

Olgu sunumu:

MTHFR C677T mutasyonunun neden olduğu süperior mezenterik ven trombozu

İbrahim Atak¹, Müjgan Çalışkan¹, Fatih Başak¹, Ülker Bilgili², Gürhan Baş¹, Orhan Alimoğlu¹

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Genel Cerrahi ve ²Aile Hekimliği Klinikleri, İstanbul

Amaç: Akut süperior mezenterik ven trombozu, tüm mezenterik iskemik olayların yaklaşık % 5 -15'ini oluşturan nadir görülen bir intestinal iskemik nedenidir. Bu yazıda süperior mezenterik ven trombozu gelişen kalıtsal trombofilili 2 hastanın sunulması amaçlanmıştır. **Olgu sunumu:** Otuz bir ve 51 yaşında iki hastaya akut batın, mezenter iskemik nedeni ile laparotomi ve ince barsak rezeksiyonu yapıldı. Genetik incelemede her iki hastada homozigot MTHFR C677-T mutasyonu saptandı. Ameliyat sonrası dönem sorunsuz geçen hastalar 10. ve 12. günde taburcu edildi. **Sonuç:** Akut süperior mezenterik ven trombozu mortalitesi yüksek olan ciddi bir sağlık problemidir. Doğru tanı koyabilmek için hastalıktan şüphelenmek oldukça önemlidir. Nekroz varlığında acil eksplorasyon ve nekrotik dokuların rezeksiyonu gerekmektedir. Trombofilili hastalar tanınmalı ve uzun dönem antikoagülan kullanımı planı yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Süperior mezenterik ven trombozu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T.

Superior mesenteric venous thrombosis due to MTHFR C677T mutation

Objective: Acute superior mesenteric venous thrombosis is a rare cause of intestinal ischemia comprising 5-15% of all mesenteric ischemic events. In this report we aimed to present two patients with superior mesenteric venous thrombosis due to hereditary thrombophilia. **Case report:** Laparotomy and intestinal resection was performed in two patients aged 31 and 51 due to acute abdomen and mesenteric ischemia. In genetic investigation, homozygote C677 T mutation was revealed in both two patients. Postoperative periods were uneventful and the patients were discharged from hospital on 10th and 12th postoperative days. **Conclusion:** Acute superior mesenteric venous thrombosis is a serious health problem with a high mortality rate. Suspect from the disease is very important for making a correct diagnosis. Emergency exploration and resection is necessary in the presence of necrosis. Patients with thrombophilia should be recognized and long-term anticoagulant therapy plan should be made for this patients.

Key words: Superior mesenteric venous thrombosis, methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation.

Genel Tıp Derg 2012;22(2):74-77

Akut süperior mezenterik ven trombozu (SMVT), tüm mezenterik iskemik olayların yaklaşık % 5-15'ini oluşturan nadir görülen bir intestinal iskemik nedenidir. Semptomların diğer birçok hastalıklarla

örtüşmesi nedeni ile tanıda gecikmelere sebep olduğundan potansiyel olarak öldürücü bir hastalıktır. Birçok çalışmada mortalite % 30-50 arasında bildirilmektedir (1,2). SMVT'nin yaklaşık % 80'inde altta yatan bir neden bulunmakta iken (Sekonder SMVT) % 20 civarında herhangi bir neden ortaya konulamamaktadır (Primer SMVT). Faktör 5 Leiden mutasyonu, antitrombin 3 eksikliği, protein C, protein S eksikliği, protrombin geninde G20210 mutasyonu ve metilentetrahidrofolatredüktaz

Gönderim tarihi:20.12.2011

Kabul tarihi: 09.01.2012

Yazışma adresi: Dr.İbrahim Atak, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

