



Open Access Full Text Article

## CASE REPORT

# Paraneoplastic thrombotic microangiopathy: Report of a clinical case and review of the literature

## *Microangiopathie thrombotique paranéoplasique: Rapport d'un cas clinique et revue de la littérature*

A. Moussa Ounteini<sup>1</sup>, AK. Aziagbe<sup>2</sup>, B. Malam-Abdou<sup>3</sup>, P. Efalou<sup>2</sup>, A. Djibrilla<sup>3</sup>, AG. Gbadamassi<sup>2</sup>, TAS. Adambounou<sup>2</sup>, E. Devin<sup>1</sup>, E. Adehossi<sup>4</sup>, KS. Adjoh<sup>2</sup>, A. Mehdaoui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Service de Pneumologie et d'Oncologie thoracique, Centre Hospitalier Intercommunal Eure-Seine d'Evreux. France

<sup>2</sup>: Service de Pneumo-physiologie du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio de Lomé-Togo

<sup>3</sup>: Service d'Hématologie Clinique et d'Oncologie médicale de l'Hôpital National de Niamey-Niger

<sup>4</sup>: Département de Médecine Interne, Hôpital National de Niamey-Niger

### ABSTRACT

**Introduction.** Thrombotic microangiopathies (TMA) are rare. According to the new 2019 classification, there are primary and secondary TMAs. Secondary TMA is the most common but with a less well-known pathophysiology. The etiologies of TMA are multiple and varied. Cancers are the most common cause of secondary TMA, particularly adenocarcinoma. The prognosis of paraneoplastic TMA is extremely derogatory whatever the therapy because they occur at a very advanced stage of neoplasia.

**Case report.** We report the case of a patient aged 89 years, whose diagnosis of non-mutated bronchial adenocarcinoma has been made since July 2018 and treated by radio-chemotherapy with tumor progression and metastases. The evolution was marked by the occurrence of clinical and biological symptomatology suggestive of TMA at 7 months of treatment with presence of a medullary infiltration by metastatic neoplastic cells confirming the diagnosis of paraneoplastic TMA. After a multidisciplinary discussion, no specific treatment was retained and the evolution was marked by the occurrence of the death of the patient in a few days.

**Conclusion.** Thrombotic microangiopathy associated with cancer is a formidable complication. New diagnostic and therapeutic strategies are needed to improve the prognosis of this pathology.

**KEYWORDS:** Thrombotic microangiopathies; Secondary; Bronchial adenocarcinome.

### RÉSUMÉ

**Introduction.** Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont rares. Selon la nouvelle classification 2019, il existe des MAT primaires et secondaires. Les MAT secondaires sont les plus fréquentes mais avec une physiopathologie moins bien connue. Les étiologies des MAT sont multiples et variées. Les cancers constituent la cause la plus fréquente des MAT secondaires particulièrement les adénocarcinomes. Le pronostic des MAT paranéoplasiques est extrêmement péjoratif quel que soit la thérapeutique car surviennent à un stade très avancé des néoplasies.

**Observation.** Nous rapportons le cas d'un patient âgé 89 ans, dont le diagnostic d'adénocarcinome bronchique non muté a été posé depuis en juillet 2018 et traité par radio-chimiothérapie avec progression tumorale et survenu de plusieurs métastases. L'évolution était marquée par la survenue d'une symptomatologie clinique et biologique évocatrice de MAT à 7 mois de traitement avec présence d'une infiltration médullaire par les cellules néoplasiques métastatique confirmant le diagnostic de MAT paranéoplasique. Après discussion pluridisciplinaire, aucun traitement spécifique n'a été retenu et l'évolution était marquée par le survenu du décès du patient en quelques jours.

**Conclusion.** La microangiopathie thrombotique associée aux cancers constitue une complication redoutable. De nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques s'avèrent nécessaires pour améliorer le pronostic de cette pathologie.

