ (mmol/L)	4.1	–	3.5–5.1
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.09	–	2.15–2.55
Общ белтък / Total protein (g/L)	61	–	64–83
Албумин / Albumin (g/L)	34	–	35–52
AST (U/L)	31	39	< 32
ALT (U/L)	16	14	< 33
GGT (U/L)	53	47	< 40
ALP (U/L)	105	102	35–105
LDH (U/L)	296	–	< 250
СК (U/L)	302	428	< 170
СК-МВ (U/L)	12	17	< 25
Холестерол / Cholesterol (mmol/L)	4.29	–	< 5.2
Триглицериди / Triglycerides (mmol/L)	1.25	–	< 1.7
HDL (mmol/L)	1.17	–	> 1.0
LDL (mmol/L)	2.58	–	< 2.6

Поради високата клинична вероятност за тромбоемболия, вкл. на фона на онкологично заболяване и характерните лабораторни изменения (Revised Geneva score-8 points-moderate risk) е проведена КТ ангиография на бял дроб. Образните находки установяват двустранни инфарктни промени и дефекти в изпълването на сегментарни и субсегментарни клонове на белодробната артерия – двустранно, потвърждавайки диагнозата двустранна белодробна тромбоемболия. Описват се промени тип „матово стъкло“ и консолидирани участъци, типични за белодробен инфаркт, без наличие на плеврален излив (фиг. 3 и 4). Ехокардиографското изследване демонстрира деснокамерна дилатация с ТДК 31 mm, TAPSE 25 mm и умерено повишено систолно налягане в пулмоналната артерия (30 mmHg). Левокамерната систолна функция е запазена, без данни за значима митрална регургитация или перикарден излив. (фиг. 2). Тези промени, в контекста на потвърдена БТЕ, са съвместими с деснокамерно натоваване вследствие на повишено белодробно съдово съпротивление.

Оценена е като много високорискова по отношение на прогнозирането на смъртността в рамките на 30 дни при пациенти с остра БТЕ (PESI index – 154 points). Пациентката е приета в Кардиологична клиника за терапевтично поведение. Съгласно ESC guideline (2019) болната не отговаря на критериите за високорискова белодробна емболия – липса хипотония (САН под 90/60 mmHg), кардиогенен шок, необходимост от прилагане на инотропни и вазопресорни медикаменти. Въпреки това, поради наличието на ехокардиографски данни за деснокамерна дилатация и повишено систолно налягане в белодробната артерия, тя попада в категорията с интермедиерен риск. Започната е антикоагулантна терапия с терапевтична доза нискомолекулен хепарин (еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно), с корекция според бъбречната функция и динамично проследяване на креатинина. С оглед субфебрилитетът, завишените маркери на възпаление и КТ данните за инфаркт-пневмония е започната парентерална антибиотична терапия със цефоперазон/сулбактам с добра поносимост. Успоредно с това е осигурено кислородолечение, контрол на гликемията, оптимизация на антихипертензивната терапия и поддържащо лечение. В следващите дни пациентката остава хемодинамично стабилна, без епизоди на хипотония или кардиогенен шок. Постепенно се отчита подобрение в дихателния комфорт и сатурацията. В периода на хоспитализацията е започната рехабилитация – нискоинтензивни общоукрепващи упражнения и дихателни упражнения. Детайлното проследяване показва леко вариращи стойности на креатинина без значима динамика.

Due to the high clinical probability of thromboembolism, including in the context of underlying malignancy and characteristic laboratory abnormalities (Revised Geneva score – 8 points, moderate risk), CT pulmonary angiography was performed. Imaging findings revealed bilateral infarction-related changes and filling defects in the segmental and subsegmental branches of the pulmonary arteries bilaterally, confirming the diagnosis of bilateral pulmonary thromboembolism. Ground-glass opacities and areas of consolidation were described, typical of pulmonary infarction, without evidence of pleural effusion (Fig. 3 and 4). Echocardiography revealed right ventricular dilatation with an RV end-diastolic diameter of 31 mm, TAPSE of 25 mm, and moderately elevated systolic pulmonary artery pressure (30 mmHg). Left ventricular systolic function was preserved, with no evidence of significant mitral regurgitation or pericardial effusion (Fig. 2). These findings, in the context of confirmed pulmonary embolism, are indicative of right ventricular strain due to increased pulmonary vascular resistance.

