

Protrombin 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonları nedeniyle süperior mezenterik ven trombozu: Olgusu sunumu

Superior mesenteric venous thrombosis due to prothrombin 20210 G/A and MTHFR C677T mutations: Case report

Müge Yirmibeşoğlu*, Sidita Vitoja*, Esat Çalık*, Cem Terzi**

Amaç: Kalıtsal trombofilili bir hastada gelişen süperior mezenterik ven trombozunun tanı ve tedavisini tartışmak, bu hastalarda koruyucu tedavinin önemini vurgulamak.

Gereç ve Yöntem: Protrombin 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonları olan ve süperior mezenterik ven trombozu nedeniyle acilen ameliyat edilen bir hastanın peroperatuvar süreçleri incelendi.

Bulgular: Süperior mezenterik ven trombozu tanısı konulan hastaya laparoskopik yöntemle parsiyel ince bağırsak rezeksiyonu ve primer anastomoz yapıldı. Postoperatif oral antikoagülan tedavi başlandı. Hasta sorunsuz taburcu edildi.

Sonuç: Ülkemizde, ender de olsa, kalıtsal trombofilili nedenleri arasında protrombin 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonlarına rastlanmaktadır. Tekrarlayan venöz tromboz atakları geçiren olgularda protrombin 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonu düşünülmelidir. Bu olgularda oral antikoagülan tedavinin ömür boyu uygulanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Süperior mezenterik ven trombozu, protrombin 20210 G/A mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye
**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, İzmir, Türkiye

Dr.Müge Yirmibeşoğlu
E-posta:
mugeyirmibesoglu@hotmail.com

Makale Geliş Tarihi: 25.06.2009
Makale Kabul Tarihi: 23.08.2010

GİRİŞ

Süperior mezenterik ven trombozu (SMVT), mezenterik iskemik olayların %5 -15'ini oluşturan, ender görülen bir intestinal iske mi nedenidir (1). Hastalığın temelinde genetik predispozisyon yaratan durumların yanı sıra yaşlanma, obezite, gebelik, uzun süre hareketsiz kalma, cerrahi, kanser, oral kontraseptif kullanma gibi faktörler de rol oynar. Venöz tromboembolizm hastalarının yaklaşık %50'sinde alta yatan genetik bir bozukluk saptanabilmektedir. Protrombotik proteinlerin yüksekliği venöz trombozise eğilim yaratan kalıtsal bozukluklar içinde en sık karşılaşılan polimorfizm örnekleri; Faktör V Leiden, protrombin geninde 20210 G/A mutasyonu ve metilentetrahidrofolat-redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonudur (2).

Bu olgu sunumunda SMVT'ye bağlı bağırsak iskemisi gelişen, ince bağırsak rezeksiyonu yapılan ve antikoagülan tedavi verilen bir hasta özellikle koruyucu tedavinin süresi açısından irdelenmiştir.

OLGU

Acil servise başvuran 27 yaşında erkek hasta, 3 gündür devam eden sürekli karın ağrısı ve kanlı dışkılama yakınmaları nedeniyle hastaneye yatırıldı. Özgeçmişinde birden çok trombotik atak öyküsü olan hastanın inguinal herni onarımı, apendektomi ve Meckel divertikülektomi operasyonları geçirmiş. Üç yıl önce 1 ay ara ile 2 kez derin ven trombozu öyküsü bulunan hastanın 8 ay önce de pulmoner emboli tanısı aldığı saptandı. Soy geçmişi sorgulamasında annesinde ve dedesinde trombotik ataklar olduğu öğrenildi. Yıllık altı paket sigara kullanıcılığı öyküsü olan hastamızın ilk kez derin ven trombozu geçirdikten sonra 18 ay süreyle oral antikoagülan kullandığı ancak son bir buçuk yıldır ilacı kendiliğinden kestiği öğrenildi.

