

Faktör V Leiden Mutasyonuna Bağlı Olarak Gelişen Total Portal Ven Trombozu Olgusu

Dr. Erhan YENİARAS (1), Dr. Naile TOPRAK (2), Dr. Gökçen KÖSEOĞLU (1), Dr. Gülşen TEOMETE(2), Dr. Nedret USLU(2), Doç. Dr. Emine ÖZYUVACI (3) *

ÖZET

Venöz tromboembolizm venöz sistemde trombüs oluşumu ve oluşan trombüslerden pulmoner arterlere emboli atması ile karakterizedir. Oldukça fatal seyredir. Faktör V Leiden (FVL) ve Protrombin G20210A mutasyonları etyolojide en sık yer alan genetik faktörlerdir. Portal ven trombozu ise genellikle karaciğer sirozunun bir komplikasyonudur. Olgumuzda faktör V Leiden mutasyonunun çok seyrek görülen ve oldukça fatal seyreden total portal ven trombozu gözlemledik. Oluşan portal hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlar sonucunda hasta sepsise girdi ve kaybedildi. Akut ve agresif gelişen tromboz olgularında sık karşılaşılan nedenler ekarte edildiğinde faktör V Leiden mutasyonu da mutlaka araştırılmalıdır

Anahtar kelimeler: Venöz tromboz, Faktör V Leiden, Mutasyon 1691 G>A, Portal ven trombozu

SUMMARY

A Case Report: Portal Venous Thrombosis due Factor V Leiden Mutation

Venous thromboembolism includes thrombosis of venous system and embolism to the pulmonary arteries. It is a very fatal disease. Factor V Leiden and Prothrombin G20210A are the most common inherited risk factors. Portal thrombosis is commonly a complication of cirrhosis. In our case we see a total portal venous thrombosis which was a rarely and fatal complication of factor V Leiden mutation. Our patient died because of sepsis related with portal hypertension and its complications. We must be search factor V mutation when we look for the reason of acute and aggressive thrombosis cases.

Key words: Venous thrombosis, Factor V Leiden, Mutation 1691 G>A, Portal venous thrombosis

GİRİŞ

Venöz tromboembolizm başta derin bacak venleri olmak üzere venöz sistemde trombüs oluşumu ve oluşan trombüslerden pulmoner arterlere emboli atması ile karakterize olan, ölümcül seyreden bir hastalıktır. Her yıl ortalama 200,000 kişi venöz tromboembolizm ve komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir. Bu hastaların büyük kısmı hastanede yatan hastalardır (1).

Tromboz çeşitli genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Faktör V Leiden (FVL) ve Protrombin G20210A mutasyonları etyolojide en sık yer alan genetik faktörlerdir (2-4). FVL mutasyonu X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Östrojen bazlı hormon replasman tedavileri, oral kontraseptif ilaçların kullanımı, sigara obe-

zite, gebelik gibi çevresel faktörler de tromboz riskini arttırır (5).

Portal ven trombozu ise genellikle karaciğer sirozunun bir komplikasyonu olarak (6), nadiren de ekstrahepatik portal sistemde trombüs oluşumu ile karakterizedir. Genellikle kendisini portal hipertansiyon, özofagus ve gastrik venlerde varis kanaması ile gösterir (7,8). Hastalar genellikle komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilir. Etiyolojisinde tromboza yol açan genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra karaciğer kanseri, infeksiyonlar, siroz gibi lokal faktörler de etkili olmaktadır (9,10).

OLGU

Özgeçmişinde herhangi bir hastalık öyküsü, ilaç ya da uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olmayan 22 yaşındaki erkek hasta hastaneye yatırılmadan yaklaşık 15 gün önce iştahsızlık, halsizlik, bulantı ve midede şişkinlik hissi şikâyetleri ile özel bir hastaneye başvurmuştur. Burada yapılan fizik muayenesinde hastada hepatomegali saptanıp, hastaya tüm batin ultrasonografisi yapılmıştır. Ultrasonografi sonucunda karaciğer boyutları hafif artmış, parankimde belirgin heterojenite ve batin içeri-

Bu çalışma "Yoğun Bakım Kongresi" Mayıs 2006, Antalya' da Poster olarak sunulmuştur. ()*

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Asistanı(1)

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzmanı(2)

