

Portal ven trombozunun nadir bir sebebi: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Due to rarely seen cause portal vein thrombosis

Gönenç KOCABAY¹, Çetin KARACA¹, Kadir DEMİR¹, Engin TÜRKMEN¹, Betül TIRYAKI², Uğur ÇEVİKBAŞ³, Fatih BEŞİŞİK¹, Yılmaz ÇAKALOĞLU¹, Atilla ÖKTEN¹

Istanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı¹, Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı², Patoloji Ana Bilim Dalı³, İstanbul

Portal ven trombozu, koagülopatiler, vaskülit veya miyeloproliferatif hastalıkların seyriinde görülen, ekstrahepatik presinüzoidal portal hipertansiyon nedenidir. Paroksismal nokturnal hemoglobinüri, daha çok hepatic venlerde tromboza neden olmakla birlikte, portal ven trombozunun nadir nedenleri arasındadır. Burada sebebi paroksismal nokturnal hemoglobinüri olan bir portal ven trombozu olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri, portal ven trombozu

Portal vein thrombosis, which is seen during coagulopathies, vasculitis or myeloproliferative diseases, causes extrahepatic presinusoidal portal hypertension. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria usually causes thrombosis in hepatic veins, but it also rarely causes portal vein thrombosis. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to portal vein thrombosis is presented.

Key words: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, portal vein thrombosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH), eritrosit membran hasarına bağlı gelişen edinsel bir hemolitik anemidir. Bu hastalıkta eritrosit membran proteinleri CD 55 (DAF; Decay accelerating factor) ve CD 59 (MIRL; Membran inhibitor of reactive lysis) az bulunduğundan komplemanın aracılık ettiği intravasküler hemoliz olmaktadır. Hastalık kronik hemolitik anemi ile karakterize olmasına karşın, seyriinde en önemli komplikasyon olarak, özellikle abdominal venleri etkileyen trombotik olaylar görülebilir. Trombotik hadiseler sıklıkla hepatic, splenic, mezenterik, renal ve portal venlerde görülür. Paroksismal nokturnal hemoglobinüri seyriinde gelişen portal ven trombozunun tedavisinde ve atakların önlenmesinde antikoagülan tedavinin yararlı olduğu bildirilmektedir (1).

Burada sebebi paroksismal nokturnal hemoglobinüri olan bir portal ven trombozu (PVT) olgusu sunuldu.

OLGU

35 yaşında, erkek hasta, halsizlik, çabuk yorulma, idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile baş-

vurdu. 6 aydır özellikle sabah ilk idrarının koyu olduğunu, gün içerisinde ise idrar renginin açıldığını ifade eden hasta, son 15 gündür artan halsizlik ve çabuk yorulma şikayeti ile bilim dalımıza yatırıldı. Fizik muayenede kan basıncı 110/60 mmHg, nabız dakika sayısı ritmik 76 idi. Arteriyel örümcek ve telanjiektazi mevcuttu. Sindirim sistemi muayenesinde hepatomegali (2 cm, yüzeyi düz, orta sertlikte ve keskin kenarlı) ve 6 cm, orta sertlikte, ağrısız splenomegali mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; Lökosit: 3340/µl, Nötrofil: 1880/µl, Lenfosit: 1170/µl, Eritrosit: 3500 10³/µl, Hb: 10.1 gr/dl, Hct: %32.9, MCV: 95.6 fL, PLT: 59000/µl bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 34 mm/saat olan hastanın, pıhtılaşma testleri normaldi. Serum biyokimyasal incelemelerinde ise; Glukoz: 82 mg/dl, BUN:14 mg/dl, Kreatinin: 0.8 mg/dl, Sodyum: 139 mmol/l, Potasyum: 3.8 mmol/l, Klor: 107 mmol/l, Kalsiyum: 9.0 mg/dl, Fosfor: 3.5 mg/dl, AST: 56 U/l (N:<40 U/l), ALT: 25 U/l, ALP: 278 U/l, GGT: 89 U/l, Total bilirubin: 1.27 mg/dl, Direkt bilirubin: 0.35 mg/dl, İndirekt bilirubin: 0.92 mg/dl, LDH: 1442

U/ lt (N:<225 U/ lt), CK: 89 U/lt, Total kolesterol: 127 mg/dl, LDL: 78 mg/dl, HDL: 26 mg/dl, Total protein: 7.7 gr/dl, Albumin: 4.2 gr/dl, α -1 globulin: 0.3 gr/dl, α -2 globulin: 0.5 gr/dl, β globulin: 1.0 g/dl, γ globulin: 1.7 g/dl olarak tespit edildi. Demir: 46 μ g/dl, TDBK: 377 μ g/dl, Ferritin: 14.7 ng/ml (N:25-320) saptandı. Viral serolojileri negatif olan hastanın yapılan ultrasonografisinde (USG) hepatosplenomegali ve porta hepatiste kollateraller; Doppler USG'de ise portal konflüens, splenik ven ve superior mezenterik vende kronik trombüs saptandı.

