

OLGU BİLDİRİMİ

Evans Sendromlu Olguda Tekrarlayan Derin Ven Trombozu Atakları ve Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyon Birlikteliği: Nadir Bir Olgu*

Nermin KENİ¹, Vildan ÖZKOCAMAN², Fahir ÖZKALEMKAŞ², Rıdvan ALİ²,
Gönül IRMAK², İrfan ESEN¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kanamaya meyil oluşturan Evans sendromu ile tromboza meyil oluşturan trombofilik durum birlikteliği oldukça nadir görülmektedir. Olgumuz Mart 2009'da İTP tanısı almış olup (trombosit: 5710), takiplerinde 3 ay sonra derin ven trombozu (DVT) gelişmesi üzerine incelenip; aile öyküsü ve edinsel risk faktörleri dışlandıktan sonra heterozigot faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile 1 yıl antikoagulan tedavi verildi. Olguya İTP nöksleri nedeni ile tanıdan 7 ay sonra ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı. Splenektomiye yanıtı olan olgunun takiplerinde anemi gelişmesi üzerine tetkik edilip Evans sendromu tanısı kondu. Splenektomiden 16 ay sonra ikinci DVT atağı gelişen olguya uzun süreli DMAH tedavisi planlandı. Olgu splenektomiden 19 ay sonra hemogramı normal olup, herhangi kanama diyatezi yokken muhtemel tromboza bağlı bir komplikasyon sonucu ani ölüm ile kaybedildi.

Anahtar Kelimeler: Evans Syndrome. Tekrarlayan Derin Ven Trombozu. Heterozigot Faktör V Leiden Mutasyonu.

The Association of Evans Syndrome and Recurrent Deep Venous Thrombosis With Factor V Heterozygous Mutation: A Rare Case

ABSTRACT

The association of Evans syndrome which has tendency to bleeding with thrombophilic condition which has tendency to thrombosis is too rare. Our 40 years male case was diagnosed with immun thrombocytopenic purpura (İTP) in March 2009 (thrombocyte: 5710). On his follow-up after three months deep venous thrombosis (DVT) developed. Then upon investigation of history, clinic and laboratory of the case we found heterozygous factor V mutation. Treatment with low molecule weight heparine (LMWH) was administered during one year. After 7 months of diagnosis splenectomy was performed as a second line therapy because of recurrent İTP relapses and afterward he remained in remission. After 7 months of splenectomy our case was diagnosed with Evans syndrome while researching the anemia which was detected just at that time. After 16 months of splenectomy second deep venous thrombosis event occurred, than we planned long term treatment with DMWH. Our patient was lost with a sudden death after 19 months of splenectomy probably due to a new event associated with thrombosis.

Key Words: Evans Syndrome. Recurrent Deep Venous Thrombosis. Heterozygous Factor V Leiden Mutation.

Evans sendromu, immun trombositopeni (İTP) ve otoimmün hemolitik aneminin (OİHA) birlikte veya ardarda gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Humoral ve hücrel immun cevabın bozulduğu hastalığın patogenezinde eritrosit, trombosit ve nötrofillere karşı

oluşan otoantikolar rol oynar. Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülen trombofilik durum olup varlığında, heterozigot/ homozigot oluşuna göre 7/80 kat artmış tromboz riski bulunmaktadır¹. Olgumuz; literatürde oldukça nadir olan, kanamaya meyil oluşturan Evans sendromu ile tromboza meyil oluşturan trombofilik durum birlikteliği nedeniyle sunulmuştur.

