

Kanserli Hastalarda Tromboembolik Hastalıklar (Trousseau Sendromlu İki Olgu Nedeniyle)

Deniz Köksal*, Demet Karnak**, Oya Kayacan**, Sumru Beder**

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Ankara

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Trousseau sendromu ilk olarak 1865 yılında Armand Trousseau tarafından bir grup gastrik karsinomlu olguda tanımlanmıştır. Sıklıkla akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, meme, over ve genitouriner sistem kanserleriyle birlikte görülmektedir. Bu makalede yaklaşık on yıllık bir süreçte, servisimizde izlediğimiz iki Trousseau sendromlu olgu nedeniyle, kanserli hastalardaki tromboembolik hastalıkların, literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Akciğer Arşivi: 2002; 3: 125-128.

Anahtar Kelimeler: Kanser, tromboembolik hastalık, Trousseau sendromu

SUMMARY

Thromboembolic Diseases in Cancer Patients (Two Cases With Trousseau Syndrome)

Trousseau syndrome was first described by Armand Trousseau in 1865, in a group of patients with gastric carcinoma. It is commonly associated with lung, pancreas, gastrointestinal tract, breast, ovary and genitourinary system carcinomas. In this paper, we aimed to discuss thromboembolic diseases in cancer patients because of two cases with Trousseau syndrome, who were followed during a ten year period in our clinic, in the view of the literature.

Archives of Pulmonary: 2002; 3: 125-128.

Key Words: Cancer, thromboembolic disease, Trousseau syndrome

Giriş ve Amaç

İlk olarak 1865 yılında Armand Trousseau'nun mide kanserli bir grup hastada venöz tromboz insidansının arttığını göstermesiyle, kanser ve tromboembolik hastalıkların (TEH) birlikteliği ortaya konulmuştur (1). İlk olarak gezici venöz tromboz tanımlanmakla birlikte, malignite sürecinde görülen arteriyel ve venöz sistemin tromboembolik olayları da Trousseau Sendromu adı altında toplanmaktadır.

TEH'lar sıklıkla, pankreas ve gastrointestinal sistemin müsin üreten adenokarsinomları, akciğer ve over kanserine eşlik ederler. Trousseau sendromu ve pankreas kanseri birlikteliği sık olmasına karşın, daha fazla görülen akciğer kanserinde tromboemboli gelişen olgu sayısı daha yüksektir (1).

Klinik olarak, kanserli hastaların yaklaşık %15'lik bir bölümünde, hastalığın ilerleme süreci bo-

yunca TEH'lar ortaya çıkabilmektedir (2,3). Post-mortem çalışmalarda ise bu oran çok daha (%30-50) yüksek bulunmaktadır (4).

Bu makalede yaklaşık on yıllık bir süreçte, servisimizde izlediğimiz iki Trousseau sendromlu olgu nedeniyle, kanserli hastalardaki tromboembolik hastalıkları literatür ışığında tartışmayı amaçladık.

Olgu 1

Elli bir yaşında erkek olgu, kanlı balgam tükürme, nefes darlığı, sağ yan ve sağ bacak ağrısı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Fizik incelemede, sağ supraklaviküler bölgede 1,5 x 1,5 cm boyutlarında lenfadenopati (LAP), sağ hemitoraks bazalinde solunum seslerinde hafifleme ve ince raleler saptandı. Sağ bacak sola kıyasla 2cm daha genişti ve ısı artışı vardı. Rutin laboratuvar incelemeleri normal sınırlarda olan olgunun akciğer grafisinde, üst mediyasten geniş, sağ diyafragma çekintiliydi ve sağ parakardiyak alanda bant şeklinde gölge koyuluğu vardı (Resim 1). Yapılan alt

Yazışma Adresi: Dr. Deniz Köksal
Feneryolu Sok. No: 5/21 06010 Etilik/Ankara
E-mail: dckoksal@hotmail.com.

