

## Portal ven trombozuna sekonder siroz gelişen MTHFR gen mutasyon olgusu

### *A case with MTHFR gene mutation after secondary cirrhosis to portal vein thrombosis*

Kenan Çadırcı<sup>1</sup>, Ahmet Yalçın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.12.2016

Kabul Tarihi: 01.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.277896

### Öz

Portal ven trombozu; portal hipertansiyonun sebeplerinden bir tanesidir. Portal venin tıkanması, yavaş ve iyi tolere edilebilen bir durum olabileceği gibi, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül bir durumda olabilir. Trombofili, tromboza eğilim oluşturan durumları tanımlayan bir terimdir. Trombofili çok yaygın bir fenomen değildir ve edinsel ve kalıtsal sebepleri vardır. Trombofilik anormallikler, portal ven trombusu gelişiminde rol oynarlar. Kalıtsal faktörler arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin 20210A mutasyonu, protein S ve C eksiklikleri ve antitrombin 3 eksikliği en sık bilinen ve trombofilik hastalarda en sık etiyolojik faktör olarak sorgulanan faktörlerdir. Hiperhomosisteinemi ise hem kalıtsal ve hemde edinsel nedenler ile gelişebilen bir risk faktörüdür. MTHFR enzimi homosisteinin metionine dönüşmesinde rol oynar. MTHFR mutasyonu olduğunda homosistein metionine dönüştürülemez ve hiperhomosisteinemi meydana gelir. Homosisteinin kanda yükselmesi kan damarlarında irritasyona neden olur ve sonuçta kan damarlarında pıhtı oluşması için artmış bir risk faktörüdür. Bu olgu sunumu ile portal ven trombozu bulunan ve karaciğer sirozu ile kliniğimize başvuran, etiyolojik araştırmalar neticesinde MTHFR geni homozigot mutasyonu tespit edilen 37 yaşındaki bayan hastayı sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Portal ven, kalıtsal trombofili, tromboz, metilentetrahidrofolat redüktaz

### Abstract

Portal vein thrombosis is one of the causes of portal hypertension. Portal vein thrombosis can be a cause slowly and well tolerance, and severely and mortal. Thrombophilia, forming tendency of thrombosis is a term that describes situations. Thrombophilia is not a very common phenomenon and has acquired or inherited causes. Thrombophilic abnormalities may have a role in the development of portal vein thrombosis. Inherited factors include the Factor V Leiden and prothrombin 20210A mutation, protein S, C, and antithrombin 3 deficiency is the most common and known thrombophilic patients are questioned as to why the most common etiological factor. Hyperhomocysteinemia is a risk factor that can develop with both hereditary and acquired causes. The MTHFR enzyme plays a role in the conversion of homocysteine to methionine. When the MTHFR mutation is present, homocysteine can not be converted to methionine and hyperhomocysteinemia occurs. Elevated homocysteine levels may cause irritation of the blood vessels and its show an increased risk for eventually result in a blood clots in the veins. In this case presentation, we report a 37 year old woman patient with portal vein thrombosis and to apply our clinic with liver cirrhosis that outcome MTHFR homozygous gene mutation.