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 8. İç Hastalıkları Kış Kongresi'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 20.03.2012
Kabul Tarihi: 10.08.2012

Dr. Nermin KENİ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 295 10 31
e-posta: nermin.keni@gmail.com

Olgu

40 yaşında erkek hasta, Mart 2009'da gribal semptomlar nedeniyle yapılan tetkiklerinde trombositopeni görülmesi üzerine değerlendirilmiş ve akut İTP tanısıyla oral steroid tedavi başlanmıştır. Tanı sırasında Lökosit: 15.000/mm³ Hb: 13,3 gr/dl Trombosit:

5710/mm³ olup direkt coombs:(+) idi. Tanıdan 3 ay sonra sol bacakta derin ven trombozu (DVT) saptanan, aile öyküsü ve edinsel risk faktörleri olmayan olgunun değerlendirilmesinde faktör V leiden heterozigot mutasyonu saptandı. Oral antikoagülan kullanımı uygun olmayan olguya başlanan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi 1 yıla tamamlandı. Tanıdan 7 ay sonra İTP nüksü (trombosit: 8000/mm³) nedeniyle steroid tedavisine tekrar başlanan olguya tanıdan 10 ay sonra, Ocak 2010' da ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı. İTP açısından ikinci basamak tedaviye yanıtı olup ilaçsız izlemi devam ederken, herhangi bir şikayeti olmayan olgunun splenektomiden 7 ay sonra tetkiklerinde Lökosit: 11.600/mm³ Hb: 10.4 gr/dl Trombosit: 397.000/mm³ görülmüş olup anemi açısından irdelenmesinde; muayenede organomegali görülmemiş, laboratuvarında retikülosit:%1.4, direkt coombs: 3(+), indirekt coombs: negatif, LDH ve bilirubin değerleri normal görülüp, eksiklik anemisi de dışlandıktan sonra aktif hemolizin olmadığı Evans sendromu tanısı konmuştur. Tedavide steroid endikasyonu olmayan hastaya folik asit oral 1x1 başlanmıştır. Olgunun splenektomiden 10 ay sonra dişeti kanaması ile acile başvurduğu sırada Lökosit: 8980/mm³ Hb:11.2 gr/dl Trombosit: 157.000/mm³ idi. Splenektomiden 16 ay sonra Nisan 2011'de sol bacakta ikinci DVT atağı gözlenip DMAH ile antikoagülan tedavi başlandı. Splenektomiden 18 ay sonra Haziran 2011' de son poliklinik kontrolünde Lökosit: 7880 mm³ Hb: 11.2 gr/dl Trombosit: 384.000/ mm³ görülen olgunun kendini kötü hissetme nedeni ile Temmuz 2011' de başka merkeze başvurduğu bilgisine ulaşıldı. Bu süreçte DMAH tedavisi devam ediyorken çekilen alt ekstremitte doppler USG' de sol bacakta trombüsün sebat ettiği öğrenildi. Trombosit değerleri normal olan, kanama diyatezi olmayan olgu, muhtemel tromboza bağlı bir komplikasyon ile Temmuz 2011'de ani ölüm ile kaybedilmiştir.

Tartışma

OİHA'li olguların takibinde yaklaşık %20-25 oranında İTP gelişebilirken, İTP'de OİHA gelişimi daha nadirdir. Literatürde oldukça nadir bildirilen Evans sendromu ile trombofilik durum birlikteliğinin patogenezini net bilinmemekle birlikte, Evans sendromu tedavisinde kullanılan terapötik ajanlar (6-merkaptopürin, steroid ve intravenöz immunglobulin (IVIG)) suçlanan faktörler arasında yer almaktadır^{2,3}. İlaçların dozu, tedavi süresi ve tedavi sonlanımı ile tromboz atağı arasındaki süre değişken görülmüşken, tromboz yeri genellikle serebral venöz sistem, derin alt ekstremitte venleri ve pulmoner sistem olmuştur. Türkiye'den bildirilen bir olgu, Evans sendromu tanısı ile metilprednizolon ve IVIG tedavileri almış olup remisyonunda takibi devam ederken serebral venöz tromboz atağı ile komplike olmuş, etyolojiye yönelik

