

Trombotična mikroangiopatija pri bolniku z metastatskim kolorektalnim karcinomom

Thrombotic microangiopathic purpura in a patient with metastatic colorectal carcinoma

Tea Nizič-Kos,¹ Samo Zver,^{2,3} Erik Breclj¹

Onkološki inštitut
Ljubljana, Zaloška cesta
2, 1000 Ljubljana

Klinični oddelek za
hematologijo, UKC
Ljubljana, Zaloška 2,
1000 Ljubljana

Univerza v Ljubljani,
Medicinska fakulteta,
Korytkova 2, 1000
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Erik Breclj,
e: ebreclj@onko-i.si

Ključne besede:

metastatski karcinom;
kolorektalni karcinom;
trombotična
mikroangiopatija;
trombotična
trombocitopenična
purpura; plazmafereza;
kemoterapija

Key words:

metastatic carcinoma;
colorectal cancer;
thrombotic
microangiopathy;
thrombotic
thrombocytopenic
purpura; plasmapheresis;
chemotherapy

Izvleček

Izhodišča: Trombotična mikroangiopatija (TMA) je redek sindrom, ki vodi v čezmerno nastajanje krvnih strdkov, mikrotromboz in ga označujeta ne-avtoimuna hemolitična anemija in trombocitopenija. V literaturi je malo opisanih primerov, ki opisujejo sekundarno TMA, z rakom povzročeno trombotično trombocitopenično purpuro (TTP), kar prikazuje naš prispevek.

Bolnik: Pri 42-letnem bolniku z novo odkritim metastatskim karcinomom descendnega kolona s številnimi zapleti ob diagnostiki smo odkrili klinične in laboratorijske znake TMA. Šlo je za sekundarno, z rakom povzročeno trombotično trombocitopenično purpuro (TTP), ki se na zdravljenje s plazmaferezo ni odzvala. V nadaljevanju je bolnik prejel krog kemoterapije, a je kmalu za tem umrl. Obdukcija ni dala dodatnih podatkov, kostni mozeg ni bil maligno spremenjen.

Zaključek: Diagnoza sekundarne TTP kot zapleta maligne bolezni je težka. Pri bolnikih z rakom povzročeno TTP je zdravljenje s plazmaferezo neučinkovito in pogosto odloži zdravljenje s kemoterapijo, ki v takem primeru edino lahko pomaga.

Abstract

Background: Thrombotic microangiopathy (TMA) is a rare syndrome that leads to excessive formation of blood clots, microthrombosis and is accompanied by non-autoimmune haemolytic anemia and thrombocytopenia. Only few cases describing secondary TMA, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) caused by cancer have been reported in the literature.

Patient: A 42-year old male patient with metastatic carcinoma of the descending colon and several accompanying diagnoses had later developed clinical and laboratory signs of TMA. Secondary, cancer-related TTP, was unresponsive to therapy with plasmapheresis, which was discontinued and the first cycle of chemotherapy was applied. The patient died soon after. The autopsy did not provide any additional information about the disease. There were no signs of malignant bone marrow infiltration.

Conclusion: The diagnosis of secondary TMA, caused by cancer, is difficult. Patients with cancer do not respond to plasmapheresis, which often delays the application of chemotherapy, which is the only effective treatment for such cases.

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2015;
84: 572–8

Prispelo: 7. apr. 2014,
Sprejeto: 8. sept. 2014

Uvod

Trombotična mikroangiopatija (TMA) je redka in življenje ogrožajoča krvna bolezen, ki ima, če je ne odkrijemo in zdravimo, 90-odstotno smrtnost.^{1,2} TMA glede na klinično sliko delimo na posamezne klinične sindrome. Prvi pogoj za postavitev diagnoze TMA je, da pri bolniku obstaja trombocitopenija in neimunska hemolitična anemija (NAIHA), za kateri ne obstaja zadovoljiva druga razlaga oziroma etiologija. Kadar trombocitopenijo in NAIHA spremljata še povišana telesna temperatura in nevrološka simptomatika, gre za trombotično trombocitopenično purpuro (TTP). Če to simptomatiko spremlja še ledvična okvara, ki je pogosto kar glavna bolnikova težava, pa praviloma govorimo o hemolitično uremičnem sindromu (HUS). HUS je lahko tipičen, če ga spremlja še podatek o diareji. V tem primeru je praviloma v blatu pozitiven toksin *Shigella* ali enterohemoragični test na toksin *E. coli*, kar celotno klinično dogajanje tudi sproži. Kadar bolnik nima diareje in kopro-

