

Trousseau sendromu: Karsinom ile ilişkili derin ven trombozu

Trousseau syndrome: Carcinoma-associated deep venous thrombosis

Hamit Serdar Başbuğ, Macit Bitargil, Kevser Tural, Hakan Göçer, Yalçın Günerhan, Kanat Özışık

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ÖZ

Nedeni bilinmeyen yüzeysel tromboflebit ve eşlik eden derin ven trombozunun (DVT) görüldüğü ileri dönem kanser hastalarında, paraneoplastik bir sendrom düşünülmelidir. Malignite eşliğinde gelişen hiperkoagülopati ve DVT ile karakterize bu sendrom, Trousseau sendromu olarak bilinmektedir. Bu yazıda, ileri evre metastatik gastrik adenokarsinomun eşlik ettiği Trousseau sendromlu 82 yaşında erkek bir olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Karsinom; tromboflebit; venöz tromboz.

ABSTRACT

A paraneoplastic syndrome should be considered in advanced-stage cancer patients with superficial thrombophlebitis of unknown origin presenting with deep venous thrombosis (DVT). This syndrome is known as Trousseau syndrome which is characterized by hypercoagulability and DVT accompanied by a malignancy. Herein, we present an 82-year-old male case of Trousseau syndrome presenting with an advanced-stage metastatic gastric adenocarcinoma.

Keywords: Carcinoma; thrombophlebitis; venous thrombosis.

Trousseau bulgusu, belirli karsinoma tiplerinde görülen, venöz tromboz ve hiperkoagülabilité ile karakterize bir bulgudur ve Trousseau sendromu olarak da adlandırılır.

İlk kez 1860'larda Armand Trousseau tarafından tanımlanmış, ancak yazar daha sonra aynı belirtileri kendinde bulmuş, ardından pankreas kanseri tanısı konmuş ve tanı konduktan hemen sonra da hayatını kaybetmiştir.^[1] Dr. Trousseau ileri görüşüyle, malignitedeki tromboemboliyi lokal enflamasyon ya da mekanik etkiden çok, kan kompozisyonundaki değişimlere bağlamıştır. Klinik gözlemleriyle cerrahi ve otopsi bulgularını birleştiren Dr. Trousseau, lokalize

kanserin vücudun herhangi bir yerinde tromboz oluşturabilen genel bir hiperkoagülabilité durumunu indüklediğini fark etmiştir. Kanserle ilişkilendirdiği birçok rekürren tromboz olgusu tanımlamış, hatta viseral karsinomaların tanısında kullanmıştır. Altmış altı yaşında iken sol kolunda oluşan tromboflebiti fark etmesinin ardından, pankreas kanseri olduğunu kendisi teşhis etmiş ve birkaç ay sonra da hayatını kaybetmiştir.

Spontan venöz tromboembolizmin (VTE) erken dönem malignitelerle ilişkisi tam olarak kanıtlanmasa da Trousseau sendromunun ilerlemiş malignitelerle, özellikle pankreas, pulmoner ve gastrik tümörlerle ilişkisi tam olarak açıklanmıştır.^[2]

Geliş tarihi: 23 Temmuz 2014 **Kabul tarihi:** 16 Eylül 2014

Yazışma adresi: Dr. Hamit Serdar Başbuğ, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 36000 Kars, Türkiye.
e-posta: s_basbug@hotmail.com

Atıf:

Başbuğ HS, Bitargil M, Tural K, Göçer H, Günerhan Y, Özışık K. Trousseau sendromu: Karsinomaya eşlik eden derin ven trombozu. Damar Cer Derg 2017;26:21-24

