

Akciğer Adenokarsinomlu Bir Olguda Tekrarlayan Tromboembolik Olaylar: Trousseau Sendromu

Recurrent Thromboembolic Events in a Case of Pulmonary Adenocarcinoma: Trousseau Syndrome

Dr. Ahmet BİRCAN,^a
Dr. Mehmet HAS,^a
Dr. Münire ÇAKIR,^a
Dr. Sema BİRCAN,^b
Dr. Necla SONGÜR,^a
Dr. Ünal ŞAHİN,^a
Dr. Önder ÖZTÜRK,^a
Dr. Ahmet AKKAYA^a

^aGöğüs Hastalıkları AD,
^bPatoloji AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2009

Çalışmamız 08-12 Nisan 2009 tarihleri arasında Antalya'da yapılan Türk Toraks Derneği 12. yıllık kongresinde elektronik poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ahmet BİRCAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
ahbircan@yahoo.com

ÖZET Kanserli hastaların klinik takibi sırasında % 15 oranında, postmortem dönemde ise % 30-50'sinde tromboembolik olaylar (TEO) saptanmaktadır. Bu hastalarda paraneoplastik sendrom olarak görülen TEO, Trousseau sendromu olarak bilinmektedir. Yoğun sigara içicisi, 50 yaşındaki erkek hasta 4 ay gibi kısa bir sürede, tekrarlayan TEO nedeniyle çok sayıda embolektomi ve amputasyonlar geçirmişti. Sağ hemitoraksta masif plevral efüzyon gelişmesi üzerine torasentez yapıldı ve malign sitoloji olarak rapor edildi. Sağ aksiller lenfadenopatinin eksizyonel biyopsisi histopatolojik incelenme sonucunda akciğer adenokarsinom metastazı olarak rapor edildi. Sonuç olarak, kanser hastalarında Trousseau sendromu sık görülen bir durum olmasına rağmen nadiren rapor edilmektedir. Olgumuz, antikoagülan tedaviye dirençli durumlarda altta yatan olası bir malignitenin araştırılmasının gerekliliğini ve hastalığa erken tanı koymanın önemini bir kez daha vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer; adenokarsinom; tromboflebit; paraneoplastik sendromlar

ABSTRACT Thromboembolic events (TEE) may occur in cancer patients 15 % and 30-50 % in clinical and postmortem settings, respectively. Migrating TEE which may be seen as a paraneoplastic syndrome in these patients are defined as Trousseau syndrome. A heavy smoker 50-years old man experienced multiple embolectomies and amputations due to recurrent TEE in a period of 4 months. A thoracentesis was done due to right-sided massive pleural effusion and it was reported as malignant cytology. Histopathologic examination of the excisional biopsy of the right axillary lymphadenopathy was reported as metastasis of the pulmonary adenocarcinoma. As a conclusion, Trousseau syndrome is frequently seen in cancer patients, but is rarely reported. Our case is presented here oncemore to emphasize the importance of early diagnosis and the necessity of investigating the underlying malign diseases in case of the failure of anticoagulant treatment.