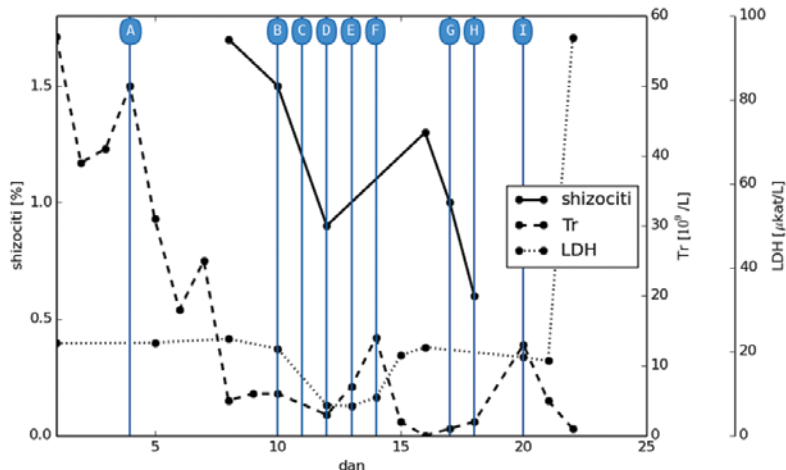
kulture omenjenih povzročiteljev ne zaznajo, govorimo o atipični obliki HUS.¹

Tudi znotraj TTP razlikujemo med primarno (idiopatska ali dedna) in sekundarno obliko. Sekundarno TTP lahko povzročijo številna bolezenska stanja, kar prikazuje Tabela 1. V 5 % primerov pa sekundarno obliko TTP pogojuje maligna bolezen.¹⁻³ Za diagnozo TTP in začetek zdravljenja zadošča že prisotnost trombocitopenije in Coombs-negativne NAIHA, saj v 35 % bolniki ne razvijejo celotne klinične slike, torej nimajo pridružene povišane telesne temperature, ledvične in nevrološke prizadetosti.^{1,4} Pomembno je torej sočasno izključevanje drugih možnih diferencialnih diagnoz, ki so prikazane v Tabeli 1, diagnostični algoritem pri trombocitopeniji pa prikazuje Slika 2. Napravimo hematološke in biokemične preiskave, krvni razmaz, teste hemostaze, serologijo za virusne označevalce (HIV, hepatitis B in C), vzamemo tudi kri za tumorske označevalce. Pri TTP v laboratorijskih izvidih izstopajo povečano število retikulocitov, encim lak-

Tabela 1 : Diferencialne diagnoze pri trombotični mikroangiopatiji (TMA).¹⁻³

Diferencialna diagnoza	Značilnosti
Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)	Tr < 30 × 10 ⁹ /L, po Coombsu negativna neimuna hemolitična anemija (NAIHA), visoka telesna temperatura, nevrološka simptomatika, normalni testi hemostaze
Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)	podaljšana PČ in APTČ, znižana koncentracija fibrinogena, povečani razgradni produkti fibrinogena
S heparinom povzročena trombocitopenija (HIT)	Tr ~50 × 10 ⁹ /L (redko < 30 × 10 ⁹ /L), HIT protitelesa, tromboze
Imunska trombocitopenija (ITP)	Tr < 10 × 10 ⁹ /L, anemija zaradi krvavitve, LDH in bilirubin normalna
Z zdravili povzročena trombotična mikroangiopatija (TMA)	kinin, simvastatin, interferon, oksaliplatin, ciklosporin, takrolimus, clopidogrel, tiklopidin
Malignom	tumorski označevalci, dodatna diagnostika
Okužbe	serologija za virusne označevalce (HIV, hepatitis B in C, CMV), virusi hemoragičnih mrzlic (Haantan, ...)
Hemolitično uremični sindrom (HUS)	trombocitopenija, neimunska hemolitična anemija, diareja, poz./neg. toksin <i>Shigella</i> ali enterohemoragični <i>E.coli</i> ,
Avtoimunske bolezni v sklopu sistemskih vezivno-tkivnih bolezni	prizadetost drugih organskih sistemov, prisotnost specifičnih protiteles, pozitiven Coombsov test
Sindrom HELLP v nosečnosti	hemoliza, povišani jetrni encimi, trombocitopenija, eklampsija, HUS

Tr – trombociti, PČ – protrombinski čas, APTČ – aktivirani parcialni protrombinski čas, LDH – laktat dehidrogenaza, HIV – humani imunodeficientni virus, CMV – citomegalovirus.



