

MİKROANJİYOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ VE TÜKETİM KOAGÜLOPATİSİ İLE BİRLİKTE OLAN BİR MAFFUCCI SENDROMU VAKASI

Doç.Dr.Y.Pekçelen* ● Uzm.Dr.I.Tanan*** ● Prof.Dr.Y.Tangün** ● Doç.Dr.T.Atamer**
● Doç.Dr.D.Sargın * ● Yard.Doç.Dr.H.Onat * ● Prof.Dr.Ş.İnceman*

ÖZET: Maffucci sendromu, multipl anjiyomlar ve enkondromlar ile karakterize, konjenital, nadir bir mezodermal displazidir. Bu tam ile izlenen 17 yaşında bir erkek vaka sunuldu. Hastanın vücudunun muhtelif yerlerinde ilk kez doğumdan 20 gün sonra belirlimeye başlayan, cesitli büyüklüklerde (0,5-10 cm çaplarında), üzeri deri ile örtülü, morumsu renkte sislikler mevcuttu. Bu oluşumların histopatolojik olarak incelenmesiyle, hemanjiyom ve lenfanjiyom yapılarını içeren mikst tipte anjiyomatozis tanısı kondu. Ağız mukozası ve sol göz kapağı konjunktivasında da anjiyomlar bulunan vakamızın sol el parmakları kısa ve deforme idi. Radyolojik incelemelerde her iki el falankslarında ve fibulalarda enkondromların mevcut olduğu gözlemlendi. Hematolojik incelemeler, vakada anemi, retikülositoz ve çevre kanında fragmant eritrositlerin bulunmasıyla karakterize olan bir mikroanjiyopatik hemolitik aneminin (MHA) varlığı gösteriyordu. Ayrıca trombositopeni fibrinogenopeni, koagülasyon testlerinde anomaliler ve serum fibrin yıkım ürünlerinde artış saptanması vakada bir tüketim koagülopatisinin mevcut olduğunun kanıtı idi. Bu tüketim koagülopatisi ve MHA'nın multipl anjiyomların içerisinde gelişen intravasküler koagülasyon sonucu ortaya çıktığı düşünüldü. Vakamız şimdiye kadar bildirilen maffucci sendromu vakaları arasında MHA ve tüketim koagülopatisinin saptandığı ilk vakadır.

SUMMARY: A case of Maffucci's syndrome associated with microangiopathic hemolytic anemia and consumption coagulopathy. Maffucci's syndrome is a rare congenital mesodermal dysplasia characterized by multiple enchondromas and angiomas. A 17 year-old male patient diagnosed as Maffucci's syndrome was presented. In various regions of the patient's body there were multiple subcutaneous masses of 0.5 to 10 cm in diameter which had first appeared about 20 days after the birth. The histopathological examination of these subcutaneous lesions led to the diagnosis of mixed type angioma composed of hemangioma and lymphangioma. The left hand fingers of the patient were short and deformed. He also had angiomas in oral mucosa and conjunctiva of the left eye. Roentgenographic examination revealed the presence of enchondromas in fibulae and the phalanges of both hands. Hematological investigations showed a microangiopathic hemolytic anemia (MHA) which has characterized by anemia, reticulocytosis and the presence of fragmented erythrocytes in the peripheral blood smear. Furthermore, thrombocytopenia, fibrinogenopenia, abnormalities in coagulation tests and the increased fibrin degradation products indicated a consumption coagulopathy. It was thought that this consumption coagulopathy and MHA resulted from intravascular coagulation in the multipl angiomas. Among the Maffucci's syndrome cases reported so far, ours is the first one in which MHA and consumption coagulopathy were detected.

G İ R İ Ş

Maffucci sendromu ilk kez 1881 yılında tanımlanmıştır (13). Multipl anjiyomlar ve enkondromların varlığı ile karakterize, konjenital, nadir bir mezodermal displazidir. Hereditör değildir. Lewis ve Ketcham (12) 105 vakalık serilerinde 1973 yılına kadar yayımlanan tüm vakaları toplamışlardır. Bu vakaların % 15'inde enkondromların sarkomatöz değişime uğradığını bildirilmiştir. Literatür tarandığında 1973 yılından sonra yayımlanan başka vaka bildirisi rastlanmamıştır. Biz, Maffucci sendromu tanısıyla izlediğimiz bir vakamızı, nadir görülmesi yanı sıra vakamızda bu sendroma eşlik eden mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MHA) ve tüketim koagülopatisinin varlığı nedeniyle ilginç bulduğumuz ve taradığımız literatürde Maffucci sendromuyla MHA ve tüketim koagülopatisinin birlikte görüldüğü bir diğer vakaya rastlamadığımız için sunmak istedik.

* İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü.

** İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı.

*** İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Radyoloji Departmanı-İstanbul.

V A K A

C.Ö. (Prot no: 1512), 17 yaşında, erkek, öğrenci, Zonguldak'lı, 1973 yılındanberi Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenmektedir.

Hasta ilk kez 1973 yılında (5 yaşındayken) vücudunun muhtelif yerlerinde morumsu renkte şişlikler olması, kolay yorulma ve halsizlik şikâyetleriyle Hematoloji polikliniğine getirildi.

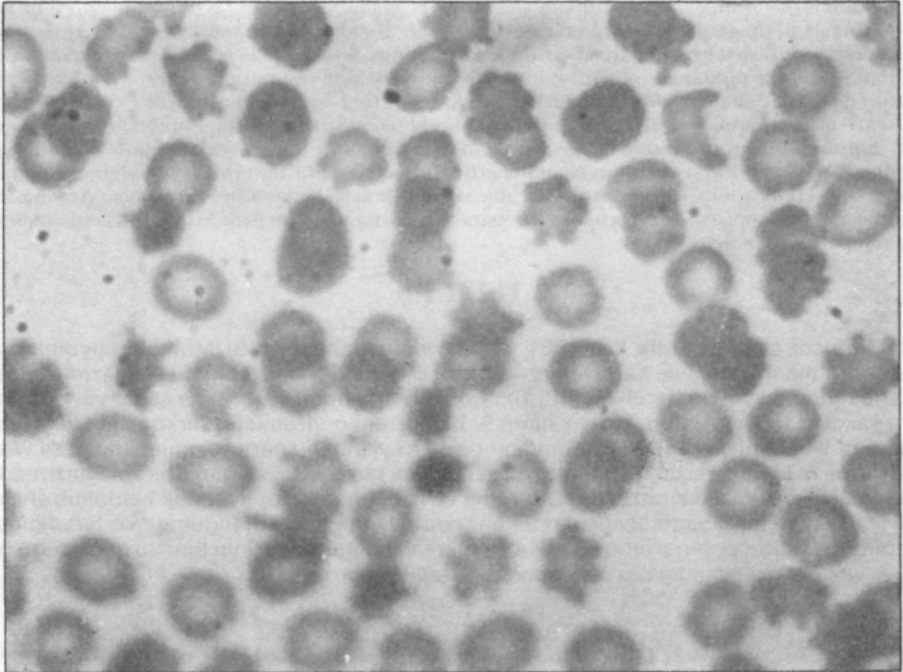
Henüz 20 günlük bir bebek iken hastanın çenesinde ve sol dirseğinde mercimek kadar, morumsu renkte şişliklerin belirdiği farkedilmiş. Bunlar giderek büyürken, göğüs, karın, kalça, kol ve bacaklarda da aynı tür şişlikler ortaya çıkmış. Bu şişliklerin bir kısmı fazla büyüdüğü için hasta son bir yıl içinde iki kez operasyon geçirmiş ve vücudunun muhtelif yerlerinden 12 adet şişlik çıkarılmış. Sağ diz, sol kol ve çeneden çıkarılanların yerlerinde tekrarlamalar görüldüğü gibi yenileri de oluşmakta devam ediyormuş. Ayrıca hastada kolay yorulma ve halsizlik şikâyetleri mevcutmuş.

Özgeçmişi: Başka bir hastalık geçirmemiş.

