

Nedeni Bilinmeyen Ateşin Nadir Bir Nedeni: Mtfhr-C677t Gen Polimorfizminin Eşlik Ettiği Portal Ven Trombozu

Fever of Unknown Origin, with Mtfhr-C677t Gene Polymorphisms and Portal Vein Thrombus

¹Ramazan Büyükkaya, ²İbak Gönen, ³Ayla Büyükkaya, ⁴Kürşat Yaykaşlı
¹F. Halit Beşir, ¹BeyhanÖztürk, ²Davut Özdemir

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Düzce

³Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Radyoloji Bölümü, Düzce

⁴Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü, Düzce

Özet

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), üç haftadan beri devam eden, 38.3°C' nin üzerinde seyreden ve hastanın yatışıyla birlikte yapılan bir haftalık incelemelerde etiyojinin aydınlatılmadığı ateş olarak tanımlanır. NBA'lı hastaların değerlendirilmesi komplekstir çünkü etiyojide birçok neden bulunmakta ve literatüre her geçen gün yeni sebepler eklenmektedir. 24 yaşında erkek hastanın NBA ve karın ağrısı nedeniyle yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi incelemesinde portal ven ve süperior mezenterik vende trombüs görüldü. Trombüs etiyojisi araştırıldığında Metiltetrahidrofolat redüktaz C677T (MTFHR-C677T) gen polimorfizmi saptandı. Hastanın verilen Clexane 0,8 ml 2x1 tedavisinin 5. gününde ateşlerinin düşme eğilimine girdiği, karın ağrısının azaldığı, eş zamanlı takip doppler ultrasonografisinde trombüs görünümünde kısmen regresyon olduğu görüldü. Biz bu makalede NBA' in nadir bir sebebi olan ve literatürde rastlamadığımız MTFHR-C677T gen polimorfizminin eşlik ettiği portal ve süperior mezenterik ven trombüsünün klinik ve radyolojik görüntüleme bulgularını sunmayı amaçladık..

Anahtar kelimeler: Portal ven trombozu, Nedeni bilinmeyen Ateş, Metiltetrahidrofolat redüktaz C677T

Abstract

Fever of unknown origin is defined as the following a temperature greater than 38.3°C (101°F) on several occasions, more than 3 weeks' duration of illness, and failure to reach a diagnosis despite 1 week of inpatient investigation. Evaluation of patients with FUO is complicated because there are multiple etiologic factors and new ones are adding in literature every day. A 24years old man was performed contrast enhanced CT for FUO and abdominal pain, show trombus in portal vein and superior mesenteric vein. On examination, metiltetrahidrofolate reductase gene polymorphism is detected in the etiology of trombus. The patient's fever and abdominal pain improved after 5 day treatment of Clexane 0,8 ml. A further doppler sonography show partial regression in trombus by which time the patient's symptoms resolved. We aimed to present clinical and radiologic imaging findings in a case of portal and superior mesenteric vein trombus associated with MTFHR-C677T gene polymorphism which is a rare cause of FUO and we didn't meet in the literature.

Key words: Fever of unknown, portal vein thrombosis, Metiltetrahidrofolat redüktaz C677T

GİRİŞ

Portal ven trombozu (PVT) nadir görülen, mezenterik iskemi ve enfarkt komplikasyonları nedeniyle hızlı tanı konularak tedavi edilmesi gereken klinik bir durumdur (1). PVT'de altta yatan bir çok etiyojik neden bulunmakla birlikte literatürde Metiltetrahidrofolat redüktaz C677T (MTFHR-C677T) gen polimorfizmi nadirdir. Nedeni bilinmeyen ateş, üç haftadan uzun süren, 38.3°C üzerinde seyreden ve hastanede yapılan bir haftalık incelemeler ile nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır (2). Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)' e neden olan altta yatan patolojiler enfeksiyon hastalıklarından kollojen doku hastalıklarına kadar geniş bir yelpazede bulunmaktadır, hatta literatürde altta yatan patolojinin bulunmadığı vakalarda bildirilmiştir (3). Olgumuz NBA nedeni ile takip edilmekte iken literatürde az rastlanan ve NBA birikteliği bildirilmeyen MTFHR-C677T gen polimorfizminin eşlik ettiği portal ve süperior mezenterik ven trombüsü radyolojik görüntüleme yöntemleriyle saptandı.