**MOTS CLÉS:** Microangiopathie thrombotique; Secondaire; Adénocarcinome bronchique.

*Corresponding author: DR. Moussa Ounteini Abasse. Service de Pneumologie et d'Oncologie thoracique, Centre Hospitalier Intercommunal Eure-Seine d'Evreux, Rue Léon Schwartzberg, 27015 Evreux Cedex, France.  
E-mail: abasseunteini79@gmail.com*

## INTRODUCTION

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) regroupent plusieurs syndromes constitués d'une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie et une insuffisance multiple viscérale (des reins, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le cœur). Sur le plan physiopathologique il existe les MAT primaires (héréditaires) dont les plus connus sont le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) et les MAT secondaires, qui sont plus fréquents et moins caractérisées. Les MAT secondaires surviennent au cours de certaines pathologies (cancéreuses, infectieuses, congénitales du système du complément...), ou d'origine médicamenteuse. Les MAT constituent une urgence car tout retard diagnostique et/ou thérapeutique met rapidement en jeu le pronostic vital à court terme. Contrairement aux MAT primaires ou le traitement repose sur l'échange de plasma thérapeutique (TPE) et la corticothérapie dans le TTP, l'écilizumab en cas de déficit du gène complément, et dans le SHU. Le traitement des MAT secondaires n'est pas bien établi et repose surtout sur le traitement de la pathologie sous-jacente [1-4].

## RAPPORT DE CAS

Nous rapportons le cas d'un patient âgé 89 ans, Mauritanien, aux antécédents de tabagisme à 90 paquets/année sévère, de cardiopathie ischémique, de cancer de la prostate en 1996 traité par radiothérapie. Le patient a consulté en Pneumologie en mars 2015 pour toux chronique, avec expectoration muqueuses épaisses, sans autres signes avec examen physique normal. Le scanner thoracique d'avril 2018 avait objectivé une opacité de densité mixte du lobe supérieur droit (verre dépoli et composante solide) évolutive par rapport aux scanners thoraciques de juin 2015 et juin 2017. Le patient a bénéficié d'une endoscopie bronchique revenue normale, la recherche de mycobactérie et d'aspergillus sur LBA revenue négative; la sérologie aspergillaire est négative, et les EFR sont normales. Le patient a bénéficié d'une lobectomie supérieure droite en juin 2018 à visée diagnostique et l'examen histologique objective un adénocarcinome pulmonaire primitif type papillaire classé pT2aN1 avec des embolus vasculaires tumoraux, envahissement de la plèvre viscérale et d'un ganglion lymphatique hilair droit. Il n'y a pas de mutation à l'immunohistochimie. En juillet 2018, le patient fut mis sous chimiothérapie anticancéreuse adjuvante à base de carboplatine (400 mg/m<sup>2</sup>) et Pémétréxed (500 mg/m<sup>2</sup>) à 80% des doses vu son âge associé au traitement des complications de la chimiothérapie (corticothérapie, métoclopramide, aprépitant, ondansétron, pegfilgrastin) et une radiothérapie

thoracique. L'évolution était marquée par la survenue après la 4<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie d'une altération de l'état général imposant une hospitalisation le 14 janvier 2019. Le bilan réalisé en cours d'hospitalisation montre à la radiographie du thorax l'apparition d'une pleurésie droite de moyenne abondance avec des cellules métastatiques à la cytologie; une bicytopenie à la numération formule sanguine avec hématies à 2,772.10<sup>6</sup>/L, hémoglobine à 8,62 g/dL, hémocrite à 24,97%, VGM à 90,05 fL, CCMH à 34,5 d/dl, thrombopénie sévère à 31.100 plaquettes/mL, leucocytes à 87230, un taux de réticulocytes à 330000 éléments/mm<sup>3</sup> soit 12,5%, vitamine B12 à 129 pmol/L, folate sérique à 13,79 nmol/L, fer sérique à 39,8 µmol/L, présence de nombreux schizocytes et des érythroblastes circulants au frottis sanguin, haptoglobuline inférieure à 0,15 g/L, urée à 7,8 mmol/l, créatinine à 214 µmol/L, clairance de la créatinine à 32,8 ml/mn, CRP à 33,1 mg/L, procalcitonine à 0,77 µg/L, transaminases (ASAT à 94 UI/L, ALAT à 38 UI/L), phosphatases alcalines à 238 UI/L, gamma GT à 54 UI/L, bilirubine totale à 37,12 µmol/L, bilirubine conjuguée à 9,2 µmol/L, bilirubine libre à 27,9 µmol/L, Lacticoxydohydrogénase à 1422 UI/L, lipasémie à 34 UI/L, troponine I cardiaque à 0,52 ng/ml, BNP à 98 pg/ml. A 72 heures d'hospitalisation, le patient a présenté des rectorragies intermittentes de moyenne abondance, avec douleurs abdominales, vomissements et coprocultures stériles. Il a bénéficié d'une coloscopie confirmant le saignement de la muqueuse colique gauche, avec absence de saignement digestive haute à la gastroscopie. Le test de Coombs direct revenu négatif, le dosage de l'ADAMTS13 non fait. Le myélogramme n'objective pas d'anomalie des cellules hématopoïétiques mais met en évidence une infiltration intramédullaire par des cellules tumorales confirmant ainsi le diagnostic de MAT secondaire paranéoplasique d'un adénocarcinome bronchique multimétastatique. Aucun traitement spécifique n'a été retenu après discussion pluridisciplinaire. L'évolution était marquée par le décès du patient en quelques jours.

