

Akut pankreatit ve trombotik trombositopenik purpura birlikteliği: Vaka sunumu

Acute pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura: Case report

Filiz AKYÜZ¹, Ümit AKYÜZ², Sadakat ÖZDİL³, Sinan KILIÇ¹, Şebnem KALAYCI¹, Tanju ATAMER⁴, Güngör BOZTAŞ³

International Hospital, Gastroenteroloji Bölümü¹, İstanbul

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü², İstanbul

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı³, Hematoloji Bilim Dalı⁴, İstanbul

Trombotik trombositopenik purpura nadir görülen bir hastalıktır. Literatürde, trombotik trombositopenik purpura'nın komplikasyonu olarak akut pankreatit bildirilmiştir. Bu yazıda, karın ağrısı ile acil polikliniğe başvuran, klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular ile akut pankreatit tanısı alan ve takip sırasında nörolojik bulguların eklenmesi ile trombotik trombositopenik purpura tanısı konulan bir hasta sunuldu. Destek tedavi ve plazmaferez ile klinik semptomlar ve trombotik trombositopenik purpura düzeldi.

Anahtar sözcükler: Trombotik trombositopenik purpura, akut pankreatit

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a very rare disease. In the literature, pancreatitis has been reported as a complication of thrombotic thrombocytopenic purpura. We describe a patient who admitted to emergency service complaining of abdominal pain and diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura by additional neurological symptoms during the follow-up period. He was diagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura and acute pancreatitis with clinical, radiological and laboratory findings. Supportive therapy and plasmapheresis resulted in clinical improvement and resolution of thrombotic thrombocytopenic purpura.

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, acute pancreatitis

GİRİŞ VE AMAÇ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), trombositlerin sistemik mikrovasküler agregasyonu ile beyin ve diğer organlarda iskemiye neden olabilen nadir bir hastalıktır. İlk kez Moschcowitz tarafından 1924 yılında tarif edilmiştir (1). TTP trombositopeni, fragmente eritrositler ve LDH yüksekliği ile karakterizedir. İskemi sıklıkla beyin ve gastrointestinal sistemde olur, böbreklerde de iskemiye bağlı fonksiyon bozukluğu görülebilir. Trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik bozukluklar, böbrek yetersizliği ve ateş TTP'nin 5 önemli bulgusudur (2). TTP, ailevi veya edinsel olabilir. En sık görülen formu bir kez geçirilen akut atak ile karakterize edinsel idiopatik TTP'dir. TTP genellikle sağlıklı kişilerde meydana gelir, ancak ilaçlara ve gebeliğe bağlı da olabilir (3). Sistemik lupus eritematozis (SLE), skleroderma ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar ile de birlikteliği bildirilmiştir (4, 5, 6).

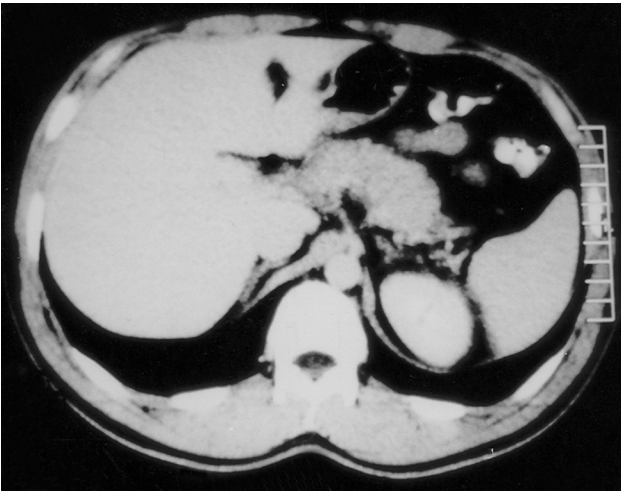
Gastrointestinal sistemde iskemi yarattığı bilinmesine rağmen, şimdiye kadar tarif edilen klasik

klinik tablolar içinde karın ağrısı yer almamaktadır. TTP seyrinde iskemiye bağlı gelişen akalkülöz kolesistit az sayıda vaka bildirimi şeklinde literatürde yer almaktadır (7, 8). TTP ile birlikte akut pankreatit literatürde az sayıdadır (9-14). Bu yazıda, karın ağrısı ile acil polikliniğe başvuran, klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular ile akut pankreatit tanısı alan ve takip sırasında nörolojik bulguların eklenmesi ile TTP tanısı konulan bir hasta sunuldu.