**Keywords:** Portal vein, Hereditary thrombophilia, thrombosis, methylenetetrahydrofolate reductase

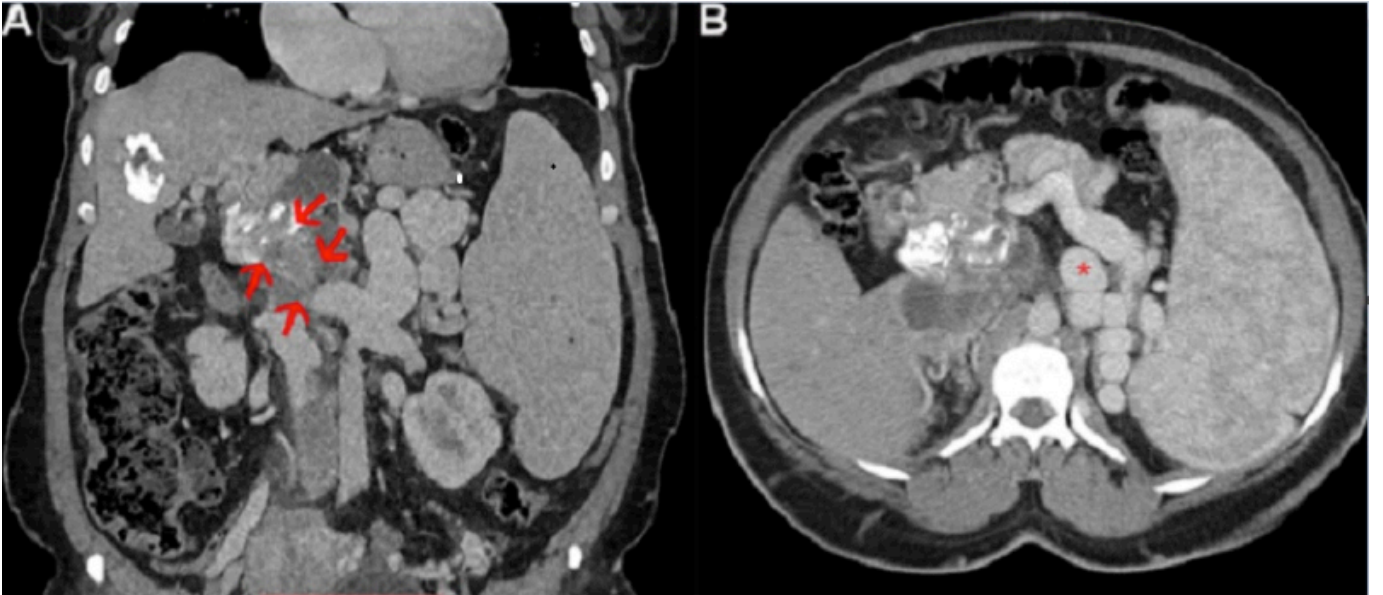
## Giriş

Portal ven trombozu (PVT), portal venin herhangi bir yerinde trombüs gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Portal ven trombozu portal hipertansiyonun sebeplerinden bir tanesidir. Portal venin tıkanması, yavaş ve iyi tolere edilebilen bir durum olabileceği gibi, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül bir durumda olabilir [1,2].

## Olgu Sunumu

Otuzyedi yaşında bayan hasta kliniğimize yaklaşık olarak bir yıldır süren karın ağrısı ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinden yaklaşık olarak bir yıl önce karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu dış merkezli bir sağlık kuruluşu tarafından yapılan tetkikleri neticesinde dalağında büyüme olduğu şeklinde bilgi verilerek ilaç önerildiği öğrenildi. Mevcut şikayetlerinde rahatlama olmayan hastanın kliniğimizde yapılan muayenesinde cilt ve konjonktivalar soluk, dalak palpabl olarak tespit edildi. Hastanın eskiye ait tetkikleri incelendiğinde yaklaşık 1 yıl önce çe-

kilen batın ultrasonografisinde ‘Karaciğer normalden küçük olup, karaciğer sol ve sağ lob medial segmentleri atrofik olarak değerlendirildi ve dalak uzun aksı 200 mm ve splenik ven tortioze olarak izlenmektedir’ şeklinde yorumlanmıştı. Hastaya bunun üzerine dinamik batın bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Portal fazda çekilen kontrastlı aksiyel ve koronal görüntülerde portal venin ekstra-hepatik segmentinde trombüs izlendi (Resim 1A). Dalak hilusunda yaygın kollateral vasküler yapılar mevcuttu (Resim 1B). Yapılan endoskopisinde özafagus varisi (F2) tespit edilen hastaya bunun üzerine Nadroparine calcium 0,6 ml 2x1 tedavisi başlandı. Portal ven trombüsü etiyojisine yönelik olarak yapılan tetkiklerinde Homosistein değeri 20,6 µmol/L (5-15) ile yüksek olarak tespit edildi. Protein C ve protein S eksikliği, Faktör V Leiden (1691G/A), Faktör II (20210 G/A) mutasyonları tespit edilmezken MTHFR 677 C/T mutasyonu homozigot olarak tespit edildi. Hastada özafagus varisleri olması nedeniyle Nadroparine calcium tedavisi önerilerek kontrollere çağrıldı.