Klinik muayenede sol alt kadranda daha belirgin olmak üzere karında yaygın duyarlılık saptandı. Defans ve rebound vardı. Oskültasyonda bağırsak



Şekil 1. Abdominal bilgisayarlı tomografi. Süperior mezenterik vende trombus, tüm jejunum anslarında duvar kalınlık artışı (Beyaz ok: süperior mezenterik ven içerisindeki trombus, Çizgili beyaz ok: jejunal anslarda duvar kalınlık artışı).

sesleri duyulamadı. Laboratuvar incelemelerinde; glukoz 125 mg/dl (normal aralık 80-115 mg/dl), total bilirubin 1.8 mg/dl (normal aralık 0.2-1.2 mg/dl), direkt bilirubin 0.7 mg/dl (normal aralık 0.1-0.5 mg/dl), sodyum 132 mmol/l (normal aralık 136-145 mmol/l), potasyum 3.2 mmol/l (normal aralık 3.5-5.1 mmol/l), beyaz küre 13.0 uL (normal aralık 4-10.3 uL, %89 polimorfonükleer), hemoglobin 12.9 g/dl (normal aralık 13.5-17.5 g/dl), hematokrit %37.4 (normal aralık %41-53). Hastanın diğer kan ölçümleri, trombosit sayısı ve koagülasyon profili normaldi.

Ayakta direkt karın grafisinde çok sayıda hava sıvı seviyesi saptandı. Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) süperior mezenterik vende trombus, tüm jejunum anslarında duvar kalınlık artışı ve mezenterik inhomojenite saptandı (Şekil 1).

Hastaya acil olarak laparotomi yapıldı. Nekrotik jejunum ansları görüldü. Treitz ligamanından itibaren 100 cm mesafeden itibaren başlayarak 60 cm'lik nekrotik jejunum arası görüldü ve bu segment rezekt edildi ve primer anastomoz uygulandı (Şekil 2).

Postoperatif dönemde düşük moleküler ağırlıklı heparin (Clexane® , Aventis Pharma, 80 mg/0.8ml) tedavisine (her 12 saatte bir subkutan, 1 mg/kg enoksaparin sodyum) başlandı ve 3 gün kullanıldı.



Şekil 2. Rezeksiyon materyalinin makroskopik görüntüsü. Nekroze jejunum anısı.

4. gün tedaviye oral antikoagülan (warfarin, 5 mg/gün) eklendi. INR (International Ratio) değeri 2-2.5 olunca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi sonlandırıldı. Warfarin 5 mg/gün tedavisiyle postoperatif 9. günde hasta sorunsuz olarak taburcu edildi.

Hastanın ameliyat sonrası gelen belgelerinde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Genetik Laboratuvarında 1 yıl önce kanundan elde edilen genomik DNA materyalinde Real Time PCR , ARMS TaqMan yöntemiyle mutasyon arandığı, F V R506-Q506 mutasyonunu taşımadığı, Faktör II Protrombin 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı saptandı.

TARTIŞMA

SMVT ender görülen, tanısı güç konulan ve yüksek mortaliteye yol açan ciddi bir hastalıktır. Bazı hastalarda portal veya femoral venlerde de tromboza rastlanır. Erken tanı için klinik kuşku önemlidir. Görüntüleme yöntemleri arasında abdominal BT ve bazı olgularda anjiyografi yararlıdır. Mortaliteyi azaltmak için erken dönemde cerrahi tedavi gerekir. Tromboza yatkınlık yapan nedenler konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, malignite, myeloproliferatif hastalıklar, oral kontraseptif kullanımı ve abdominal enfeksiyonlardır (3-5). Bizim hastamızda bu faktörlerden hiçbirine rastlanmadı. Trombozisin genetik risk faktörleri ise protein C ve protein S eksikliği, antitrombin 3, Faktör V Leiden mutasyonu veya protrombin 20210 G/A mutasyonudur (3-5). Venöz trombozise eğilim yaratan kalıtsal bozukluklar içinde protrombotik proteinlerin yüksekliği ile karakterize polimorfizm grubu incelendiğinde; en sık Faktör V Leiden, protrombin geninde 20210 G/A

mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonunun olduğu görülür (2). Protrombin 20210 G/A mutasyonu, Faktör V Leiden hastalığından sonra protrombotik polimorfizmin ikinci en sık nedenidir. Protrombin 20210 G/A mutasyonunda, protrombin geninde 20210. nükleotitte G'nin yerine A'nın gelmesi ile protrombin konsantrasyonunda artış olmakta ve venöz tromboz riski 2.8 kat artmaktadır (2). Protrombin 20210 G/A mutasyonu genellikle otozomal dominant geçer. Bizim hastamızda protrombin 20210 G/A mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonu birlikte bulunmuştur. MTHFR bir katalitik enzimdir. Homosisteinin methionine dönüşümünde görev yapar. Hiperhomosisteinemia (HHC) MTHFR geninde C677T mutasyonunun olmasıyla ortaya çıkan ve 1995 yılında tanımlanmış bir protrombotik durumdur (6). MTHFR geninde C677T mutasyonu olduğunda aminoasit zincirinde alanin yerine valin girerek enzimin etkinliğini ciddi şekilde azaltır (2). Bu durumda asıl sorun MTHFR'nin aktivitesindeki azalmadır. MTHFR aktivitesini azaltan genetik durumlar olacağı gibi (C677T mutasyonu), vitamin B6, B12 ve folik asit eksikliği de bu duruma yol açabilir.

Protrombin 20210 G/A mutasyonu prevelansı sağlıklı insanlarda %2.3, trombozis öyküsü olanlarda %6.2, ailesinde trombozis öyküsü olanlarda %18 olarak bulunmuştur (7,8). Bizim olgumuzda hem ailede trombozis öyküsü hem de kendisinde geçirilmiş derin ven trombozu atakları ve pulmoner emboli öyküsü vardır. Protrombin gen mutasyonu prevelansı, %0.7-%6.5 arasında değişiklik göstermektedir ve Asya toplumlarında çok ender olarak görülmektedir (9). Türkiye'de yapılan çalışmalarda protrombin 20210 G/A mutasyon prevelansının, trombozis öyküsü olan hastalarda %6.8-%8.6 olarak değiştiği saptanmış, sağlıklı insanlarda ise %1.2 olarak bulunmuştur (10,11). Bizim olgumuzda olduğu gibi protrombin II 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonunun birlikteliği tromboz riskini daha da arttırmaktadır (12,13).

Kalıtsal trombofili hastalarında ilk tromboembolik ataktan sonra oral antikoagülan tedavisinin en az 6 ay kullanılması önerilmektedir (14). Bu hastalarda antikoagülan tedavinin yaşam boyu devam edip etmeyeceği ise tartışmalı olup daha çok hastaya ait bireysel risk faktörlerine bağlıdır. Hastamız ailevi öyküsü olması, birden çok trombotik atak geçirmiş olması ve her iki mutasyonu birlikte taşıması nedeniyle ağır risk altındaki bir olgudur. Bu

nedenle ilk trombotik ataktan itibaren antikoagulan tedaviye yaşam boyu devam etmesi bizce daha uygun olurdu. Hastamızın hekimine danışmadan ilacını kesmiş olması bir şanssızlıktır. Son SMVT atağından sonra ise oral antikoagulan tedavisi yaşam boyu devam edecek şekilde düzenlenmiş ve hastaya ilacını hekime danışmadan kesmemesi yönünde uyarıda bulunulmuştur.

İlk venöz tromboemboli (VTE) atağı geçirenlere trombofili taraması yapıldığında, olguların %15-20'sinde faktör V Leiden, %5-7'sinde ise protrombin gen mutasyonu saptanmaktadır (15). Bu nedenle VTE'li bir hasta ile karşılaşan hekimin etiyojiji

araştırmak üzere trombofili taraması yapıp yapmayacağı konusu günümüzde önem kazanmıştır. Trombofili taraması için endikasyonlar, idiopatik ilk olgular, sekonder olup kanserle ilişkili olmayan ilk atak ve 50 yaşından genç olanlar, kontraseptif veya postmenopozal hormon tedavisine bağlı trombozis gelişen olgular, rekürren idiopatik ya da sekonder kanserli olmayan trombozis olguları, alışlagelmemiş tromboz yerleşimi (mezenterik, beyin, böbrek, portal ve hepatik ven trombozları) olarak sıralanır (15). Güncel literatür antifosfolipid antikor taşıyıcılarında, iki ya da daha fazla trombofili hastalığını birlikte taşıyan hastalarda ve rekürren VTE'li olgularda yaşam boyu oral antikoagulan

(warfarin 5mg/gün; INR 2-2.5 aralığında tutulacak şekilde) kullanımını desteklemektedir (15, 16).