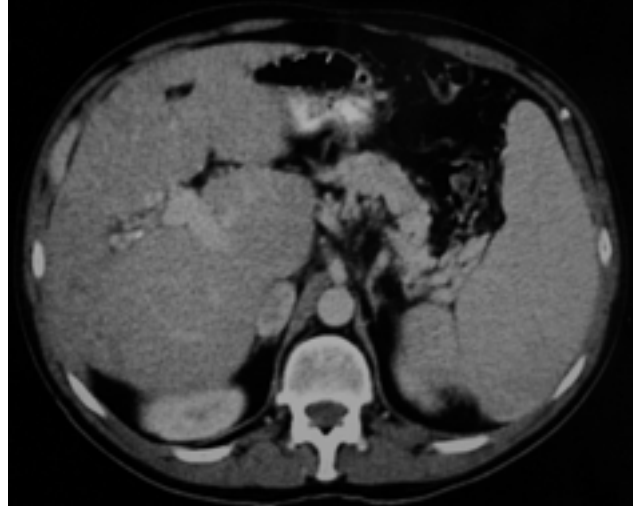
Çekilen kontrastlı "multislice" bilgisayarlı tomografide, ana portal ven kalibrasyonu distale doğru azalmış, sol portal ven dalı proksimalinden itibaren, sağ portal ven dalı ise distalden itibaren kollateral doluş gösterdiği saptandı. Sağ portal ven proksimali izlenemedi. Dalak boyutu artmış ve dalak komşuluğunda yer yer kollateral vaskülarizasyon izlendi (Resim 1, 2 ve 3). Yapılan karaciğer biyopsisinde hafif portal fibrosis dışında patoloji tespit edilmedi. Periferik yaymada makrositoz, anizositoz ve hafif hipokromi dışında patoloji tespit edilmedi. Kemik iliği aspirasyonu hipersellüler olarak bulundu. Hastanın sabah ilk idrarının koyu, daha sonra renginde açılma olması, indirekt hakimiyetli hiperbilirubinemi ve yüksek LDH ve AST nedeniyle intravasküler hemoliz düşünüldü. Düzeltilmiş retikülosit %3.8 olarak bulundu. Coombs testi negatif idi. İdrarda hemoglobinüri pozitif saptandı. Hemoliz bulguları ile beraber hemoglobinüri ve tromboz varlığında paroksizmal nokturnal hemoglobinüri olasılığı düşünüldü. Bu nedenle Asit-Ham testi ve eritrosit ve granülositte

Tablo 1. Akım sitometresiyle yapılan incelemede, granülosit ve eritrosit membranında bulunan CD 55 ve CD 59 proteinlerinin, kontrol grubundan düşük olduğu saptanmıştır

CD 55-59 seviyesi	Eritrosit		Granülosit	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
CD 55 (Decay accelerating factor)	20,5	104,4	13,1	84,2
CD 59 (Membran inhibitor of reactive lysis)	98,1	99,4	17,2	89,7

CD 55 ve CD 59 düzeyine bakıldı (Tablo 1). Asit Ham testi pozitif bulundu.

Bu bulgular ve laboratuvar sonuçları ile paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve sekonder portal ven trombozu tanısı konuldu. Tromboza yatkınlık



Resim 2. Sağ portal ven dalı proksimali açık ve splenik ven izlenemiyor. Splenomegali ve hilusta kollateral yapılar mevcut



Resim 1. Sol portal ven proksimali açık olarak saptandı



Resim 3. Ana portal ven dalı açık olarak bulundu

yapan diğer nedenleri ekarte etmek için istenen faktör 5 Leiden mutasyonu ile homosistein, anti-kardiyolipin antikorları Ig G ve Ig M, antitrombin III, protein C ve protein S düzeyleri normal sınırlarda tespit edildi. Lupus antikoagulanı ve paterji testi negatif bulundu. Hastamıza önce heparin, daha sonra oral antikoagulan verilerek tedavi edildi.