Key Words: Lung; adenocarcinoma; thrombophlebitis; paraneoplastic syndromes

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2009;10(2):71-6

Kanserli hastaların bir kısmında paraneoplastik bir sendrom olarak hiperkoagülabilité durumu mevcuttur. Kanser ve venöz tromboz ilişkisi ilk kez 1865 yılında Trousseau tarafından ortaya konmuştur.^{1,2} Gezici venöz tromboz olarak tanımlanan Trousseau sendromu tanımına, daha sonradan malignite sürecinde görülen arteriyel sistemin tromboembolik olayları (TEO) da dahil edilmiştir.³ Burada tekrarlayan TEO zemininde sonradan tanı konan bir akciğer adenokarsinom olgusu, hastalığa erken tanı konmasının önemini vurgulamak amacıyla sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli yaşında, erkek hasta, nefes darlığı, kuru öksürük, halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Alınan öyküsünde başvurusundan 4 ay önce sol ayağında 1. ve 5. parmaklarında ağrı geliştiği, periferik arter hastalığı tanısıyla sol femoral ve tibialis anterior embolektomi uygulandığı, üç gün sonra yakınmalarının tekrarlaması üzerine yeniden sol femoral embolektomi yapıldığı, Dorsalis Pedis ve Tibialis Posterior arterlerine Vena Safenica'dan bypass ameliyatı yapıldığı öğrenildi. Bu arada göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilen hastada halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları tespit edilmiş, balgamda tüberküloz basilinin araştırılması ve toraks BT incelemesi önerilmiş, ancak hasta tetkik sonuçlarını polikliniğimize getirmemişti. Son operasyondan 9 gün sonra sol popliteal arter ve vende obstrüksiyonların tekrarlaması üzerine, sol ayak ampütasyonu ve bu operasyondan da 20 gün sonra sol dizüstü ampütasyonu uygulanmıştı. On beş gün sonra ampütasyon bölgesinde siyanoz ve ağrı şikayeti olması üzerine hasta sol bacak kalça ekleminden amputé edilmişti. Bu operasyondan iki ay sonra sağ bacağına, bize başvurusundan 10 gün önce de sağ kolunda derin ven trombozu (DVT) saptanmıştı. Bu süre içinde 15 kg. zayıflaması olan, 20 gündür nefes darlığı ve non-produktif öksürük yakınmaları başlayan hasta tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde periferik arter hastalığı tanısı nedeniyle çok sayıda embolektomi ve amputasyon uygulamaları ve oral antikoagülan kullanımı mevcuttu. Sigara içimi sorgulandığında 120 paket-yıl sigara tükettiği öğrenildi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Yapılan fizik muayenesinde kaşektik olduğu, genel durumunun orta-kötü, şuurunun açık, vital fonksiyonlarının normal olduğu saptandı. Solunum sistemi muayenesinde sağ hemitoraksta matite mevcuttu ve solunum sesleri alınmıyordu. Sağda alt ve üst ekstremitelerin ödemli ve parmak uçlarının siyanotik olduğu (Resim 1), ancak periferik arteriyel nabızların alındığı tespit edildi. Sağ aksiller bölgede en büyüğü 1.5 x 2 cm boyutunda birkaç adet lenfadenopati (LAP) saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. PA akciğer grafisinde sağda apekse kadar homojen dansite artışı mevcuttu (Resim 2). Başvu-

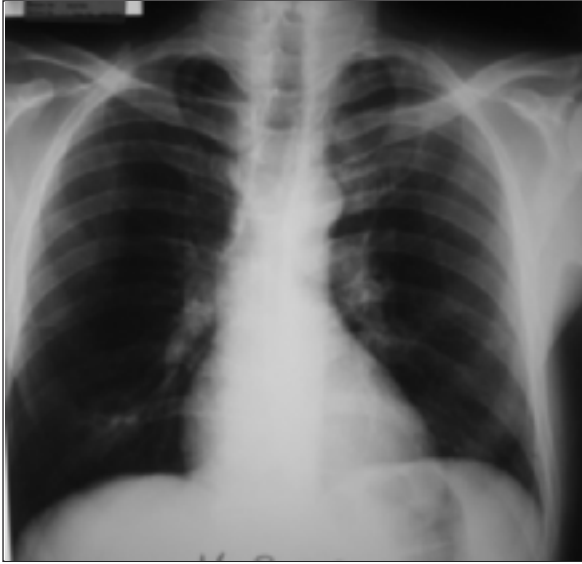


RESİM 1: Sağ el 3., 4. ve 5. parmak uçlarında periferik siyanoza ait görünüm.

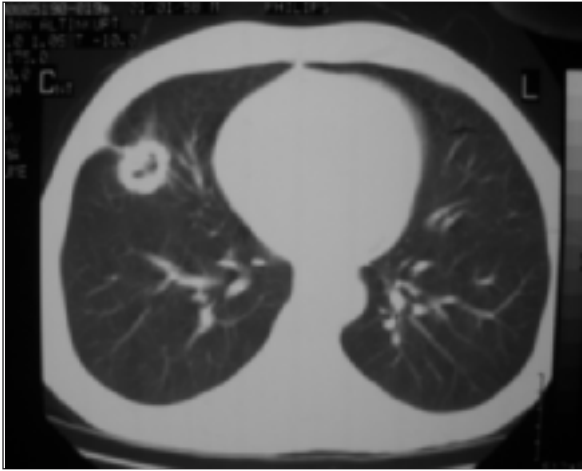


RESİM 1: Sağ el 3., 4. ve 5. parmak uçlarında periferik siyanoza ait görünüm.