ekstremitte venöz dopler ultrasonografisinde femoral vende trombus saptanan olgu, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) tanılarıyla heparinize edildi ve sonrasında oral antikoagulan tedaviye geçildi. Etkin antikoagulan tedavinin 20. gününde takipne ve taşikardi gelişen olgunun akciğer grafisinde, sağ kostofrenik sinüs kapanmıştı ve sağ alt zonda bant şeklinde gölge koyuluğu vardı. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde her iki akciğerde çok sayıda subsegmental perfüzyon defekti saptandı. Etkin antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan embolileri olan hastada zeminde bir malignite olabileceği düşünülerek sağ supraklaviküler LAP'dan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu adenokarsinom metastazı tanısı konuldu. Çekilen göğüs ve karın bilgisayarlı tomografilerinde, mediastinal LAP, abdominal aortada trombus, pelvik ve paraaortik LAP'ler saptandı. Malignite açısından primeri saptanamayan olgu onkoloji bölümüne başvurması planlanarak taburcu edildi.

Olgu 2

Elli dört yaşında erkek olgu nefes darlığı, yüz, boyun, kol ve bacaklarda şişlik yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Fizik incelemede vena cava superior sendromu (VCSS) bulguları, kollarda şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve çomak parmak vardı. Solu-



Resim 1: Olgu 1'in akciğer grafisinde sağ parakardiyal alanda bant şeklinde gölge koyuluğu.

num sesleri hafif, ekspiryum uzun, bazallerde ince raller duyuluyordu. Rutin laboratuvar incelemeleri normal olan olgunun akciğer grafisinde trakea sağa yer değiştirmiş, sağ apekte düzensiz kenarlı 3 cm çapında homojen gölge koyuluğu, sağ kostofrenik sinüste kapalılık ve sağ alt zonda tüllü görünüm izlendi. Toraksın bilgisayarlı tomografisinde (BT), sağ apekte 3x2,5 cm solid lezyon, sağ ana bronşu daraltan yumuşak doku ve çok sayıda mediastinal LAP ile birlikte sağda internal juguler, subklavyan, brakioyosefalik vende ve VCS'da lümeni dolduran hipodens trombus saptandı (Resim 2). Karın BT'de, sağ sürrenal lojunda 4x1 cm, solda 1,5 cm hipoekoik solid lezyonlar ve karın içinde yaygın LAP'ler görüldü. Fiberoptik bronkoskopiyle (FOB) alınan bronş mukoza biyopsisi ve bronş lavajı incelemeleri sonucunda akciğer adenokarsinomu tanısı kondu. Femoral arter digital anjiyografisinde (DSA), yüzeysel femoral arterin femurun 1/3 distalinde tıkalı olduğu görüldü. Bu seviyeden sonra bacak bölgesinde femoral ve anterior tibial arterin dolmadığı gözlemlendi. FOB sonrası heparinize edilen hastanın tedavisine oral antikoagulanla devam edildi. Altı kür sisplatin, vinerabin kemoterapisi sonrasında uygulanan radyoterapiye iyi yanıt veren olgunun bulguları 1,5 yıl süresince stabil seyretti.

Tartışma

İlk olarak 1865 yılında Armand Trousseau, kanser ve TEH arasında ilişki olduğunu göstermiştir (1). Ar-



Resim 2: Olgu 2'nin toraks bilgisayarlı tomografisinde VCS'da lümeni dolduran hipodens trombus.

mand Trousseau'nun mide kanserli bir grup hastada migratuar venöz trombozu tanımlamasından sonra, yapılan çeşitli klinik ve postmortem çalışmalarda malignite seyrinde görülen arteriyel ve venöz sistemin TEH'ları da Trousseau sendromu adı altında toplanmıştır (1,5). Arteriyel ve venöz trombozlar, gezici tromboflebit, pulmoner emboli, nonbakteriyel trombotik endokardit, akut veya kronik dissemine intravasküler koagülasyon (5) ve yeni tanımlanan varyantlar olan periferik vasküler hastalık (6) ve iskemik kalp hastalığı (7) da Trousseau sendromu başlığı altındadır (Tablo 1).