## DISCUSSION

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont rares. Ce cas de MAT rapporté est survenu sur un adénocarcinome bronchique multimétastatique non muté en progression sous radio-chimiothérapie. La physiopathologie des MAT paranéoplasiques repose sur l'existence de micro embolus tumoraux dans les artérioles et des capillaires entraînant l'obstruction de la microcirculation et favorisant la fragmentation érythrocytes et une activation des plaquettes. La classification des MAT mise à jour en 2019 basée sur la physiopathologie les classe en formes héréditaires ou acquises, selon le fond génétique ou les conditions sous-jacentes.

Les MAT de cause génétique ou auto-immune comprennent les MAT dues à un déficit en ADAMTS13 qui se caractérise par le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) entraînant rarement une insuffisance rénale; le syndrome hémolytique urémique (SHU) dont l'atteinte rénale est au premier plan, le SHU atypique dû à un déficit du complément, ou du gène DGKE (MAT du plasminogène); anomalie héréditaire du métabolisme de la Vitamine B12. Les MAT acquises ou associées à des affections sous-jacentes dont les cancers (surtout les adénocarcinomes de l'estomac, du sein et du poumon), les infections (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* productrice de shigatoxine, *Streptococcus pneumoniae*), une crise rénale, la sclérodermie, le lupus érythémateux disséminé, l'hypertension maligne, la transplantation de cellules hématopoïétiques, le syndrome de HELLP, la coagulation intravasculaire disséminée, la prise médicamenteuse (quinine, gemcitabine, la mitomycine C), les drogues, la chirurgie [2-7]. Dans la littérature, des cas de MAT secondaires sont de plus en plus rapportés notamment dues à des morsures de serpents, les anticancéreux... [8,9].

Les signes et paracliniques de notre cas rapporté étaient classiques avec comme particularité une insuffisance modérée, des érythroblastes circulants et la présence de cellules métastatiques infiltrant la moelle osseuse. Malgré les progrès dans les physiopathologies et diagnostics; le diagnostic différentiel des MAT primaires, secondaires et les autres situations apparentées reste difficile [10,11]. Les MAT paranéoplasiques ou dues à la chimiothérapie anticancéreuse constituent une complication redoutable et fatale à court terme [12,13]. Sur le plan thérapeutique, les MAT constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. Le dossier de Notre patient a été discuté avec les hématologues et les néphrologues

et devant le caractère multimétastatique, l'altération profonde de l'état général avec PS 4, l'échec de la chimiothérapie, et l'absence de mutation à l'immunohistochimie, aucun traitement étiologique (poursuite chimiothérapie ou immunothérapie) n'a été retenu. D'autre part le patient n'a pas voulu des thérapeutiques de base des MAT (échange de plasma thérapeutique, et/ou corticothérapie). Généralement la prise en charge thérapeutique des MAT dépend du type de MAT de la symptomatologie prédominante et de la disponibilité des thérapeutiques spécifiques. Dans la littérature, le traitement des MAT secondaires n'est pas bien établi et reste complexe. Par contre le traitement de première intention dans les MAT primaires comprend l'échange de plasma thérapeutique (EPT) et la corticothérapie dans le PTT, l'écuzumab (un inhibiteur du complément) dans les MAT avec troubles du complément, et le SHU. [2,14-17]. Sur le plan évolutif notre patient était décédé en quelques jours. Le pronostic des MAT reste toujours péjoratif en quelques jours ou semaines car survenant sur des pathologies très graves à leur stade terminale. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire vu la gravité mais surtout la complexité des atteintes et des étiologies pour améliorer leur pronostic [4,18].

