

Kanser ve Trombotik Trombositopenik Purpura: İki Olgu Sunumu

Cancer and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Presentation of Two Cases

Dr. Abdullah ALTINTAŞ,^a
Dr. Timuçin ÇİL,^b
Dr. A. Engin ATAY,^c
Dr. M. Ali KAPLAN,^c
Dr. Abdurrahman İŞIKDOĞAN,^b
Dr. Orhan AYYILDIZ^a

^aHematoloji BD,

^bOnkoloji BD, ^cİç Hastalıkları ABD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DİYARBAKIR

Geliş Tarihi/Received: 17.04.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 13.06.2006

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Abdullah ALTINTAŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları-Hematoloji BD,
DİYARBAKIR
draaltintas@dicle.edu.tr

ÖZET Trombotik trombositopenik purpura (TTP) nadir rastlanan, fatal seyirli klasik olarak mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik bozukluklar, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ateş ile karakterize bir hastalıktır. Sağlıklı kişilerde idiyopatik olarak meydana gelebileceği gibi, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, kanser ve enfeksiyonlara ikincil olarak meydana gelebilir. Kanserli hastalarda TTP'de karşılaşılan klinik bulgular yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve sepsise bağlı olarak daha fazla görülmektedir. Ancak bu klinik bulgulara eşlik eden lökoeritroblastik kan tablosu olsun veya olmasın, mikroanjiyopatik hemolitik anemi bulguları ile birlikte trombositopeni varsa TTP ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Burada kliniğimizde tanı konup takip edilen, yaygın metastatik meme kanserine sekonder TTP gelişen 2 olgu takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Trombotik trombositopenik purpura, trombositopeni, hemolitik anemi

ABSTRACT Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and fatal disease characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurologic disorder, renal function deterioration and fever. TTP may be idiopathic or secondary to autoimmune diseases, drugs, cancer and infections. Clinical findings of TTP are also present in cancer patients with disseminated intravascular coagulation and sepsis. TTP must be considered in the differential diagnosis in the case of concurrent microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with or without leukoerythroblastic blood smear in cancer patients. Here we presented two patients who were followed up in our clinic with TTP secondary to metastatic breast cancer.

Key Words: Purpura, thrombotic thrombocytopenic; thrombocytopenia; anemia, hemolytic

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:91-94

TTP nadir rastlanan, fatal seyirli bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 11.29 olarak bildirilmiştir.¹ Klasik olarak mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik bozukluklar, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ateş ile karakterizedir.² TTP'li olgularda klasik 5'li bulgu her zaman gözlenmez. Hastaların yaklaşık %70'inde anemi, trombositopeni ve nörolojik bulgular gözlenirken, klasik 5'li bulguya %40 oranında rastlanmaktadır.³ Tedavi edilmediği takdirde mortalitesi %90'dan fazladır. Plazma değişimi ile bu oran %20'lere inmiştir. Klinik olarak hızlı ve fatal seyirli olduğundan alternatif tanılarla açıklanamayan mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin varlığında plazmafereze acilen başlanması öne-

rilmektedir.⁴ TTP sağlıklı kişilerde idiyopatik olarak meydana gelebileceği gibi, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, kanser ve enfeksiyonlara ikincil olarak ortaya çıkabilir.²⁻⁴ Çoğu olgu günlük plazma değişimleri ile ortalama 2 haftada başarıyla tedavi edilmesine karşın bazı hastalarda nökslerle karşılaşmaktadır.⁴

Böbrek yetmezliği, ateş, konfüzyon, trombositopeni gibi TTP'nin seyrinde gözlelediğimiz bulgularla kanserli hastaların takibi ve tedavisi esnasında özellikle yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) sendromu ve sepsise bağlı olarak sıklıkla karşılaşmaktayız. Bununla birlikte benzer klinik bulgularla karşılaşıldığında TTP gibi nadir nedenler de hatırlanmalıdır. Bu amaçla burada kliniğimizde takip ve tedavi ettiğimiz, meme kanseri seyrinde TTP gelişen 2 olgu takdim edilecektir.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Otuz iki yaşında kadın hasta, yaygın vücut ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sol meme üst dış kadranda 3 x 2 santimetre çapında, fikse, ağrısız ve sert kitlesi mevcuttu. Hemogramda pansitopeni saptanan hastanın retikülosit değeri %1'di. Periferik yaymada normoblastlar izlendi. Kemik iliği biyopsisi yapılan olguda karsinom metastazı saptandı. Takiben sol memedeki lezyondan biyopsi yapıldı ve invaziv duktal karsinoma tanısı kondu. Hasta Evre 4 kabul edilip sistemik kemoterapi CEF protokolü (Epirubisin, siklofosamid, 5-Fu) başlandı. Tedavinin 20 gününde bilinç bulanıklığı, vücudunda sararma ve 39°C ateş ile tekrar polikliniğimize başvuran olgunun laboratuvar tetkiklerinde; LDH 950 U/L, total bilirubin 3.7 mg/dL, indirekt bilirubin 2.6 mg/dL, üre 76 mg/dL, kreatinin 1.1 mg/dL bulundu. PTZ/INR, PTT ve fibrinojen değerlerinin normal olduğu gözlemlendi. Direkt ve indirekt Coombs testleri negatifti. Periferik yaymada normoblast mevcuttu ve %10 oranında parçalanmış eritrositler gözlemlendi. Ateş, konfüzyon, trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik anemi bulgularıyla TTP tanısı konan hastaya acilen taze donmuş plazma infüzyonu ve plazmaferez başlandı. Olgu plazmaferezin 3. günü eksitus oldu.