Trousseau sendromu, sıklıkla akciğer (%25,6), pankreas (%17,4), mide (%16,8), kolon (%15,2), prostat (%6,5), over/uterus (%6,3), mesane (%2,8), meme (%2) ve böbrek (%0,4) kanserleriyle birlikte görülmektedir (1) (Tablo 2). Histolojik olarak müsin salgılayan adenokarsinomda daha siktir (1,5). Bizim olgularımız da bu tanımlamaya uygun olarak, primeri bilinmeyen adenokarsinom ve akciğer adenokarsinomu tanıları almıştır.

Yapılan klinik çalışmalarda kanserli olgularda görülen TEH'ların insidansı %1 ile %15 arasında değişmektedir (1-5). Postmortem çalışmalarda ise bu oran (%30-50) çok daha yüksektir (4). Hastaneye yatırılarak tedavi edilen olgularda en sık ikinci ölüm nedenidir (8). Literatürde belirtilen yüksek insidansa rağmen, bizim on yıllık bir süreçte yalnızca 2 olgu saptayabilmemiz, bu sendromun fazla akla getirilmediğini veya tanı koymada bir problem olduğunu düşündürmektedir. Ülkemiz şartlarında postmortem çalışma yapma kısıtlılığı nedeniyle gerçek insidansın saptanması da mümkün olmamaktadır. Akla bir de soru gelmektedir: "Acaba TEH tanısını daha yük-

sek sıklıkla koyabilir ve tedavi edersek, PTE'ye bağlı ölümleri önleyerek, kanserli olgularımızın yaşam süresini uzatabilir miyiz?"

Trousseau sendromu, sıklıkla kanserin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Henüz hiçbir tümör belirtisi olmayan bir olgu tromboz nedeniyle araştırıldığında kanser tanısı alabilmektedir (9,10). Önceye ait kanser öyküsü olmayan, DVT veya PTE olan olguların, yaklaşık %5'i bir yıl içinde kanser tanısı almaktadır (11). Bu durum her hastanın malignite açısından taranmasını gerektirmemekle birlikte, 40 yaşın üzerinde tekrarlayan veya tedaviye dirençli trombozları olan olguların olası malignite açısından incelenmesi gerektiği belirtilmektedir (12). İlk olgumuz tedaviye dirençli olması nedeniyle ileri tetkik planlanması sonucu kanser tanısı almıştır.

Kansere bağlı hiperkoagülabilité, virchow triadında tanımlandığı gibi, koagülasyonun aktivasyonu, endotel hasarı ve kan akımı değişiklikleri sonucu gelişir (5). Kanser hücrelerinden salınan prokoagulan maddelerin ve bazı sitokinlerin koagülasyonu aktive etmesi ve tümör hücrelerinin endotele zarar vermesiyle tromboz gelişir. Kan damarlarının tümör nedeniyle tıkanması ve neovaskülarizasyon yine kan akımı değişikliklerine ve tromboza yol açmaktadır (5).

Tümör varlığı devam ettikçe tromboz eğilimi süreceği için, alta yatan malignitenin tedavisi, esas tedavinin temelini oluşturur (13). TEH tedavisine intravenöz heparin ile başlanması takiben oral antikoagülana geçilmesi önerilmektedir (11). Ancak Trousseau sendromunun önemli bir özelliği de, INR ile tanımlanan etkin (INR:2-4,5) antikoagülasyona rağmen tromboembolik olayların tekrarlamasıdır (14).

Tablo 1: Trousseau sendromu adı altında toplanan tromboembolik hastalıklar.

