

Olgu Sunumu

Polisitemia Vera Olgusunda Gelişen Akut Miyokard Enfarktüsü

Dr. Saim SAĞ*, Dr. Şebnem ÖZEMRİ SAĞ**, Dr. Mehmet TÜRE**, Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ*,
Dr. Tahsin YAKUT**

Öz

Polisitemi Vera (PV) eritrositlerin aşırı üretimine neden olan primer bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Aynı zamanda beyaz küre ve trombosit artışına da neden olabilir. Polisitemi hastalarında görülen miyokard enfarktüsünün (ME) nedeni genellikle hiperviskositeye bağlı gelişen tromboz olarak düşünülür ve bu hastalarda koroner trombüsün tedavisi ve yönetimi kanama riski nedeniyle zordur. Bu yazıda, nadir olarak görülebilen bir vaka olarak 50 yaşında yeni tanı almış PV hastasının akut ST segment elevasyonlu ME ile başvurusunu sunduk. Ayrıca, PV hastalarında trombozu artmasını etkileyen klinik ve genetik faktörleri gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Polisitemia Vera, Tromboz, Akut miyokard enfarktüsü

Acute Myocardial Infarction in a Patient with Polycythemia Vera

Abstract

Polycythemia Vera (PV) is a primary bone marrow stem cells disorder that causes an overproduction of red blood cells. It may also result in the overproduction of white blood cells and platelets. The existence of myocardial infarction (MI) in PV is generally attributed to thrombosis because of hyperviscosity and management and treatment of coronary thrombosis is very challenging due to bleeding risk. In this report, we describe a 50-year-old man with recently diagnosed PV and revealing with acute ST-segment elevation MI; this is a relative rare association. Furthermore, we have reviewed the genetic and clinical factors causing thrombosis in patient with PV.

Keywords: Polycythemia vera, Coronary thrombosis, Acute myocardial infarction

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa. **Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Bursa
Yazışma Adresi: Saim Sağ, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Görükle, Bursa. e-posta: saimsag@gmail.com
Geliş Tarihi: 20.10.2015 Kabul Tarihi: 03.12.2015*

Giriş

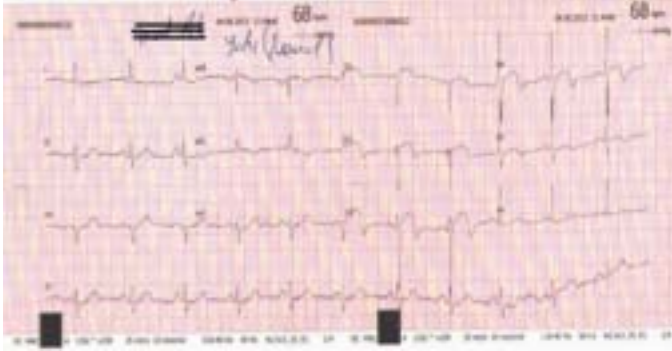
Miyeloproliferatif hastalıklar (MPH), farklılaşma ve olgunlaşmada kesinti olmaksızın miyeloid serinin proliferasyonu ile karakterize hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin iki temel nedeni kanama ve trombozdur. Esansiyel trombositemi (ET) ve polisitemia vera (PV) hastalarının %12-39'u ilk olarak tromboz ile başvurur; bundan daha fazlası da tanıdan sonra bir trombotik komplikasyon geçirir.^{1,2} Miyeloproliferatif hastalıklara eşlik eden akut ME'de oluşan koroner trombüsün oluşumundan genellikle hiperviskosite ve trombositoz sorumlu tutulmaktadır.^{1,2} Bu olgu sunumunda polisitemia vera'lı olgularda artan tromboz riski ile ilişkili olabilecek etkenleri tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Elli yaşında erkek olgu aile hekimine ellerde uyuşma ve karıncalanma şikayeti ile başvurmuş ve yapılan tam kan sayımında hemoglobin 19 g/dL saptanması üzerine hastanemiz hematoloji polikliniğine başvurmuş. Olgu-

nun laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında hemoglobin 19 g/dL, hematokrit %60, lökosit 12100 K/μL, nötrofil %74, lenfosit %13, trombosit 1062 K/μL saptanmış. Tanı anında bakılan RQ-PCR analizi sonucu BCR/ABL - p210 füzyon gen transkripti negatif ve JAK2 (p.V617F) mutasyonu pozitif olarak saptanan olguya polisitemia vera tanısı konmuş ve flebotomi uygulanarak hemoglobin 17 g/dL, hematokrit %51'e düşürülmüş. Hastaya 500 mg/gün dozunda hidroksiüre (Hydrea) tedavisi başlanarak takibe alınmış. Hastada koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olarak sadece sigara içimi mevcutmuş. Aile anamnezi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemisi olmayan hasta polisitemia vera tanısı aldıktan 1 ay sonra istirahatte başlayan retrosternal baskı tarzında göğüs ağrısı olması üzerine acil servise başvurdu. Hastaya çekilen elektrokardiyografide (Şekil 1) V1-5'te ST yükselmesi görülmesi üzerine akut anterior ME tanısı ile primer perkütan koroner girişim (PKG) yapılmak üzere işleme alındı. Koroner anjiyografisinde sağ koroner arter (RCA) ve sirkümfleks arter (Cx) tamamen açık iken (Şekil 2), sol ön inen arter (LAD)