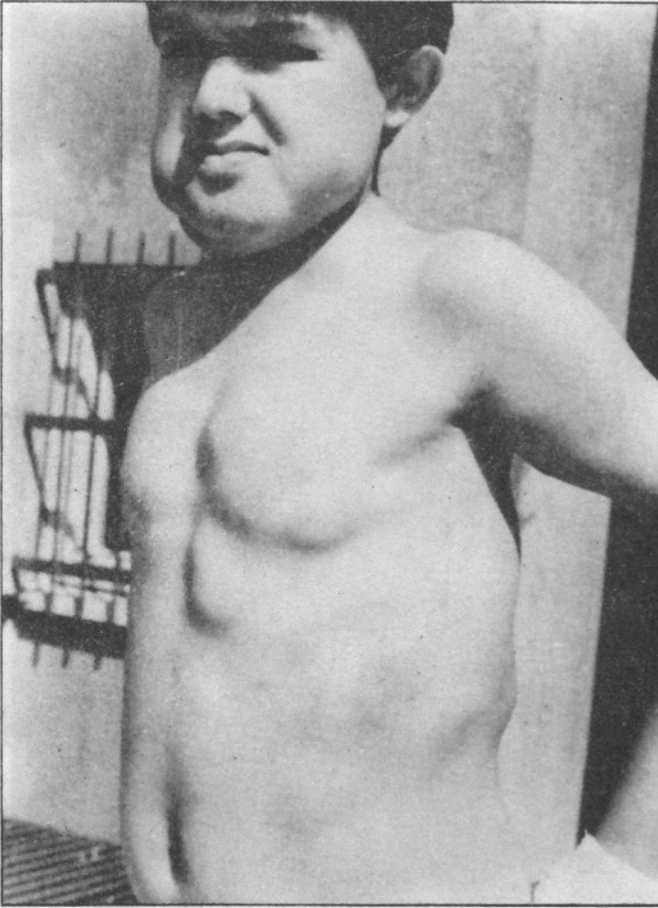
Soygeçmişi: Anne, baba ve iki kardeşi (erkek) sağlıklı, normal. Anne ile baba arasında akrabalık yok. Akrabalar arasında da hastadakine benzer bir tablo mevcut değil.

Fizik muayenede: Vücut gelişimi normal, sol el parmaklarında kısalık ve deformite, deri ve mukozalarda hafif solukluk, çenenin sağ tarafında, sol el, dirsek ve ön kolda, sağ popliteal bölgede, gluteusta ve gövdede 3-10 cm çaplarında, morumsu renkte, üzeri deriyle örtülü, yumuşak şişlikler, sağ diz, sol kol ve çenede ameliyat sikatrisleri, kosta kavsini 2 cm aşan hepatosplenomegali mevcuttu.

Laboratuvar bulguları: Sedimentasyon 7 mm/saat, hemoglobin, % 9.4 g, hematokrit % 31, lökosit 5300/mm³, trombosit 150.000/mm³, retikülosit % 2.5, çomak % 4, nötrofil parçalı % 60, eozinofil parçalı % 2, monosit % 4, lenfosit % 30, Eritrosit morfolojisi: Belirgin



Resim 1: Çevre kanı yayma preparatında fragmente eritrositler (üçgen, miğfer şeklindeki eritrositler, schistoayte'ler).



Resim 2: Yüzde ve gövdede subkütan anjiyomlar.

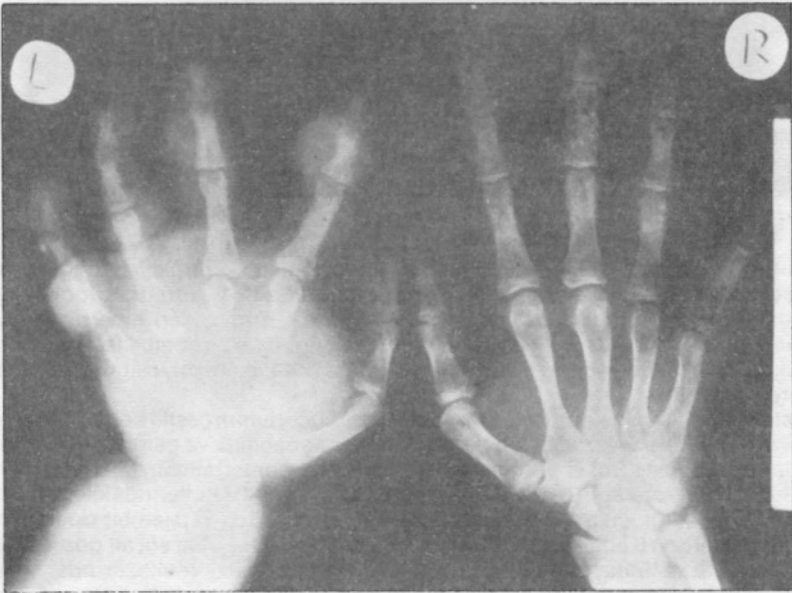
poikilositoz, anizositoz, polikromazi, hipokromi, fragmente eritrositler (miğfer şeklinde, üçgen şeklinde) eritrositler, schistocyte'ler mevcut (Resim 1). İdrarda ürobilinojenüri ve hemosiderinüri saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda: Kırmızı seri hiperplazisi vardı ve megakaryositlere sık rastlanıyordu. Sideremi % 55, ug, direkt coombs testi (-), kan bilirubinleri, kan proteinleri, serum protein elektroforezi ve diğer biyokimik testler normal değerlerde bulundu.