## CONCLUSION

La microangiopathie thrombotique associée aux cancers constitue une complication redoutable. Le diagnostic différentiel des MAT reste parfois difficile. Le traitement est décevant dans l'écrasante majorité des cas malgré les progrès physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques. D'autres études sur les algorithmes diagnostiques et sur des nouvelles perspectives thérapeutiques s'avèrent nécessaires pour un diagnostic plus précoce et un traitement plus efficace afin d'améliorer leur pronostic.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun.

## RÉFÉRENCES

1. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology* 2018; 23:507-517.
2. Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol* 2019; 10:337.
3. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14 (4): 557-566
4. P.Coppo, Microangiopathies thrombotiques secondaires. Secondary thrombotic microangiopathies. Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). *Rev Méd Interne* 2017; 38:11;731-6.
5. Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clinical Kidney Journal* 2019; 12: 3; 333-337.
6. Benhamou B, Grall M, Grange S. Les Microangiopathies thrombotiques : approches diagnostiques et thérapeutiques. *Diagnose and treat a thrombotic microangiopathy*. *Rev Méd Interne* 2016.

7. Gilardin L, Malak S, Schoindre Y, Galicier L, Veyradier A, Coppo P. Purpura thrombotique thrombocytopenique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine humaine Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies. *Rev Méd Interne* 2012; 33; p 259-264. Doi : 10.1016/j.revmed.2011.11.015.
8. Namal Rathnayaka R, Ranathunga PAN, Kularatne SA. Thrombotic Microangiopathy, Hemolytic Uremic Syndrome, and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Hump-nosed Pit Viper (Genus: Hypnale) Envenoming in Sri Lanka. *Wilderness Environ Med.* 2019; 30 (1) :66-78. Doi:10.1016/j.wem.2018.10.003.
9. Atallah-Yunes SA, Soe MH. Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy due to Cumulative Toxicity of Ixazomib. *Hindawi Case reports in Hematology* 2018; 3; ID: 7063145; p5. Doi: 10.1155/2018/7063145.
10. Artinger K, Hackl G, Schilcher G, Eisner F, Pollheimer MJ, Mache C et al. The conundrum of postpartum thrombotic Microangiopathy: case report and considerations for management. *BMC Nephrol* 2019; 20:91; p 4. Doi: 10.1186 / s12882-019-1286-1.
11. Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, Rondeau E. SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques. Hemolytic and uremic syndrome and related thrombotic microangiopathies: Epidemiology, pathophysiology and clinics. *La revue de médecine interne* 2017; 38: 12, p 817-824. Doi : 10.1016/j.revmed.2017.06.004.
12. Sato T, Mori M, Aoki J and Tanabe K. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy due to Advanced Gastric Cancer with Virchow's Node Metastasis. *Int Heart J* 2018; 59: 443-447. Doi: 10.1536/ihj.17-249.
13. Zomorodbakhsch B, Shaforostova I, Fiedler R. [Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy in a Patient with Metastatic Gastric Cancer]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018; 143 (7): 513-516. Doi: 10.1055/s-0044-101229
14. Coppo P, Froissart A, Microangiopathies FRCfT. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:637-43. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.637> PMID: 26637782.
15. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of éculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87 (5):1061-73. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.423> PMID: 25651368.
16. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016; 89 (3):701-11. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026> PMID: 26880462.
17. Miyazaki S, Ikeda T, Ito G, Inoue M, Nara K, Nishinaga Y, Hasegawa Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy successfully treated with corticosteroids: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2017; 11:356. Doi 10.1186/s13256-017-1524-8.
18. Uriol Rivera MG, Cabello Pelegrin S, Ballester Ruiz C, Lopez Andrade B, Lumbreras J, Obrador Mulet A, et al. Impact of a multidisciplinary team for the management of thrombotic microangiopathy. *PLoS ONE* 2018 13 (11): e0206558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206558>.