Slika 1: Prikaz laboratorijskih vrednosti trombocitov (Tr), shizociti in laktat dehidrogenaze (LDH) po dnevih od začetka hospitalizacije na onkološkem oddelku do smrti bolnika, s sprezi pomembnih dogodkov. A – po ukinitvi NMH, ena enota trombocitne plazme; B – prva PF (4600 ml SZP) iin prejme 4 enote KE; C – druga in tretja PF, prejme dve enoti SZP in pet enot KE; D – četrta in peta PF, prejme štiri enote SZP in šest enot KE; E – šesta PF in 1. cikelus 48 urne KT, prejme dve enoti SZP in pet enot KE; F – nadaljuje KT; G – sedma PF; H – osma PF; 1–4 enote SZP, 6 enot KE; KE – koncentrirani eritrociti, SZP – sveže zamrznjena plazma, PF – plazmafereza, KT – kemoterapija.

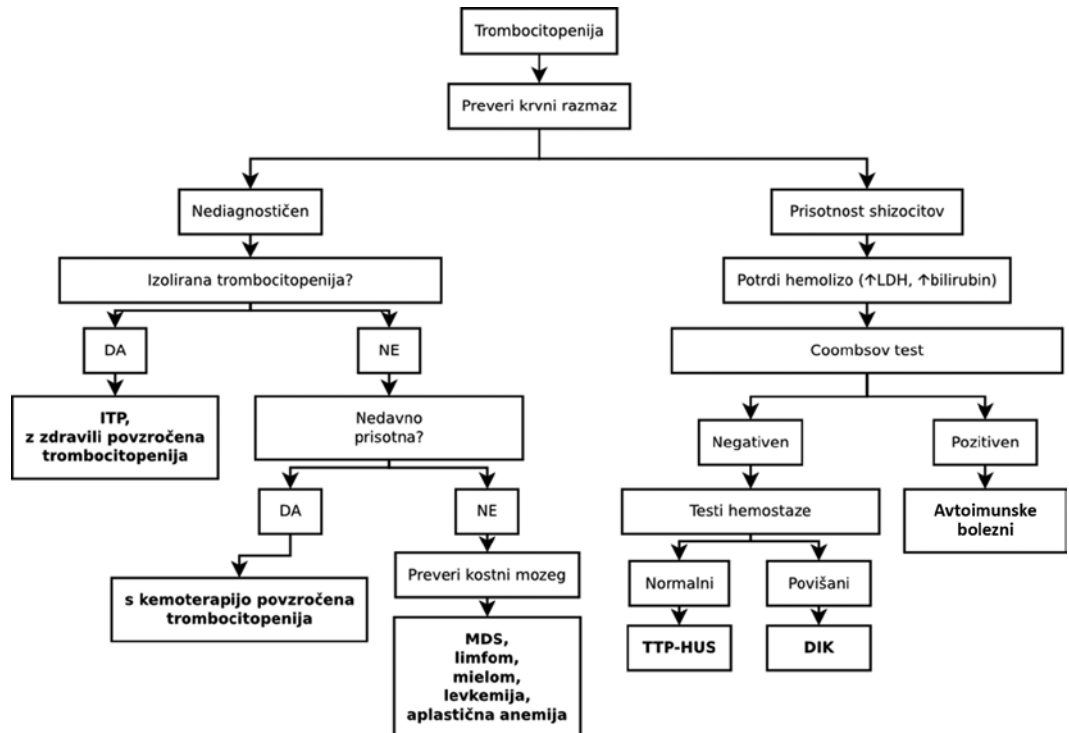
tat dehidrogenaza (LDH) in nekonjugirani bilirubin, znižana pa je vrednost haptoglobina.⁴ V razmazu periferne krvi najdemo fragmentirane eritrocite, značilne za TMA, ki jim pravimo shizociti. V pomoč pri potrditvi diagnoze TTP nam je določitev aktivnosti encima metaloproteaze ADAMTS13 in bolnikovih avtoprotiteles ADAMTS13. ADAMTS13 metaloproteaza cepi velike, za trombocite hiperagregabilne multimere von Willebrandovega antigena na manjše podenote z manjšo agregabilnostjo. Ker je aktivnost ADAMTS13 pri TTP zmanjšana, to vodi v čezmerno agregacijo trombocitov in nastanek številnih mikrotromboz v malih krvnih žilah.^{1,2} Aktivnost ADAMTS13 je pri idiopatski obliki TTP zmanjšana pod 5 % normalne, titer ADAMTS13 protiteles pa je povečan. Pri sekundarnih oblikah TTP pa so vrednosti aktivnosti ADAMTS13 normalne ali le rahlo znižane, raven protiteles pa ni povečana.³⁻⁵