E-posta: driatak@yahoo.com

(MTHFR) C677T mutasyonunun neden olduğu kalıtsal hiperkoagülopatilerin yanı sıra, apandisit, divertikülit, pankreatit, gibi intraabdominal enflamasyona ve enfeksiyona sebep olan hastalıklar, cerrahi, kanser, siroz, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı da SMVT'ye sebep olabilmektedir (3). Bu yazıda SMVT'ye bağlı ince barsak nekrozu bulunan, rezeksiyon yapılan ve antikoagülan tedavi verilen kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması sonucu homozigot MTHFR C677-T mutasyonu saptanan iki olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu 1

Otuz bir yaşında erkek hasta yaklaşık 10 gündür devam eden karın ağrısı ve dispeptik şikayetler ile acil servise başvurdu. Hasta ağrısını net tarif edememekte, yaygın, gidip gelen bir ağrı olarak ifade etmekte idi. Özgeçmişinde herhangi bir alışkanlık, hastalık veya geçirilmiş operasyon yoktu. Fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Laboratuvar incelemede; beyaz küre 8,48 uL, hemoglobin 13,1 g/dL, hematokrit % 39,5, glikoz 105 mg/dl, sodyum 137 mmol/L, potasyum 3,6 mmol/L, olarak saptandı. Hastanın diğer kan ölçümleri, trombosit sayısı ve koagülasyon profili normaldi. Ayakta direk karın grafisinde özellik yoktu. Tüm batın ultrasonografik incelemede alt kadrantlarda barsak ansları arasında serbest sıvı izlendi. Bilgisayarlı batın tomografisinde jejunal anslarda duvar kalınlık artışı tespit edildi. Hasta acil olarak ameliyata alındı. Laparotomide Treitz ligamanının 15 cm distalinden başlayan yaklaşık 110 cm'lik nekrotik jejunal anslar saptandı. Nekroze olan ince barsak rezeke edildi ve uç uca anastomoz yapıldı.

Postoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane® , Aventis Pharma, 80 mg/0,8ml) tedavisine (2x1mg/kg) başlandı. 4. gün tedaviye oral antikoagülan (Warfarin 5mg/gün) eklendi. INR (İnternational ratio) değeri 2-2,5 olunca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi sonlandırıldı. Warfarin 5 mg/gün tedavisiyle postoperatif 10. günde hasta taburcu edildi. Postoperatif dönemde gönderilen tetkiklerinden MTHFR C677T mutasyonu analizi Mt/Mt (homozigot mutant) olarak geldi.

Olgu 2

Elli bir yaşında kadın hasta yaklaşık 5 gündür devam eden karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu. Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Laboratuvar incelemede; beyaz küre 31,2 uL, hemoglobin 8,6 g/dL, hematokrit % 28,1, glikoz 115 mg/dl, sodyum 125 mmol/L, potasyum 4,7 mmol/L, olarak saptandı. Hastanın diğer kan ölçümleri, trombosit sayısı ve koagülasyon profili normaldi. Ayakta direk karın grafisinde özellik yoktu. Tüm batın ultrasonografik incelemede alt kadrantlarda barsak ansları arasında serbest sıvı izlendi. Bilgisayarlı batın tomografisinde jejunal anslarda duvar kalınlık artışı tespit edildi. Hasta acil olarak ameliyata alındı. Laparotomide tüm ileal anslarda ve çekumda nekroz saptandı. Nekroze olan ince barsak ile sağ kolon rezeke edildi ve jejunum ile transvers kolon uç yan anastomoz edildi.

Postoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane® , Aventis Pharma, 80 mg/0,8ml) tedavisine (2x1mg/kg) başlandı. 4. gün tedaviye oral antikoagülan (Warfarin 5mg/gün) eklendi. INR (İnternational ratio) değeri 2-2,5 olunca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi sonlandırıldı. Warfarin 5mg/gün tedavisiyle postoperatif 12. günde hasta taburcu edildi. Postoperatif dönemde gönderilen tetkiklerinden protein C, protein S düzeyi düşük, MTHFR C677T mutasyonu analizi Mt/Mt (homozigot mutant) olarak tespit edildi.

