

## MALİGNİTEYE BAĞLI TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: 2 OLGU SUNUMU

### Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated With Malignancy: Report of two cases

İsmail Sarı<sup>1</sup>, Özlem Çoban Yüksel<sup>2</sup>, Metin Özkan<sup>3</sup>, Bülent Eser<sup>1</sup>,  
Aydın Ünal<sup>1</sup>, Tansu Sav<sup>4</sup>, Mustafa Çetin<sup>1</sup>

#### Özet

Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ileri evre kanserlerin geç fakat ölümcül bir komplikasyonudur. Bu yazıda, maligniteye bağlı trombotik trombositopenik purpura (TTP) gelişen ve günlük plazma değişimi tedavisine dirençli olan iki olgu sunulmuştur. Maligniteye bağlı TTP gelişen hastaların prognozları, klasik TTP'den farklı olarak daha kötüdür. Bu nedenle, bu grup hastalar kemoterapi ile tedavi edilmeli ve plazma değişimi gibi yöntemler destekleyici tedavi olarak kullanılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Malignite; trombotik trombositopenik purpura; plazma değişimi.

#### Abstract

Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) is a late but fatal complication in advanced cancers. In this paper, we report two cases presenting with a thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with malignancy refractory to daily plasma exchange. The prognosis of the patients with TTP associated with malignancy are not as favorable as in the patients with classical TTP. Thus, this group of patients should be treated with chemotherapy combined with supportive treatment such as plasma exchange.

**Key Words:** Malignancy; thrombotic thrombocytopenic purpura; plasma exchange.

#### Giriş

Kanser hastalarında tromboembolik olay insidansı normal popülasyona göre daha yüksektir. En sık rastlanılan tromboembolik olaylar derin ven trombozu ve pulmoner embolidir. Migratuar yüzeysel tromboflebit, Budd-Chiari sendromu, portal ven trombozu, digital ve serebral küçük damarlarda arteriyel trombozlar, nonbakteriyel trombotik endokardit, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi trombotik olaylar ise daha nadir görülmektedir. Genelde tromboembolik olay malignite ile eş zamanlı veya malignite tanısını takiben görülmekle birlikte bazen paraneoplastik sendrom şeklinde malignitenin ilk bulgusu olarak da ortaya çıkabilir (1).

TTP ve HÜS, böbrek ve santral sinir sisteminin küçük damarlarında trombozun eşlik ettiği mikroanjiyopatik hemoliz tablosu oluştururlar. TTP'nin klasik bulguları mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, üremi, nörolojik bulgular ve ateştir. İlk kez 1924'de Moschcowitz tarafından tanımlanan ve nadir görülen bu klinik durumda, önceleri mortalite oranı yüksek iken son yıllarda tedavide plazma exchange (plazma değişimi) yönteminin kullanılmaya başlanması ile mortalite oranlarında belirgin gerileme kaydedilmiştir. Olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte gebelik, çeşitli ilaçlar (siklosporin A, tiklopidin, simvastatin, rapamycin, FK 506 ve çeşitli kemoterapi ajanları), infeksiyonlar (E.coli vero toksin, HIV, EBV) ve

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi,  
Hematoloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>2</sup>,  
Onkoloji Bilim Dalı<sup>3</sup>, Nefroloji Bilim Dalı<sup>4</sup>, 38039, Kayseri, Turkey.

Geliş tarihi: 16 Aralık 2004

maligniteler etyolojide rol oynayabilir (2, 3). Literatürde, TTP ve malignite arasındaki ilişki özellikle gastrointestinal sistem (GİS), meme, akciğer, prostat kanserlerinde iyi tanımlanmış ve mikroanjiopatik hemolitik anemilerin ileri evre ve terminal dönemdeki kanser hastalarında daha fazla olduğu bildirilmiştir (4, 5).

Bu yazıda; mide ve meme kanserine bağlı TTP gelişen ve tedavi amaçlı plazma exchange uygulanan iki olgu sunulmuştur.

### **Olgu 1**

Kırkdört yaşında kadın hasta nefes darlığı, ateş, bulantı-kusma, halsizlik, kilo kaybı yakınmaları nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniği'ne başvurdu. Bu yakınmaları yaklaşık üç aydır devam eden hastanın sistemik muayenesinde genel durumu orta, şuuru açık, koopere ve oryante idi. Fizik incelemede ateşi 38.2 °C, kan basıncı 130/60 mmHg, nabız 100/dk, solunum sayısı 22/dk iken, cilt ve konjonktivalar soluk, sklera subikterik, dil paslıydı. Baş-boyun incelemesinde, bilateral aksiler 1x1.5 cm ve sol submandibüler 1x2 cm çaplı lenfadenopati saptandı. Solunum sistemi muayenesinde, her iki akciğer bazallerinde kreptan raller vardı. Sağ meme üst dış kadranda sert, fikse, düzensiz konturlu, aksillaya doğru uzanım gösteren 1.5x1.5 cm boyutlarında kitle mevcuttu. Sol meme üst dış kadranda en büyüğü 2x3 cm çapında birkaç adet kitle palpe edildi. Traube alanı kapalıydı.