Hastalığın gidişi: Hastada izlendiği süre içinde vücudunun çeşitli bölgelerinde şişlikler oluşmaya devam etti. Sekiz yaşındayken sol alt göz kapağında ve glanz peniste mor renkli oluşumlar ortaya çıktı. Sol el parmaklarındaki kısalık ve deformitenin daha da belirginleştiği gözlemlendi. Radyoterapi (8 seans) uygulanmasıyla yüz ve kollarındaki dışarda diğer kitlelerde bir miktar küçülme oldu. Hastadan 11 yaşındayken yapılan bir operasyonla sol dirsekten ve ellerden 6 adet şişlik çıkarıldı. Ameliyatla alınmış olan sol alt göz kapağındaki oluşum hasta 15 yaşındayken tekrar ortaya çıktı. Ayrıca yanak mukozasında, sol tonsilla üzerinde ve yumuşak damakta da mor renkli nodüler lezyonlar belirdi. Ancak son iki yıl içinde mevcut şişliklere yenilerinin ilâve olmadığı gözlemlendi. Resim: 2 ve 3'te hastadaki multipl anjiyomların bazıları görülmektedir. Hasta zaman zaman dizleride ağrıdan ve kolay yorulmaktan yakınıyordu.

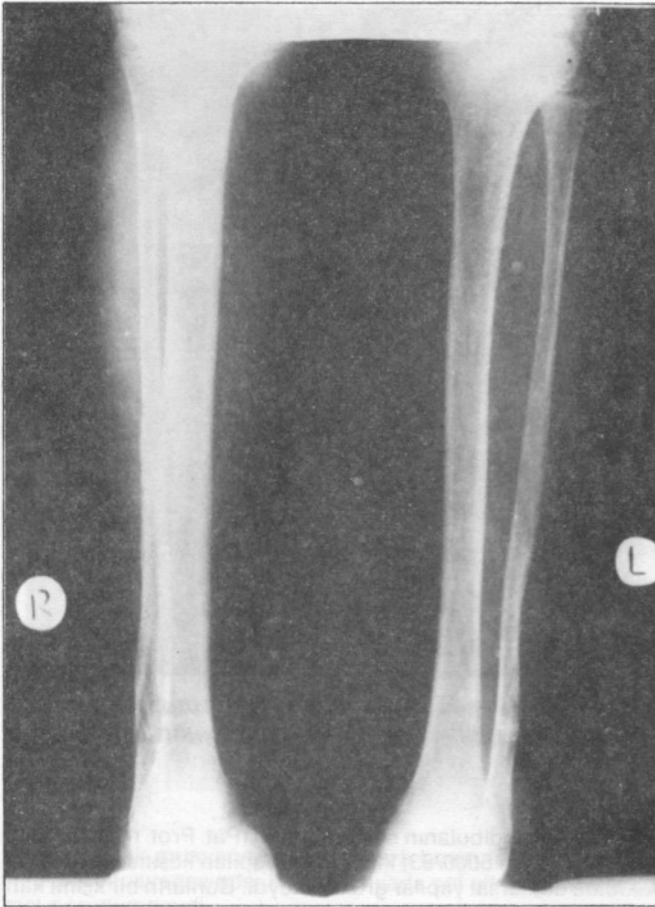
Hastanın günümüze kadar izlenen çevre kanı değerleri ve hemostaz testlerinin sonuçları Tablo I'de verilmiştir. Anemisi, retikülositoz, çevre kanında fragmente eritrositlerin



Resim 3: Sol el parmaklarında kısıklık, deformite ve subkütan anjiyomlar, gland peniste anjiyom.



Resim 4: El radyogramları. Sağ elde orta parmak ve küçük parmak orta falankslarında endokondromlar. Sol elde proksimal, orta ve distal falankslarda ince trabekülasyon kaybolmuş, yer yer kistik oluşumlar görülüyor (oluşmak üzere enkondrom görünümü). Ayrıca flebolitler mevcut.



Resim 5: Her iki fibulanın 1/3 distal bölümünde enkondromlar görülüyor.

görülmesi, ürobilinojenüri ve hemosiderinüri hastada mikroanjiyopatik tipte bir hemolitik aneminin bulunduğunu göstermektedir. Trombositopeni, fibrinojenopeni, koagülasyon testlerindeki anomaliler ve fibrin yıkım ürünlerindeki artış vakada bir tüketim koagülopatisinin varlığını kanıtlayan bulgulardır.