Arteriyel ve venöz trombozlar
Gezici tromboflebit
Pulmoner emboli
Nonbakteriyel trombotik endokardit
Akut veya kronik dissemine intravasküler koagülasyon
Periferik vasküler hastalık
İskemik kalp hastalığı

Tablo 2: Trousseau sendromunun görüldüğü kanserler:

Akciğer	%25,6
Pankreas	%17,4
Mide	%16,8
Kolon	%15,2
Prostat	%6,5
Over/uterus	%6,3

1977 yılında Sack ve ark.larının araştırmasında, varfarinle tedavi edilen olguların %19'unda tedaviye yanıt alınırken, heparinle tedavi edilen olguların %65'inde tedaviye yanıt alındığını ve bunların %33'ünü varfarin tedavisine yanıt vermeyen olguların oluşturduğunun görülmesiyle, oral antikoagulan tedavi çekiciliğini kaybetmiştir (13). Bell ve ark. da, kanserle ilişkili TEH'ların heparinle tedavi edilmemesinin çok yüksek mortaliteye neden olduğunu bildirmişlerdir (15). Kanser olgularındaki beslenme yetersizliği sonucu K vitamini eksikliği, varfarin toksitesine neden olmakta ve kanama eğilimi artmaktadır. Özet olarak; düşük etkinlik, kanama riskinin yüksekliği ve INR takibi amaçlı sık venöz ponksiyon gerektirmesi nedeniyle, varfarinin, kanserle ilişkili trombozun profilaksi ve tedavisinde uzun süreli kullanımının mümkün olmadığı belirtilmektedir (5).

Heparin tedavisinin kesilmesinden sonra sık rekürrenslerin görülmesi, uzun süreli heparin tedavisini gerekli kılmış ve konvansiyonel heparine göre kullanımı daha kolay, etkili, güvenilir ve yan etkisi az olan düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanılması gündeme gelmiştir (5,16). Ancak bu konuda daha fazla prospektif, randomize ve kontrollü klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Her iki olgumuzda da unfraksiyone heparin ile tedaviye başlanmış ve varfarinle tedaviye devam edilmiştir. İlk olgumuzda etkin oral antikoagulan tedavi altında tekrarlayan emboliler olmuştur.

Sonuç olarak; TEH'lar kanserli hastalarda sık görülen bir durumdur ve hatta malignitenin bir işareti olabilir. Akciğer kanseri olan olgular olası bir TEH açısından tetkik ve gerekirse tedavi edilmeli; trombozu olan olgularda ise özellikle tedaviye direnç varsa, olası maligniteler akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14-31.
2. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hemat Onc Clin North Am* 1996;10:499-530.
3. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17:147-58.
4. Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In: Colman W, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). *Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Lippincott, Philadelphia, 1994: 1238-54.
5. Walsh-Mcmonagle D, Green D. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* 1997;80:649-55.
6. Naschitz JE, Schechter L, Chang JB. Intermittant claudication associated with cancer: case studies. *Angiology* 1987;9:696-704.
7. Naschitz JE, Yeshurun D, Abrahamson J, et al. Ischemic heart disease precipitated by occult cancer. *Cancer* 1992;69:2712-20.
8. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6:61-4.
9. Adamson DJA, Currie JM. Occult malignancy is associated with venous thrombosis unresponsive to adequate anticoagulation. *BJCP* 1993;47: 190-1.
10. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987;147:251-3.
11. Johnson BE. Paraneoplastic syndromes. In Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martin, Kasper, Hauser, Longo (eds), 14th ed, McGraw-Hill 1998, 618-22.
12. Bilgiç İ, Uçan ES. Trousseau sendromu. *Tüberküloz ve toraks* 1986;34:47-50.
13. Sack GH, Levin J, Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminate coagulaopathy in patients with neoplasms: clinical, pathologic and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1-37.
14. Evans TRJ, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. *Cancer* 1996;77:2544-49.
15. Bell WR, Starksen NF, Portefield JK. Trousseau's syndrome: devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 1985;79:423-30.
16. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;72:7-11.