rusundan 4 ay önce çekilen akciğer grafisinde (Resim 3A) ve toraks BT'de sağ orta lobda 32 x 22 x 35mm boyutlarında plevra ile iştirakli kalın duvarlı kaviter lezyon ve mediastinal multipl lenfadenopati saptanmıştı (Resim 3B). Hastanın rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içindeydi. BK: 16.000/mm³, Hb: 9.2 g/dl, INR: 1.93, CRP: 153 mg/L, D-dimer: 1135 ng/ml (N: 69-232) bulundu. Genetik ve edinsel koagülopati nedenleri (fibrinogen, protein C ve S, antirombin-III, aktive protein C rezistansı, Faktör VIII ve homosistein düzeyleri) daha önce opere edildiği kliniklerde, hasta düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi altında iken bakılmış, fakat bir patoloji tespit edilememişti. Yapılan terapötik torasentez ile alınan örnek ma-



A



B

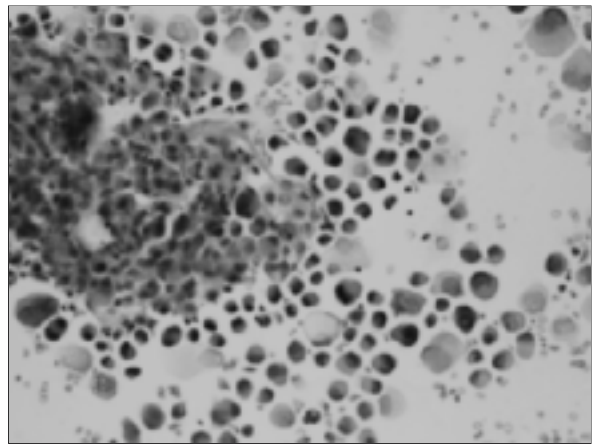
RESİM 3A, B: Başvurusundan 4 ay öncesine ait akciğer grafisi (A) ve toraks bilgisayarlı tomografi aksiyel kesit görüntülerinde (B) plevra ile ilişkili düzensiz kenarlı kaviter lezyon görülüyor.

lign sitoloji olarak rapor edildi (Resim 4). Çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde solda 9. ve 12. kottalarda, sağda 9. kostovertebral eklemde, 5., 11. ve 12. vertebralarda osteoblastik aktivite artışları saptandı. Hastadaki yaygın trombozların varlığı ve nefes darlığının şiddetlenmesi üzerine çekilen akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin sol akciğerde yüksek olasılıklı pulmoner tromboembolizm ile uyumlu olarak rapor edilmesi ve uygulanan DMAH tedavisine (enoksaparin 100 IU/kg, 2 x 1) rağmen sol el parmak uçlarındaki siyanozun gerilememesi nedenleriyle hastaya 2 gün boyunca 250.000 IU yük-

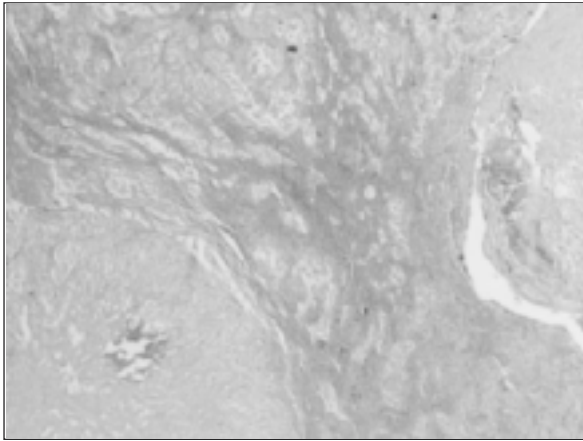
leme ve 100.000 IU/saat idame dozunda streptokinaz ile trombolitik tedavi uygulandı. Ardından oral antikoagülan ve DMAH ile tedaviye devam edilmesine rağmen nekroz gelişen sağ el 2.3.4.5. falaklarının distal uçlarına amputasyon uygulandı. Aynı seansda aksiller LAP ve sol hemitoraks ön yüzde yeni ortaya çıkan 0,5x0,7mm boyutundaki subkutan nodül eksize edildi. Alınan örneklerde genelde glandüler yapılar oluşturan tümöral infiltrasyon saptandı (Resim 5A). İmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde Pan CK ve CK7 pozitif, TTF-1 (Resim 5B) nükleer pozitif, CK20 negatif, PAS alcian mavisi ile musin pozitifliği izlenerek adenokarsinom metastazı tanısı kondu. Olgu bu operasyondan 5 gün sonra kaybedildi.