She was assessed as very high risk regarding the prediction of 30-day mortality in patients with acute pulmonary thromboembolism (PESI index – 154 points). The patient was admitted to a cardiology clinic for therapeutic management. According to the 2019 ESC guidelines, she does not meet the criteria for high-risk pulmonary embolism – there is no hypotension (SBP below 90/60 mmHg), cardiogenic shock, or need for inotropic or vasopressor support. Nevertheless, due to echocardiographic findings of right ventricular dilatation and elevated systolic pulmonary artery pressure, the patient falls into the intermediate-risk category. Anticoagulant therapy was initiated with a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin (Enoxaparin 1 mg/kg twice daily), adjusted according to renal function with dynamic monitoring of serum creatinine. Given the presence of subfebrile temperature, elevated inflammatory markers, and CT findings suggestive of infarction pneumonia, parenteral antibiotic therapy with Cefoperazone/sulbactam was started and was well tolerated. In parallel, oxygen therapy was provided, along with glycemic control, optimization of antihypertensive therapy, and supportive treatment. During the following days, the patient remained hemodynamically stable, without episodes of hypotension or cardiogenic shock. Gradual improvement in respiratory comfort and oxygen saturation was observed. During hospitalization, rehabilitation was initiated, including low-intensity general strengthening

Консултацията с пулмолог потвърждава диагнозата двустранна БТЕ и отсъствието на данни за активна бактериална инфекция. Не е проведена тромболиза поради стабилната хемодинамика и липсата на критерии за високорискова масивна белодробна емболия. След постигане на стабилизация, изразяваща се в подобряване на диспнеята, оптимални стойности на АН и СЧ, задоволителна ПМК и стойности на креатинин, нискомолекулният хепарин е заменен с перорален антикоагулант (едоксабан 30 mg), съобразен с придружаващите заболявания и бъбречната функция на пациентката.

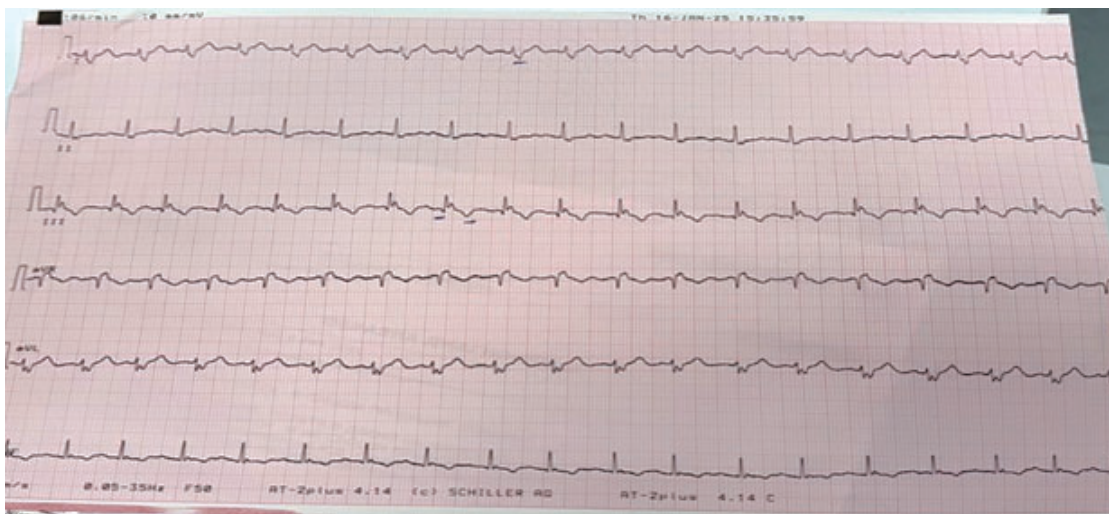
В периода на хоспитализацията е осъществена УЗД на долни крайници, което установява проходими дълбоки вени, без значима съдова патология.

С оглед персистиращите завишени маркери на възпаление, необходимостта от активно мониториране на бъбречната функция и виталните показатели, болничният престой е удължен. На 10-ия ден от хоспитализацията, след установяване на трайно подобрене на симптоматиката и стабилни хемодинамични показатели, пациентката е изписана в задоволително общо състояние. Дадени са препоръки за продължаване на пероралната антикоагулация, контролни прегледи в специализиран кабинет и активно наблюдение на съпътстващите рискови фактори. При направения контролен преглед в рамките на месец след дехоспитализацията, пациентката е без оплаквания, с нормални маркери на възпаление, стабилни стойности на остатъчно-азотните тела. Придържа се към антикоагулантното лечение и осъществява рехабилитация в амбулаторни условия.

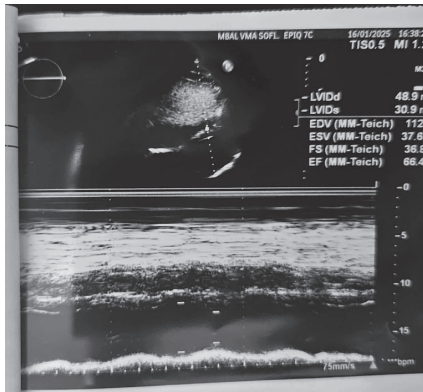
exercises and breathing exercises. Detailed monitoring showed mildly fluctuating creatinine levels without significant dynamic changes.

