

Pulmoner Emboli ve İmmün Trombositopeni Birlikteliği; Nadir Bir Olgu

Coinciding of Pulmonary Embolism and Immune Thrombocytopenia; A Rare Case

Jülide Çeldir Emre¹, Tuğba Önalın², Nur Soyer³, Sami Deniz⁴, Mustafa Hikmet Özhan⁵

Özet

İmmün Trombositopeni (ITP); anti platelet immünglobulin üretimi ile ilişkili trombositopeni ve mukokutanöz kanamalarla karakterize otoimmün bir bozukluktur. Otuzdört yaşında bayan hastanın üç kez spontan kanamalı abortus öyküsü mevcuttu. Sol bacakta derin ven trombozu saptanan hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki ana pulmoner arter ve segmental dallarda pulmoner emboliyle uyumlu dolun defektleri saptandı. Trombositopenisi olan olguya (13.000/mm³) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanmadı. Olgunun periferik yayması ve kemik iliği aspirasyonu ITP ile uyumlu saptandı. Trombofil panelinde MTHFR ve Faktör V mutasyonu saptandı ve ömür boyu antikoagulan planlandı. İzlemde trombosit sayıları yeniden düşen hastaya hematoloji tarafından splenektomi planlandı. Genel cerrahi kliniğinde yatarken nefes darlığı olması nedeniyle çekilen toraks BT' de her iki ana pulmoner arterde akut pulmoner tromboemboliyle uyumlu dolun defektleri saptandı. Olgumuzda tekrarlayan pulmoner embolilerin olması ve dirençli ITP bulunması nedeniyle tedavide yaşanan güçlükler tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İmmün Trombositopeni, Pulmoner emboli, Faktör V Leiden Mutasyonu.

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease which is related to antiplatelet immunoglobulin production, characterized by thrombocytopenia and, mucocutaneous bleeding. A 34-year-old woman had spontaneous abortion three times. Having been detected deep venous thrombosis, thoracic computer tomography (CT) showed a massive pulmonary embolism (PE) involving bilateral pulmonary arteries and segmental branches. The patient with thrombocytopenia (13,000 mm³) was unable to be given low molecular weight heparin (LMWH). The patient's peripheral smear and bone marrow aspiration findings were compatible with ITP. Once MTHFR and Factor V mutation for thrombophilia were detected, anticoagulant treatment was planned life-long. As the platelet level decreased again, splenectomy was offered by a hematologist. While the patient was hospitalized in general surgery clinic for dyspnea, thoracic CT revealed acute embolism of the bilateral main pulmonary arteries. Our case is discussed due to difficulties in the treatment of recurrent pulmonary embolism and refractory ITP.

Key words: Immune thrombocytopenia, pulmonary embolism, Factor V Leiden Mutation.

RESPIRATORY CASE REPORTS

¹Turgutlu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Manisa

²Karşıyaka Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

⁴Didim Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Aydın

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

¹Department of Chest Diseases, Turgutlu State Hospital, Manisa, Turkey

²Department of Chest Diseases, Karşıyaka State Hospital, İzmir, Turkey

³Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Ege University School of Medicine İzmir, Turkey

⁴Department of Chest Diseases, Didim State Hospital, Aydın, Turkey

⁵Department of Chest Diseases, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 15.07.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 12.11.2015

İletişim (Correspondence): Jülide Çeldir Emre, Turgutlu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Manisa

e-mail: jemre18@yahoo.com.tr



İmmün trombositopeni (ITP), humoral ve hücrel immün cevabın bozulduğu ve patogenezinde trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin rol oynadığı bir hastalıktır (1). ITP sıklıkla glikoprotein IIb/IIIa'ya (GP IIb/IIIa) karşı gelişen antikörle kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Kadınlarda daha sık görülür (1-4).

Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülen trombofilik durum olup varlığında, heterozigot/homozigot oluşuna göre 7-80 kat artmış tromboz riski vardır (5). Olgumuz; literatürde oldukça nadir olan, aynı zaman diliminde tanı alan, kanamaya meyil oluşturan immün trombositopeni ile tromboza meyil oluşturan trombofilik durumun birlikteliği ve tedavide yaşanan zorlukları vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

Onuz dört yaşında bayan hasta, Temmuz 2009' da nefes darlığı, göğüs ağrısı, bacaklarda ağrı ve şişlik şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Sigara öyküsü yoktu, üç kez spontan kanamalı abortus öyküsü mevcuttu. Solunum sesleri olağan ve sol bacakta ısı artışı ve şişlik vardı. Hemogramı: Lökosit: $9.400/\text{mm}^3$, hemoglobin: 9,3 g/dl, hematokrit: %30,9, Trombosit: $22.000/\text{mm}^3$ idi. Troponin t < 0,010 ng/ml, D-dimer >4355 mcg/L bulundu. Toraks bilgisayarlı tomografide her iki ana pulmoner arterde ve distal segmental, subsegmental dallarında emboli ile uyumlu dolun defekti mevcuttu (Şekil 1). Alt ekstremite doppler USG'de her iki alt ekstremitede akut-subakut fazda derin ven trombozu saptandı. Biyokimyasal tetkikleri normaldi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı normal saptandı, kapak patolojisi gözlenmedi. Arteriyel kangazında (Oda havasında) pH: 7,45, PaO₂: 70 mmHg, PaCO₂: 31,3 mmHg, HCO₃: 21,5 mmol/L, SaO₂: %94 idi. Trombositopenisi olan olguya ($13.000/\text{mm}^3$) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanamadı. Hematoloji ile konsülte edilen olgunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve ITP ile uyumlu saptandı. İntravenöz immünglobulin (IVIG), steroid ve azatiopürin tedavisi sonrası trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığından DMAH başlanabildi. Emboli etyolojisi açısından tekrarlayan düşüklüğü olması nedeniyle öncelikli Lupus antikoagulan ve antifosfolipid antikörleri bakıldı ve negatif saptandı. Trombofilik panelinde MTHFR ve Faktör V heterozigot mutasyonu saptandı. Tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edildi.



Şekil 1: Toraks BT'de her iki ana pulmoner arterde ve distal segmental, subsegmental dallarında emboli ile uyumlu dolun defekti.



Şekil 2: Bir yıl sonraki kontrol toraks BT'de emboli alanlarında rekanalizasyon.



Şekil 3: Toraks BT'de her iki ana pulmoner arterde akut pulmoner tromboemboliyle uyumlu dolun defekti.

Bir yıl sonraki toraks BT'de emboli alanlarında rekanalizasyon saptandı (Şekil 2). İzleminde, yaklaşık 1,5 yıl sonra trombosit sayıları yeniden düşen hasta trombositopeni nedeniyle DMAH tedavisini düzenli alamadı. Tedavide splenektomi planlandı. Genel cerrahi kliniğinde yatarken nefes darlığı olması nedeniyle çekilen toraks BT'de her iki ana pulmoner arterde akut pulmoner tromboemboliyle uyumlu dolun defekti saptandı (Şekil 3). Vena Cava Inferior filtresi için değerlendirildi ancak filtrenin fibrin tıkaç ile oblitere olması ihtimali nedeniyle planlanmadı. Olgu şu an dirençli ITP nedeniyle Vinkristin tedavisi yanı sıra DMAH almakta ve trombosit sayıları $40.000/\text{mm}^3$ civa-

rında seyretmektedir ve EKO takiplerinde pulmoner hipertansiyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

ITP'nin spesifik bir tanı parametresi yoktur. Trombositopeni yapan diğer nedenler dışlanarak tanı alır. Trombositopeniye sebep olacak klinik olarak eşlik eden başka bir hastalığın bulunmaması, trombositopeninin saptanması, periferik yaymada trombositopeninin doğrulanması ve gerektiğinde yapılan kemik iliği aspirasyonunun normal sonuçlanması ile tanı konur (3,4). Bizim olgumuzda hematoloji kliniğiyle konsülte edilmiş trombositopeni periferik yaymada da gözlenmiş, kemik iliği aspirasyonu normal saptanmıştır.

