

İleri yaşta portal ven trombozu ve assit ile gelen bir MTHFR gen mutasyonu olgusu

Mustafa Çakar (*), Şeref Demirbaş (*), Ömer Kurt (*), Nuri Karadurmuş (*)

ÖZET

Portal ven trombozu, karaciğer dışı presinüzoidal portal hipertansiyonun sık görülen bir nedenidir ve genellikle bu iki antite birbirini çağrıştırır. Portal ven trombozu olan hastalarda %25 oranında altta yatan siroz bildirilmektedir. Sirotik olgular dışında maligniteler, miyeloproliferatif hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, pankreatit ve tromboza eğilim oluşturan durumlar da portal ven trombozu nedeni olabilmektedir. Tromboza eğilim oluşturan durumlar çoğunlukla edinseldir. Kalıtsal olarak tromboza eğilim oluşturan FV Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu, protein C, S ve antitrombin 3 eksikliği gibi bozukluklara daha nadir rastlanır. Bazen trombozu provoke eden bir nedenin eşlik edebildiği bu bozukluklar genellikle 50 yaş altında ve venöz trombozlar ile karşımıza çıkmaktadır. Burada ileri yaşta portal ven trombozu, buna sekonder karaciğer yetmezliği ve assit tablosu ile gelmiş homozigot MTHFR gen mutasyonu saptanan bir hastamızı sunmaktayız.

Anahtar kelimeler: Portal ven trombozu, hiperkoagülabilité, karaciğer yetmezliği, assit

SUMMARY

MTHFR gene mutation in an elderly patient that comes with portal vein thrombosis and ascites: a case report

Extrahepatic portal vein thrombosis is a common cause of presinusoidal portal hypertension and often the two entities connote each other. Portal vein thrombosis is reported in patients with underlying cirrhosis by 25%. Other than cirrhotic patients; malignancies, myeloproliferative disorders, collagen tissue disorders, pancreatitis, and thrombophilias can cause portal vein thrombosis. Conditions predisposing to thrombosis are mostly acquired. Hereditary disorders predisposing to thrombosis like FV Leiden mutation, prothrombin gene mutation, MTHFR gene mutation, protein C, S, and antithrombin 3 deficiency diseases are more rare. Sometimes with an accompanying factor provoking thrombosis, these abnormalities are usually under the age of 50 and present with venous thrombosis. Here, we present a case of homozygous MTHFR gene mutation that comes with portal vein thrombosis, liver failure and ascites.

Key words: Portal vein thrombosis, hypercoagulability, liver failure, ascites

Giriş

Portal ven trombozu, karaciğer dışı presinüzoidal portal hipertansiyonun sık görülen bir nedenidir ve genellikle bu iki antite birbirini çağrıştırır. Portal ven trombozu olan hastalarda %25 oranında altta yatan siroz bildirilmektedir (1). Sirotik hastalık staz ve portal vende geri yönlü akıma sekonder portal vende trombüse yol açabilir, ancak bazen de portal vendeki kronik bir trombüs siroza gidişi tetikleyebilir. Sirotik olgular dışında maligniteler, miyeloproliferatif hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, pankreatit ve tromboza eğilim oluşturan durumlar da portal ven trombozu nedeni olabilmektedir (2; 3).

Genel olarak bakıldığında tromboza eğilim oluşturan durumlar çoğunlukla edinseldir. Kalıtsal olarak tromboza eğilim oluşturan, sıklık sırasına göre FV Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu, protein C, S ve antitrombin 3 eksikliği gibi bozukluklara daha nadir rastlanır (4; 5). Bu bozukluklara bazen trombozu provoke eden bir neden de eşlik edebilir. Kalıtsal hiperkoagülabilité nedenleri genellikle 50 yaş altında ve özellikle de venöz trombozlar ile karşımıza çıkarlar.