OLGU

TCM, 37 yaşında erkek hasta, Ocak 2001'de 3 gündür devam eden, epigastrik bölgede başlayan ve sırtına vuran şiddetli karın ağrısı, halsizlik ve bulantı şikayeti ile İstanbul International Hospital acil polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde batında yaygın hassasiyet mevcuttu, rebound ve defans yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Acilde yapılan biyokimyasal tetkiklerinde;

glikoz 99 mg/dl (70-120), üre 23 mg/dl (7-25), kreatinin 1.2 mg/dl (0.5-1.4), sodyum 137 mEq/L (130-150), potasyum 3.8 mEq/L (3.5-5.5), iyonize kalsiyum 1.1 mmol/L (1.16-1.29), aspartat aminotransferaz 41 IU/L (7-42), alanin aminotransferaz 19 IU/L (7-40), alkalen fosfataz 76 IU/L (39-117), gamma glutamil transpeptidaz 18 IU/L (7-70), amilaz 1028 U/L (28-100), lipaz 963 U/L (20-300) olarak bulundu. Tam kan sayımında hemoglobin 10.6 gr/dl, lökosit 8900 /mm³, trombosit 18000 /mm³ idi. Hasta, klinik ve laboratuvar bulguları ile akut pankreatit ön tanısı ile servise yatırıldı. Ancak, akut pankreatitte görülmesi beklenmeyen ağır bir trombositopeni dikkati çekti. Oral alımı kesildi, destek tedavi verildi. Çekilen batın tomografisinde, pankreas ödemli ve genişlemiş olarak görüldü. Kronik pankreatit lehine bir bulgu saptanmadı. Portal alanda vasküler yapılarda bir özellik yoktu (Resim 1). Tam kan sayımı tekrarlanarak anemi ve trombositopenisi doğrulandı. Eritrosit sedimentasyon hızı 16/saat, total bilirubin 4.99 mg/dl (0.4-1), direkt bilirubin 0.84 mg/dl (0.1-0.5), laktat dehidrojenaz (LDH) 1601 IU/L (211-500), direkt ve indirekt Coombs testi negatif, retikülosit % 4.1 (0.5-2.5), protrombin zamanı 11.4 sn (10-13 sn), INR 1, fibrinojen 3.27 gr/L (2-4), fibrin yıkım ürünleri 10 µg/ml (<10) olarak bulundu. Anemi, LDH yüksekliği ve indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle hastada hemolitik anemi düşünüldü. Fakat, eşlik eden trombositopeni nedeni ile ileri tetkik için yapılan periferik yaymasında trombositlerde azalma ve fragmente eritrositler görüldü. Bu arada yatışının 2. gününde sol tarafında uyuşma, güçsüzlük, za-



Resim 1. Batın tomografisinde ödemli, genişlemiş pankreas görülüyor

man zaman gelip geçici olan konuşma bozukluğu, yer, zaman ve kişi oryantasyonunda bozukluk başladı. Bu bulgularla, TTP düşünülen hastanın yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesinde megakaryositlerde ve eritroid seride artış görüldü, bu bulgular TTP ile uyumlu bulundu. Hastaya metilprednizolon 60 mg/gün IV ve taze dondurulmuş plazma ile plazmaferez başlandı. Bu tedavi ile 10 gün içinde karın ağrısı gerileyerek kayboldu, amilaz ve lipaz değerleri normale geldi. İki ay boyunca tedaviye devam edilen hastanın, diğer biyokimyasal testleri, tam kan sayımı ve retikülosit değerleri normale geldi. Takip eden günlerde klinik yakınması olmadı.

TARTIŞMA

Trombotik trombositopenik purpura'nın klasik üç bulgusu olan mikroanjiyopatik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ilk olarak Moschcowitz (1) tarafından tarif edilmiştir. Bu üç bulguya Amorosi (2) tarafından nörolojik bulgular ve ateş eklenmiştir. Amorosi (2), TTP saptanan 16 vakayı değerlendirmiş ve % 25'inde bulantı, kusma, % 13'ünde karın ağrısı olduğunu bildirmiştir.