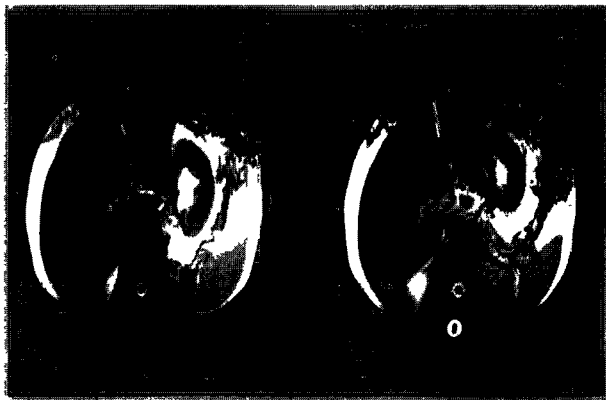
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Şefi(3)

sinde septalı asit birikimi saptanmıştır. Ultrasonografi deki bulguların karaciğer sirozunu işaret ettiği ve septalı asitin de tüberküloz peritoniti olabileceği düşünülmüştür. Hastadan öncelikle asit sıvısı alınıp hücre sayımı, biyokimyasal inceleme ve tüberküloz için AARB testi yapılmıştır. Örneklerin sonucunda hastadan alınan asit sıvısının transuda niteliğinde olduğu ve tüberküloz basilini içermediği saptanmıştır. Bunun üzerine hasta karaciğer sirozu ve asit ön tanısı ile hastanemizin iç hastalıkları servisine sevk edilmiştir.

İç hastalıkları servisine yatırılan hastaya yeniden tüm batin ultrasonografisi ve tüm batin ve portal sistem angiografik manyetik rezonans tetkiki yapılması planlanmıştır. Hastanın ultrasonografisinde grade I hepatosteatoz, alt batin ince bağırsak anslarında dilatasyon ve septalı



Resim 1: Portal vendeki trombozun MR Anjiyografik görüntüsü



Resim 2: Portal vendeki trombozun MR Anjiyografik görüntüsü

serbest asit saptanmıştır. Yapılan tüm batin ve portal sistem angiografik manyetik rezonans incelemesinin sonucunda ise ana portal vende, intrahepatik portal dallarda, portal konflüens düzeyi, splenik ven ve süperior mezenterik venin üst kesiminde total tromboz görünümü saptanmıştır (Resim: 1 ve 2). Hastadan tekrar parasentez ile sıvı alınmış ve patolojik inceleme yapılmış, inceleme sonucunda benign sitolojik inceleme saptanmıştır.

Tetkiklerin yapıldığı süreçte hastada progresif olarak lökosit artışı, ateş yükselmesi ve karaciğer enzimlerinde artış olmuş ve hastada hematemez ve melena gelişmiştir. Ateş yüksekliği devam eden hastada şuur bozukluğu ve uykuya meyil saptanması ve genel durumunun gittikçe kötüleşmesi üzerine, hastada asite bağlı olarak gelişen primer peritonit ve buna bağlı sepsis başlangıcı düşünülmüş ve hasta için reanimasyon konsültasyonu istenmiştir.

Serviste yapılan ilk incelemesinde hastadan şuru bulanık, uykuya meyilli, genel durumu kötü, Glaskow Koma Skalası 12 idi. Hasta takipneik, her iki akciğer alt zonlarda kreptan raller mevcuttu. Batin distandü idi. Hastadan alınan arteriyel kan gazında pH; 7,496, pO₂; 59,9, pCO₂; 28,2 saptanması üzerine hasta yoğun bakıma alındı.

Yoğun bakımda hastanın portal ven trombozunun etiolojisinin araştırılması amacıyla hastadan hepatit markerleri, HIV markerleri için örnekler gönderildi. Aynı zamanda olası protein C, protein S, antitrombin III eksiklikleri, Protrombin gen mutasyonu ve faktör V Leiden mutasyonunun araştırılması amacıyla da örnekler gönderildi. Hastadaki portal sistem trombozuna bağlı olarak ortaya çıkan portal hipertansiyonun önlenmesi amacıyla hastaya transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant uygulanıp uygulanamayacağı araştırıldı. Ancak hastada mevcut olan trombozun son derece yaygın olması nedeniyle şant açılmasının mümkün olmadığı öğrenildi. Hastanın mevcut primer peritoniti nedeniyle antibiyoterapisinin değiştirilmesine karar verildi.

Hastanın yoğun bakıma yatışının üçüncü gününde batin distansiyonunun giderek artması ve solunumu güçleştirmesi nedeniyle hastadan parasentez yoluyla sıvı boşaltılmasına karar verildi. Aralıklı olarak hastadan 3500 ml hafif kanlı, yarı berrak sıvı boşaltıldı. Sıvı boşaltılmasının ardından hastanın genel durumu kısmen iyileşme gösterdi ve hastada oral alım başladı. Ancak iki gün içerisinde hastada tekrar takipne başladı. Bunun üzerine çekilen PA akciğer grafiğinde bilateral plevral sıvı saptanması üzerine, hastadan pleurocan yoluyla bilateral sıvı boşaltıldı. Genel durumunda düzelme saptanan ve sepsis tablosundan çıkan hasta yoğun bakıma yatışının onuncu gününde iç hastalıkları servisine çıkarıldı.

