



EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Kronik myeloproliferatif neoplazm ve subklinik hipotiroidizm ile ilişkili akut portal ven trombozu

Acute portal vein thrombosis associated with chronic myeloproliferative neoplasm and subclinical hypothyroidism

Ali Gurur Çevik¹, Kaan Alışar², Asya Eylül Ağaoğlu¹, Cengiz Beyan³

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, ³Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(1):301-302

Sayın Editör,

Portal ven trombozu (PVT) klasik olarak siroz veya tromboz eğilimi yaratan hastalıklarda karşılaşılan bir tablodur¹. Bu yazıda akut PVT ile müracaat edip kronik myeloproliferatif neoplazm ve subklinik hipotiroidi tespit edilen bir olgu tartışılmaktadır.

Akut PVT tespit edilen ellibir yaşında kadın hasta tromboza yatkınlık yaratan nedenlerin araştırılması ve antikoagülan tedavinin başlanması için yatırıldı. Hastada bir hafta önce başlayan, epigastrik ve sol hipokondrium hakimiyetli, sırta yayılım gösteren kolik tarzında gelişen şiddetli ağrı yakınması mevcuttu. Başka bir hastanenin acil servisine başvurduğunda peptik ülser düşünülmüş, tüm batin ultrasonografisinde akut PVT gelişimi olarak yorumlanan portal vende dilatasyon ve splenomegali tespit edilince merkezimize yönlendirilmişti. 1999 yılında hipotiroidi saptanarak üç yıl süre ile tiroid hormonu replasmanı yapılmıştı. 2002 ve 2005 yıllarında gebeliklerinde hipotiroidi tekrarladığından sadece gebelikte olmak üzere replasman tedavisi tekrarlanmıştı. 2018 Mayıs ayına kadar hiç tiroid hormonu kullanmayan hasta bu tarihte çarpıntı, halsizlik, yorgunluk şikayetleri ile Endokrinoloji polikliniğine müracaat ettiğinde tiroid stimüle edici hormon (TSH) yüksek tespit edildiği için tiroid hormon replasmanı başlanmıştı. Ancak hasta sadece bir kutu kullandıktan sonra tedaviye devam etmemişti. Alkol kullanımı tanımlamıyordu. Esansiyel hipertansiyon için anjiyotensin dönüştürücü enzim

inhibitörü kullanmakta idi. Son beş yıldır hipertansiyon için yapılan kontrollerinde trombosit sayılarının yüksek ve dalağının da hafif büyük olduğu söylenmişti. Fizik muayenede epigastrium ve sağ hipokondrium bölgesinde hassasiyet ve traube kapallığı mevcut olup dalak sol arcus costarumu 3 cm geçiyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Tam kan sayımında lökosit $12,2 \times 10^9/L$, hemoglobün 11,5 g/dL ve trombosit sayısı $500 \times 10^9/L$ idi. Periferik yaymada lökosit dağılımı normal olup hafif hipokromi, belirgin anizozitoz izlendi. Trombosit kümeleri bol olup trombositler ekseriyetle iri trombositler şeklinde idi. Protrombin zamanı (PT) 14,9 saniye (11-16), PT-INR 1,12, aktive parsiyel trombotoplastin zamanı 38 saniye (22-40) idi. Biyokimyasal tetkiklerinde alanin aminotransferaz 64 u/l (0-55), gama glutamil transpeptidaz 94 u/l (7-36), total bilirubin 2,2 mg/dl (0-1,4), indirekt bilirubin 1,5 mg/dl (0-0,9) olması dışında normaldi. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri normaldi. Serum demiri 21 µg/dl (50-150), toplam serum demir bağlama kapasitesi 280 µg/dl (250-400), serum ferritini 118 ng/ml (10-204), serum vitamin B₁₂ 216 pg/ml (190-880), serum folatı 5,4 ng/ml (3,1-20), anti-tiroid peroksidaz antikor 274 iu/ml (0-6), anti-tiroglobulin 5,43 iu/ml (0,01-5), serbest T₃ 2,13 pg/ml (1,3-4), serbest T₄ 0,98 ng/dl (0,8-2,7), TSH 18 µiu/ml idi. HBsAg ve anti-HCV negatifti. Antikardiolipin IgG ve IgM, anti beta-2 glikoprotein 1 IgG ve IgM negatifti. Serum homosistein düzeyi normaldi. Son beş yıldır trombozitozu ve splenomegalisi olan hastaya JAK2