Bu yazıda ortaya çıkma yaşı ve yeri açısından atipik olduğunu değerlendirdiğimiz, ileri yaşta portal ven trombozu, buna sekonder karaciğer yetmezliği ve assit tablosu gelişmiş, MTHFR gen mutasyonu homozigot saptanan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

78 yaşında kadın hasta, son beş gündür farketmediği karın şişliği, iki gündür olan bulantı, kusma ve son bir gündür olan gaz-gaita çıkaramama şikayetleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Karın şişliği, nefesini daraltıyor ve efor kapasitesini kısıtlıyordu. Kusması günde iki veya üç defa oluyor ve yemek artıkları içeri-

*GATF İç Hastalıkları Bilim Dalı

Bu olgu 13. İç Hastalıkları kongresinde (07.10.2011-Belek/Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Mustafa Çakar, GATF İç Hastalıkları Bilim Dalı, Etlik-06018, Ankara

E-mail: drmustafacakar@gmail.com

Makalenin geliş tarihi: 27.09.2011 • Kabul tarihi: 30.12.2011 • Çevrim içi basım tarihi: 28.03.2013

yordu. Poliklinik izleminde sonradan gaz ve gaita çıkımı olduğunu belirtti. Öyküsünde kırk yıldır diabetes mellitus, on yıldır hipertansiyon, on yıldır hipotiroidi tanıları mevcuttu ve bu nedenle uzun ve kısa etkili insülin kombinasyon preparatı, anjiyotensin reseptör blokeri ve tiroid hormon preparatı kullanmaktaydı. 10 yıl önce kalbine ritm bozukluğu teşhisi nedeniyle kalp pili implantasyonu yapılmıştı. Daha önceden herhangi bir kanama veya pıhtılaşma bozukluğu öyküsü vermiyordu. Yapılan fizik muayenede kan basıncı 130/80 mm Hg, nabız 88/dakika-ritmik, ateşi 36.3 derece ölçüldü. Dil ve oral mukozaya kuru görünümdeydi. Batında evre 3 tens asit ve bilateral +/-++ pretibial ödemi mevcuttu. Laboratuvarında Hb:13.8 g/dl, beyaz küre:6300/µl, PLT:151000/µl, MCV:94 fl, glukoz:205 mg/dl, AST:146 IU/L, ALT:68 IU/L, ALP:549 IU/L, GGT:775 U/L, direk bilirubin:0,53 mg/dl, total bilirubin:2,14 mg/dl LDH:660 U/L, albümin:3,77 g/dl, Na:136 mmol/l, K:3,42 mmol/l, üre:67 mg/dl, kreatinin:1,09 mg/dl, tiroid stimulan hormon:11,4 µIU/ml, CA-125:1033 U/ml, AFP:9,29 ng/ml, CA-19-9:50,8 U/ml, CEA:3,18 ng/ml bulundu. TSH yüksek olması nedeniyle hastanın almakta olduğu tiroid hormon dozu artırıldı. Yapılan abdominal USG tetkiki ile teyid edilen batında asit varlığı nedeniyle hastaya örnekleyici ve beraberinde 2 litre boşaltıcı parasetez uygulandı. Yapılan tetkikte asit sıvısında albümin:0,41 g/dl, glukoz:241 mg/dl, total protein:0,91 g/dl, Adenozin deaminaz:4 U/l bulundu. Serum asit albümin gradyenti (SAAG) 3,3 olarak hesaplandı. Bu değer >1,1 olması nedeniyle ön planda karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyona sekonder asit olabileceği değerlendirildi. Bakılan hepatit B, C, HIV ve TORCH belirteçleri negatif bulundu. Akut hepatit tablosuna neden olabilecek ilaç-bitki kullanım anamnezi vermiyordu. SAAG değerlendirmesi öncesi hastanın yaşı, prezentasyon şekli ve CA-125 yüksekliği nedeniyle ön planda overler ile ilgili malign bir süreç olabileceği düşünüldü. Yapılan asit sitolojik tetkikte patolojik özellik saptanmadı. Abdominopelvik BT'de portal vende trombus görüldü, diğer bulgular normaldi. Bu gözle tekrarlanan batın ultrasonografi (USG) ve abdominal dopler USG'da portal vende kronik trombus ve kavernoöz transformasyon tesbit edildi. Hastaya bu görünüm üzerine enoxaparin tedavi dozunda başlandı. Kanama parametrelerinden INR:1.01, APTT:29.7 sn idi ve normal sınırlardaydı. Olguda asit boşaltımını takiben ensefalopati tablosu