tetkiklerinde faktör II (protrombin) gen heterozigot mutasyonu saptanmıştır⁴. Olguda tromboza yakınlık oluşturan aile öyküsü ve edinsel risk faktörleri olmadığı gözlenmiş, tromboz nedeni olarak kullanılan terapötik ajanlar suçlanmıştır⁴. Olgumuzda da Evans sendromu tanısı ile takiplerinde gelişen DVT ataklarının irdelenmesinde, varlığında 7 kat artmış tromboz riski bildirilen faktör V leiden heterozigot mutasyonu saptandı. Olgunun tromboz atakları aldığı herhangi bir medikasyon ile ilişkilendirilmedi. Splenektomi sonrası tromboz sıklığı %5 civarında bildirilmekle birlikte; başlıca portal ven, splenik ven, superior mezenterik ven ve inferior mezenterik venlerde görülmektedir. Muhtemel risk faktörleri trombozitoz, splenomegali ve trombofilik durum varlığıdır⁵. Yapılan çalışmalarda laparoskopik cerrahinin riski artırdığı gözlenmiştir⁶. Olgumuzda tekrarlayan DVT atakları splenektomi ile ilişkili bulunmamıştır. Literatürde idyopatik vasküler tromboembolide (VTE) ilk yıl içinde tromboz tekrarlama riski; kalıtsal trombofilik varlığında %3.4 iken, trombofilik olmayanlarda %3.2 düzeyindedir. Tetiklenmiş (geçici risk faktörü) VTE' de ise yıllık tekrarlama oranı %1.8 düzeyinde düşüktür. Tekrarlama riskinin VTE' de en yüksek olduğu dönem akut tromboz takip eden ilk birkaç haftadır. Risk daha sonra azalsa da devam eder⁷. Bizim olgumuzda VTE tekrarı ilk tromboz atağından 23 ay sonra gözlendi. İlk atak izleminde antikoagülan tedavi 1 yıla tamamlandı. Literatürde de ilk idyopatik proksimal DVT veya pulmoner emboli (PE) atağı sonrası ilk 3 aylık (PE için 6 aylık) başlangıç tedavisi sonrası uzun süreli antikoagülan tedavi (ikincil profilaksi) uygulaması önerilmektedir. Tekrarlayan VTE, oral antikoagülanın kesilmesini takiben 1. ayda bakılan D-Dimer düzeyinin yüksek bulunması, erkek cinsiyet, aktif kanser gibi kalıcı risk faktörlerinin varlığı, pulmoner emboli, sebat eden pulmoner hipertansiyon, doppler USG' de rezidü DVT saptanması uzun süreli antikoagülasyon tedavisini destekleyen etkenlerdir⁷. Olgumuzda da erkek cinsiyet, tekrarlayan VTE öyküsü, son atağın izleminde 3. ayda bakılan doppler USG'de rezidü DVT varlığı ve muhtemel tromboz ile ilişkili bir komplikasyon ile ani ölüm öyküsü antikoagülan tedaviyi uzun süreli verme düşüncemizi doğrulamıştır.

Kaynaklar

1. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S (ve diğerleri). Clinical guidelines for testing heritable thrombophilia. 2009;1-19
2. Emerson GG, Herndon CN, Sreih Ag. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:1638-1641
3. Shiozawa Z, Ueda R, Mano T, Tsugane R, Kageyama N. Superior sagittal sinus thrombosis associated with Evans syndrome of haemolytic anaemia. *J Neurol* 1985;232:280-282

Evans Sendromu ve Trombofili Birlikteliği

4. Yılmaz S, Ören H, İrken G, Türker M, Yılmaz E, Ada E. Cerebral venous thrombosis in a patient with Evans syndrome: a rare association. *Ann Hematol* 2005;84:124-126
5. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Manouras A, Krespis E. Prospective Study of the Incidence and Risk Factors of Postsplenectomy Thrombosis of the Portal, Mesenteric and Splenic Veins. *Arch Surg*. 2006;141:663-669.
6. İkeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, et al. Incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy. *Ann Surg*. 2005;241:208-216.
7. Edinsel Kanama Bozuklukları ve Kalıtsal Trombofili. Kalıtsal Trombofili V. Bölüm, THD 2011 Selim Hematoloji Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu; s:75-98.