Tablo 1: Çevre kanı değerleri ve hemostaz testleri sonuçları*

Çevre kanı değerleri:

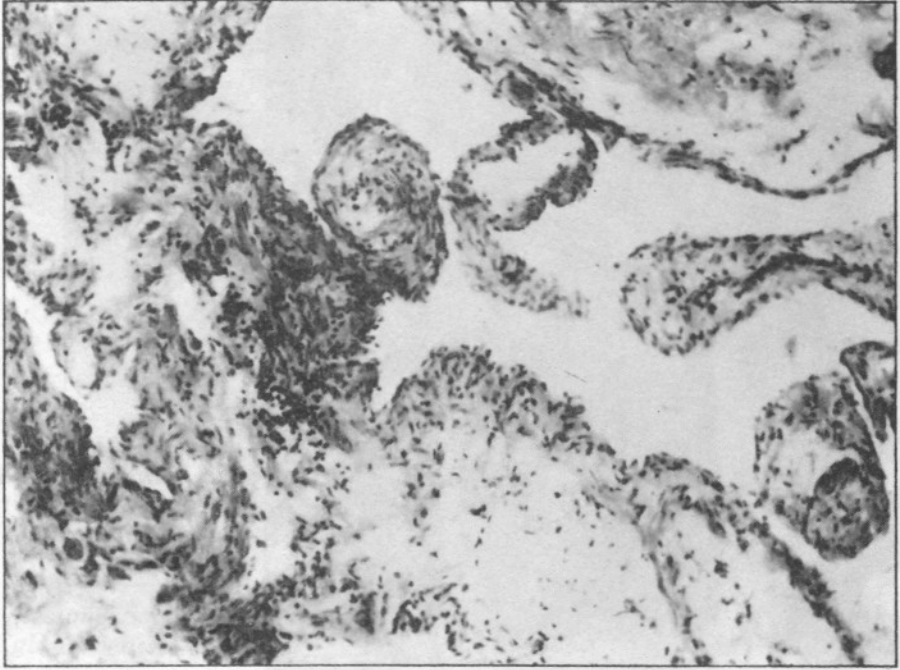
- Hemoglobün (%) 9: 7.6-11.5
- Retikülosit (%): 2-5.2
- Trombosit (/mm³): 90.000-150.000

Hemostaz testleri:

- Protrombin zamanı (normal/hasta: 12"/14" - 12"-17.5"
- APTZ** (normal/hasta: 28"/48 - 28"/54"
- Trombin zamanı (normal/hasta: 22"/22" - 19"/27"
- Fibrinojen (% mgr: 105-215
- Fibrin yıkım ürünleri (ug/ml): 40-320

* Vakanın izlendiği süre içinde (1973-1985, elde edilen minimum ve maksimum değerler.

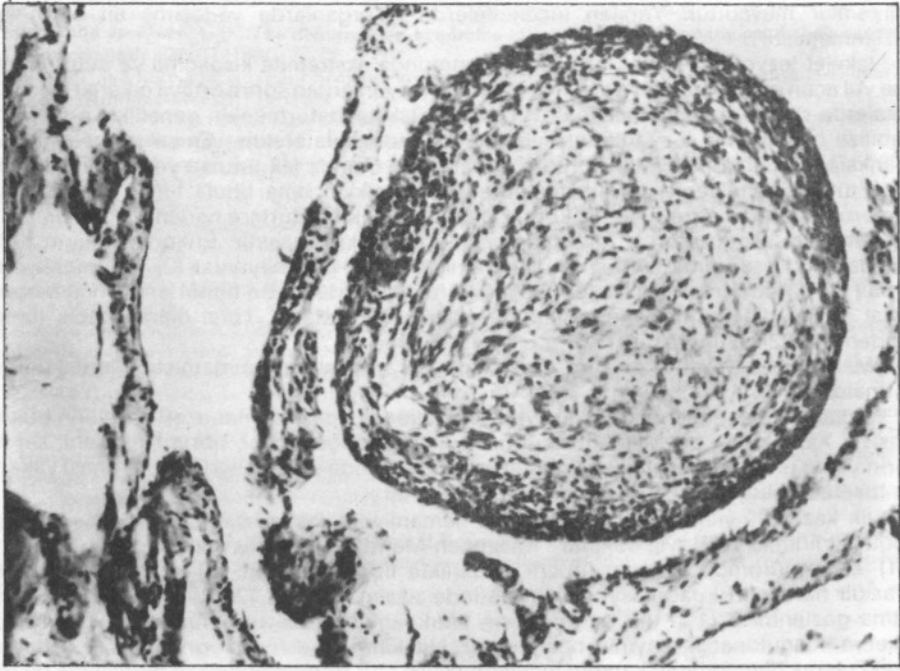
** APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı



Resim 6: Tek sıra endotel hücreleri ile döşeli, yer yer lümene doğru papiller uzantılar yapan, sayıca artmış, geniş damar kesitleri görülmektedir. H.E. x 125.