Ender de olsa Türkiye nüfusunda protrombin gen mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonu görüldüğü pek çok çalışma ile ortaya konmuştur (10-13,17). Bu bulgular ışığında bir ya da birden fazla mutasyon saptanan kişilerde koruyucu antikoagulan tedavi dikkatle planlanmalı, bu hastalar yaşam boyu belli aralıklarla izlenmeli ve risk faktörü olan hastalarda antikoagulan tedavi sonlandırılmamalıdır.

Teşekkür: Emre Canda, Tansu Cevizci ve Funda Obuz'a makaledeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

SUMMARY

Superior mesenteric venous thrombosis due to prothrombin 20210 G/A and MTHFR C677T mutations: Case report

Aim: To discuss the diagnosis and treatment of superior vein thrombosis in a patient who has hereditary thrombophilia, to point out the importance of preventive treatment in these patients.

Materials and Methods: We investigated the whole peroperative period in a patient who underwent emergency surgical treatment for superior mesenteric vein thrombosis due to prothrombin 20210 G/A and MTHFR C677T mutations.

Results: We performed partial small bowel resection and primary

anastomosis laparoscopically with the diagnosis of superior mesenteric vein thrombosis. Oral anticoagulation treatment was initiated at the postoperative period. The patient was discharged without any problem.

Conclusion: Although it is quite rare, prothrombin 20210 G/A and MTHFR C677T mutations may be found in Turkish population. In patients who have multiple thrombotic events, prothrombin 20210 G/A and MTHFR C677T mutations should be considered. Life-time oral anticoagulation therapy is important in these patients.

Key Words: Superior mesenteric vein thrombosis, prothrombin 20210 G/A mutation, methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation.

*Bu makalede çıkar çakışması söz konusu değildir.

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmüş ve planlanması:
Cem Terzi

Verilerin elde edilmesi:

Emre Canda, Tansu Cevizci, Funda Obuz

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Cem Terzi, Müge Yirmibeşoğlu, Sidita Vitoja, Esat Çalık

Yazının kaleme alınması:

Cem Terzi, Müge Yirmibeşoğlu, Sidita Vitoja, Esat Çalık

İstatistiksel değerlendirme:

-

KAYNAKLAR

1. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 345: 1683-1688. DOI:10.1056/NEJM-ra010076
2. Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, and population genetics. Mol Genet Metab 2205;86:91-99.
3. Mainwaring CJ, Makris M, Thomas WE, Hampton KK, Preston FE. Mesenteric infarction due to combined protein C deficiency and prothrombin 20210 defects. Postgrad Med J 1999;75:742-743.
4. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1222-1231. DOI:10.1056/NEJM200104193441607
5. Agaoglu N, Turkyilmaz S, Ovali E, Ucar F, Agaoglu C. Prevalence of prothrombotic abnormalities in patients with acute mesenteric ischemia. World J Surg 2005;29:1135-1138.
6. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, Den Heijer M, Kluijtmans LAJ, Van den Heuvel LP, Rozen R, A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10:111-113.
7. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698-3703.
8. Van der Meer FJ, Koster T, Vanderbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). Thromb Haemost 1997;78:631-635.
9. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Aruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost 1998;79:706-708.
10. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. Am J Hematol 2001;67:107-111. DOI:10.1002/ajh.1087
11. Karakus Z, Baslamisli F, Gurkan E, Guvenc B, Unsal C, Tanriverdi K. Thrombophilic risk factors in patients with venous thrombosis (in Turkish). XXIX National Congress of Hematology; 2002.
12. Ozmen F, Ozmen MM, Ozalp N, Akar N. The prevalence of factor V (G1691A),

- MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:113-119.
13. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Sozuoç A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998; 58: 249. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199807)58:3<249::AID-AJH20>3.0.CO;2-3
 14. Bauer KA. The thrombophilias; well-defined risk factor with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135: 367-373.
 15. Liem TK, DeLoughery TG. First episode and recurrent venous thromboembolism: Who is identifiably at risk? *Semin Vasc Surg* 2008; 21: 132-138. DOI:10.1053/j.semvascsurg.2008.05.006
 16. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S (suppl). DOI:10.1378/chest.126.3_suppl.401S
 17. Karagulle E, Turk E, Gokturk HS, Yildirim E, Moray G. Prothrombin 20210 G/A defect as a cause of mesenteric venous infarction: report of a case. *Surg Today* 2007; 37: 251-253. DOI:10.1007/s00595-006-3381-8