OLGU 2

Elli üç yaşında kadın hasta 6 yıl önce over kanseri tanısı konup cerrahiye takiben adjuvan 6 kür paklitaksel ve sisplatin kürü almış. Ocak 2002 tarihinde sol meme üst dış kadranda sert kitle olduğunu farkedilen hastaya biyopsi ve ardından modifiye radikal mastektomi yapıp invaziv duktal karsinom tanısı konmuş. Adjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastaya idame tedavisi olarak tamoksifen 2 x 10 mg başlanarak takibe alınmış. Poliklinik kontrollerine devam etmeyen hasta tamoksifen tedavisini de kullanmamış. Yaklaşık 3 aydır yaygın vücut ağrısı başlayan olgunun bize tekrar başvurmadan 1 hafta önce genel durumu kötüleşmiş. Hasta 38.7°C ateş, genel durum bozukluğu ve konfüzyonla yatırıldı. Laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni mevcuttu, trombosit sayısı 22000/mL bulundu. Periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu ve yaygın fragmente eritrositler gözlemlendi. LDH 1850 U/L, total bilirubin 3.1 mg/dL, indirekt bilirubin 2 mg/dL, direkt ve indirekt Coombs testleri negatifti. Düzeltilmiş retikülosit oranı %0.5 bulundu. Kemik iliği biyopsisinde karsinom metastazı saptandı. Konfüzyon, ateş, periferik yaymada mikroanjyopatik değişiklikler ve trombositopeni bulgularıyla metastatik karsinomaya bağlı TTP tanısı konan olguya taze donmuş plazma infüzyonu başlandı. Olgu plazmafereze başlanmadan eksitus oldu.

TARTIŞMA

TTP'de en sık gözlenen histopatolojik bulgu özellikle beyin ve böbreklerde olmak üzere birçok organda iskemiye yol açan, trombosit ve von Willebrand faktörden (VWF) zengin mikrovasküler trombozlardır.⁵ TTP edinsel veya kazanılmış olarak ortaya çıkabilir. Patogenezde hem endotel hasarı hem de trombosit kümeleşmesi suçlanmaktadır. TTP olgularının plazmasının mikrovasküler endotel hücrelerinde apoptozise sebep olduğu gösterilmiştir.^{4,6} Endotel hasarını takiben plazmada normalde bulunmayan "ultra-large VWF" polimerleri yüksek miktarda plazmaya salınır. Trombositlerde aşırı kümeleşmeye neden olan ULVWF normalde ADAMTS 13 olarak adlandırılan proteaz tarafından parçalanmaktadır. Familial TTP'li olgu-

larda mutasyonlara bağlı olarak, edinsel olgularda ise çoğu zaman IgG tabiatında proteaz inhibitörü otoantikörlerin etkileşmesiyle enzim aktivitesinin %5'in altına düştüğü bildirilmektedir.⁷ Proteaz eksikliği TTP için spesifik değildir. Yapılan çalışmalarda YDP sendromunda, lösemi de, sistemik lupus eritematoz da (SLE) ve sağlıklı kontrollerde ADAMTS 13 eksikliği bildirilmiştir. Bununla birlikte %5'ten daha az enzim aktivitesi TTP için spesifik bulunmuştur.⁸