TARTIŞMA

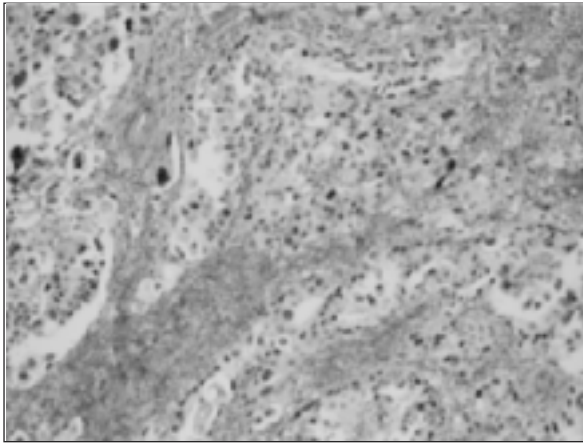
Armand Trousseau, kendi adıyla anılan sendromunu ilk kez 1865'te tanımlamış, 2 yıl sonra kendisinde de tespit ettiği bu sendromun sebeplerinden biri olan gastrik karsinom nedeniyle ölmüştür.^{1,2} Trousseau, beklenmeyen, olağan olmayan ve gezici trombüsleri olan hastalarda daha sonra visseral bir malignitenin geliştiğini gözlemledi.^{1,2} Bu tanımlama yıllar içinde genişletildi ve Sack ve ark.³ tarafından dissemine intravasküler koagülopati (DIC), trombosit zengin mikrotrombüs, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, verrüköz endokardit ve bu olaylarla sıklıkla ilişkili tromboembolik sorunlar olarak tanımlandı. Literatürde "iç organ kanserleri ile birlikte gezici tromboflebit", "maligniteli bir hastada, spontan, tekrarlayıcı veya gezici tromboz



RESİM 4: Plevra sıvısında atipik tümör hücreleri (HE, x200).



A



B

RESİM 5A, B: (A) Glandüler yapılar oluşturan tümör hücreleri (HE, x40), ile (B) immünohistokimyasal incelemede TTF-1 nükleer pozitifliği görülmektedir (DAB, x200).

ve/veya nonbakteriyel trombotik endokarditin neden olduğu arteriyel emboli”, “kanserin indüklediği koagülopati”, “kansere ilişkili hiperkoagülabilité sendromu”, “malignite ilişkili tromboembolizm”, “kansere ilişkili idiyopatik tromboembolizm” ve “malignite ilişkili hiperkoagülabilité” bu sendrom ile aynı anlamda kullanılan kavramlar olarak görülmektedir.⁴ Ancak Trousseau sendromu tanısının gizli bir visseral maligniteye öncülük eden veya aynı anda görülen, açıklanamayan trombotik olaylar yaşayan hastalar için sınırlandırılması önerilmektedir.⁴

Yapılan klinik çalışmalarda kanserli olgularda görülen TEO’ların insidansı ortalama %11 olup, kansere bağlı ikinci ölüm nedenidir.^{5,6} Postmortem çalışmalarda ise bu insidans oranı daha yüksektir

(%30-50).^{6,7} Kanserli hastalarda venöz tromboz riski, kanserli olmayanlara göre 7 kat yüksek olup, faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonlarını taşıyan kanser hastalarında en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmektedir.⁸ Edinsel ve genetik risk faktörlerine hasta antikoagülan tedavi aldığı sırada bakılmış olması, sonuçların hatalı yorumlanmasına neden olabilir. Ancak, hastanın son dört aya kadar asemptomatik olması ve öyküsünde trombotik olayların görülmemesi, altta yatan edinsel veya genetik bir bozukluğun olmadığını bize düşündürmüştür.