TARTIŞMA

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), edinsel olarak eritrosit membran proteinlerinde oluşan yetersizlikten dolayı, eritrositlerin komplemanın hemolitik etkisine karşı aşırı duyarlılık kazanması sonucu gelişen ve intravasküler hemolizle karakterize kronik bir hemolitik anemidir (2). Sıklıkla genç erişkinlerde görülen nadir bir hastalıktır (5). PIG-A genindeki somatik mutasyon sonucunda glikozilfosfatidilinozitol sentezi bozulur ve böylece eritrositleri komplemanın hemoliz edici etkisinden koruyan proteinlerden DAF (Decay accelerating factor, CD 55) ve MIRL (Membran inhibitor of reactive lysis, CD 59) azlığı sonucu hastalık edinsel olarak gelişir (3). Hastalığın seyrinde değişik şiddette anemi, hafif granülositopeni ve trombositopeni olabilir. Hemoglobinüri, çoğu hastada intermittan şekilde ve özellikle uyku sonrasında saptanır. Olgumuzda olduğu gibi detaylı anamnez tanıyı kolaylaştırmaktadır. Laktik dehidrogenaz ve transaminaz yüksekliği, hemoglobinüri, azalmış haptoglobulin düzeyi ve retikülositoz gibi intravasküler hemoliz bulguları olan hastalarda, PNH düşünülmelidir. Antikor ile ilişkili hemoliz olmadığından Coombs testi negatif saptanır. Tanıda spesifik Ham testi ve sensitif sükröz-hemoliz testi kullanılır. Olgumuzda asit Ham testi pozitif olarak bulundu. Hastalığın kesin tanısı, akım sitometresiyle granülosit ve eritrosit membranında olan, aktive olmuş komplemana karşı hücreyi koruyan proteinlerden CD 55 ve CD 59'un eksikliğinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Olgumuzda CD 55 ve CD 59 hem granülosit hem de eritrosit membran yüzeyinde belirgin olarak düşük olarak bulundu. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri sırasında aplastik anemi, akut myeloblastik lösemi, tekrarlayan trombozlar ve nadiren de dalak rüptürü gelişebilir (9).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinürinin klinik seyri oldukça değişkendir. Tek tedavi seçeneği, allogeneik kemik iliği transplantasyonudur (3, 12). Transplant ile ilişkili morbidite ve mortalite yüksektir (12). Ancak sitopenisi olan hastalarda anti-

lenfosit globulin, antitimosit globulin veya siklosporin verilebilir. Anemi ve trombositopenisi olan hastalarda androjenler kullanılabilir. Kortikosteroid kullanılması ile hemoliz azalırken, pansitopeni düzelmez (7).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri seyrinde gelişen venöz tromboz, yaşamı etkileyen major olaydır (13). Trombozun sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen, aktive olmuş komplemanın, indirekt olarak trombosit agregasyonunu ve hiperkoagulabiliteyi uyararak tromboza eğilim oluşturduğu düşünülmektedir. Abdominal trombozlar, hepatik, mezenterik, splenik, renal ve portal venleri kapsayabilir (8). PNH'da 55 yaşın üzerinde olan, trombozun saptandığı, tanı anında trombositopenisi veya pansitopenisi bulunanlar, seyrinde akut lösemi veya myelodisplastik sendrom gelişen hastalarda prognoz kötüdür (3). Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri seyrinde gelişen portal ven trombozu (PVT) ilk kez 1953 yılında Heitzman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (5). Bundan sonra literatürde olgu sunularına rastlanmaktadır. PNH seyrinde portal sistem tutulumu nadirdir (1). PNH'da venöz tromboz gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Portal venöz sistemde hepatik ven trombozu, hepatik vende kan akımının artması, kan basıncının ve pH değerinin düşük olması nedeniyle, portal ven trombozundan daha sık olarak görülür. Bu nedenle portal ven trombozu olan hastalarda sıklıkla hepatik ven tutulumu da vardır (10, 11). Bu yüzden PNH seyrinde PVT saptanan hastalarda hepatik ven trombozu da araştırılmalıdır. Olgumuzda Doppler USG ve 'multislice' BT incelemeleri sonucu, portal ven trombozu saptanmıştır. Hepatik ven trombozu ısrarla aranmasına rağmen tespit edilememiştir. Olgumuzda Doppler USG'de portal konflüens, splenik ven ve superior mezenterik vende tromboz saptandı.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tanısı ile izlenen hastalarda, ani gelişen portal hipertansiyonda ayırıcı tanıda portal venöz sistemde tromboz gelişimi araştırılmalıdır. Özellikle hepatomegali ve asit saptanması öncelikle hepatik venlerde tromboz (Budd Chiari sendromu) düşündürür. Oysa sunulan olguda olduğu gibi, asit ve belirgin hepatomegali olmaksızın, portal hipertansiyonun diğer klinik bulguları olan splenomegali ve sitopenilerin varlığında ise, klinik olarak PVT düşünülmelidir (1, 6). Venöz ve arteriyel trombozun tanısında altın standart anjiyografi olmasına rağmen, günümüzde Doppler USG ve MR portog-