gelişti. Bakılan ANA, Anti ds DNA, antikardiyolipin IgM ve G negatif bulundu. Gelişinde asit nedeniyle başlanmış olan furosemid kesildi, laktulozlu lavman başlandı. Spontan bakteriyel peritonit şüphesiyle intravenöz sefotaksim 3x2 gr başlandı. Bakılan amonyak düzeyi yüksek (99 UG/dl) olarak değerlendirildi. Ensefalopatide gerileme görüldü. Koagülasyona eğilim oluşturabilecek nedenler açısından bakılan homosistein düzeyi:16.2 mikromol/L (5-14) olarak bulundu. Hasta üç canlı doğum hikayesi veriyordu ve antifosfolipit antikor sendromu açısından hiç düşük hikayesi tarif etmemekteydi. Asit ham testi pozitif olarak çalışıldı ancak paroksizmal nokturnal hemoglobinüri açısından alınan periferik kan örneğinde CD 55 %89.1, CD 59 %95.2 olarak bulundu. Bu nedenle hastadan FV Leiden mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu, MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonu, Protein C ve S düzeyleri için kan örnekleri alındı. Protein C ve S düzeyleri normal olarak geldi. Genetik değerlendirme sonuçlarına göre hastada FV Leiden mutasyonu ve Protrombin gen mutasyonu negatif, MTHFR C677T homozigot bulundu. Takip eden süreçte hastanın karaciğer enzimlerinde, bilirübinde yükselme (ALT:113 IU/L, AST:406 IU/L, ALP:415 IU/L, GGT:571 IU/L, total bilirubin:2,26 mg/dl) ve protrombin zamanında uzama (INR: 2,8) meydana geldi. Karaciğer enzimleri ve bilirübindeki yükselişe paralel olarak hastada böbrek yetmezliği gelişti. Serum Na:121mmol/L Üre:273mg/dl, Kr:2,95 mg/dl olarak bulunan hastamızda idrar miktarı 24 saatte 500 cc'nin altına indi. Batın ultrasonunda postrenal obstruksiyon dışlandı, prerenal başka neden ve nefrotoksik ilaç kullanımı yoktu. Diüretiklerin daha erken safhada kesilmiş olması, enfeksiyon-şok sepsis tablosunun olmaması hastamızda hepatorenal sendromu destekler nitelikteydi. Hemodinamik açıdan da durumu kötüleşen hasta yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Girişimsel olarak femoral artere kateter yerleştirildi. Süperior mezenterik arter vasıtasıyla indirek olarak portal vendeki trombusun lizisi amaçlanarak rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rTPA) infüzyonu uygulandı. Ancak belirgin klinik düzelme görülmedi. Hasta ilerleyen karaciğer ve buna sekonder böbrek yetmezliği ve sonrasında gelişen hemodinamik instabilite nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Portal ven trombozu karaciğer dışı presinüzoidal portal hipertansiyonun sık görülen bir nedendir ve genellikle bu iki antite birbirini çağırır.

Şistozomiazis ve non sirotik portal fibrozis, karaciğer dışı presinüzoidal portal hipertansiyonun daha nadir nedenleridir. Portal ven trombozunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir ancak portal hipertansiyonu olan erişkin ve çocukların olduğu 602 olgunun yer aldığı bir hasta grubunda 47 olguda (%8) primer sebep, portal ven trombozu olarak değerlendirilmiştir (6). Rutin ultrason taraması yapılan sirozlu 701 olgulu bir hasta grubunda 79 hastada (%11) portal ven trombozu tanımlanmıştır (7). Portal ven trombozu olan hastalarda %25 oranında altta yatan siroz bildirilmektedir (1). Sebep sonuç ilişkisi açısından düşünüldüğünde sirotik hastalık, staz ve portal vende retrograt akıma sekonder portal ven trombozuna yol açabilir, diğer yandan portal vendeki kronik bir trombüs siroza gidişi tetikleyebilir. Çocuklarda omfalit, sık portal ven tromboz nedeni iken erişkinde sirotik olgular dışında maligniteler, hepatosellüler karsinoma, abdominal sepsis, geçirilmiş karın cerrahisi, miyeloproliferatif hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, pankreatit ve tromboza eğilim oluşturan durumlar da portal ven trombozu nedeni olabilmektedir (2; 3). Bu gibi hastalıklar esas olarak üç mekanizma ile portal vende trombüse neden olmaktadır: 1) Portal venin direk invazyonu, 2) Staz, 3) Hiperkoagülabilite. Olgumuzun yaşı ve assit ile prezente olması nedeniyle ön tanıda öncelikle overler veya batın içi diğer organlar ile ilgili malign süreçler düşünüldü. Ancak görüntüleme tetkiklerinde herhangi bir kitlesel lezyona rastlanmadı. ADA düzeyi normaldi, tüberküloz ön tanısından uzaklaşıldı. Alınan assit mayinin ilk değerlendirmesinde SAAG>1.1 (3.3) olması portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği lehine idi. Beraberinde 4 kata kadar varan karaciğer enzim yüksekliği mevcuttu. Ancak bakılan hepatit testleri, ilaç-bitki anamnezi, otoimmün belirteçler negatifti. USG'da safra yolları normal görünümde idi. Damarsal patolojiler açısından değerlendirilen olgumuzda Dopler USG'da portal vende trombüs ve kavernöz transformasyon saptandı.