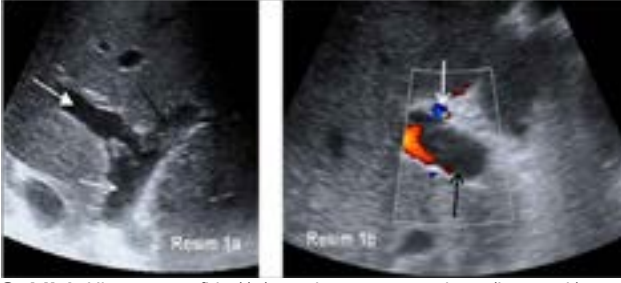
Yazışma Adresi: Ramazan Büyükkaya, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü, Düzce

e-posta: rbuyukkaya@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.08.2012 Yayına Kabul Tarihi: 10.01.2013

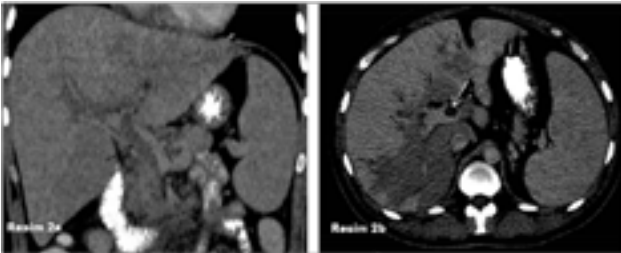
OLGU

24 yaşında erkek hasta yaklaşık üç haftadır devam eden ateş ve karın ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Ancak aynı şikayetlerle iki hafta önce de özel bir hastanenin dahiliye kliniğine gittiği, ailesel akdeniz ateşi tanısı düşünülerek kolşisin tedavisi başlandığı, tedavinin üç gün düzenli kullanılmasına rağmen şikayetlerinde gerileme olmaması nedeniyle de tedavinin sonlandırıldığı öğrenildi. Bu dönem içinde ayrıca değişik nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve parasetamol kullanmıştır. Hastanın fizik muayenesinde ateş: 39.5°C, TA: 110/80 mmHg Nb: 120/dk Solunum Sayısı:18/dk. olarak ölçüldü. Batında yaygın hassasiyet dışında fizik muayene bulgusu yoktu. Laboratuvar incelemelerinde Lök: 8030 / mm³, Sed: 65 mm/ saat, CRP: 30,9 mg/dl olarak saptandı. Viral hepatit göstergeleri, brucella tüp aglutinasyon testi ve grubel widal testi negatifti. Yatışının 5. gününde ateş ve karın ağrısı şikayeti halen devam eden ve kan kültürlerinde üreme olmayan hastaya ateşini açıklayacak herhangi bir etiyojisi henüz tespit edilememesi nedeniyle tüm batin USG ve tüm batin



Şekil 1. Ultrasonografide (1a) tromboze ana portal ven (beyaz ok), ana portal venin tromboze sol dalı (siyah ok) ve proksimali tromboze distali açık sağ ana portal ven (uzun beyaz ok) Doppler USG'de (1b) hepatic arterde mavi renk dolumu (beyaz ok) ana portal vende totale yakın renk dolumunun izlenmediği tromboze segment (siyah ok)

tomografisi yapıldı. Batın ultrasonografisinde (USG) hepatomegali (190 mm) ve splenomegali (155 mm) saptandı. Batın USG ve renkli dopler USG incelemesinde portal ven ve dallarında trombüs görüldü (Resim 1a, 1b). Oral ve İV kontrastlı batın tomografisinde portal venöz fazda elde olunan görüntülerde ana portal ven lümenini ve sol dalını yaklaşık % 80 oranında doldurup kısmen sağ dal proksimaline uzanan, portal vende çap artışına neden olan (17 mm) ve süperior mezenterik ven proksimalini tamamen dolduran trombüse ait görünüm izlendi (Resim 2a). Karaciğer parankiminde portal tromboza sekonder segment 4, 5, 6' da düzensiz sınırlı hipodens hipoperfüze alanlar izlenmiştir (Resim 2b). Hastaya Clexane 0,8 ml 2x1 tedavisi başlandı. Tedavi sonrası yanıtın anlaşılması için takip USG yapıldı. Portal ven trombozu etyolojisi açısından kalıtsal trombofilik paneli ve tromboza eğilimi artırabilen diğer faktör eksiklikleri ile ilgili tetkikler istendi. Bu tetkiklerde protein C, protein S, Antitrombin 3 değerleri ve aktiviteleri normal referans sınırları içerisinde saptandı. Kalıtsal trombofilik panelinde Faktör V Leiden ve protrombin mutasyon analizlerinde anormallik saptanmazken, Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTFHR) gen analizi heterozigot 677CT şeklinde sonuçlandı. Tedavinin 5. Gününde ateşleri düşme eğilimine giren ve karın ağrısı azalan hasta kendi isteğiyle dış bir merkezin kalp damar cerrahisi birimine sevk edildi.