Pulmonology consultation confirmed the diagnosis of bilateral pulmonary embolism and the absence of evidence for active bacterial infection. Thrombolysis was not performed due to the patient's stable hemodynamic status and the lack of criteria for high-risk massive pulmonary embolism. After achieving clinical stabilization, low-molecular-weight heparin was transitioned to an oral anticoagulant, selected according to comorbidities and renal function.

Because of the persistently elevated inflammatory markers and the need for active monitoring of renal function and vital parameters, the hospital stay was prolonged. On the tenth day of hospitalization, after sustained improvement in symptoms and stable hemodynamic parameters had been established, the patient was discharged in satisfactory general condition. Recommendations were given to continue oral anticoagulation therapy, attend follow-up visits in a specialized outpatient clinic, and actively monitor associated risk factors. At the follow-up examination within one month after discharge, the patient was asymptomatic, with normal inflammatory markers and stable levels of nitrogenous waste products. She remains adherent to anticoagulant therapy and continues rehabilitation in an outpatient setting.

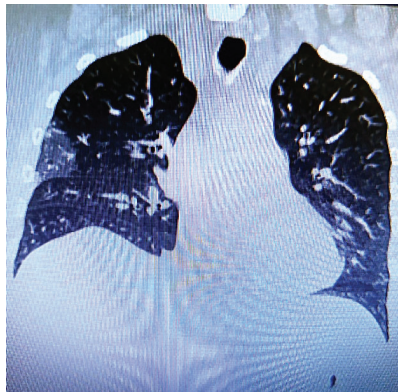


Фиг. 1. ЕКГ при прием – синусова тахикардия, S1Q3T3-патърн, промени в ST-T, насочващи към деснокамерно натоварване
Fig. 1. ECG at admission showing sinus tachycardia, an S1Q3T3 pattern, and ST-T changes suggestive of right ventricular strain



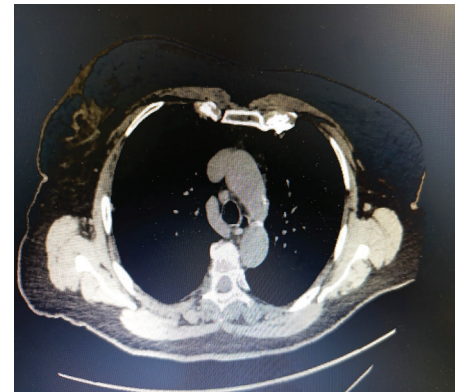
Фиг. 2. Ехокардиография при приема в болница

Fig. 2. Echocardiography at admission in hospital



Фиг. 3. КТ данни за промени тип "матово стъкло" и консолидации, които могат да се асоциират с инфаркт-пневмония

Fig. 3. CT findings demonstrating ground-glass opacities and areas of consolidation, which may be associated with pulmonary infarction-related pneumonia



Фиг. 4. КТ пулмоангиография, показваща дефекти в изпълването на сегментарни и субсегментарни клонове на белодробната артерия

Fig. 4. CT pulmonary angiography demonstrating filling defects in the segmental and subsegmental branches of the pulmonary artery

ОБСЪЖДАНЕ

Белодробната емболия (БЕ) е сериозно и потенциално фатално усложнение при пациенти с онкологични заболявания. Рак-асоциираният тромбоемболизъм е резултат от комплексни механизми, включващи тъканно-факторна експресия от туморните клетки, активация на тромбоцитите, ендотелна дисфункция и въздействието на химиотерапията, които засилват хиперкоагулабилността [4, 11, 14]. При представения от нас случай предшествашото лечение на инвазивен дуктален карцином и скоростните цикли с цитостатици са значими рискови фактори, консистентни с наличните данни в литературата. Паклитаксел, епирубицин и циклофосфамид са широко използвани онкологични средства в адювантното и неoadювантното лечение на рак на гърдата, като приложението им е свързано с повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) [4]. Фармакологичната група на таксаните, вкл. паклитаксел, може да индуцира ендотелна дисфункция и повишена експресия на проинфламаторни и прокоагулантни медиатори. Освен това те улесняват изявата на адхезионните молекули, което улеснява тромбоемболизването. Антрациклините, като епирубицин, се асоциират с директно съдово увреждане и активация на коагулационната каскада, докато циклофосфамидът допринася за хиперкоагулабилно състояние чрез изразено ендотелно увреждане, увеличаване на нивата на фибриноген и фактор VIII. Комбинацията от тези лекарства, заедно с тумор-свързани фактори и наличните допълнителни рискове (имобилизация, кортикостероиди, централен венозен достъп), значимо увеличават вероят-