Histopatolojik inceleme: 1973'de mandibulanın sol tarafından (Pat. Prot. no: 4791/73), 1983'de sol bacadan alınan (Pat. Prot. no: 6000/83) kitlelerden yapılan kesitlerde (Resim: 4,5) çok sayıda, değişik büyüklükte damarsal yapılar grülmekteydi. Bunların bir kısmı kan damarı yapısında olup, bazılarının lümenlerinde cidara yapışık organizasyon halinde trombüs kitleleri ve bazılarında da eritrositler bulunmaktaydı. Damarlar daha çok geniş, kıvrıntılı kavernöz boşluklar şeklindeydi ve tek sıra endotel ile döşeliydi. Bunlar yanı sıra bazı damarsal yapıların içleri boş görünümde olup, lenf damarı özelliğini taşımaktaydı. Lenfaniyomatöz alanların çevresinde düz kas proliferasyonu dikkati çekmekteydi. Çevrede ise yağ ve bağ dokusu alanları mevcuttu. Bu bulgularla vakaya "mikst tipte anjiyomatozis" (hemonjiyo-lenfaniyomatozis) tanısı kondu.

Radyolojik incelemeler: Tüm iskelet sistemi radyogramları gözden geçirildi (1985 yılında). Kemik yaşının hastanın yaşına uygunluk gösterdiği saptandı. El radyogramlarında: Sağ elde orta parmak ve küçük parmak orta falankslarında bal peteği manzarası gösteren enkondromlar mevcuttu. Sol elde yumuşak kısımlarda şişlik, flebolit kalsifikasyonu vardı. Sol el parmaklarının proksimal, orta ve distal falankslarında ince trabekülasyon gelişmekte olduğunu göstermektedir. Sol el 5. metakarpında periyost reaksiyonu mevcuttu. Her iki fibulanın 1/3 distal bölümünde intizamsızlık ve endondromların bulunduğu gözlemlendi (Resim: 6,7). Ön kol kemiklerinde lameller periyostal reaksiyon, yumuşak kısımda flebolitler, diz radyogramlarında eklem mesafesinde daralma, eklem yüzlerinde ve patellalarda intizamsızlık saptandı. Gastrointestinal sistemin radyolojik incelemesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Batın ultrasonografisinde ve dalak-karaciğer sintigrafisinde hepatosplenomegali dışında bir özellik saptanmadı. Tüm vücut kemik sintigrafisinde (Tc^{99} ile) radyoaktif maddenin epifizlerde ve vertebral kolonda daha fazla tutulduğu görüldü.



Resim 7: Damar çevresinde ve lümen içerisinde odaklar halinde düz kas hücrelerinin yaptığı proliferasyon izlenmektedir. H.E. x 310.

Nörolojik muayene ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal bulundu.

Göz muayenesinde: Konjunktivada sol alt forniksde anjiyom mevcuttu. Gözdeki normal görünümdeydi.

IQ: 125 bulundu.

Tedavi: Halen izlenmekte olan hastada cerrahi girişimlerde büyüyen anjiyomlar çıkarıldı. Bir kez de radyoterapi uygulandı. Ayrıca MHA dolayısıyla hemosiderinüri olduğu için demir preparatları verildi.

TARTIŞMA

Hastada vücudunun muhtelif yerlerinde, bebekliğinin ilk günlerinden itibaren oluşmaya başlamış olan mikst tipte multipl anjiyomlar mevcuttu. Ayrıca radyolojik olarak el kemiklerinde ve fibulalarda enkondromların varlığı gösterildi. Bu bulgulara dayanarak hastaya Maffucci sendromu tanısı kondu.