Tartışma

SMVT ilk olarak 1895 yılında nekroze ince barsağa rezeksiyon ve 2 stoma açıp, 2 hafta sonra stomaları kapatılarak tedavi eden Elliot tarafından akut intestinal infarkt'ın bir sebebi olarak ortaya konulmuştur (4). İnsidansı % 5-15 arasında bildirilmektedir. Başvuru sırasında hastaların ortalama yaşı altta yatan hastalığa bağlı olmakla birlikte 45-60 arasında değişmektedir (5). Altta yatan sebebin bulunup bulunmamasına göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Tromboza yol açan kalıtsal hastalıklar içinde en sık Faktör 5 Leiden mutasyonu, ardından protrombin 20210G/A ve MTHFR mutasyonu gelmektedir (6). MTHFR homosisteinin metabolizmasında rol alan önemli bir enzim olup homosisteinin methionine dönüşümünde görev yapmaktadır. B12 ve B6 vitaminleri, MTHFR'nin kofaktörleridir. MTHFR

enzimi geninin heterozigot veya homozigot mutasyonları hiperhomosisteinemiye yol açarak arteriyel ve venöz trombozlara neden olmaktadır. B12 veya B6 vitaminlerinin eksikliği de MTHFR enzim aktivitesinde azalmaya ve hiperhomosisteinemiye neden olabilmektedir. SMVT'nin klinik özellikleri trombüsün yaygınlığı, etkilenen damarın çapı ve barsak duvarı iskemisinin derinliği ile ilişkilidir. Mukoza tutulumunda karın ağrısı ve diyare ana semptom iken, transmural tutulumda gastrointestinal kanama, perforasyon veya peritonit görülebilir (1). Hiperkoagülopatiye bağlı mezenterik venöz tromboz küçük damarlardan başlayıp büyük damarlara doğru ilerlemektedir (1,7).

Mezenterik venöz tromboz akut, subakut ve kronik olarak ortaya çıkabilir. Akut form aniden ortaya çıkan karın ağrısı ile karakterizedir, barsak nekrozu ve peritonit için yüksek risklidir. Subakut formda daha uzun süren ve daha az ciddi bir karın ağrısı mevcuttur ve barsak nekrozu yoktur. Kronik formda ise venöz kollateraller mevcuttur ve genellikle ağrı yoktur. Sıklıkla portal ve splenik venöz tromboz ile karışmaya çıkarlar. Mezenterik iskeminin ana semptomu, fizik muayene bulguları ile açıklanamayan karın ağrısıdır. Akut ve subakut formda kolik tarzda karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal mevcuttur. Ayırıcı tanıda Crohn hastalığı, peptik ülser ve pankreatit akla getirilmelidir (8). En spesifik laboratuvar bulguları lökositoz ve metabolik asidoz iken, barsak nekrozu meydana gelen hastalarda serum laktat seviyesinde de yükselme meydana gelmektedir (1). Ayakta direkt karın grafisinde barsak duvarında pnömatozis, portal sistemde gaz ve eğer perforasyon gelişmiş ise serbest hava görülebilir. SMVT tanısında en güvenilir yöntem, yeterli portal venöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi'dir. Mezenterik venöz trombozun tomografi bulgusu; ven duvarının vasa vasorumların kontrast tutmalarıyla parlaması ve venin merkezinin trombus nedeni ile sönük görünmesidir. Bu bulguların varlığında akut MVT tanısı % 90'dan fazla doğrulukla konulabilmektedir (9). Barsak duvar kalınlığının 3 mm'den fazla artması, kalınlaşmış ve kirli mezenter, batın içinde serbest sıvı varlığı diğer tomografi bulgularındandır. Tanıda altın standart yöntem daha invaziv olmakla birlikte splanknik anjiyografi'dir. Anjiyografi ile tıkanmanın lokalizasyonu, tromboz, emboli veya non-oklüziv mezenter iskemi ayrımı da yapılabilmektedir. Tanıda

kullanılabilecek diğer bir yöntem tanısal laparoskopidir. Laparoskopi ile karın içi diğer patolojilerin ayırt edici tanısı konulabilir, ilk ameliyattan sonra karına bırakılan port yardımı ile ikinci bakış uygulanarak anostomoz ve karın içi barsak anslarının canlılığı değerlendirilebilir.