Faktör V (FV) karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen, aktif şekli (FVa) protrombinaz kompleksinde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynayan bir pıhtılaşma proteindir. FV Leiden mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenidir. Başlıca klinik bulgusu derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE)'dir. Ayrıca alışılmadık bölge trombozlarının sıklığını arttırdığı ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açtığı bilinmektedir (5,6). Bizim olgumuzda da 3 kez tekrarlayan abortus öyküsü mevcuttu.

Literatürde oldukça nadir bildirilen ITP ile trombofilik durum birlikteliğinin patogenezi net bilinmemekle birlikte, ITP tedavisinde kullanılan terapötik ajanlar (6-merkaptopürin, steroid ve IVIG) suçlanan faktörler arasında belirtilmiştir (7,8). Bizim olgumuzda ITP ve pulmoner emboli eş zamanlı tanı almış, henüz tedaviye başlamadan emboli tanısı almıştır. Fakat tedavi sonrası DMAH tedavisi altında tekrarlayan emboli saptanmıştır. IVIG, sağlıklı vericilerden alınan plazmaların havuzlanması ile elde edilen insan IgG preparatıdır. ITP olgularında IVIG etkin bir tedavi yöntemidir (9). Güvenli bir tedavi yöntemi olarak bilinmesine rağmen literatürde tedavi sonrası tromboz gelişen olgular bildirilmiştir (8,10). IVIG, trombosit ve kompleman aktivasyonu ile birlikte fibrinojen seviyelerini yükseltmekte, vasokonstrüksiyona neden olan sitokin salımını arttırmaktadır (10,11). MTHFR ve Faktör V heterozigot mutasyonu olan olgularda da pulmoner emboli tekrarlama riski 7 kat artabilmektedir (5). Olgumuzun trombofilik durumu pulmoner embolisinin tekrarlamasında etkili olduğu gibi IVIG tedavisi de tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturmuş olabilir.

Splenektomi sonrası tromboz sıklığı %5 civarında bildirilmekle birlikte; muhtemel risk faktörleri trombositoz, splenomegali ve trombofilik durum varlığıdır (12). Olgumuzda splenektomi tedaviye dirençli ITP nedeniyle planlanmış

ama tekrar pulmoner emboli saptanması nedeniyle operasyondan vazgeçilmiştir.

Warfarin, protein C'de azalma ve buna bağlı hiperkoagülabilite yaptığından dolayı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. Trombosit sayısı normale ulaştığında tedaviye warfarin eklenir (13). Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış protein C veya S eksikliği, homozigot Faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) antikoagülan kullanımı için adaydırlar (5). Bizim olgumuz da ise DMAH ile tedaviye devam edilmek istenmiş, fakat trombositopeni nedeniyle düzenli tedavi uygulanmamıştır. Olgumuza dirençli ITP nedeniyle Vinkristin tedavisi başlanmış, trombositleri 40.000 /mm³ civarında seyretmesi nedeniyle düzenli DMAH tedavisi devam edilebilmiştir. Erişkin ITP'de tedavinin ana hedefi trombosit değerini normal değere getirmek değil, hastada major kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır (14). Olgumuzun tedavisinde de buna dikkat edilmiştir. Aynı zamanda tekrarlayan tromboembolisi nedeniyle, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon açısından takip altına alınan olgumuzun ekokardiyografisinde pulmoner hipertansiyon saptanmamıştır.