Genel olarak bakıldığında tromboza eğilim oluşturan durumlar, malignite, travma ve geçirilmiş cerrahi gibi çoğunlukla edinsel nedenlerden kaynaklanır. Kalıtsal olarak tromboza eğilim oluşturan FV Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu, protein C, S ve antitrombin 3 eksikliği gibi bozukluklara daha nadir rastlanır (4; 5). Bu bozukluklara bazen trombozu provoke eden bir neden de eşlik edebilir. Kalıtsal hiperkoagülabilite nedenleri genel-

likle 50 yaş altında ve özellikle de venöz trombozlar ile karşımıza çıkmaktadır. Olgumuzun anamnezinde hiç düşük öyküsü yoktu; oral kontraseptif kullanımı yoktu, östrojen replasman tedavisi tarif etmiyordu. İlk planda bakılan asit ham testi pozitif, ancak bakılan periferik kan CD55 ve CD59 düzeyleri normal olarak değerlendirildi. Bu nedenle hastada kalıtsal trombofili nedenleri araştırıldı. FV Leiden mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu, MTHFR, Protein C ve S düzeyleri için kan örnekleri alındı. Protein C ve S düzeyleri normal olarak sonuçlandı. Hafif düzeyde homosistein yüksekliği (16.2 mikromol/L (5-14)) saptanan olgumuzda genetik değerlendirme sonuçlarına göre FV Leiden mutasyonu ve Protrombin gen mutasyonu negatif, MTHFR C677T mutasyonu homozigot bulundu.

MTHFR ile ilgili en sık genetik defekt homozigot mutant termolabil metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimidir. Enzimdeki defekt nedeniyle oluşan homosistein yüksekliğinin pulmoner emboli ve venöz trombozlara neden olduğu kabul edilmektedir (8; 9). Ancak B6, B12 veya folik asit replasmanı ile düşürülen homosistein seviyelerinin venöz tromboembolilerde azalmaya yol açmaması nedeniyle homosistein yüksekliğinin bir trombofili nedeni olmaktan çok bir gösterge olduğuna dair görüşler de mevcuttur (10).

Burada ortaya çıkma yaşı ve yeri açısından atipik olduğunu değerlendirdiğimiz kalıtsal trombofilili bir olguyu sunduk. Sonuç olarak akut karaciğer yetmezliği nedeniyle tetkik edilen hastalarda damarsal patolojiler ve buna yol açacak kalıtsal trombofili nedenleri ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology*. 1985; 89: 279-86.
2. Kameda H, Yamazaki K, Imai F. Obliterative portal venopathy: A comparative study of 184 cases of extrahepatic portal obstruction and 469 cases of idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 1986; 1: 139-149.
3. Webb L, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med*. 1979; 48: 627-39.
4. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost*. 1997; 77: 444-51.

5. Crowther M, Kelton J. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 128-34.
6. Belli L, Romani F, Riolo F, et al. Thrombosis of portal vein in absence of hepatic disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 169: 46-9.
7. Amitrano L, Guardascione M, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004; 40: 736-41.
8. Heijer M den, Rosendaal F, Blom H, Gerrits W, Bos G. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 874-7.
9. Ray J. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2101-6.
10. Heijer M, Willems H, Blom H, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.* 2007; 109: 139-44.