Kabul edilen standart tedavi tanı konulur konulmaz heparin uygulanmasıdır. Heparinin barsak rezeksiyon sonrası rekürrensi azalttığı, rekürrens geliştiğinde de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (10). Ameliyat olmamış antikoagülan tedavi alan hastalarda, tromboze venler zamanla rekanalize olmaktadır. Akut MVT ve geçici risk faktörleri olan hastalarda oral antikoagülan tedavinin 3-6 ay kullanılması önerilmektedir. İdiopatik veya kalıtsal hiperkoagülopati nedeni ile persistan hiperkoagülopatisi olan hastalarda yaşam boyu oral antikoagülan tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (11). Cerrahi, barsak nekrozu veya peritoniti olan hastalara gerekmektedir. Rezeksiyon esnasında mümkün olduğunca fazla barsak bırakabilmek önemlidir. Akut venöz tromboz, antikoagülan tedavi verilmediğinde % 30-50 arasında mortaliteye, % 25 rekürrense sahiptir. Antikoagülan tedavi ve cerrahi beraber mortaliteyi % 3-5'e düşürmektedir. Akut mezenter iskemisinin sebepleri arasında mezenter venöz tromboz en iyi prognoza sahip olanıdır.

Sonuç

AMVT mortalitesi yüksek olan ciddi bir sağlık problemidir. Spesifik semptom ve bulgularının olmamasından dolayı doğru tanı koyabilmek için hastalıktan şüphelenmek oldukça önemlidir. Fizik muayene ve hastanın şikayeti arasındaki uyumsuzluk, daha önceki trombotik hadiseler, aile hikayesi ve risk faktörlerinin olması durumunda MVT akla getirilmelidir. Genç yaşta, beklenmeyen bölgelerde, aile hikayesi olan bireylerde ortaya çıkan veya tekrarlayan venöz tromboz, trombofiliiyi desteklemektedir. Nekroz varlığında acil eksplorasyon ve nekrotik dokuların rezeksiyonu gerekmektedir. Trombofilili hastalar tanınmalı ve uzun dönem antikoagülan kullanımı planı yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345:1683-8.

2. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, Marchal F, Ayav A, Bresler L, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: Case for nonoperative management. *J Vasc Surg.* 2001;34:673-9.
3. Lui GA, Poniachik TJ, Quera PR, Bermudez EC. Mesenteric vein thrombosis: Clinical manifestations, treatment and outcome. *Rev Med Chil.* 2005;133:17-22.
4. Elliot JW. The operative relief of gangrene of intestine due to occlusion of the mesenteric vessels. *Ann Surg.* 1895;21:9-23.
5. Harnik IG, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med.* 2010;15:407-18.
6. Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, and population genetics. *Mol Genet Metab.* 2005;86:91-9.
7. Kumar S, Kamath PS. Acute superior mesenteric venous thrombosis: one disease or two? *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1299-304.
8. Hotoleanu C, Andercou O, Andercou A. Mesenteric venous thrombosis: clinical and therapeutical approach. *Int Angiol.* 2008;27:462-5.
9. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC, Matsumura JS, Pearce WH, Yao JS. Mesenteric venous thrombosis: A changing clinical entity. *J Vasc Surg.* 2001;34:680-4.
10. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis – 1911 to 1984. *Surgery.* 1987;101:383-8.
11. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 2000;118:954-68.