OLGU SUNUMU

İleri evre metastatik gastrik adenokarsinom tanısı olan 82 yaşında erkek hasta sol bacakta şişlik, medial kalf bölgesinde kızarıklık, ısı artışı ve ağrı yakınmaları ile başvurdu. Ayrıca nefes darlığı ve prodüktif öksürük yakınmaları da vardı. Hastanın öyküsünden üç ay önce başka merkezde reküren venöz tromboz tanısı ile DVT tedavisi gördüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde hastanın ileri derecede kaşektik olduğu (boy: 160 cm, kilo: 57 kg, beden kütle indeksi: 22.26) görüldü. Sol bacakta kalf mediyalinde yüzeyel tromboflebit ve yaygın selülit ile beraber, Homans pozitifliği vardı. Diğer bacakla arasındaki çap farkı midfemoral bölgeden 13 cm olarak ölçüldü (Şekil 1, 2). Solunum sistemi muayenesinde iki taraflı ral, ronkus ve krepatasyon duyuldu. Kan tetkiklerinde; Hemoglobin 9.7 mg/dL, Hematokrit 31, Ortalama eritrosit hacmi (MCV) 71, Lökosit 17.6 $10^9/L$, Trombosit 86.000/ μL , sedimantasyon 38, C-reaktif protein (CRP) 29 mg/dL olarak tespit edildi. Akciğer filminde iki taraflı infiltrasyon, bilgisayarlı tomografide ise pnömoni olarak değerlendirilen lokal konsolidasyon bölgeleri görüldü. Kan gazında pO_2 : 69.3 mmHg, pCO_2 : 40.1 mmHg ölçüldü. Alt

ekstremitte venlerinin iki taraflı değerlendirildiği renkli Doppler ultrasonografide (RDUS), sol derin venöz sistemde, popliteal venden iliyak vene kadar uzanan yaygın tromboz saptandı. Yüzeyel tromboflebit, DVT, akut pnömoni, şüpheli pulmoner tromboemboli (PE) ve Trousseau sendromu tanılarıyla hasta yoğun bakıma yatırılarak antibiyoterapi (vancomisin+ imipenem) başlandı. Lökosit ve CRP değerlerinin düşme eğilimine girmesi ve kısmi klinik düzelme sağlanması üzerine, kalıcı inferior vena kava (IVC) filtresi (Option™ ELITE Vena Cava Filter; Rex Medical, Conshohocken, PA, USA) takıldı. Sol popliteal venin ileri derecede tromboze olması perkütan girişimi imkansız hale getirdiğinden, rotasyonel farmakomekanik trombektomi işlemi uygulanamadı. Yoğun bakım takibinde hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (1.2 mL/gün) (Clexane®; Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) başlandı. Antibiyoterapi 10 güne tamamlanırken, gelişen hematemez nedeniyle antikoagülan tedavisi üç gün sonra kesildi. Mikrositer anemisi olması ve hemostaz sağlama amacıyla, iki ünite eritrosit süspansiyonu ve iki ünite taze donmuş plazma verildi. Hemoglobin değeri 11.8 mg/dL'ye yükseldi ve hematemez kesildi. Pnömoni kliniği gerileyen, yüzeyel tromboflebit bulguları ve enfeksiyon parametreleri düzelen hastanın, bacak çapında 4 cm azalma olduğu saptandı. Renkli Doppler US ile kontrolünde parsiyel rekanalizasyon görülse de DVT'nin hala devam ettiği saptandı. Kontraendike olmasından dolayı antikoagülasyon tedavisi sürdürülemeyen hastanın maligniteye yönelik palyatif tedavisine devam edildi.

TARTIŞMA

Bazı maligniteler, özellikle gliomlar (%25), pankreas, akciğer ve mide adenokarsinomları



Şekil 1. Derin ven trombozu olan bacakta ileri derecede çap artışı.



Şekil 2. Aynı olgunun lateralden görünümü.

hiperkoagülabilite ile seyredebilir. Nedeni tam olarak bilinmese de bu durumun muhtemelen tümör tarafından salgılanan bazı faktörlere, özellikle de kanda dolaşan ve doku faktörü içeren mikrovezikül havuzuna bağlı olduğu düşünülmektedir.^[3] Bazı adenokarsinomlar, trombositler üzerinde bulunan selektin ile etkileşime giren bir protein olan müsin salgırlar. Bu nedenle de küçük trombüslerin oluşmasına neden olurlar.^[4] Maligniteye bağlı hiperkoagülabilite gelişen hastalarda, portal venlerde, ekstremitelerin derin venlerinde ya da herhangi bir yerdeki yüzeysel venlerde spontan olarak trombüs oluşabilir. Bu nedenle hem yüzeysel tromboflebit hem de DVT aynı anda görülebilir. Genelde bir arada olmayan bu iki durumun birlikte görülmesi, bahsedilen reolojik patolojiden kaynaklanmaktadır ve Trousseau sendromunu düşündürmelidir.