DISCUSSION

Pulmonary embolism (PE) represents a serious and potentially fatal complication in patients with malignancies. Cancer-associated thromboembolism results from complex mechanisms, including tissue factor expression by tumor cells, platelet activation, endothelial dysfunction, and the effects of chemotherapy, all of which enhance hypercoagulability [4, 11, 14]. In our patient, prior treatment for invasive ductal carcinoma and recent cycles of cytotoxic chemotherapy are significant risk factors, consistent with data reported in the literature. Paclitaxel, Epirubicin, and Cyclophosphamide are widely used oncologic agents in the adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer, and their administration is associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE) [4]. The taxane class, including Paclitaxel, may induce endothelial dysfunction and increased expression of proinflammatory and procoagulant mediators. In addition, they promote the expression of adhesion molecules, thereby facilitating thrombus formation. Anthracyclines such as Epirubicin are associated with direct vascular injury and activation of the coagulation cascade, while Cyclophosphamide contributes to a hypercoagulable state through pronounced endothelial damage and increased levels of fibrinogen and factor VIII. The combination of these agents, together with tumor-related factors and additional existing risks (immobilization, corticosteroid therapy, central venous access), significantly in-

ността за развитие на ВТЕ, включително белодробен тромбоемболизъм [9, 11].

При онкологичните пациенти произходът на тромбоемболичния процес не се ограничава единствено до дълбоките вени на долни крайници. Малигнеността води до генерализирано хиперкоагулабилно състояние, при което тромбогенезата може да възникне във вени на таза, абдоминални съдове или в зони на директна туморна инвазия [7]. Освен това при активна неоплазия е възможна и *in situ* тромбоза в белодробната артериална система вследствие на ендотелна активация и циркулиращи туморни частици [17]. В представения клиничен случай УЗД на долни крайници не установява наличие на дълбока венозна тромбоза. Това повишава вероятността за друг произход на тромба, като се има предвид, че се касае за пациент с активно онкологично заболяване, при който механизмите на тромбогенезата са многофакторни.

Диагностичните предизвикателства при онкологични пациенти са добре описани. Диспнеята, субфебрилитетът и непродуктивната кашлица често се припокриват с клиничната картина на пневмония, медикаментозно индуциран пневмонит или прогресия на неопластично заболяване [6, 7]. В такава ситуация липсата на клиничен отговор към антибиотична терапия в първите 72 часа следва да повиши подозрението за БЕ. При инфекция по-често се наблюдават фебрилитет над 38° C, продуктивна кашлица, изразена левкоцитоза с неутрофилия, завишени стойности на прокалцитонин [8]. При БЕ обаче обикновено се касае за субфебрилна температура, която се дължи на възпалителен отговор, свързан с тромбоемболизъм или на белодробен инфаркт, а не на директна бактериална инвазия [9]. Повишените възпалителни маркери (вкл. CRP) не са специфични, но могат да се наблюдават при белодробен инфаркт или тромбовъзпалителни процеси [6, 10]. D-димерът е чувствителен, но неспецифичен маркер, като нивата често са повишени при пациенти с активна малигненост. Въпреки това значителното отклонение от нормата, както се наблюдава в настоящия случай, оправдава провеждането на незабавно образно изследване [11].

ЕКГ находките при БЕ са разнообразни и имат ниска специфичност. Въпреки това модели като S1Q3T3, отклонение на електрическата ос и признаци на деснокамерно обременяване могат да подкрепят клиничните съмнения при подходящ контекст [4]. При инфекциозен процес обикновено се наблюдава синусова тахикардия, като част от системния възпалителен отговор. Възможно е и да са налице неспецифични ST-T промени, свързани с електролитни нарушения или хипоксия [5]. В нашия случай ЕКГ допринася за ранното раз-

creases the likelihood of developing VTE, including pulmonary thromboembolism [9, 11].

In oncologic patients, the origin of the thromboembolic process is not limited solely to the deep veins of the lower extremities. Malignancy leads to a generalized hypercoagulable state in which thrombogenesis may occur in the pelvic veins, abdominal vessels, or in areas of direct tumor invasion [7]. Moreover, in the presence of active neoplasia, *in situ* thrombosis within the pulmonary arterial system is also possible as a result of endothelial activation and circulating tumor particles [17]. In the presented clinical case, Doppler ultrasound of the lower extremities did not demonstrate deep vein thrombosis. This increases the likelihood of an alternative source of the thrombus, considering that the patient has active malignancy, in whom the mechanisms of thrombogenesis are multifactorial.