Maffucci sendromuna her iki sekste eşit oranda rastlandığı bildirilmiştir. İlk belirti, vasküler veya iskelete ait olabilir. Hastalığın başlangıcı % 25 vakada bir yaşından, % 45 vakada 5 yaşından öncedir. Vakaların % 78'inde ilk hastalık belirtisi puberteden önce gözlenir (12). Vasküler lezyonlar hemanjiyom veya flebektazi, lenfanjiyom ya da mikst tipte anjiyomlar şeklindedir. Hemanjiyomlar (kavernöz veya kapiller tipte) ve flebektaziler en sık görülenlerdir. Lewis ve Ketcham'ın (12) topladığı vakaların 96'sında hemanjiyom, 2'sinde lenfanjiyom, 5'inde ise mikst tipte anjiyom saptanmıştır. Vasküler lezyonlarda flebolitlere sık rastlanır. Anjiyomlar çoğunlukla subkütan yumuşak dokuda bulunurlar. Bazı vakalarda muköz membranlarda ve visserlerde de anjiyomlara rastlandığı bildirilmiştir (2,6,9). Vakamızda subkütan yumuşak dokuda ve ağız mukozası ile konjunktivada

anjyomlar mevcuttur. Yapılan incelemelerde iç organlarda yerleşime ait bir belirti gözlenmemiştir.

İskelet lezyonları (12): Maffucci sendromunda ekstremitelerde kısıllığa ve deformitelere yol açan enkondromlar genellikle vasküler lezyonlardan sonra ortaya çıkarlar (8). Bazı vakalarda skolyoza veya küçüğe rastlanabilir. İskelet deformiteleri genellikle pubertede stabilize olur. Kemik lezyonları vakaların % 48'inde unilateraldir. En sık el metakarp ve falankslarında enkondromlar görülür. Vakaların % 6'sında tek tutulan yer el kemikleridir. Diğer tutulan kemikler, sıklık sırasına göre ayak kemikleri, tibia, fibula, femur, radius, ulna, humerus skapula ve pelvistir. Enkondromlar patolojik fraktürlere neden olabilirler.

Maffucci sendromunda habis tümör gelişme riski yüksektir. Enkondromların % 15 vakada kondrosarkoma dönüştüğü bildirilmiştir (12). Hemanjiyomlar (2) ve lenfanjiyomlar (14) da sarkomatöz transformasyon görülebilmektedir. Bu tümörler dışında mezenkimal orijinli diğer tümörlere rastlanma olasılığı da fazladır. Total olarak habis tümör insidensi % 23 bulunmuştur (12).

Maffucci sendromlu vakalarda karyotipte bir anomali saptanmamıştır. Mental durum normaldir (7,12).

Vakamızda anemi, retikülositoz ve çevre kanında tipik fragmente eritrositlerin bulunmasıyla karakterize bir MHA mevcuttu. Ayrıca trombositopeni, fibrinogenopeni, serum fibrin yıkım ürünlerinde artış ve koagülasyon testlerinde anomalilerin saptanması vakada bir tüketim koagülopatisinin varlığını gösteriyordu.

İlk kez 1940 yılında dev bir kavernöz hemanjiyom vakasında trombositopeni görüldüğü bildirilmiş ve böyle vakalar "Kasabach-Merritt sendromu" olarak adlandırılmıştır (11). Bu sendromda trombositopeni ile birlikte fibrinogenopeni (3) ve diğer pıhtılaşma sırasındaki harcanan koagülasyon faktörlerinde azalma (1,4,16,17), fibrinolitik aktivitede artma gözlenmesi (1,3), bu anomalilerin antikoagülan tedaviyle düzelmesi (1,4,16) bir tüketim koagülopatisi olayının belirtileridir. Nitekim radyoizotop yöntemler (5,18) ile ve direkt olarak hemanjiyom kanının incelenmesiyle (10) trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin hemanjiyom içinde tüketildiği kanıtlanmıştır. Kasabach Merritt sendromuna dev kavernöz hemanjiyomlar dışında daha nadir olarak anjiyomatozis, anjiyosarkom ve kapiller hemanjiyomlarda rastlanabilir (8). Vakamızda saptanan MHA ve tüketim koagülopatisi, anjiyomların içinde gelişen pıhtılaşma olayının sonucudur. Mikst yapıdaki anjiyomların hemanjiyom komponenti içerisinde fibrin oluşurken trombositler ve pıhtılaşma faktörleri harcanmaktadır. Fibrin yıkım ürünlerindeki artış, oturan fibrinin lokal fibrinoliz ile eritilmesi sonucu ortaya çıkar. Fibrinle kısmen tıkanmış damarlarda eritrositler geçen eritrositlerin fibrin liflerine takılarak parçalanması da MHA'nın nedenidir (10,15). Vakamızda saptanan hemosiderinüri intravasküler hemolize ait bir belirtidir.