proksimalden tamamen tıkalı (Şekil 3) saptanan olguya primer PKG kararı verilerek işleme devam edildi. LAD proksimal trombüs ile tam tıkalı olduğu saptandı (Şekil 4) ve trombüs aspirasyonu sonrası olguya stent implant edildi ve lezyon tam açıldı (Şekil 5). Olguya asetilsalisilik asit (ASA), klopidoğrel, unfraksiyone heparin, beta bloker, ACE inhibitörü, statin tedavisi ile birlikte koroner trombüs olması nedeni ile intravenöz yoldan tirofiban uygulandı. Hastane yatışı boyunca olguda tekrar ağrı olmadı ve ST segmenti izoelektrik hatta döndü. Yatışının 3. gününde yapılan ekokardiyografide sol ventrikül apeksi hipokinetik izlendi ve ejeksiyon fraksiyonu %55 olarak hesaplandı. Hastanın akut ME ile başvurusunda çalışılan laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 16,4 g/dL, hematokrit %47, lökosit 14500 K/μL, trombosit 613 K/μL, total kolesterol 178 mg/dL, HDL 41

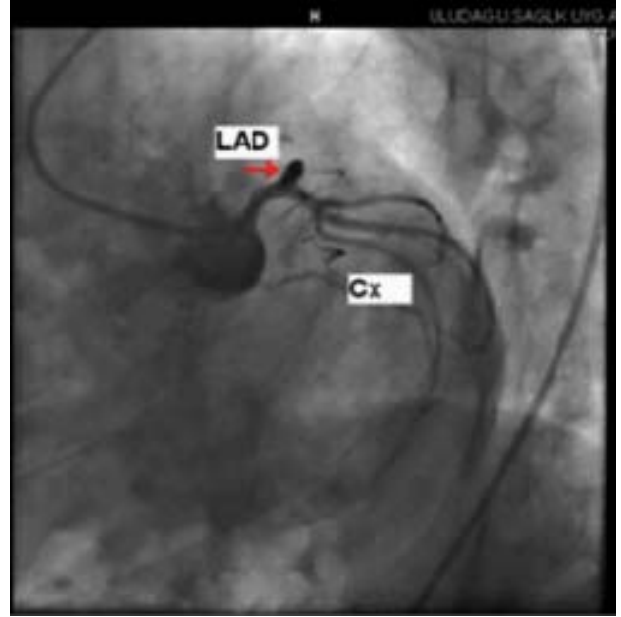


Şekil 1: Başvuru anında çekilen 12 derivasyon yüzeyel elektroardiyografide V1-5'te ST segment elevasyonu akut anterior miyokard enfarktüsünü göstermektedir.



Şekil 2: Koroner anjiyografi ile sağ koroner arterin (RCA) normal olduğu gösterilmiştir.

mg/dL, LDL 112 mg/dL ve trigliserid 125 mg/dL saptandı. Olgudan yapılan genetik testlerden Faktör II (G20210A), Faktör V (G1691A, Leiden) ve MTHFR (C677T) mutasyonu saptanmamış olup (Homozigot Wild Type) MTHFR (A1298C) heterozigot tip mutasyon ve PAI-1 (4G/5G 4G/4G) homozigot mutasyon saptandı. Olguya yapılan ACE I/D gen polimorfizmi sonucunda I/I genotipi saptandı.



Şekil 3: Koroner anjiyografide sirkümfleks arter (Cx) normal, sol ön inen arter (LAD) proksimalden tamamen tıkalı olduğu gösterilmiştir.



Şekil 4: Perkütan koroner girişim esnasında LAD kılavuz tel ile geçildikten sonra lümeni dolduran trombüs ok ile gösterilmiştir.



Şekil 5: Koroner trombüs aspirasyonu ve stentleme sonrası tam açılan LAD gösterilmiştir.

Tartışma

Miyeloproliferatif hastalıklarda arteriyel ve venöz trombotik olaylar normal popülasyona göre yüksek oranda gözlenmektedir. Arteriyel ve venöz trombozlar Ph(-) MPH'lerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir.² Miyeloproliferatif hastalıkların, özellikle de polisitemia vera ve esansiyel trombozun (ET) klinik seyri, mikrosirkülasyon bozuklukları, arteriyel ve venöz trombozlara neden olan trombofilik bir durumla karakterizedir. Mikrosirkülasyon bozuklukları PV ve ET hastalarında en tipik trombotik bulgulardır ve çevresel, serebral, koroner, cilt ve abdominal damarların uç arteriyel dolaşımındaki trombosit trombüslerinin neden olduğu çok geniş yelpazedeki klinik semptomların sorumlusudurlar. MPH'lerde arterlerin trombotik oklüzyonu genellikle serebral ve koroner arterleri etkilemektedir.^{1,3,4} MPH'lerde venöz tromboemboli genelde alt ekstremitenin derin venöz trombozu ve buna bağlı pulmoner emboli olarak ortaya çıksa da atipik yerleşimli venöz trombozlar da bu hastalık grubuna özgü olarak görülebilmektedir. PV'li hastalara baktığımızda %38'nin PV tanısından önce trombotik hadise öyküsü olduğunu görürüz. Bunların dörtte üçü arteriyel tromboz iken dörtte biri venöz trombozdur. Bu hadiseler tanıdan önceki 5 yıl içinde yaygındır ve sonraki 10 yıl boyunca da sık olmaya devam eder. Sunulan olguda tanı konulduktan bir ay sonra akut anterior ME gelişmiştir.