Kanser ile ilişkili TEO’lar sıklıkla akciğer, pankreas ve diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde meydana gelir. Tablo 1’de kanserle ilişkili TEO saptanan 541 olgunun hücre tiplerine göre dağılımı verilmiştir.⁷ Histolojik olarak adenokarsinomların müsin üreten formlarında daha sık karşılaşılmaktadır. Bu bilgi ile uyumlu olarak olgumuzda PAS Alcian mavisi ile intrastoplazmik müsin üretimi gösterilmiştir. Akciğer kanserlerinde venöz tromboembolizm (VTE) riski küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda (KHDAK), küçük hücreli akciğer karsinomuna göre 2 kat daha fazladır.⁹ Blom ve ark.¹⁰ 537 KHDAK hastasında VTE riskinin (%4-10), genel toplumdaki riske (%0.1-0.2) göre 20 kat daha yüksek olduğunu, adenokarsinomu olan hastalarda VTE riskinin (%6.67), skuamöz hücreli karsinomu olanlara (%2.12) göre üç kat daha yüksek olduğunu saptamıştır.¹⁰ İnsidansın fazla olmasına rağmen bildirilen olguların az olması hastalığın tanı aşamasındaki yetersizliği düşündürmektedir.

Kansere ilişkili tromboz, koagülasyon ve fibrinolitik arasındaki dengesizliği yansıtır. Koagülasyon sistemi kanser hücrelerinden salınan madde ve sitokinler yoluyla aktive olur; endotel hasarı ve kan akımı değişiklikleri ile tromboz meydana gelir.⁵ Gerçek mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte tümör hücrelerinden salınan müsin, P- ve L-selektinlerle etkileşir ve trombüsten zengin mikrotrombüslerin oluşumunu indükler.⁴ Tümör tarafından doku faktöründen (DF) zengin mikroveziküllerin salınımının fibrin oluşumunu ve trombin üretimiyle trombosit agregasyonunu indüklediği düşünülmektedir.⁴ Tümör hücrelerinden sekrete edilen sistein proteinazın Faktör VII yoklu-

ğunda trombin oluşturmak üzere direkt olarak Faktör X'u aktive ettiği gösterilmiştir. Trombosit ve endotelial P-selektin ile monositler üzerindeki P-selektin glikoprotein ligand-1 arasındaki ilişkiler bu reaksiyonlara katkıda bulunur. Tümör içindeki hipoksik durumlar MET onkogen ekspresyonunu, DF ve plazminojen aktivatör inhibitörü gibi prokoagülan faktörlerin üretimini artırabilir.⁴ Ayrıca tümörden salınan inflamatuvar sitokinler endotelial ve trombosit adezyon moleküllerini aktive edebilir. Bu mekanizmaların çoğunda etkili olması, heparinin Trousseau sendromunun tedavisinde tercih edilmesini açıklamaktadır.⁴ Trousseau sendromu saptanan akciğer adenokarsinomu ve büyük hücreli akciğer karsinomu olan iki hastada DF'nin, yineleyen VTE patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Bizim hastamızda olduğu gibi, Del Conde ve ark.¹³ tarafından bildirilen hastada da, güçlü antitrombotik tedaviye rağmen, 5 aylık bir süre içinde, 11 arteriyel ve venöz trombotik atak gelişmiştir. Bu hastanın plazma DF düzeyinin, 16 normal bireyde saptanan ortalama plazma DF konsantrasyonuna göre 41 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.¹³