**Resim 1A.** Portal fazda elde olunan koronal kontrastlı BT’de portal venin ekstra-hepatik segmentinde trombüs (oklar)

**Resim 1B.** Portal fazda elde edilen aksiyel kontrastlı BT’de dalak hilusunda yaygın kollateral vasküler yapılar (asterisk)

## Tartışma

Venöz tromboemboli (VTE), genellikle hemostazda rol alan düzenleyici proteinlerdeki kalıtsal veya edinsel değişiklikler sonucu meydana gelir [1]. Venöz tromboz oluşumunda iki ana mekanizma, antikoagülan proteinlerin azalması veya fonksiyon kaybı ile prokoagülan proteinlerdeki fonksiyon artması olarak sayılabilir [2].

VTE için kabul edilmiş risk faktörleri; kalıtsal veya kazanılmış olarak sınıflandırılabilir. İleri yaş, uzun süreli immobilizasyon, cerrahi travma, kırıklar, oral kontraseptif (OK) kullanımı, hormon replasman tedavisi, gebelik, puerperium, kanser, antifosfolipit sendromu, kazanılmış risk faktörlerini oluşturur [3]. Bizim hastamız mevcut kazanılmış risk faktörlerine sahip değildi.

Kalıtsal trombofili nedenleri arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210 A mutasyonu, Protein S ve C eksikliği, Antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi ve Faktör XIII 34 val sayılabilir [4].

Hiperhomosisteinemi, hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş bir trombofili nedenidir. Kalıtsal ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir. Hiperhomosisteinemi, metabolizması ile ilişkili olan enzimlerin (sistatyonin- $\beta$ -sentetaz, methionin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)), konjenital eksikliklerine bağlı olabileceği gibi folik asit ve vitamin B12 gibi kofaktör olarak rol oynayan vitaminlerin diyetle yetersiz alımıyla ilişkili de olabilir [5].

Yüksek homosistein düzeylerine ayrıca böbrek yetmezliğinde, tiroid hormon düzeylerinin düşük olduğu durumlarda, psöriazis hastalığında, bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak (antiepileptik ve metotreksat) ve MTHFR gen mutasyonuna bağlı olarak da rastlanılabilir [6].

MTHFR enzimi 5,10-metilen tetrahidrofolatı 5-metil tetrahidrofolata dönüştürür. Bu bileşik homosisteinin metionine dönüşmesinde rol oynar. Bu enzimin mutasyonlarında homosistein metionine dönüştürülemediğinden dolayı kanda homosistein birikir ve hiperhomosisteinemi olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. MTHFR geni ile ilişkili çeşitli polimorfizmler nöral tüp defektleri ile ilişkili bulunmuştur. MTHFR genindeki polimorfizm kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, preeklampsi, glokom, psikiyatrik bo-

zukluklar ve bazı kanser türlerinde rol oynamaktadır.

MTHFR, lipit, protein, membran ve DNA'nın metilasyonunda ve nükleotidlerin sentezi için önemlidir ve tek karbon döngüsü içinde yer almaktadır. En yaygın MTHFR polimorfizmleri C677T ve A1298C'dir. Bu gen mutasyonları sonucu enzim aktivitesi azalmakta ve orta dereceli bir hiperhomosisteinemi meydana gelmektedir [7].

Hiperhomosisteinemi tanısında ilk aşamada, serumda açlık ve metionin yüklenmesinden sonra homosistein düzeylerinin tayini önerilmektedir. Normalde açlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15  $\mu$ mol/L dir. Homosisteinemi hafif (15-30  $\mu$ mol/L), orta (30-100  $\mu$ mol/L) ve ciddi (>100  $\mu$ mol/L) homosisteinemi olmak üzere 3 gruba ayrılır [8]. Bizde hastamızın açlık serum homosistein düzeyini 20,6 ile orta derecede yükselmiş olarak tespit ettik.

Literatürde MTHFR mutasyonlarına bağlı meydana gelmiş venöz tromboz olguları bildirilmiştir. Gürsoy ve arkadaşları tarafından karın ağrısı ile başvuran inaktif ülseratif kolitli bir erkek hastada heterozigot MTHFR mutasyonu sonucu meydana gelen kombine portal, splenik ve mezenterik ven trombozu olgusu sunulmuştur [7]. Bizim vakamızda da MTHFR mutasyonu homozigot olarak tespit edildi.