Prikaz primera

42-letni moški je nenadoma zbolel s kliničnimi znaki globoke venske tromboze (GVT) s pljučno embolijo (PE), kar je potrdila tudi CT-angiografija. Uvedeno je bilo zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom (NMH). Sledilo je nadaljne diagnosticiranje. Zaradi naključno najdenih hipohogenih sprememb na jetrih je bil narejen CT trebuha, ki je pokazal metastatski slabo diferencirani adenokarcinom debelega črevesa v predelu lienalnega zavoja z zasevki v jetrih in abdominalnih bezgavkah, kar je potrdila

tudi histologija. Povišana sta bila tumorska označevalca karcinoembrionalni antigen (CEA) (80.6 μg/L) ter karbohidratni antigen (CA 19–9, 947 ku/L). Stanje bolnika se je naglo slabšalo, zato je bil predstavljen na multidisciplinarnem konziliju za zdravljenje tumorjev prebavil na Onkološkem inštitutu (OI), ki je bil mnenja, da gre pri bolniku za grozeči ileus, ki bi ga bilo potrebno razrešiti pred uvedbo sistemskega zdravljenja. Bolnik je bil, tri tedne od pojava prvih težav, premeščen na kirurški oddelek OI. Laboratorijski izvidi ob sprejemu na OI: število eritrocitov (E) $3,25 \times 10^{12}/L$, število levkocitov (L) $13,13 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina (Hb) 106 g/L, trombociti (Tr) $57 \times 10^9/L$, celokupni bilirubin 5 μmol/L, LDH 22 μkat/L, PČ 0.69, D-dimer 36640 μg/L, rahlo povišani jetrni encimi in normalna ledvična funkcija, CEA 175.7 μg/L, CA 19–9 (1211 kU/L). Virusni označevalci (HIV, hepatitis B in C) in Coombsov test so bili negativni. V nadaljevanju smo beležili postopno zmanjšanje števila trombocitov. Zaradi suma na s heparinom povzročeno trombocitopenijo (HIT), ki je bil kasneje ovržena, smo vstavili vena kava filter v votlo veno (VKF). Pred in med posegom je zaradi trombocitopenije bolnik prejel vsakič en odmerek trombocitne plazme (400 ml). Po posegu je prišlo do afazije. Nevrološki pregled in CT glave sta izključila metastaze v osrednjem živčevju ter potrdila, da je prišlo do ishemičnega cerebrovaskularnega insulta (CVI). Zaradi poslabšanja laboratorijskih izvidov, ker so se nižale vrednosti trombocitov (Slika 1), smo posumili na TMA. Takrat opravljene laboratorijske preiskave so bile: Tr $6 \times 10^9/L$, Hb 68 g/L, E $2,20 \times 10^{12}/L$, L $14,41 \times 10^9/L$, retikulociti 1.8 %, shizociti 1.7 %, haptoglobin 1.3 g/L, LDH 23.07 μkat/L, bilirubin celokupni 6 μkat/L, testi hemostaze v mejah normale (PČ 0.62, APTČ 31 s, INR 1.32). Aktivnost ADAMTS13 je bila 69 % (referenčna vrednost 58–106 %), antigen ADAMTS13 451 ng/mL (referenčna vrednost 460–884 ng/mL), protitelesa ADAMTS13 8.1 ng/mL. Ob izključitvi diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) smo glede na trombocitopenijo in NAIHA brez druge etiologije, ob prisotnosti shizocitov in normalni aktivnosti

Slika 2: Diagnostični algoritem trombocitopenije. ITP – imunska trombocitopenija, MDS – mielodisplastični sindrom, TTP – trombotična trombocitopenična purpura – hemolitično uremični sindrom, DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija, LDH – laktat dehidrogenaza.