Bizim olgumuzda olduğu gibi, idiyopatik TEO araştırıldığı zaman altta yatan bir kanser tanısı ortaya konabilmektedir. Çeşitli retrospektif çalışmalarda idiyopatik venöz trombozlu hastalarda gizli bir kanser olma riski geniş bir aralıkta verilmektedir.^{4,8} Prospektif bir çalışmada idiyopatik VTE olan hastalarda, 2 yıllık bir takip süresinde, agresif tanısal işlemlerin uygulandığı grupta %13 (n= 13) gizli kanser saptanmıştır. Agresif işlemlerin uygulanmadığı grupta 10 hastanın kanseri semptomatik hale gelmiştir. Agresif işlemlerle erken evrede tanı konabilmesi ve kanser ilişkili mortalite oranının daha düşük bulunmasına rağmen (%3.9'ye karşılık %2), bu durumun hastaların prognozuna katkısı ortaya konamamıştır.¹⁴ Başvuru anına kadar asemptomatik olan olgumuzda ilk şikayet olarak sol ayak parmaklarında siyanoz saptanmıştı. Giderek artan, arteriyel ve pulmoner arterlerin dahil olduğu ve-

nöz sistemde yaygın trombozlar gelişmişti. Klinik seyrin ortalarında maligniteden şüphe edilmesine rağmen, kanser tanısı hastalığının terminal evresinde dökümente edilebilmişti. Önceden kanser öyküsü olmayan ve VTE saptanan olgular takip edildiğinde, yaklaşık %5'inde bir yıl içinde kanser tespit edilmektedir.⁸ Bizim olgumuzda ilk TEO dan 4 ay sonra tanı konulmuştur. Kırk yaşın üzerinde tekrarlayan veya tedaviye dirençli trombozları olan olguların altta yatan olası bir malignite açısından incelenmesi gerektiği belirtilmektedir.¹⁵

Hastalığın esas tedavisi altta yatan malignitenin tedavisidir.^{4,16} Bizim olgumuzda ilk başvuru anında multipl mediastinal LAP ve plevra ile iştirakli kaviter kitle varlığı saptanmış, o dönemde tanı ve evreleme çalışmalarının yapılmayışı, yaygın trombozlar ve komplikasyonlar ile uğraşılması nedeniyle aradan geçen 4 ay gibi kısa bir sürede hasta terminal döneme girmiş, sadece palyatif tedavi verilebilmiştir. Ancak Trousseau sendromunun önemli bir özelliği de etkin antikoagülasyona rağmen tromboembolik olayların tekrarlamasıdır. 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 DMAH'lerin kullanılması gündeme gelmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Hastanın erken dönemde tanı alamaması ve perioperatif dönemler dışında sadece oral antikoagülan ile tedavi edilmesi tekrarlayan TEO'nun görülmesinde etkili faktörler olarak düşünülebilir. Kliniğimizdeki takibi sırasında hasta DMAH'ler ve trombolitik tedaviyi takiben DMAH veya warfarin ile tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak; TEO kanserli hastalarda sık görülen ve altta yatan malignitenin bir işareti olabilen olaylardır. Bu tür olgularda başta akciğer kanseri olmak üzere olası maligniteler akıldan tutulmalı ve istenmeyen olaylardan korunmak için erken dönemde tanısal işlemler yapılarak, olguların erken dönemde etkin tedavi almaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale del'Hotel-Dieu de Paris*. 3. London: New Sydenham Society 3; 1865. p.94.
2. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost* 2003;1(12):2463-5.
3. 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):1-37.
4. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110(6):1723-9.
5. Boyiadzis M, Lieberman FS, Geskin LJ, Foon KA. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p.2343-62.
6. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6(1):61-4.
7. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62(1):14-31.
8. Johnson BE. Paraneoplastic syndromes. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p.618-22.
9. Tesselaa ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(5):362-7.
10. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1760-5.
11. Sato T, Tsujino I, Ikeda D, Ieko M, Nishimura M. Trousseau's syndrome associated with tissue factor produced by pulmonary adenocarcinoma. *Thorax* 2006;61(11):1009-10.
12. Tesselaa ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost* 2007;5(3):520-7.
13. Del Conde I, Bharwani LD, Dietzen DJ, Pendurthi U, Thiagarajan P, López JA. Microvesicle-associated tissue factor and Trousseau's syndrome. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):70-4.
14. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2(6):884-9.
15. Bilgiç İ, Uçan ES. [Trousseau's syndrome]. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1986;34:47-50.
16. Dağdaş S, Özet G. [Coagulation Disorders Developed By Paraneoplastic Syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008;1(3):61-6.
17. Walsh-McMonagle D, Green D. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* 1997;80(4):649-55.
18. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost*. 1994;71(1):7-11.