Trombotik trombositopenik purpurada çoğu organda mikrovasküler trombüsler oluşur. Trombosit agregasyonu fibrin ile birlikte olabilir veya olmayabilir, perivasküler inflamasyon veya aşikar endotel hasarı da yoktur (15, 16). Hem endotelde hemde trombositlerde normalden daha büyük von Willebrand faktör (vWf) multimerleri sentezlenmektedir (17). Normalde anormal yapıda olan vWf, metalloproteaz olan ADAMTS 13 (trombopodin-1 benzeri zincir içeren, disintegrin ve metalloproteaz; vWf bölen metalloproteaz) tarafından bölünerek etkisiz hale getirilir ve dolaşıma çıkmaz. Bu metalloproteazda edinsel veya konjenital bozukluk varsa, bölünmemiş olan anormal vWf multimeri dolaşımdaki trombositlerin agregasyonu ve adhezyonuna neden olur (17). Bunun yanında, bazı edinsel idiyopatik TTP vakalarında ADAMTS 13 aktivitesinin normal olmasına karşın endotel hücrelerine bağlanmasında bozukluk vardır (18, 19). Endotel hücre hasarı vWf multimerlerinin salınımına neden olur (17). İlaçlar, infeksiyonlar ve bazı romatolojik hastalıklar TTP'yi tetikleyebilir (9). Bizim vakamızda, anamnezde TTP'yi tetikleyecek bir faktör yoktu. Vakamız, Muniz ve ark.'nın (9) bildirdiği vakaya benzer olarak bulantı, karın ağrısı şikayeti ile acil po-

likliniğe başvurmuş, amilaz ve lipaz yüksekliği saptanmıştır. Her ne kadar, vakamızda amilaz, lipaz yüksekliği, tomografi bulgusu ve klinik ile akut pankreatit tanısı desteklense de; hemogramında saptanan ağır trombositopeni (18000/mm³) akut pankreatit ile birlikte başka bir hastalığın varlığını düşündürmüştür. Akut pankreatit seyrinde de hastaların %27'sinde trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi kötü prognozu gösteren hematolojik değişiklikler görülebilir (19). Ancak, ağır trombositopeni görülmesi olağan değildir. Vaquero ve ark (21). akut pankreatitli 104 hastayı değerlendirmiştir. Alkole bağlı pankreatit gelişen vakalarda trombositopeninin % 43 (safra kesesi taşına bağlı olanlarda % 36, idiyopatiklerde % 4) ve ortalama trombosit değerinin ise 106000±27000 /mm³ düzeyinde olduğunu saptamışlardır. Trombositopenik vakalarda radyolojik bulguların da Balthazar skorlamasına göre D veya E evresinde olduğu görülmüştür. Vakamızda, ağır trombositopeniye, radyolojik olarak ağır pankreatiti destekleyecek bir görüntünün eşlik etmemesi, başka bir hastalığın eşlik ettiği görüşünü desteklemektedir. Nitekim, yatışının 2. gününde klinik tabloya nörolojik semptomların eklenmesi ve periferik yaymasında mikroangiopatik hemolitik anemi görülmesi ile tanı doğrulandı. Fibrin yıkım ürünleri, protrombin zamanı ve INR normaldi. Kemik iliği aspirasyonunda görülen megakaryositlerde ve eritroid serideki artış da tanıyı destekledi. Akut pankreatitte LDH yüksekliği (LDH 4, 5 izoenzim) görülebilir ve Ranson kriterlerine göre ilk başvuru sırasında 350 IU/L veya 400 IU/L' nin üzerinde olması kötü prognostik işaretlerden biri olarak kabul

edilir (22). Ancak, vakamızdaki 1601 IU/L gibi çok yüksek değerleri görmek olağan değildir. Bu gibi durumlarda LDH izoenzim bakmak yararlı olabilir. Çünkü, eritrosit hasarında artan LDH 2 izoenzimi iken; akut pankreatitte LDH 4 ve 5 izoenzimi artar (22, 23).

Hastamızda eritrosit sedimentasyon hızının normal olması otoimmün pankreatit tanısını dışlamamızı sağladı. Ayrıca, akut pankreatit nedenleri arasında yer alan safra kesesi taşı, alkol, hiperlipidemi, hiperkalsemi ve ilaç kullanımını da yoktu.