ADAMTS₁₃ metalproteaze potrdili diagnozo sekundarne, z rakom povzročene TTP.

Zaradi z rakom povzročene TTP smo odstopili od predvidene operacije, resekcije levega kolona z odstranitvijo primarnega tumorja. Ob povišanih vnetnih kazalcih je bilo uvedeno intravensko antibiotično zdravljenje, po katerem so pričeli vnetni parametri upadati. Uveden je bil tudi metilprednizolon (Solu Medrol) 80 mg intravensko na dan.

V nadaljevanju se je pojavila terapevtska dilema: ali začeti zdravljenje s plazmaferezo (PF) in nato nadaljevati dajanje citostatikov, ali kar takoj začeti citostatično zdravljenje, brez dodatka PF. Odločili smo se za zdravljenje s PF brez citostatičnega zdravljenja, kar pa ni imelo pričakovanega učinka. Prišlo je sicer do izboljšanja nekaterih bolezenskih laboratorijskih kazalcev (Slika 1) in nevrološke simptomatike (govor), toda kljub izvajanju dveh PF dnevno se klinično stanje bolnika ni bistveno spremenilo. Število trombocitov ni poraslo (Tr $3-6 \times 10^9/L$). Zaradi obilne krvavitve iz tumorja prebavil je vsak dan prejel 4–6 enot koncentriranih E in 2–4 enote sveže zmrznjene plazme (SZP), s čimer smo vzdrževali raven Hb med 60–80 g/L. Za nadaljevanje zdravljenja je bil bolnik predstavljen na konziliju, na katerem smo se odločili za prilagojen/zmanjšan odmerek

kemoterapije (KT) po shemi FOLFOX (leukovorin, 5-fluorouracil, oxaliplatin). Prejel je 100 mg oksaliplatin, 200 mg levofolinata, 400 mg 5-fluorouracila in 2500 mg 5-fluorouracila. Vrednosti tumorskih označevalcev so po KT in sočasnih PF upadle (CEA 67.9 µg/L, CA 19–9 958 kU/L). Zaključili smo, da bi bila potrebna uvedba takojšnje KT v polnem odmerku. Te bolnik ni prejel, saj se je stanje medtem dodatno poslabšalo. Prišlo je do ledvične in jetrne odpovedi; kreatinin 366 mmol/L, sečnina 53 mmol/L, AST 41.97 µkat/L, ALT 18.99 µkat/L, bilirubin celokupni 31 µmol/L, LDH 94.82 µkat/L, ponovno se je povečala vrednost tumorskih označevalcev CEA 101 µg/L, CA 19–9 1417 kU/L. Bolnik je ob neobvladljivem TTP/HUS, z multiorgansko odpovedjo 48 dni od pojava prvih težav pričakovano umrl.

Avtopsijska je pokazala v debelem črevesju dve tumorski spremembi; polipoidni tumor velikosti 8 cm ter 12 cm velik stenozanten tumor v predelu descendentnega kolona s številnimi patološkimi abdominalnimi bezgavkami. V jetrih so bili številni med seboj zlivajoči se tumorji v velikosti do 10 cm. V možganih je bila prisotna obojestranska tonzilarna herniacija z znaki ishemičnega infarkta in mikrotromboz. Na površini ledvic in v njihovem parenhimu ter v nadledvični-

cah so bile vidne številne mikrotromboze. V kostnem mozgu ni bilo zasevkov rakave bolezni. Prisotne so bile zgolj reaktivne spremembe.

Razpravljanje

Zaradi nizke incidence z rakom povzročene TTP, kompleksne in postopne dinamike klinične slike in laboratorijskih izvidov je bila postavitev diagnoze pri bolniku težavna. Ker je bil osnovni problem pri bolniku stenozantni karcinom descendentnega kolona z grozečim ileusom, je bilo v prvi vrsti potrebno resecurirati primarni tumor. Ob predstavitvi rakave bolezni z GVT in PE bolnik še ni imel kliničnih in laboratorijskih znakov TMA, tako da menimo, da ta zapleta ni pogojevala. Neredko se namreč maligne bolezni začnejo s trombemboličnim dogodkom, nato pa nadaljnja diagnostika razkrije, da je v ozadju malignom.⁶ Tako je bilo tudi v našem primeru.