Tam kan sayımı incelemesinde beyazküre (BK) 7500/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (Hb) 5.4 gr/dL, trombosit (PLT): 40.000/mm<sup>3</sup> bulunurken, periferik yaymada fragmante eritrositler ve sola kayma gözlemlendi (Resim 1). Kan biyokimyasında hipokalsemi ve indirek hiperbilirubinemi ile birlikte böbrek fonksiyon testleri, karaciğer transaminazları (AST-ALT) ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksek saptandı. Hemolize yönelik ek tetkiklerinde direkt Coombs negatif, retikülosit sayısı yüksek ve serum haptoglobin düzeyi düşük bulundu. Bu bulgular eşliğinde hasta mikroanjiopatik hemolitik anemi ön tanısıyla hematoloji kliniğine yatırıldı.

Akciğer grafisinde yaygın nodüler görünüm, batın ultrasonografisi (USG)'nde karaciğer içinde çok sayıda izo-hipoekoik nodüller, meme USG'de ise sağ memenin 1/2 dış kadrantını preaksiller alandan başlayıp tamamen dolduran düzensiz konturlu hipoekoik kitle lezyonu ve bilateral üst orta kadranda sağda yaklaşık 1,5 cm çaplı, solda üst dışta areoladan 4-5 cm uzaklıkta 1 cm çaplı çok sayıda hipoekoik görünüm saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda küme yapmış, karsinom metastazına uyar tarzda hücreler gözlenen hastanın, sağ meme üzerindeki kitleden alınan biyopsi sonucu invazif duktal karsinom olarak rapor edildi. Mevcut bulgularla evre IV meme karsinomuna bağlı TTP düşünülen hastaya plazma exchange uygulandı. Genel durumu ve performansının kötü olması nedeniyle kemoterapi uygulanamadı. Beş seans plazma exchange yapılmasına rağmen klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmayan hasta kaybedildi.

### **Olgu 2**

Yaklaşık bir aydır mide ağrısı yakınması olan 43 yaşında erkek hasta üst GİS kanaması nedeniyle gastroenteroloji servisine yatırılmış. Yapılan üst endoskopide küçük kurvaturda dev ülserovejetan kitle saptanması ve alınan endoskopik biyopsi sonucunun taşlı yüzük hücreli karsinom gelmesi üzerine onkoloji servisine devir alındı.

Onkoloji servisine kabulü sırasında genel durumu orta, şuuru açık, koopere-oryante idi. Vital bulgularında ateşi 36.8 °C, kan basıncı 120/60 mmHg, nabız 76/dk, solunum 24/dk idi. Cilt ve konjonktivalar soluk, skleralar ikterik, ağız hijyeni bozuk ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Tam kan sayımı incelemesinde BK: 27.800/mm<sup>3</sup>, Hb 5.4 gr/dL, PLT 114.000/mm<sup>3</sup> iken, periferik yaymada belirgin derecede artmış şistositler görüldü. Kan biyokimyasında; prerenal azotemi, total bilirubin: 2.6 mg/dL, direkt bilirubin 0.7 mg/dL, AST 135 U/L, ALT 34 U/L, LDH 3567 U/L saptandı. Direkt Coombs negatif, düzeltilmiş retikülosit oranı %4,3 ve haptoglobin 20 mg/dL idi. Akciğer grafisinde hilus dolgun ve her iki akciğer bazallerinde metastaz ile uyumlu olabilecek homojen dansite artışı vardı.

İzleminde ateşi yükselen, trombositopeni gelişen ve indirekt hiperbilirubinemisi belirginleşen hastada TTP düşünülerek günde 2 kez plazma exchange uygulanmaya başlandı. Genel durumu ve performansının kötü olması nedeniyle herhangi bir kemoterapi rejimi başlanamadı. Klinik ve laboratuvar bulguları progresif olarak bozulan hasta tedavinin beşinci gününde kaybedildi.