Şimdiye kadar yayımlanan Maffucci sendromu vakaları arasında MHA ve tüketim koagülopatisi bulgularının bulunduğu diğer bir vakaya rastlamadığımız için vakamızı, Kasabach Merritt sendromu ile birlikte olan ilk Maffucci sendromu vakası olarak tanımlayabiliriz.

Maffucci sendromlu vakalarda tedavi semptomatiktir, vasküler Lezyonlar ya da iskelet deformiteleri veya fraktürler sonucu ortaya çıkabilecek fonksiyonel bozuklukları gidermek için cerrahi tedavi önerilir. Radyoterapinin etkinliği tartışmalıdır (12). Bu vakalarda enkondromların ve vasküler lezyonların habis tümörlere dönüşüm riski yüksek olduğu için muntazam aralıklarla klinik ve radyolojik kontroller yapılmalı, kuşku durumlarda biyopsiye başvurulmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Bachmann F, Vietti T, Kulapongs P: Consumption coagulopathy. Sequential studies in a patient with Kasabach-Merritt syndrome. Blood 28:1016, 1966.
- 2- Bean WB: Dyschondroplasia and hemangiomata. Arch Int Med. 95:767, 1955.
- 3- Blix S and Aas K: Giant hemangioma, thrombocytopenia, fibrinogenopenia and fibrinolytic activity. Acta

- Med.Scandinav. 169:63 (1961).
- 4- Blix.S. and Jacobsen, C.D.: The defibrination syndrome in a patient with hemangioendotheliosarcoma, *Acta.Med.Scandinav* 173:377 (1963).
 - 5- Bruzel,H.E. and Kacevughia,G.: Giant hemangioma with thrombocytopenia: Radioisotope demonstration of platelet sequestration. *Blood* 26: 751 (1965).
 - 6- Bronzini,E. and Barbieri,A.: Condromatosi con angiomatosi (sindrome de Maffucci): Variante mucosa glosso-faringo-laringea della componente angiomatosa. *Pathologia* 63:43 (1971).
 - 7- Eimore,S.M. and Cantrell W.C.: Maffucci's syndrome. Case report with a normal karyotype. *J Bone and Joint,Surg.* 48-A:1607 (1966).
 - 8- Enzinger,F.M. and Weiss,S.W.: Soft tissue tumors. The C.V. Mosby Company,St.Louis,(1983).
 - 9- Hall,B.D.: Intestinal hemangiomas and Maffucci's syndrome. *Arch.Derm* 105:608,(1972).
 - 10- Inceman,S. and Tangün,Y.: Chronic defibrination syndrome due to a giant hemangioma associated with microangiopathic hemolytic anemia. *Am.J.Med.* 46:297 (1969).
 - 11- Kasabach,H.H. and Merritt,K.K.: Capillary hemangioma with extensive purpura,report of a case. *Am.J.Dis.Child.* 59:1063,(1940).
 - 12- Lewis,R.J. and Ketcham,A.S.: Maffucci's syndrome: Functional and neoplastic significance, Case report and review of the literature. *J.Bone and Joint Surg* 55-A:1465,(1973).
 - 13- Maffucci,A.: Di un caso di encondroma ed angioma multiplo. *Mov.Med.Chir.Nap.* 3:399 ad 565,(1881).
 - 14- Nardell,S.G.: Ollier's disease: Dyschondroplasia. *British Med.J.* 2:555,(1950).
 - 15- Propp,R.P. and Scharfman,W.B.: Hemangioma-thrombocytopenia syndrome associated with microangiopathic hemolytic anemia. *Blood* 28:623,(1966).
 - 16- Verstraete,M.,Vermylen,C.,Vermylen,J.,Vandenbroucke,J.: Excessive consumption of blood coagulation components as a cause of hemorrhagic diathesis. *Am.J.Med.* 38:899,(1965).
 - 17- Wacksman,S.J.,Flessa,H.C.,Glueck,H.J.: Coagulation defects and giant cavernous hemangioma. *Am.J.Dis.Child* 111:71 (1966).
 - 18- Warrell,R.P.Jc Kempin,S.J.,Benua,R.S.,Reiman,R.E.,Young,C.W.: Intratumoral consumption of indium-111 labeled platelets in a patient with hemangiomatosis and intravascular coagulation (Kasabach-Merritt syndrome). *Cancer* 52:2256,(1983).