Ko sta se kasneje pojavila trombocitopenija in NAIHA, smo najprej izključevali diagnozi, kot sta HIT in DIK. Diagnoza HIT je bila ovržena, saj bolnik ni imel prisotnih specifičnih protiteles proti kompleksu heparin-trombocitni faktor 4 (H-TF4) in tudi vrednosti Tr so bile nižje, kot je za HIT značilno (Tr $31 \times 10^9/L$; za HIT značilne vrednosti $50-70 \times 10^9/L$), medtem ko DIK ni bil možen zaradi normalnih vrednosti hemostaze. DIK sicer neredko spremlja rakavo bolezen. Povečana raven D-dimera je bila reaktivne narave.⁷ Ob tem smo preverili tudi Coombsov test in virusne označevalce za HIV ter hepatitis B ter C, ki so diferencialnodiaagnostično možni povzročitelji sekundarne TTP.⁴

Zaradi nizkih vrednosti Tr, kar nismo uspeli pojasniti, je bila ukinjena terapija z NMH, dogovorili pa smo se za vstavev VKF, ki bi ščitil bolnika pred novimi trombemboli zaradi GVT. Uporaba NMH je namreč varna pri vrednosti Tr nad $50 \times 10^9/L$, te pa so bile pri našem bolniku precej nižje in v upadanju.⁴

Ker ob tem nismo vedeli oziroma posumili na TTP, je bolnik prejel trombocitno plazmo v sklopu priprave na vstavev VKF. Slednja je pri sumu na TTP kontraindicirana,

saj lahko sproži zagon mikrotromboz in zato ponovno poslabšanje TTP.^{1,3,4,9} Tako je na žalost tudi pri našem bolniku prišlo do zagona TTP. Bolnik je utrpel cerebrovaskularni inzult (CVI). Nevrološko simptomatiko smo kasneje razložili prav z nastankom mikrovaskularnih tromboz, ki jih je verjetno sprožilo zdravljenje s Tr. Tudi v literaturi sta afazija in desnostranska hemianopsija najpogosteje opisana nevrološka pojava TTP.^{7,8}

Na diagnozo z rakom povzročena TTP smo posumili na osnovi za bolezen značilnih in pri bolniku prisotnih meril, ki so se razvila kasneje v poteku bolezni. Bolnik je imel mikroangiopatično hemolitično anemijo s trombocitopenijo (v razmazu periferne krvi so bili prisotni shizociti, LDH je bila močno povečana, Coombsovi testi so bili negativni, in testi hemostaze normalni), nepojasnjeno nevrološko simptomatiko, povišano telesno temperaturo, kasneje pa tudi ledvično odpoved. Čeprav bolniki le redko razvijejo polno klinično sliko, se je pri našem bolniku postopno razvila značilna peterica kliničnih in laboratorijskih znakov.⁴ Aktivnost ADAMTS₁₃ metaloproteinaze, raven antigena in ADAMTS₁₃ protiteles so bili značilni za sekundarno TTP. Pri slednji, kamor sodi tudi z rakom povzročena TTP, pa so vse omenjene vrednosti v okviru normalnih ali pa so le blago zmanjšane. Nasprotno pa sta pri primarni, etiološko idiopatični obliki TTP aktivnost ADAMTS₁₃ in raven antigena močno zmanjšani, raven protiteles ADAMTS₁₃ pa povečana.³⁻⁵