Literatürde, TTP seyri sırasında gelişen nadir akut pankreatit vakaları vardır. Bunların bazılarında akut pankreatit TTP'nin komplikasyonu olarak sunulmuştur (12). Bazı yazılarda ise akut pankreatitin TTP'nin sonucu değil, tetiği çeken bir faktör olduğu savunulmuştur (14). TTP'de görülen pankreas inflamasyonunun sebebi mikrotrombüslere bağlı gelişen iskemidir (24). TTP'nin klasik 3 bulgusunu oluşturan mikroangiopatik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ve daha sonra buna eklenen nörolojik bulgular, mikrotrombüslere bağlı gelişen iskemiye bağlıdır. Bizim vakamızda da akut pankreatit sebebi olarak iskeminin rol oynadığı düşünüldü. Akut pankreatit TTP seyrinde görülebilir, nadir de olsa TTP akut pankreatit ile prezente olabilir.

Biz, bu yazıda karın ağrısı ile acil polikliniğe başvuran, klinik, biyokimyasal ve radyolojik tetkikler sonucunda akut pankreatit tanısı ile birlikte TTP tanısı alan bir hasta sunduk. Sonuç olarak, TTP farklı klinik tablolar ile karşımıza gelebilir, nadir de olsa akut pankreatit bunlardan biridir.

KAYNAKLAR

1. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. A hitherto undescribed disease. *P Y Pathol Soc* 1924; 24: 21.
2. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 139-159.
3. Neame PB. Immunologic and other factors in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Semin Thromb Hemost* 1980; 6:416-29.
4. Singh R, Saunders B, Scopelitis E. Pancreatitis leading to thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Lupus* 2003; 12(2): 136-9.
5. Kapur A, Ballou SP, Renston JP, et al. Recurrent acute scleroderma renal crisis complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Rheumatol* 1997; 24(12): 2469-72.
6. Kfoury Baz EM, Mahfouz RA, Masri AF. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rheumatoid arthritis treated by plasmapheresis. *Ther Apher* 1999; 3(4): 314-16.
7. Şahin F, Küçükzeybek Y, Saydam G, ve ark. Trombotik trombositopenik purpura seyrinde akut akalkülöz kolesistit: vaka bildirimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 2(2): 93-5.
8. Hakala T, Nuutinen PJ, Ruokonen ET, et al. Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis. *Br J Surg* 1997; 84(9): 1249-52.
9. Muniz AE, Barbee W. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) presenting as pancreatitis. *J Emerg Med* 2003; 24(4): 407-11.
10. Talwalkar JA, Ruymann FW, Marcoux P, et al. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) as a complication of acute relapsing pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47(5): 1096-9.
11. Daryanani S, Wilde JT. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in association with recurrent pancreatitis. *Clin Lab Haematol* 1998; 20(5): 317-8.
12. Varadarajulu S, Ramsey WH, Israel RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 2000; 31(3): 243-5.

13. Garcia-Cano J, Vazquez Rodriguez de Alba J, Garcia Cabezas J, et al. Acute pancreatitis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *An Med Interna* 1992; 9(11): 551-3.
14. Vergara M, Modolell I, Puig-Divi V, et al. Acute pancreatitis as a triggering factor for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2215-18.
15. Raife TJ. Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Hematol Rep* 2003; 2(2): 133-8.
16. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 2002; 347(8): 589-600.
17. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1982; 307: 1432-35.
18. Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1994; 88: 816-25.
19. Yarranton H, Machin SJ. An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3): 367-73.
20. Agerwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: A multisystemic disease. *Gastroenterologist* 1993; 1: 115-28.
21. Vaquero E, Casellas F, Bisbe V, et al. Thrombocytopenia onset in acute episodes of pancreatitis. *Med Clin (Barc)* 1995; 105(9): 334-7.
22. Chen CC, Wang SS, Chao Y, et al. C-reactive protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7(4): 363-6.
23. Bunn HF, Rosse W. Hemolytic anemia and acute blood loss. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. *Principles of Internal Medicine*. Volume 1, 15 th ed. New-York. McGraw-Hill 2001; 681-92.
24. Gullo L, Cavichhi L, Tomassetti P, et al. Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology* 1996; 111: 1033-38.