The diagnostic challenges in oncological patients are well documented. Dyspnea, low-grade fever, and nonproductive cough frequently overlap with the clinical presentation of pneumonia, drug-induced pneumonitis, or progression of the underlying malignancy [6, 7]. In such circumstances, the absence of a clinical response to antibiotic therapy within the first 72 hours should raise suspicion for pulmonary embolism (PE). In infectious conditions, high-grade fever (> 38° C), productive cough, marked leukocytosis with neutrophilia, and elevated procalcitonin levels are more commonly observed [8]. In contrast, PE is typically associated with low-grade fever, which results from an inflammatory response related to thrombogenesis or pulmonary infarction rather than direct bacterial invasion [9]. Elevated inflammatory markers (including C-reactive protein, CRP) are nonspecific but may be observed in the setting of pulmonary infarction or thromboinflammatory processes [6, 10]. D-dimer is a sensitive but nonspecific biomarker, and its levels are frequently elevated in patients with active malignancy. Nevertheless, a marked deviation from the normal range, as observed in the present case, justifies the prompt initiation of diagnostic imaging [11].

ECG findings in pulmonary embolism (PE) are diverse and have low specificity. Nevertheless, patterns such as S1Q3T3, electrical axis deviation, and signs of right ventricular strain may support clinical suspicion in the appropriate context. [4] In infectious processes, sinus tachycardia is commonly observed as part of the systemic inflammatory response. Nonspecific ST-T changes may also be present, associated with electrolyte disturbances

познаване на потенциално деснокамерно натоварване.

Образната диагностика е ключовият метод за окончателното поставяне на диагнозата. КТ пулмоангиографията остава златен стандарт, позволяващ откриване на централни, сегментни и субсегментни емболи и оценка на периферни инфарктни промени [6, 7]. При описаната пациентка установените двустранни тромби, достигащи до субсегментните разклонения, съчетани с инфарктни зони в белодробния паренхим, определят интермедиерен риск.

Ехокардиографията играе съществена роля за рисковата стратификация. Деснокамерната дилатация, повишеното систолно налягане в пулмоналната артерия и ехокардиографските признаци за деснокамерно напрежение са типични за междинен риск при БЕ [4, 11]. Запазената TAPSE при нашата пациентка е благоприятен прогностичен белег. Относително умереното повишение на налягането в белодробната артерия може да се обясни с острия характер на тромбоемболичния процес, при който дясната камера няма възможност да развие значителна компенсаторна хипертрофия или значително повишение на налягането [7, 11]. Освен това при онкологични пациенти след химиотерапия е възможно да е налице относителна хиповолемиа или катаболно състояние, които да повлияят на измерените параметри [4].

Терапевтичният подход при пациенти с рак-асоциирана БЕ изисква внимателен баланс между „тромботичен риск“ и „риск от кървене“. Съвременните ръководства препоръчват нискомолекулен хепарин (НМХ) или директни орални антикоагуланти (ДОАК) като първа линия лечение при тромбоза, свързана с онкологични заболявания [11, 14]. ДОАК са предпочитани при пациенти с нисък риск от кървене, без активни гастроинтестинални и урогенитални тумори, поради удобството на пероралния им прием и на доказаната ефективност, като апиксабан е лекарство на първи избор, последван от едоксабан [13].

Съгласно актуалните препоръки на ESMO, ASH и ISTH, нискомолекулен хепарин се утвърждават като терапия от първа линия при лечение на рак-асоциирана тромбоемболия и се препоръчват особено при пациенти с висок риск от кървене, наличие на гастроинтестинални или урогенитални тумори, значими лекарствени взаимодействия с противотуморната терапия или при невъзможност за приложение на директни перорални антикоагуланти [15, 17, 18, 19]. Лечението се провежда в терапевтични, теглово базирани дози, като изборът на конкретен продукт и дозов режим следва да е индивидуализиран според бъбречната функция, телесното тегло и общото клинично състояние на пациента [16, 17].

or hypoxia [5]. In our case, the ECG contributed to the early recognition of possible right ventricular strain.

Imaging evaluation is the key method for definitive diagnosis. CT pulmonary angiography remains the gold standard, allowing detection of central, segmental, and subsegmental emboli, as well as assessment of peripheral infarction-related changes [6, 7]. In this patient, the presence of bilateral thrombi extending to the subsegmental branches, along with infarcted areas in the pulmonary parenchyma, corresponds to an intermediate-risk profile.