rafi de benzer duyarlılıkta trombotik olguların tanısında yardımcı olmaktadır (1, 4). Biz tanıda, anjiyografi yerine non-invazif yöntemleri kullanmayı tercih ettik.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri olan hastalarda, trombozun akut döneminde streptokinaz gibi fibrinolitik ajanlar tedavide kullanılabilirse de, başarı şansının az olması ve önemli derecede kanama komplikasyonunun görülmesi nedeniyle kullanımları tartışmalıdır (1). Trombozun her döneminde, özellikle trombotik atakların tekrarının önlenmesi için antikoagülan tedavinin yararlı olduğu bildirilmektedir (1). Bunun yanı sıra PNH'da değişik düzeyde trombosit aktivasyonu

da görüldüğünden, antitrombositer ilaçlar da tedavide yararlı olabilir (12). Biz olgumuza, antikoagülan kullanımı için kontrendikasyon olmaması nedeniyle, antikoagülan tedavi uyguladık. Öncelikle heparin ile başlayan tedaviye, oral antikoagülan olan warfarin tedavisi ile devam edildi.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tanısı ile izlenen hastalarda, portal hipertansiyon bulgularının gelişimi portal venöz sistem trombozu düşünülmelidir. Klinik olarak asit ve hepatomegalinin varlığında daha sık görülen Budd-Chiari sendromu araştırılmalıdır. Hepatomegali ve asitin eşlik etmediği portal hipertansiyon vakalarında ise portal ven trombozu öncelikle aranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. H Tomizuka, K Hatake, S Kitagawa, et al: Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol.* 1999; 101: 149-52.
2. B Rotoli, L Luzzatto: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Hematol* 1989; 26: 201-7.
3. G Socie, J Mary, A Gramont, et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow up and prognostic factors. *The Lancet* 1996; 348: 573-77.
4. HS Birgens, S Hancke, A Rosenklint, et al: Ultrasonic demonstration of clinical and subclinical hepatic venous thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*, 1996, 64, 737-43.
5. EJ Heitzman, JS Campbell, M Stefanini: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with hemosiderin nephrosis. *Am J Clin Pathol* 1953; 23; 975-986.
6. JM Nicolas, F Cervantes, A Lopez-Guillermo, et al: Thrombosis of the portal vein as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rev Clin Esp.* 1990; 187: 287-9.
7. S Issaragrisil, A Piankijagum, Y Tang-Naitrisorana: Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1987; 25: 77-83.
8. Gayer G., Zandman-Goddard G, Raanani P, et al: Widespread abdominal venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed on CT. *Abdom Imaging.* 2001; 26: 414-9.
9. D Zimmerman, WR Bell: Venous thrombosis and splenic rupture in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Am J Med.* 1980; 68: 275-9.
10. Grossman JA, McDermott WV Jr.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria associated with hepatic and portal venous thrombosis. *Am J Surg.* 1974; 127: 733-6.
11. L Schmets, H Hagege, C Merlet, et al. Porto-hepatic thrombosis, revealing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, followed by regression induced by heparin therapy, *Gastroenterol Clin Biol.* 1993; 17: 955-8.
12. L Chrobak, P Dulicek, P Zak: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Vnitr Lek.* 2001; 47: 880-6.
13. D Valla, D Dhumeaux, G Babany, et al: Hepatic vein thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Gastroenterology* 1987; 93: 569-75.