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cengiz Beyan, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey E-mail: cengizbeyan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.10.2018 Kabul tarihi/Accepted: 09.11.2018 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.12.2018

V617F mutasyonu heterozigot bulunarak kronik myeloproliferatif neoplazm tanısı konuldu. Faktör V Leiden ve protrombin gen G20210A mutasyonları yoktu. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) için yapılan akım sitometride eritrositlerde ve granüositlerde anormal klon saptanmadı. Abdominal ultrasonografide portal ven tüm segmentleri ekोजen tromboz ile dolu olup splenik ven ve süperior mezenterik ven de yaygın tromboz ile dolu idi. Belirgin kollateral damar oluşumu izlenmedi. Abdominal tomografide portal ven normalden kalın olup en geniş kesimde 15 mm idi. Portal ven, splenik ven ve süperior mezenterik venlerde lümen içlerinde tromboz dikkati çekiyordu. Hastaya günde iki kez 0,6 ml enoksaparin ve beraberinde varfarin sodyum başlandı. PT-INR değerinin 2-3 aralığına ayarlanması sonrası enoksaparin kesildi. Subklinik hipotiroidizm tespit edilen hastaya TSH değerlerinin baskılanması için artan dozlarda tiroid hormon replasmanı başlandı.



Şekil 1. Üst abdominal kontrastlı tomografide venöz yapılarda genişleme ve hipodansite görülmektedir. Portal ven (P) ve splenik ven (S) tamamen trombozla dolu olup hiç kontrast madde tutmamaktadır. Splenomegali de fark edilmekte olup pankreatik doku normal görünümündedir.

PVT akut ve kronik olmak üzere benzer sebepleri ancak farklı yaklaşımları içeren iki ayrı kavramdan oluşur. Akut PVT portal vendede trombozun aniden gelişimi ile karakterize olup genellikle ani gelişen veya birkaç gündür giderek artan karın ağrısı veya bel ağrısı ile başlar¹. Olgumuzda da son bir haftada giderek artan sırta yayılan karın ağrısı ve bel ağrısı mevcuttu ve bu süreçte yapılan tüm batın ultrasonografisinde akut PVT gelişimi tespit edilmişti. Yirmidört saatten daha uzun süreli karın ağrısı tanımlayan, ancak ateş yüksekliği veya ileus bulunmayan olgularda akut PVT tanısının göz önünde bulundurulması gerekmektedir². Eğer akut PVT varlığından

şüphelenildi ise kontrastlı batın tomografisi yapılması, eğer yapılamıyorsa Doppler ultrasonografi önerilmekte olup bizim olgumuzda da tanı benzeri şekilde konulmuştu².

Sirozu veya kanseri bulunmayan tüm PVT'li hastalarda tromboza yatkınlık yaratan nedenlerin araştırılması önerilmektedir². Bizim olgumuzda da bu nedenler detaylı olarak araştırılmıştır. Hastamız doğum kontrol hapı kullanımı veya başka bir hormonal tedavi tanımlamıyordu. Olgumuzda Behçet hastalığını destekleyen klinik özellikler mevcut değildi. Antifosfolipid sendrom yönünden yapılan testlerin tamamı negatifti. Serum homosistein düzeyi normaldi. PNH yönünden yapılan taramada akım sitometri analizinde patolojik klon saptanmadı. Yapılan moleküler analizlerde faktör V Leiden ve protrombin gen G20210A mutasyonları yoktu. Akut tromboz mevcut olması ve hastaya enoksaparin ve varfarin sodyum başlanması nedeniyle doğal antikoagulanlar çalışmadı. Bu olgularda doğal antikoagulan eksikliği karaciğer fonksiyon bozukluğundan da etkilenebilmekte olduğundan özellikle birinci derecede akrabalarında eksiklik olduğu bilinenlerin araştırılması önerilmektedir². Olgumuzda trombofili ile ilişkili bir aile öyküsü yoktu.