Echocardiography plays an essential role in risk stratification. Right ventricular dilatation, elevated systolic pulmonary artery pressure, and echocardiographic signs of right ventricular strain are typical for intermediate-risk pulmonary embolism [4, 11]. Preserved TAPSE in our patient is a favorable prognostic indicator. The relatively moderate increase in pulmonary artery pressure can be explained by the acute nature of the thromboembolic event, in which the right ventricle does not have time to develop significant compensatory hypertrophy or marked pressure elevation [7, 11]. Additionally, in oncologic patients after chemotherapy, relative hypovolemia or a catabolic state may be present, which can influence the measured parameters [4].

The therapeutic approach in patients with cancer-associated pulmonary embolism requires a careful balance between “thrombotic risk” and “bleeding risk.” Current guidelines recommend low-molecular-weight heparin (LMWH) or direct oral anticoagulants (DOACs) as first-line therapy for cancer-associated thrombosis [11, 14]. DOACs are preferred in patients with a low risk of bleeding and without active gastrointestinal or genitourinary tumors, due to the convenience of oral administration and proven efficacy. Apixaban is considered the first-choice agent, followed by Edoxaban [13].

According to current recommendations from ESMO, ASH, and ISTH, low-molecular-weight heparins (LMWH) are established as first-line therapy for cancer-associated thromboembolism and are particularly recommended for patients at high risk of bleeding, those with gastrointestinal or genitourinary tumors, significant drug interactions with anticancer therapy, or inability to use direct oral anticoagulants (DOACs) [15, 17, 18, 19]. Treatment is administered in therapeutic, weight-based doses, with the choice of specific agent and dosing regimen individualized according to renal function, body weight, and the overall clinical condition of the patient [16, 17].

The recommended duration of anticoagulant therapy is at least 3-6 months. In the presence of active

Препоръчителната продължителност на антикоагулантното лечение е минимум 3-6 месеца, като при наличие на активно онкологично заболяване, метастатичен процес или продължаваща системна противотуморна терапия се препоръчва удължаване на лечението след индивидуална оценка на риска от рецидив и кървене [17]. При рецидив на тромбоза по време на терапия с НМХ се препоръчва увеличаване на дозата с 20-25% или преминаване към алтернативна антикоагулантна стратегия [18, 19, 20].

В настоящия случай началната антикоагулантна терапия с нискомолекулен хепарин (Еноксапарин) и последващият преход към перорален антикоагулант е в съответствие с актуалните международни препоръки. Наблюдаваната бъбречна дисфункция изисква внимателно дозиране и клинично наблюдение, което е изпълнено адекватно.

С представения клиничен случай се подчертава необходимостта от висока бдителност при онкологични пациенти с персистираща диспнея. Клиничното припокриване с инфекциозни състояния може да доведе до забавена диагноза, което увеличава риска от усложнения. Освен това случаят демонстрира важността на ранната образна диагностика, индивидуализирания антикоагулантен избор и адекватния мониторинг [10, 13].

В по-широк контекст се подкрепя необходимостта от стандартизирани диагностични алгоритми и протоколи за ранно откриване на венозен тромбоемблизъм при пациенти с активна неоплазия, при които БЕ следва винаги да се разглежда като възможна диагноза (фиг. 5)!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Белодробната тромбемболия трябва да остане активна диагностична хипотеза при всеки онко-

malignancy, metastatic disease, or ongoing systemic anticancer therapy, extended treatment is advised following individual assessment of the risk of recurrence and bleeding [17]. In the event of recurrent thrombosis during LMWH therapy, it is recommended to increase the dose by 20–25% or switch to an alternative anticoagulant strategy [18, 19, 20]

In the present case, the initial anticoagulant therapy with low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) followed by transition to an oral anticoagulant is consistent with current international recommendations. The observed renal dysfunction required careful dosing and clinical monitoring, which was adequately implemented.

Patients with malignancies hospitalized for pulmonary thromboembolism typically demonstrate a longer average hospital stay compared to non-oncologic patients. This is due to often more severe clinical presentation, increased risk of complications, and the need for prolonged diagnostic and therapeutic monitoring.

This clinical case highlights the need for high vigilance in oncologic patients with persistent dyspnea. Clinical overlap with infectious conditions can lead to delayed diagnosis, increasing the risk of complications. Furthermore, the case demonstrates the importance of early imaging, individualized anticoagulant selection, and adequate monitoring [10, 13].

In a broader context, it supports the need for standardized diagnostic algorithms and protocols for early detection of venous thromboembolism in patients with active malignancy, in whom pulmonary embolism should always be considered as a possible diagnosis (Fig. 5).