Bayan ve arkadaşları tarafından idiopatik portal ven trombüsü olan hastalarda, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının da içinde olduğu FaktörV R506Q, FaktörV H1299R, protrombin 20210 A ve Faktör XIII V34L gibi kalıtsal trombofilik mutasyonların analiz edildiği bir çalışmada, ortalama Protein C ve Antitrombin 3 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, ayrıca MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör XIII V34L, PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve GP IIIa L33P gibi genetik polimorfizm frekanslarının ise kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunduğu bildirilmiştir [9].

Elhajj ve arkadaşları tarafından heterozigot faktör II 20210 G/A ve homozigot MTHFR 677C/T mutasyonu olan ve hiperhomosisteinemi tespit edilen, karın ağrısı olması üzerine yapılan tetkiklerinde portal ve mezenterik ven trombüsü tespit edilen bir erkek hasta bildirmişlerdir [10].

Sirozlu hasta gruplarında da trombofilik mutasyonların varlığı birçok çalışma ile araştırılmıştır [11,12].

Gabr ve arkadaşları tarafından Mısır'da yapılan bir çalışma-

da MTHFR homozigot mutasyonunun PVT' lu sirozlu hastalarda artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [11].

Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sirozlu hastalarda MTHFR mutasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildiği, benzer olarak homosistein düzeylerinin de yüksek olduğu ve hiperhomosisteineminin karaciğer sirozu için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir [12].

Kalıtımsal trombofilik anormallikler, portal ven trombüsü gelişiminde rol oynarlar. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin 20210A mutasyonu, protein S ve C eksiklikleri ve antitrombin 3 eksikliği en sık bilinen ve trombofilik hastalarda en sık etiyolojik faktör olarak sorulan faktörlerdir.

Biz de portal ven trombüsü tespit ettiğimiz ve yaptığımız araştırma neticesinde Faktör V Leiden mutasyonu tespit ettiğimiz 28 yaşında genç erkek bir olgu sunumu yapmıştık [13].

Sonuç olarak; karın ağrısı ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikle başvuran bir hastada etiyolojik amaçlı olarak veya herhangi bir sebeple yapılan görüntüleme tetkikleri neticesinde portal vende trombüs tespit edilen, özellikle genç olgularda trombofilik mutasyonların araştırılması hem tedavi açısından farklı bir bakış açısı kazandıracak ve hem de hastanın daha sonraki bir embolik/ trombotik olaya maruz kalmasının önüne geçilmiş olacaktır.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### **Kaynaklar**

1. Hooper WC, Evatt BL. The role of activated protein C resistance in the pathogenesis of venous thrombosis. *Am J Med Sci* 1998;316:120-8.
2. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:140-56.
3. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001;109:369-84.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:1-12.

5. Beyan C. Trombofilili hastada tanısal yaklaşım. *Türk Hematoloji Derneği - Temel Hemostaz Tromboz Kursu* 68-75.
6. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Homocysteine and MTHFR mutations relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 289-93
7. Gürsoy G, Çimbek A, Acar Y, et al. Combined portal, splenic and mesenteric venous thrombosis in inactive ulcerative colitis with heterozygous mutation in MTHFR gene: A rare case of thrombophilia. *J Res Med Sci* 2011;16: 1500-6.
8. Küçükkaya RD, Aydın M. Trombofilili genetiği. *Türk Hematoloji Derneği. Moleküler Hematoloji Kursu*.www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/molhem\_13.pdf 01.08.2016.
9. Bayan K, Tüzün Y, Yılmaz S, Canoruç N, Dursun M. Analysis of inherited thrombophilic mutations and natural anticoagulant deficiency in patients with idiopathic portal hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:57-62.
10. Elhadj II, Salem ZM, Birjawi GA, Taher AT, Soweid AM. Heterozygous prothrombin 20210G/A mutation, associated with hyperhomocysteinemia and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T mutation in a patient with portal and mesenteric venous thrombosis. *Hematol J* 2004;5:540-2.
11. Gabr MA, Bessa SS, El-Zamarani EA. Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation. *Hepatol Res* 2010; 40:486-93.
12. Zhou XM, Lin JS, Sun XM, et al. The relationship between the plasma homocysteine level and the polymorphism of MTHFR gene C677T in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2005;908-10.
13. Çayır K, Çadırcı K, Bilici M, Tekin SB, Keleş M, Emre H. Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı gelişen portal ven trombüsü. *Haseki Tıp Bülteni* 2009;47:181-2.

Sorumlu Yazar: Kenan Çadırcı, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye, E-posta: doktorcadirci@hotmail.com