Pulmoner embolide; non-trombin inhibitörlerden anacrod ve danaparoid, direkt trombin inhibitörlerinden hirudin, lepirudin, argatroban, Faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux tedavi seçeneklerindedir (15). Yeni antikoagülanların etkinliklerinin hızlı başlaması, yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri, monitörizasyon gerektirmemeleri nedeniyle tercih edilebilmekle beraber; kanama komplikasyonunun tahmin edilememesi ve kanama veya acil cerrahi durumunda kullanılmak üzere antidotlarının olmaması sorun teşkil etmektedir. Yeni antikoagülanların trombositopeni yan etkisi yoktur. Fakat kanama riski nedeniyle, yapılan çalışmalarda trombositopenisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle trombositopenik hastada yeni antikoagülanların kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (16-18).

Olgumuz, tekrarlayan pulmoner emboli, dirençli ITP nedeniyle nadir görülmesi ve tedavide yaşanan güçlükleri vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D., M.H.Ö.; Tasarım ve Dizayn - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D., M.H.Ö.; Denetleme - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D., M.H.Ö.; Kaynaklar - J.Ç.E.,

T.Ö., N.S., M.H.Ö.; Malzemeler - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D.; Veri Toplama ve/veya İşleme - J.Ç.E., T.Ö., N.S.; Analiz ve/veya Yorum - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D.; Literatür Taraması - J.Ç.E., N.S., S.D.; Yazıyı Yazan - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D.; Eleştirel İnceleme - J.Ç.E., T.Ö., N.S., S.D., M.H.Ö..

KAYNAKLAR

1. Edinsel kanama bozuklukları ve kalıtsal trombofili tanı ve tedavi kılavuzu. Kalıtsal Trombofili V. Bölüm, Türk Hematoloji Derneği. 2011; s:75-98.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346:995-1008. [\[CrossRef\]](#)
3. Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, Soysal T, Ferhanoğlu B, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. Ann Hematol 2002; 81:436-40.
4. Erkurt MA, Kaya E, Berber I, Koroglu M, Kuku I. Thrombocytopenia in adults: Review Article. J Hematol 2012; 1 44-53. [\[CrossRef\]](#)
5. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol 2010; 149:209-20. [\[CrossRef\]](#)
6. Şahin A, Çiçek MN. Thrombophilia in complicated pregnancies. J Clin Exp Invest 2013; 4:497-5s02. [\[CrossRef\]](#)
7. Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. Pharmacotherapy 2002; 22:1638-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Edis EÇ, Yıldız Ö, Demir M, Çağlar T. İmmün trombositopenik purpurada IVIG sonrası pulmoner tromboemboli gelişen olguda trombolitik tedavi kullanımı. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2010; 24:129-33.
9. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immunoglobulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21(2 Suppl):S9-56.
10. Lee YJ, Shin JU, Lee J, Kim K, Kim WS, Ahn JS, et al. A case of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism after intravenous immunoglobulin therapy. J Korean Med Sci 2007; 22:758-61. [\[CrossRef\]](#)
11. Dalakas MC. High dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994; 44:223-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Manouras A, Krespis E. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. Arch Surg 2006; 141:663-9. [\[Cross-Ref\]](#)
13. Nazlı Y, Çolak N, Çolak S, Çakır Ö. Heparin induced thrombocytopenia. J Clin Exp Invest 2014; 5:137-44. [\[CrossRef\]](#)
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386-93. [\[CrossRef\]](#)
15. Giossi A, Del Zotto E, Volonghi I, Costa P, Bertuetti R, Remida P, et al. Thromboembolic complications of heparin-induced thrombocytopenia. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23:559-62. [\[CrossRef\]](#)
16. Bitargil M, Başbuğ HS, Göçer H, Günerhan Y. Kalp ameliyatında beklenmeyen tromboz: Heparinin indüklediği trombositopeni. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2014; 22:852-5.
17. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patients use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:536-40. [\[CrossRef\]](#)
18. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. Clin Med (Lond) 2014; 14:165-75. [\[CrossRef\]](#)