CONCLUSION

1. Pulmonary thromboembolism should remain an active diagnostic consideration in every onco-

Таблица 2. Препоръчани НМХ и терапевтични дози при рак-асоцирана белодробна тромбоемболия

Table 2. Recommended Low-Molecular-Weight Heparins and Therapeutic Doses for Cancer-Associated Thromboembolism

Нискомолекулен хепарин	Начална терапевтична доза	Поддържаща доза	Коментари
Low-Molecular-Weight Heparin	Initial Therapeutic Dose	Maintenance Dose	Comments
Еноксапарин	1 mg/kg на 12 h или 1.5 mg/kg 1× дневно	Същата	Предпочитан режим 1 mg/kg на 12 h при висок тромботичен риск
Енохапарин	1 mg/kg every 12 h or 1.5 mg/kg once daily	same	Preferred regimen: 1 mg/kg every 12 h in patients with high thrombotic risk
Далтепарин	200 IU/kg 1× дневно (първи месец)	150 IU/kg 1× дневно	Най-добре проучен при онкологични пациенти
Dalteparin	200 IU/kg once daily (first month)	150 IU/kg once daily	Best studied in oncology patients
Надропарин	Теглолно базирана терапевтична доза	Същата	Алтернатива при непоносимост
Nadroparin	Weight-based therapeutic dose	Same	Alternative in case of intolerance
Тинзапарин	175 IU/kg 1× дневно	Същата	Подходящ при стабилна бъбречна функция
Tinzaparin	175 IU/kg once daily	Same	Suitable in patients with stable renal function

логичен пациент с новопоявила се или персистираща диспнея след химиотерапия, дори при наличие на фебрилитет и повишени маркери на възпаление.

2. Инфекциозните усложнения след химиотерапия могат да маскират тромбемболичния процес, тъй като възпалителният отговор при белодробен инфаркт води до повишен CRP, субфебрилитет и тахикардия, което затруднява ранната диагноза.

3. Активното малигнено заболяване и проведената химиотерапия създават проинфламаторна и протромботична среда, която значително увеличава риска от венозен тромбемболизъм и налага своевременно извършване на образни изследвания при клинично подозрение.

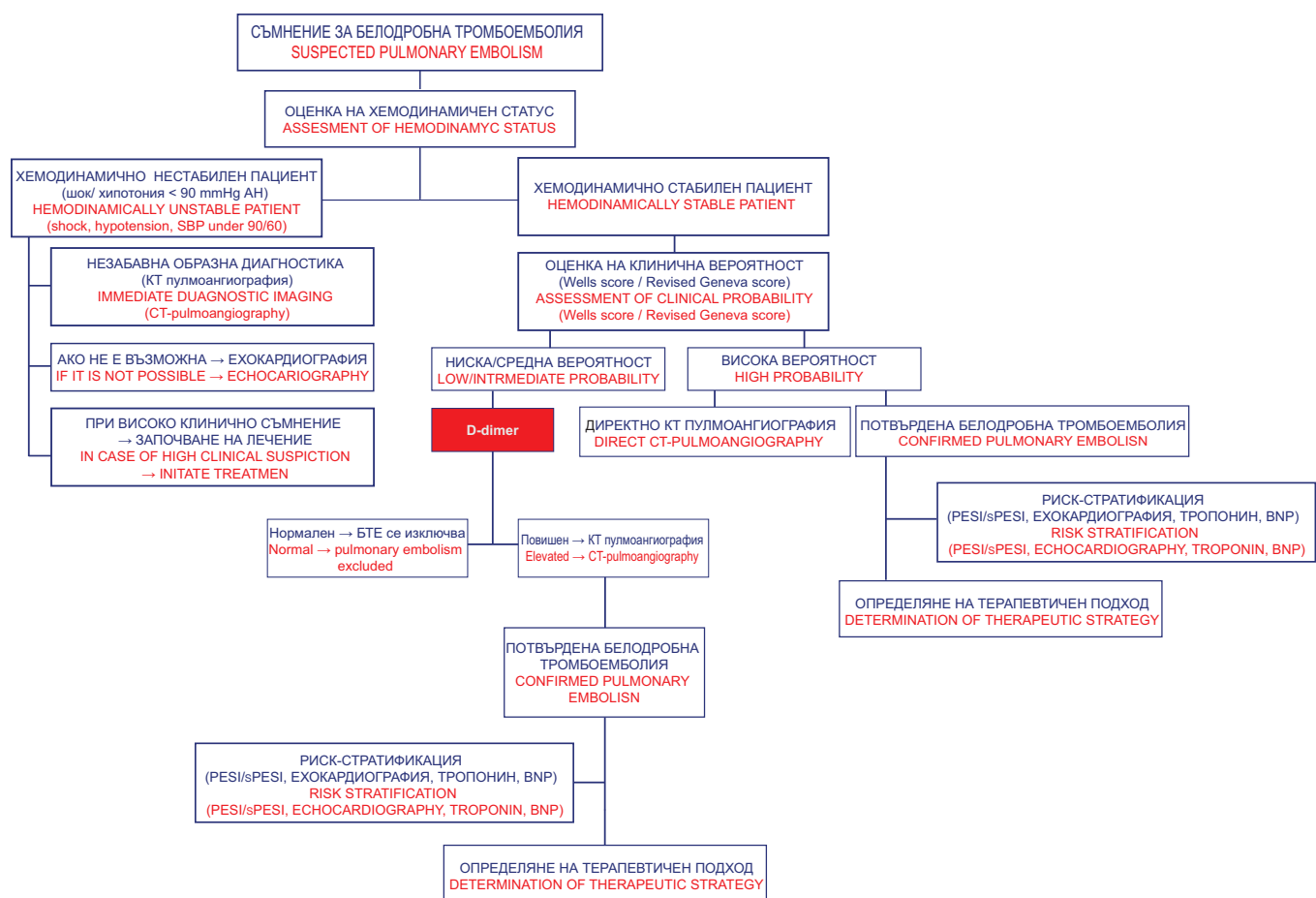
4. Антикоагулантната терапия при онкологични пациенти изисква индивидуален кардиоонкологичен подход, съобразен с риска от рецидивиреща тромбоза, хеморагични усложнения, бъбречната функция и потенциалните лекарствени взаимодействия с противотуморната терапия.