Kanserle ilişkili TTP'nin patogenezi idiyopatik olgulardan farklıdır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Kanserli olgularda nörolojik bozukluklar ve böbrek yetmezliği idiyopatik olarak TTP meydana gelen hastalara oranla daha az görülür.² Plazmafereze cevabı ADAMTS 13 aktivitesinin düşük bulunduğu idiyopatik olgulara göre çok kötüdür. Kanserli hastalarda TTP, kullanılan kemoterapötiklere sekonder olarak veya alta yatan kanserin komplikasyonu olarak meydana gelmektedir.⁹ Kemoterapi ile ilişkili trombotik mikroanjyopati kullanılan ajanlara bağlı endotel hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Kemoterapötikler arasında mitomisin C TTP ile en fazla ilişkilendirilmiş ajandır. Düşük dozlarda mitomisin C tedavisi TTP'ye neden olabilir. Total dozu 60 miligramı geçen olgularda ise yaklaşık %10 oranında TTP ortaya çıkmaktadır.^{2,4} Ayrıca sisplatin, deoksikoformisin, daunorubisin ve sitozin arabinozid kombinasyonu, sisplatin içeren kombinasyon rejimleri, pentostatin, gemitabin kullanımı sonrası TTP geliştiği bildirilmektedir.^{4,10} YDP ve SLE'de olduğu gibi metastatik karsinomali olgularda da mikroanjyopatik hemolitik anemi gözlenmeden ADAMTS 13 aktivitesi düşebilir. Buna karşın kemik iliği transplantasyonu ve kanserle ilişkili TTP olgularında proteaz aktivitesi genellikle normal veya normale yakın bulunmuştur.^{11,12} Ayrıca bu olgular plazmafereze iyi cevap vermemekte, fakat kemoterapiden faydalanabilmektedirler.^{10,13} Kanser hastalarında TTP özellikle kemik iliğine metastaz yapmış ileri evre olgularda daha sık ortaya çıkmaktadır.¹⁰ Bizim TTP gelişen meme kanserli 2 olgumuzda da kemik iliği metastazı mevcuttu. Olguların periferik yaymalarında kemik ili-

ği metastazını düşündüren lökoeritroblastik kan tablosu olarak adlandırılan eritroid ve miyeloid öncü hücreler gözlemlendi. TTP ilk olguda kemoterapiyi takiben 20 gün sonra ortaya çıktı. Literatürde meme kanserinde siklofosfamid ve doksorubisin kombinasyonu kullanımıyla ilişkili TTP olgusu bildirilmiştir.¹⁰ Bizim olgumuzda da epirubisin ve siklofosfamid kullanımından 20 gün sonra TTP tanısı kondu. İkinci olgu ise yakın zamanda kemoterapi almamış, tamoksifen tedavisine devam etmemiştir.

Kanserle ilişkili TTP patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen bu konuda çeşitli spekülasyonlar yapılmaktadır. Bunlar arasında; otoantikörlere bağlı ADAMTS 13 aktivitesinin inhibisyonu, immün komplekslere bağlı trombosit agregasyonunda artış, tümöral hücrelere bağlı mikroembolizasyon sonucu ortaya çıkan endotel hasarı, adenokarsinomalardan salınan müsinin endotel hücrelerine toksik etkisi, tümör anjiyogenezinde yetersiz endotelizasyona bağlı trombosit aktivitesinde artış sayılabilir.^{2,5,10,14,15} Bunlara ilaveten metastatik karsinomali olgularda proteaz aktivitesindeki hafif düşmeye, endotel hasarına bağlı çok yüksek miktarda VWF salınımının eklenmesi proteaz aktivitesinde rölatif bir yetmezliğe neden olabilir.¹⁶

Sonuç olarak, meme kanserine ikincil TTP gelişen 2 olguya bağlı yaptığımız literatür taramasına göre; kanserli olgularda TTP nadirde olsa görülmektedir. ADAMTS 13 aktivitesini ölçmenin malign hastalarda tanıya katkısı yoktur. Kanserli hastalarda TTP ile ilişkili klinik bulgular, YDP sendromu ve sepsise bağlı olarak da ortaya çıkmaktadır. Ancak bu klinik bulgulara eşlik eden lökoeritroblastik kan tablosu olsun veya olmasın mikroanjyopatik hemolitik anemi bulguları ile birlikte trombositopeni varsa TTP ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Kanserli olgular plazmafereze iyi cevap vermezler buna karşın kemoterapinin ise faydalı olabileceği belirtilmektedir. Özellikle plazmafereze iyi yanıt vermeyen olguların alta yatan kansere ikincil olabileceği hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005;3:1432-6.
2. McCrae KR, Sadler JE, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2287-304.
3. Levine SP. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other form of nonimmunologic platelet destruction. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2004. p. 1555-64.
4. George JN, Vesely SK. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2001;68:857-8, 860, 863-4 passim.
5. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
6. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, Hajjar KA, Soderland C, Laurence J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997;89:1224-34.
7. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: Von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432-5.
8. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic disorders: A severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710-3.
9. Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2005;3:1663-75.
10. Chang JC, Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. *Oncologist* 2003;8:375-80.
11. George JN, Sadler JE, Lämmle B. Platelets: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002;;315-34.
12. Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res* 1999;59:2244-50.
13. Lee JL, Lee JH, Kim MK, Cho HS, Bae YK, Cho KH, et al. A case of bone marrow necrosis with thrombotic thrombocytopenic purpura as a manifestation of occult colon cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:476-80.
14. Pirrotta MT, Bucalossi A, Forconi F, Bocchia M, Mazzotta S, Sammassimo S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to an occult adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:299-300.
15. Robson MG, Abbs IC. Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemicolectomy for colonic carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:198-9.
16. Fontana S, Gerritsen HE, Kremer Hovinga J, Furlan M, Lämmle B. Microangiopathic haemolytic anaemia in metastasizing malignant tumours is not associated with a severe deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001;113:100-2.