PVT'li olgularda myeloproliferatif hastalıkların sıklığı önemle vurgulanan bir konudur³. Olgumuzda son beş yıldır trombositoz ve splenomegali olması kronik myeloproliferatif neoplazmaları destekliyordu ve JAK2 V617F mutasyonu heterozigot bulunarak kronik myeloproliferatif neoplazm tanısı konuldu. JAK2 mutasyonları polisitemia veralı (PV) olguların hemen tamamında, esansiyel trombositemi ve primer myelofibrozisli (PMF) hastaların da %60-65'inde tanımlanmıştır⁴. PV ve PMF'li olgularda JAK2 mutasyonları homozigot iken, esansiyel trombositemilerin çoğunluğu heterozigot mutasyona sahiptirler⁵. Olgumuz daha ziyade esansiyel trombositemi fenotipisi ile uyumlu gözükmektedir. JAK2 mutasyonu bulunan esansiyel trombositemili olgular diğer mutasyonlara göre daha yüksek tromboz riskine sahiptirler⁶.

Olgumuzda akut PVT gelişimi ile ilişkilendirilebilecek bir başka patoloji subklinik hipotiroidizm mevcudiyetidir. Squizzato ve arkadaşları derin ven trombozlu (DVT) hastalarda aşikar ve subklinik tiroid fonksiyon bozukluğunun sıklığını araştırmışlar ve idyopatik DVT'li olgularda subklinik hipotiroidizmi artmış sıklıkta bulmuşlardır⁷. 2011 yılında Hostiuc ve arkadaşları subklinik hipotiroidizmin hiperkoagulabiliteye ve DVT gelişimine yol açtığını

ve başka bilinen risk faktörü bulunmayan olgularda pulmoner emboliye bağlı ani ölümleri izah edebileceğini bildirmişlerdir⁸. Hostiuc ve arkadaşları 2015 yılında pulmoner emboli ile kaybedilen iki genç olgu nedeni ile subklinik hipotiroidizmin venöz tromboembolizm (VTE) riskini arttırdığını vurgulamışlardır⁹. 2016 yılında Segna ve arkadaşları yaşlılarda tiroid disfonksiyonu ile VTE arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir¹⁰. Araştırmacılar subklinik tiroid fonksiyon bozukluğunun hiperkoagulabilite ile ilişkili olduğunu ve subklinik hipotiroidizmin tekrarlayan VTE sıklığında artışa sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir.

VTE'li olgularda birden fazla kalıtsal veya akkiz trombofilik defektin birlikte varlığı nadir değildir. Bizim olgumuzda da kronik myeloproliferatif neoplazm varlığında subklinik hipotiroidizm gelişimi akut PVT gelişimini tetiklemiş olabilir.

Sonuç olarak, akut PVT'li olgularda bir an evvel antikoagulan tedaviye başlanmasının yanı sıra kronik myeloproliferatif neoplazmlar başta olmak üzere tromboza yatkınlık yaratan nedenlerin araştırılması önemli görülmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: AGÇ, KA, AEA, CB; Veri toplama: AGÇ, KA, AEA, CB; Veri analizi ve yorumlama: CB; Yazı taslağı: AGÇ, AEA, CB; İçeriğin eleştirel incelenmesi: AGÇ, AEA, CB; Son onay ve sorumluluk: AGÇ, KA, AEA, CB; Teknik ve malzeme desteği: AGÇ, KA, AEA, CB; Süpervizyon: AGÇ, KA, AEA, CB; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : AGÇ, KA, AEA, CB; Data acquisition: AGÇ, KA, AEA, CB; Data analysis and interpretation: CB; Drafting manuscript: AGÇ, AEA, CB; Critical revision of manuscript: AGÇ, AEA, CB; Final approval and accountability: AGÇ, KA, AEA, CB; Technical or material support: AGÇ, KA, AEA, CB; Supervision: AGÇ, KA, AEA, CB; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000;32:466-70.
2. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729-64.
3. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2013;162:730-47.
4. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054-61.
5. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood*. 2006;108:2435-7.
6. Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2006;132:244-5.
7. Squizzato A, Romualdi E, Piantanida E, Gerdes VE, Büller HR, Tandra M et al. Subclinical hypothyroidism and deep venous thrombosis. A pilot cross-sectional study. *Thromb Haemost*. 2007;97:803-6.
8. Hostiuc M, Curca GC, Dermengiu D, Sinescu C, Hostiuc S. Can subclinical hypothyroidism explain some sudden deaths due to pulmonary embolism without evident risk factors? *Med Hypotheses*. 2011;76:855-7.
9. Hostiuc S, Capatina CO, Sinescu CJ, Hostiuc M. Lethal pulmonary thromboembolism associated with decreased thyroid hormone levels. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59:355-8.
10. Segna D, Méan M, Limacher A, Baumgartner C, Blum MR, Beer JH et al. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:685-94.