### **Tartışma**

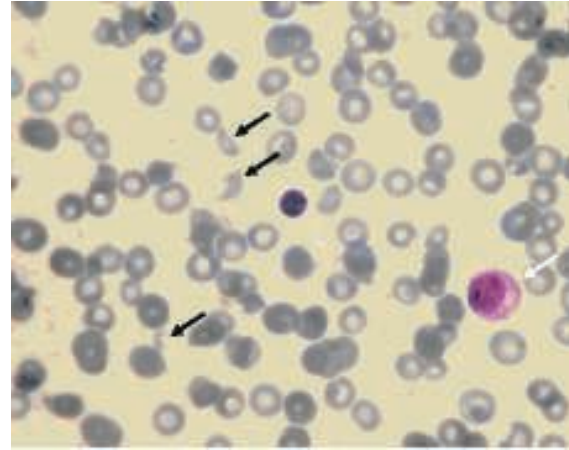
Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA); sistemik trombosit agregasyonu, organ iskemisi, belirgin trombositopeni (kemik iliğinde megakaryosit artışı ile birlikte) ve periferik kanda fragmante eritrositler ile karakterize, mikrovasküler dolaşımın bozulduğu bir trombotik mikroanjiyopati tablosudur. Malignitenin tetiklediği MAHA, özellikle gastrik kanser gibi müsin üreten adenokarsinomlar başta olmak üzere farklı kanserlerin seyri esnasında ortaya çıkabilen ve hastalık mortalitesini önemli ölçüde etkileyen bir klinik durumdur. Tümöre bağlı mekanik hemolizin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, plazmaya anormal Von Willebrand faktörü (VWF) salınımının oluşturduğu mikrotrombüs ve fibrin birikimi, malign hücrelerin ve sitokin sekresyonunun oluşturduğu endotelial hücre hasarı şiddetli hemolitik süreç için suçlanan en önemli mekanizmalardır. Anormal VWF'yi parçalara ayıran proteazın ADAMTS ailesinin yeni bir ferdi olduğu gösterilmiş ve ADAMTS13 olarak adlandırılmıştır (6, 7).

Kansere bağlı TTP genellikle metastatik kanserlerde hastalığın geç ve ölümcül bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, remisyonundaki hastalarda kemoterapiye bağlı da ortaya çıkabileceği için standart bir tedavisi bulunmamaktadır. TTP tedavisinde kullanılan kortikosteroid, vinkristin gibi immunsupresif ajanlar, standart veya düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin belirgin bir yararı gösterilememiştir (8, 9). Bugün için bilinen en etkili tedavi yöntemi plazma değişimidir (10). Ancak, malignite gibi altta yatan bir

hastalığa bağlı gelişen TTP de plazmaferezin etkinliğinin az, hastalık mortalitesinin ise yüksek olduğu ve bu gibi hastaların primer nedene yönelik tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir (11). Olgularımızın her ikisinde de, TTP malignitenin ilk ve belirgin bulgusu olarak ortaya çıkmış ve plazma değişimine yanıt vermemiştir. Bu durum literatürle uyumlu olarak maligniteye sekonder gelişen TTP'de plazma exchange etkinliğinin iyi olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak; maligniteye bağlı MAHA'ler, daha çok ileri evre metastatik hastalıkta görülen, nadir fakat ölümcül seyreden bir klinik tablo oluştururlar. Bu hastalarda, tedavinin ana amacı altta yatan nedenin ortadan kaldırılması olmalıdır. Bu nedenle, malignitenin ilk bulgusu olarak TTP görülen hastalarda, tanı konur konmaz kemoterapiye başlanmalı, plazma exchange ise primer tedaviyle birlikte destekleyici tedavi olarak kullanılmalıdır.

**Resim 1:** Birinci olgunun periferik yayması. Fragmante eritrositler (sistosit) siyah oklarla, sola kaymanın belirtisi olan genç myeloid hücre (metamyelosit) beyaz okla işaretlenmiş olarak görülüyor.



## KAYNAKLAR

1. Loreto MF, DE Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer: Implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000; 6: 301-312.
2. Mc Carthy LJ, Dlott JS, Orazi A, Waxman D, Miraglia CC, Danielson CF. Thrombotic thrombocytopenic purpura: yesterday, today, tomorrow. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 80-86.
3. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol* 1996; 51: 1-6.
4. Lee JL, Lee JH, Kim MK, et al. A case of bone marrow necrosis with thrombotic thrombocytopenic purpura as a manifestation of occult colon cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 476-480.
5. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 217-221.
6. Furlan M, Robles R, Galbususera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B. Von-Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-1594.
7. Levy GG, Nichols WC, Lian E.C, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413, 488-494.
8. Shamseddine A, Saliba T, Aoun E, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 24 years of experience at the American University of Beirut Medical Center. *J Clin Apheresis* 2004; 19: 119-124.
9. Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 219-241.
10. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanehette VS, Kelton JG, Nair RC. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med* 1991; 325: 393-397.
11. Narita M, Nakao K, Ogino N, et al. Case of microangiopathic hemolytic anemia associated with breast cancer: Improvement with chemoendocrine therapy. *Breast Cancer* 1997; 4: 39-42.