Eritrositoz ve kırmızı küre anomalileri: PV'de yüksek

hematokrit değerlerinin protrombotik etkisi, kan viskozitesiyle paralellik gösteren oldukça yüksek trombotik riskle ilişkilidir.^{3,4} Tedavi edilmemiş PV vakalarında, trombotik olayların çoğu, kan viskozitesine özellikle hassas olan serebral dolaşımında meydana gelmektedir. PV ve ET hastalarında beyaz kan hücrelerinin sayısının artması tromboz için bir risk faktörüdür. Hematolojik değerler arasında lökosit sayısı PV ve ET'de vasküler risk ile ilişkili bulunan tek parametredir. Trombozun iyi tanımlanmış bir risk faktörü olan yaş, PV ve ET'de de trombotik riskin majör bir belirleyicisidir. 60 yaşın üstünde olmak PV ve ET hastalarında vasküler komplikasyonlar için majör bir risk faktörüdür. Sunulan olgu 50 yaşında olup 60 yaş altı grupta yer almakta idi.

Doğal antikoagülanların (antitrombin, protrombin C ve S) konjenital bozuklukları ve genetik mutasyonlar (faktör 5 Leiden ve protrombin G20210A) gibi herediter trombofilik durumların venöz trombozların patogenezinde önemli işlevi olduğu bilinmektedir.⁵ Buna ek olarak, yüksek homosistein düzeyleri ve antifosfolipid antikorların varlığı hem arteriyel hem de venöz trombozların riskini etkileyebilir.⁶ Bu durumların genel popülasyonda sık görülmesi PV ve ET hastalarının önemli bir kısmında da bu trombofilik durumların sık olduğunu ve trombotik riski arttırmada bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda PAI-1 4G/4G polimorfizminin ME ve strok için artmış risk taşıyıp taşımadığı tartışmalı bulunmuştur.^{4,6} Sunulan olguda da PAI-1 4G/5G 4G/4G homozigot mutasyonu saptandı. Yapılan bazı çalışmalarda ACE D aleli ile ME arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Sunulan olguda ACE I/D gen polimorfizmi sonucunda I/I genotipi saptandı. Janus Kinaz 2 mutasyonu taşıyan MPH'li hastalarda tromboz riskinin bu mutasyonu taşımayan hastalara göre daha sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^{4,6} Sunulan olguda JAK2 (p.V617F) mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, klasik risk faktörlerine sahip olmayan bu polisitemia vera olgusunda diğer koroner damarlar tamamen normal iken gelişen akut anterior ME'nin nedeni koroner trombüs olarak düşünülmüştür. Bu sunumda koroner trombüse neden olabilecek, hiperviskozite ve trombositoza eşlik eden olası genetik risk faktörleri tartışılmıştır. Hastamızda gözlemlendiğimiz MTHFR ve PAI-1 gen mutasyonunun polisitemia verada tromboze meyili arttırabilir ve bu hastalarda artan trombozdan sorumlu olabilir.

Kaynaklar

1. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, Rinaldi V, Girolami A. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Intern Med* 1998;244(1):49-53.
 2. Tekin M, Gökaslan S, Diker E, Aydoğdu S. Development of acute coronary syndrome in three patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera. *T Kardiyol Dern Arş* 2008;36(1):35-8.
 3. Tevet M, Ionescu R, Dragan C, Lupu AR. Influence of the JAK2 V617F Mutation and Inherited Thrombophilia on the Thrombotic Risk among Patients with Myeloproliferative Disorders. *Maedica (Buchar)* 2015;10(1):27-32.
 4. Zhang W, Zhang Y, Liu Y, Gokool IR, Zhang D, Li P, Kong J, Wang Y, Zhou X. Acute ST-elevation myocardial infarction in a patient with polycythemia vera. *Chin Med J* 2014;127(2):397.
 5. Pardanani A, Lasho TL, Hussein K, Schwager SM, Finke CM, Pruthi RK, Tefferi A. JAK2V617F mutation screening as part of the hypercoagulable work-up in the absence of splanchnic venous thrombosis or overt myeloproliferative neoplasm: assessment of value in a series of 664 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):457-9.
 6. Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR, Margaglione M, Antinolfi I, Iannaccone L, Annunziata M, Ferrara F, Brancaccio V, Balzano A. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol* 2003;72(2):75-81.
-