Şekil 2a. Ana portal ven kontrastlı batın tomografisinde trombüse ait hipodens görünüm (siyah ok)

Şekil 2b. Ana portal vende dolum defekti yapan trombüse ait hipodens görünüm (beyaz ok) karaciğer segment 4,5,6 da jeografik sınırları siyah ok ile belirtilen hipoperfüze alan izlenmekte

TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen ateş, üç haftadan uzun süren, 38.3°C üzerinde seyreden ve hastanede yapılan bir haftalık incelemeler ile nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır (2). NBA' nın en sık nedeni infeksiyonlar, kollagen doku hastalıkları ve malignitelerdir. Türkiye de yapılan 13 makalenin ve 857 NBA olgusunun incelendiği bir çalışmada, NBA in en sık nedenleri başta tüberküloz ve brucelloz olmak üzere enfeksiyon hastalıkları ve başta AOSD ve SLE olmak üzere kolajen doku hastalıkları olarak bulunmuştur (3). Literatür incelendiğinde NBA etiyolojisinde portal venin trombotik hadiselerinin nadir olduğu görülmektedir (4,5). Bunlardan biri primer antifosfolipid sendromuna bağlı gelişen portal ven trombozu vakası olup ülkemizde vaka sunumu şeklinde yayımlanmıştır (5). Bizim bilgilerimize göre sunduğumuz bu olgu MTFHR-C677T gen polimorfizmine bağlı gelişen ve nedeni bilinmeyen ateş ile rapor edilen ilk portal ven trombozu olgusudur.

Tromboz veya tromboemboli olguları için risk faktörleri damar endotelinde hasar oluşturan edinsel durumlar olabileceği gibi çeşitli kalıtsal hastalıklar da olabilir. Özellikle bu vakada olduğu gibi genç yaşta görülen tromboz olgularında kalıtsal trombofilik nedenleri de araştırılmalıdır. Kalıtsal nedenler arasında faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve antitrombin III, protein C, protein S eksiklikleri önde gelen nedenlerdir (6). MTFHR enzimi geninin heterozigot veya homozigot mutasyonları da hiperhomosisteinemiye yol açarak olgumuzda olduğu gibi trombotik olaylara zemin hazırlayabilir (7). PVT'nin ilk semptomu genellikle karın ağrısı olmakla birlikte, PVT karın ağrısının nadir nedenlerinden olduğundan ayırıcı tanıda pek düşünülmemektedir (8). Literatürde karın ağrısı portal ven birlikteliği bildirilmekle birlikte olgumuzda olduğu gibi karın ağrısı, NBA, MTFHR-C677T gen polimorfizminin eşlik ettiği portal ve süperior mezenterik ven trombüsü birlikteliğine rastlanmamıştır.

Sonuç olarak NBA etiyolojisi araştırılan olgularda ek olarak karın ağrısı ve portal ven trombozunu düşündürülecek klinik ve laboratuvar bulgular varlığında vakit kaybetmeden tanısal amaçlı gerekli görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Portal ven trombozu saptanan hastalarda ise altta yatan nedenin MTFHR-C677T gen polimorfizmi olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ferguson JL, Hennion DR. Portal vein thrombosis: an unexpected finding in a 28-year-old male with abdominal pain. *J Am Board Fam Med* 2008; 21:237-43.
2. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF, Tekin R, Ayaz C. Nedeni bilinmeyen ateşin etiyolojisinde nazofarinks karsinomu. *Nobel Med* 2010; 6(2): 93-6.
3. Sipahi OR, Senol S, Arsu G. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007; 13:318-22.
4. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 968-73.
5. Ozaras R, Mete B, Hakkio E ve ark. Primary antiphospholipid syndrome: a cause of fever of unknown origin. *Intern Med* 2003;42(4):358-61.
6. Atahan E, Çağlar E, Şarkış C, Uğurlu S. Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofilik. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;17(4):302-11.
7. Tülek B, Süerdem M. Hafif hiperhomosisteinemi ve heterozigot metilen tetrahidrofolat redüktaz mutasyonu ile ilişkili pulmoner tromboemboli. *Solumum* 2010; 12(1): 52-5.
8. Tekbaş G. Karın ağrısının nadir nedeni: portal ven trombozu. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2009; 7 (1) :51-3.