Hasta servise çıkarıldıktan iki gün sonra genel duru-

munun bozulması ve solunum güçlüğü gelişmesi üzerine tekrar yoğun bakıma alındı. Alınan arter kan gazında pH; 7,175, pO₂; 63,5, pCO₂; 58,1 olması üzerine, hasta entübe edilerek mekanik ventilasyona başlandı. Hastanın gen mutasyonlarının saptanması için gönderilen testlerin sonucunda faktör V geninde 1691 G>A heterozigot mutasyonu saptanması ile hastanın tanısı kondu. Ancak hasta yoğun bakıma alınışının dördüncü gününde sepsise bağlı dirençli hipotansiyon nedeniyle kaybedildi.

Hastanın mevcut gen mutasyonunun ailesel kaynaklı olması nedeniyle, diğer aile bireyleri de taramaya alındı. Hastanın diğer erkek kardeşinde de aynı mutasyon heterozigot olarak saptandı.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm toplumumuzda sıkça karşılaşılan (Yıllık 1000 kişide 1,3), hem genetik, hem de çevresel birçok faktörün etkilediği bir hastalıktır (11). Her yıl ortalama 200,000 kişinin ölümüne yol açar (1). Venöz tromboembolizme yol açan genetik etkenler tablo-1' de yer almaktadır (12). Bu faktörler içerisinde en

Tablo 1: Venöz tromboembolizme yol açan genetik etkenler

TABLO-1; Venöz tromboembolizme yol açan genetik etkenler
• FAKTÖR V LEİDEN
• PROTROMBİN 20210 A ASYONU
• HİPER HOMOSİSTEİNEMİ
• ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARI
• ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ
• PROTEİN C EKSİKLİĞİ
• PROTEİN S EKSİKLİĞİ

sık gözlenen mutasyonlar FVL ve Protrombin G20210A mutasyonlarıdır. Genel toplumda %5 ve %2 oranlarında gözlemlenirler (2-4). Eksojen östrojen kullanımı, oral kontrasetif ya da hormon replasman tedavisi, sigara kullanımı, obezite tromboz riskini artıran çevresel etmenlerdir (5).

Tromboza eğilimi artıran faktörler arasında FVL mutasyonu en sık gözlemlenen nedendir. Venöz tromboz oluşan hastalarda %12 oranında gözlenir. X'e bağlı resesif geçiş göstermektedir. Mutasyon tek bir noktada olmaktadır. Birkaç farklı dizilimdeki bozukluk aynı etkile-

ri göstermektedir. En sık görülen mutasyon 1691 G>A mutasyonudur (2-4).

Olgumuzda faktör V Leiden mutasyonunun çok seyrek görülen ve oldukça fatal seyreden total portal ven trombozu gözlemlendi. Ancak trombozu ağırla edebilecek bilinen herhangi bir etken saptanamadı. Portal venin akut olarak total tıkanması hastalığın çok agresif seyretmesine yol açtı. Oluşan portal hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlar sonucunda hasta sepsise girdi ve kaybedildi.

Sonuç olarak; Akut ve agresif gelişen tromboz olgularında sık karşılaşılan nedenler ekarte edildiğinde faktör V Leiden mutasyonu da mutlaka araştırılmalı ve mutasyon saptanan olguların ailelerine de mutlaka mutasyon taraması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al.** Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. Arch Int Medicine 2004; 164: 92-96
2. **Bauer KA.** Hormone replacement therapy and the factor V Leiden mutation. Arterioscl Thromb. Vasc Biology 2002; 22: 879-880
3. **Türker E, Yahya B, Aytemiz G, et al.** The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. J of Clinic Gastroent August 2000; 30(1):66-71
4. **Ann P. Walker.** Portal Vein Thrombosis: what is the role of genetics? Eur J Gastroent and Hepatol 2005, 17: 705-707
5. **Vendenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al.** Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. New Eng J of Med 2001; 344: 1527-1535
6. **Özlem E, Abdurrahman MB, Selçuk D, et al.** Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. Eur J of Gastroent. & Hepatol. 2005; 17: 339-343
7. **Sobhonslidsuk A, Reddy KR.** Portal vein thrombosis: A concise review. Am J of Gastroent 2002; 97: 535-541
8. **Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM.** Review article: Portal vein thrombosis _ new insights into aetiology and management. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1-9
9. **Valla DC, Condat B.** Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. J of Hepatol 2000; 32: 865-871

- 10. Rosendaal FR.** Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173
- 11. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al.** A prospective study of incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J of Int Med* 1992; 232: 155-160
- 12. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al.** Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Int Med* 2000; 132: 689-696