Kanser hastalarında VTE, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Bu hastalarda antikoagülasyon tedavisi genelde kontraendike olduğundan, IVC filtresi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat kullanımı, güvenilirliği, geri alınıp alınmayacağı konusunda yeterli çalışma mevcut değildir.^[5] Hastanın kliniğinde solunum semptomlarının olması ve mevcut pnömonik enfeksiyon muhtemel PE tablosunu düşündürdü, rekürren PE riskini ve buna bağlı komplikasyonları en aza indirmek amacıyla IVC filtresi takıldı. Bütün bunlar düşünüldüğünde, IVC filtresinin takılması doğru bir yaklaşım olarak görülmektedir. Inferior vena kava filtresinin tamamlayıcı unsuru haline gelen mekanik trombektominin denenmesinde sakınca olmamasına rağmen, kronik sert trombüs ile dolu popliteal vene perkütan girişimin zorluğu, girişim sağlansa bile trombektomi kateterinin ilerlememesi olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. Nitekim bu olguda popliteal vene perkütan girişim mümkün olmadığından, mekanik trombektomi yapılamamıştır.

Bir diğer soru da trombosit sayısı normale göre düşük olmasına rağmen (86.000/ μ L) neden tromboz gelişmektedir? Hafif-orta trombositopenide (trombosit <150.000/ μ L) bile kanama eğilimi ciddi oranda artarken,^[6] bu hastada tromboz değil de kanama olması gerekmez miydi? Tümörün yapısal özelliklerine bağlı olarak membran yüzeylerinde doku faktörleri kodlamakta olan kanser hücreleri, bu hücreleri ya da oluşan vezikülleri kan dolaşımına salabilmektedir.^[7] Bu veziküller de endotele yapışarak trombojenik altyapıyı hazırlamakta, trombosit membranındaki selektin ile tümör tarafından salgılanan müsin birlikteliği ise

agregasyonu, dolayısıyla trombüs oluşmasını provoke etmektedir. Bu nedenle, trombosit sayısı düşük olsa bile yine de tromboz gelişebilir.

Sonuç olarak, eğer bir hastada tromboflebit ve DVT aynı anda mevcut ise, rekürren ve migratuar tromboflebit atakları oluyorsa, varfarin tedavisine yanıt vermiyorsa ve hastada kanser tanısı da mevcut ise, ilk olarak Trousseau sendromu düşünülmelidir. Eğer konulmuş bir kanser tanısı yoksa, bu bir paraneoplastik sendrom olduğundan, bulguları tedavi ederken vakit kaybetmeden altta yatan malignitenin araştırmasına da başlanmalıdır. Tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmeli, etkisiz olduğundan varfarin kullanılmamalıdır.^[7] Bu hastalarda sürekli bir düşük profilli intravasküler koagülasyon durumu olduğundan, asemptomatik olsalar bile ömür boyu heparin tedavisi verilmesi gerekmekte, bir gün bile almadıkları takdirde tromboz tekrarlayabilmektedir. Aynı zamanda PE riskine karşı IVC filtresi takılması da değerlendirilmelidir.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Samuels MA, King ME, Balis U. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 31-2002. A 61-year-old man with headache and multiple infarcts. N Engl J Med 2002;347:1187-94.
2. Kawaguchi S, Ishiguro A, Suzuki K, Hanada N, Takahata T, Itoh J, et al. A case of unresectable advanced gastric cancer with Trousseau syndrome. Gan To Kagaku Ryoho 2009;36:317-20. [Article in Japanese]
3. 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;5:70-4.
4. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. J Clin Invest 2003;112:853-62.
5. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, Cefalo P, Nasser NJ, MacKay C, et al. Inferior vena cava filter usage, complications, and retrieval rate in cancer patients. Am J Med 2014;127:1111-7.

6. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit Care Med 2000;28:1871-6.
7. Callander N, Rapaport SI. Trousseau's syndrome. West J Med 1993;158:364-71.