Za začetek zdravljenja TTP zadoščata prisotnost trombocitopenije in NAIHA brez alternativne razlage oziroma po izključitvi drugih možnih diagnoz (diferencialne diagnoze prikazuje Tabela 1). Nujno je, da pred začetkom zdravljenja določimo vse preiskave krvi, s katerimi izključimo sekundarna naravo TMA (Tabela 1, Slika 2). Pri TTP, ki je urgentno stanje, je ključnega pomena čim prejšnje zdravljenje s PF ter uvedba kortikosteroidov.⁴ Po pregledu literature smo se odločili za kombinirano zdravljenje s PF in sočasno modificirano KT. Podatkov v literaturi je žal malo. V slovenskem članku, ki opisuje podobna primera, priporočajo sekundarne, z rakavo boleznijo pogojene oblike TTP zdraviti s PF.¹⁰ Obstoječa priporočila zdra-

vljenja TTP navajajo, da bolnike z akutno in etiološko neopredeljeno obliko bolezni takoj začnemo zdraviti s PF, saj je brez zdravljenja smrtnost bolezni lahko tudi 90 %.^{1,2,4,10,11} Večino primarnih oblik bolezni se na zdravljenje lepo odzove in bolezen pogosto pozdravimo. Čas, ko zdravljenje s PF prične učinkovati, je lahko različen. Praviloma se najprej popravi nevrološka simptomatika, sledi padec vrednosti LDH in nekonjugirane bilirubina, po okvirno desetih dneh pa prične naraščati število Tr.⁴

Pri našem bolniku, pri katerem ni šlo za primarno obliko bolezni, je po peti PF in ob sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi prišlo do upada vrednosti LDH in deleža shizocitov, število Tr pa je še vedno ostalo nizko (Slika 1). Tudi klinična slika se z izjemo blagega izboljšanja nevrološke simptomatike ni bistveno spremenila. Celokupno smo zdravljenje ocenili kot neučinkovito.

Bolniki s TTP, povzročeno z rakom, se praviloma ne odzivajo na zdravljenje s PF. Edina možnost za izboljšanje je tako takojšnje specifično zdravljenje s kemoterapevtiki, saj z uničenjem malignih celic odpravimo primarni vzrok za sekundarno naravo TTP.^{3,7,9,10,12} O neučinkovitosti pridruženega zdravljenja s PF pri malignih obolenjih poroča veliko raziskav.^{3,12,13} Na zdravljenje s PF naj bi se tako prehodno odzvalo le okvirno 10 % bolnikov s TTP, povzročeno z rakom, kar se je verjetno zgodilo tudi pri slovenskem bolniku, opisanem v literaturi.^{10,12} Izboljšanje pa je zgolj prehodno, če ne zdravimo ciljno osnovne bolezni. Spoormans in sodelavci neučinkovitost PF povezujejo z normalno aktivnostjo ADAMTS13 pri TTP ob maligni bolezni, saj PF, ki je učinkovita pri primarni obliki, poveča prav aktivnost le-te. Chang meni, da bi bil lahko vzrok za slab odziv na PF tudi pozna diagnoza in napredovala rakava bolezen.^{3,14}

TTP lahko spremlja do 5 % malignih bolezni, pogosteje pa je povezana z adenokarcinomi.^{5,9,10,12,15} Naš bolnik v histološkem vzorcu biopsije KM ni imel zasevkov maligne bolezni. Zelo pomembno je ob prvem sumu na TTP opraviti osnovne presejalne preiskave, da se preveri prisotnost maligne bolezni. TTP pri malignih boleznih pogosto povezujemo z infiltracijo malignoma v KM,

z diseminirano obliko bolezni z mikrometastazami po malih krvnih žilah in tudi z zdravljenjem s KT. Če ugotovimo, da gre za sekundarno TTP ob napredovali rakavi bolezni, je potrebno nemudoma začeti zdraviti s KT.^{3,12-14,16} Ko smo našemu bolniku dali prvi odmerek, sicer modificirane KT, so se vrednosti tumorskih označevalcev zmanjšale. Naš takratni zaključek, da je to v prvi vrsti posledica zdravljenja s PF, pa je bil napačen. Menimo, da je bilo zmanjšanje vrednosti tumorskih označevalcev posledica predhodnega učinka KT.^{16 17} V dostopni strokovni literaturi nismo našli podatkov o vplivu PF na dinamiko tumorskih označevalcev.