logic patient presenting with newly developed or persistent dyspnea following chemotherapy, even in the presence of fever and elevated inflammatory markers.

2. Infectious complications after chemotherapy may mask the thromboembolic process, as the inflammatory response associated with pulmonary infarction can lead to elevated CRP levels, subfebrile temperature, and tachycardia, thereby complicating early diagnosis.

3. Active malignancy and ongoing chemotherapy create a proinflammatory and prothrombotic milieu that significantly increases the risk of venous thromboembolism and necessitates timely imaging studies when clinical suspicion arises.

4. Anticoagulant therapy in oncologic patients requires an individualized cardio-oncology approach, considering the risk of recurrent thrombosis, hemorrhagic complications, renal function, and potential drug-drug interactions with antitumor therapy.



Фиг. 5. Диагностичен алгоритъм при съмнение за белодробен тромбемболизъм

Fig. 5. Diagnostic algorithm for suspected pulmonary embolism

Библиография/References

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic treatments, and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
3. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of the EMPEROR registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6): 700–706. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.071
4. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute pulmonary embolism. In: *Stat Pearls*. Stat Pearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
5. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711–1717. DOI: 10.1001/archinte.163.14.1711
6. Islam M, Filopei J, Frank M, et al. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism: an evolving paradigm. *Respirology*. 2018;25(3). DOI: 10.1111/resp.13299
7. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients – a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;29(3):1293–1302. DOI: 10.1007/s00520-020-05601-y
8. Penev G, Javashv A, Smilov I. Contemporary aspects in treatment of septic patients- use of activated protein C, glycaemia control and source control. *Anesthesiology and intensive care*. 2006;(5):51–56.
9. Zuin M, Nouhja A, Henriksen S, et al. Pulmonary embolism-related mortality in patients with cancer. *JAMA Netw Open*. 2025;8(2):e2460315. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.60315
10. Qdaisat A, Wu CC, Yeung SCJ. Normal D-dimer levels in cancer patients with radiologic evidence of pulmonary embolism. 2019;48:174–179. DOI: 10.1007/s11239-019-01863-4
11. Turiand A, Preda A, Carbone F et al. Pulmonary embolism in patients with cancer: an updated and operative guide for diagnosis and management. *Int J Cardiol*. 2022;358:95–102. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.04.068
12. Ekici A, Ileri S, Aslan H, Ekici M. Troublesome cough as the sole manifestation of pulmonary embolism. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100861. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100861
13. Yang R, Xu S, Liu Q, et al. Causal relationship between chronic kidney disease, renal function, and venous thromboembolism: a bidirectional Mendelian randomization study. *Ren Fail*. 2025;47(1). DOI: 10.1080/0886022X.2025.2496803
14. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):71–79. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000369
15. *Thrombosis journal* 2021; 19:28; ASCO/ISTH Guidelines, 2020-2022
16. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in patients with cancer: ASH clinical practice guideline. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–74. DOI: 10.1111/jth.14219
17. Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
18. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
19. Lyman GH, Carrier M, Ay C et al. American Society of Hematology guideline for management of venous thromboembolism: treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442
20. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-art review. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(2):173–190. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.001
21. Медицински архив на ВМА, МБАЛ – София/ Medical archive of MMA, MBAL – Sofia