Napoved izida sekundarne TTP, povzročene z rakom, je neugodna, ker večina bolnikov hitro umre. Bolniki, zdravljeni le s PF, so v povprečju po postavitvi diagnoze TTP živeli manj kot en mesec, medtem ko so tisti, ki so ob PF prejeli tudi KT, živeli dlje, celo nekaj mesecev.⁸ Naš bolnik je po sprejemu na OI živel le še 24 dni. Naučili smo se, da je ključnega pomena hitro diagnosticirati z rakom povzročeno TTP in takoj začeti zdravljenje z usmerjeno KT. Ni namreč smiselno čakati na izboljšanje ciljanih vrednosti v krvni sliki, saj do njih ne bo prišlo brez vzročnega zdravljenja. Zdravljenje s PF ne prinaša nobene koristi, vendar pa sama PF bolniku verjetno tudi ne škoduje, če zaradi nje ne odlašamo s KT.¹² Bolezen sicer ni zelo redka, vendar njene simptome, klinično in laboratorijsko sliko nemalokrat ne prepoznamo.

Zaključek

TTP je tako nemalokrat diagnostični in terapevtski izziv. Prav pa je, da nanjo vedno pomislimo v sklopu diferencialne diagnoze trombocitopenije in mikroangiopatične hemolitične anemije tudi pri onkoloških bolnikih. Slednji sta sicer lahko mnogo pogosteje posledica zdravljenja rakave bolezni s kemoterapijo, sindroma tumorske lize, zasevkov rakave bolezni v kostni mozeg, sindroma DIK ob rakavi bolezni in nenazadnje tudi HIT, če bolnik prejema heparin.

Potrebna je torej hitra diagnoza in takojšnje ciljno zdravljenje s kemoterapijo, ki edino lahko vpliva na potek bolezni. Zdra-

vljenje s plazmaferezo brez sočasne kemoterapije v polnem odmerku v tem primeru ne prinaša nobene koristi.

Literatura

1. Chemnitz J, Schulz A, Diehl V, Söhngen D. Thrombotic-thrombocytopenic purpura (Moschcowitz syndrome). *Med Klin (Munich)* 2001; 96: 343–50.
2. Sever M. Zdravljenje trombotične trombocitopenične purpure – naše izkušnje. *ZV* 2008; 77: 105–9.
3. Spoormans I, Altrintas S, Van den Brande J, Luijckx A, Vermorken JB. Purpura in a patient with disseminated breast cancer: a rapidly progressive cancer-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Oncol* 2008; 19: 1204–7.
4. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvand F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH* 2012; 158: 323–335.
5. Pirrotta MT, Bucalossi A, Forconi F, Bocchia M, Mazzotta S, Sammassimo S, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Secondary to an Occult Adenocarcinoma. *The Oncologist* 2005; 10: 299–300.
6. Monreal, M., Lafoz, E., Casals, A., Inaraja, L., Montserrat, E., Callejas, J. M., & Martorell, A. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541–545.
7. Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in Adults: A Practical Approach to Evaluation and Management Sudhir S. *SMJ* 2006; 99: 491–8.
8. Chang JC, Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. *Oncologist* 2003; 8: 375–80.
9. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematologica* 2001; 106: 52–56.
10. Glaser M. Pojav trombotične trombocitopenične purpure pri bolniku s karcinomom. *ZV* 2002; 71: 433–5.
11. Zver S, Noč M, Horvat M, Ponikvar R. Trombotična trombocitopenična purpura – prikaz kliničnega primera = Thrombotic thrombocytopenic purpura with case report. *ZV* 1997; 66: 187–9.
12. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated Malignancy Misdiagnosed as Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Report of 10 Patients and a Systemic Review of Published Cases. *The Oncologist* 2007; 12: 11–19.
13. Oberic L, Buffeta M, Schwarzinger M, Veyradierc A, Clabault K, Malota S, et al. Cancer Awareness in Atypical Thrombotic Microangiopathies. *Oncologist* 2009; 14: 769–79.
14. Pineda A, Vamvakas EC. Applications of Therapeutic Apheresis in Patients with Malignant Disease. *Oncologist* 1997; 2: 94–103.
15. Siniscalchi A, Stasi R, Fratoni S, de Fabritiis P, Caravita T. Management of immune thrombocytopenia in a patient with newly-diagnosed smouldering myeloma and colorectal cancer. *BMJ Case Reports* 2009; doi: 10.1136/bcr.03.2009.1715.
16. Farhat MH, Souze B, Hanbali A. Cancer-related TTP: Role of plasma exchange. *J Clin Onco* 2009; 27: e13527.
17. Sisik A, Kaya M, Bas G, Basak F, Alimoglu O. CEA and CA 19–9 are Still Valuable Markers for the Prognosis of Colorectal and Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4289–94.