

Hiperhomosisteinemi ve Düşük Kobalamin Düzeyi Olan Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Heterozigot Mutasyonlu bir Hastada Renal Arter Tromboembolisi

Renal Artery Thromboembolism in a Patient with Hyperhomocysteinemia, Low Cobalamin Level, and a Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Heterozygous Mutation

Avşin İBİŞ¹, Emre TUTAL¹, Siren SEZER¹, Bülent HÜDDAM²,
Fatma Nurhan ÖZDEMİR¹

Başkent Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları AD², Nefroloji BD¹, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Emre TUTAL
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
GSM : 505 669 06 19
E-posta : emretutal@gmail.com

Geliş Tarihi:10.06.2009, Kabul Tarihi: 14.08.2009

ÖZ

Bu yazıda 56 yaşındaki bir erkek hastada gelişen renal arter tromboembolisi vakasını sunduk. Hastanın özgeçmişinde bir yıl önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü vardı. Hastada sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus ve travma öyküsü olmamasına rağmen tek taraflı renal arter tromboembolisi gelişmişti. Embolinin yanısıra hastada hiperhomosisteinemi, düşük kobalamin düzeyi ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T heterozigot mutasyonu (MTHFR) saptandı. Kobalamin tedavisini takiben homosistein düzeyleri düştü. Diğer trombofilili sebepleri ise ekarte edildi. Bu hastada önceki miyokard enfarktüsünün ve yeni renal arter tromboembolisinin hiperhomosisteinemi, düşük kobalamin düzeyi ve MTHFR mutasyonu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hiperhomosisteinemi, Renal arter tromboembolisi, Heterozigot C677T mutasyonu

ABSTRACT

We present the case of a 56-year-old man with a renal artery thrombosis. The patient's medical history was significant for a myocardial infarction 1 year earlier. There was no history of trauma, smoking, hypertension, or diabetes mellitus. In addition to the unilateral renal arterial thrombosis, our patient had hyperhomocysteinemia, a low cobalamin level, and a heterozygous C677T mutation of the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. The homocysteine level decreased with cobalamin treatment. Other causes of thrombophilia were ruled out. In the current patient, we suggest that the cause of the previous myocardial infarction and recent renal artery thromboembolism might have been associated with the effects of hyperhomocysteinemia, a low cobalamin level, and presence of a heterozygous C677T mutation of the MTHFR gene.

KEYWORDS: Hyperhomocysteinemia, Renal artery thromboembolism, Heterozygous C677T mutation

GİRİŞ

Akut renal arter tromboembolisi nadir bir durum olup uygun tanı ve tedavinin gecikmesi halinde ciddi renal hasara yolaçabilir. Bilateral renal arter tromboembolisi ciddi böbrek yetmezliğine yol açabilirken tek taraflı tıkanıklıklar genelde daha hafif seyredir (1). Klinik ve laboratuvar bulguları çok değişken ve silik olabileceğinden diğer akut böbrek yetmezliği sebeplerinin de ekarte edilmesi gerekebilir. Renal arter tromboembolisinin en sık sebebi başta atrial

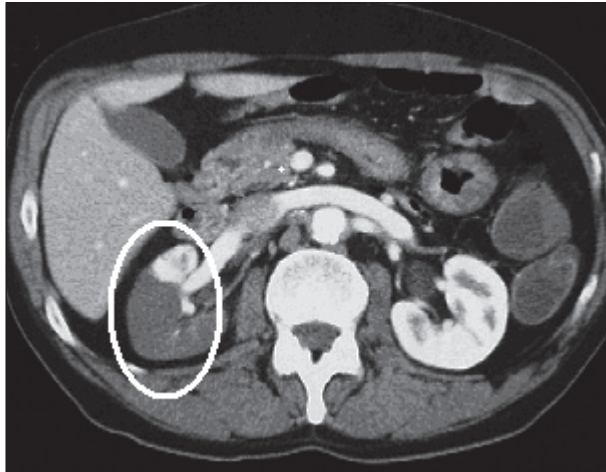
fibrilasyon olmak üzere kardiyak aritmilere bağlı gelişen trombüslerdir (2). Homosistein (Hcy) metabolizmasının kalıtsal anomalileri de trombofiliiye yol açarak arteriyal ya da venöz trombozlara eğilimi artırır (3,4)

Bu yazıda; hiperhomosisteinemi, düşük kobalamin düzeyleri ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T heterozigot mutasyonuna (MTHFR) bağlı geliştiğini düşündüğümüz, akut böbrek yetmezliği ve akut abdominal semptomlarla giden bir tek taraflı renal arter tromboembolisi vakasını sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

56 yaşında erkek hasta hastanemiz acil servisine 48 saat önce başlayan ve devam eden karın ağrısı, bulantı, kusma yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde bir yıl önce geçirilmiş akut anterior miyokard enfarktüsü dışında özellik yoktu. Hasta enfarktüs sonrası önerilen koroner anjiyografi reddetmişti ve medikal tedavi ile takip ediliyordu. Hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus ya da travma öyküsü yoktu. Fizik muayenede kan basıncı 150/100 mmHg olup belirgin taşikardisi (116/dk) ve takipnesi (22/dk) vardı ve oksijen saturasyonu %90'dı. Batın muayenesinde epigastrik bölgede ve sağ kostovertebral açıda hafif hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; hemogloblin 15 g/dL, lökosit sayımı 15 000/mm³, trombosit sayımı 209 000/mm³, kan üre nitrojeni 22 mg/dL, kreatinin 1.64 mg/dL, sodyum 146 mEq/L, potasyum, 3.6 meq/L, alkalin fosfat 164 U/L, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (AST) 25 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 1358 U/L, D-dimer 1.55 µg/mL, total kolesterol 117 mg/dL, düşük-yoğunluklu lipoprotein kolesterol 72 mg/dL, trigliserid 100 mg/dL idi ve idrar analizinde özellik yoktu. Batın grafilerinde ve ultrasonografik incelemede herhangi bir patoloji saptanamadı. İntravenöz kontrastlı batın tomografisinde ise, sağ böbrekte posterior üst polden alt pole kadar uzanan ve orta kısmı tamamen etkileyen bir enfarkt alanı saptandı (Şekil 1).

Elektrokardiyografide atrial fibrilasyon dahil olmak üzere hiçbir aritmik bulgu yoktu. Ekokardiyografik incelemede ise iskemik dilate kardiyomiyopati (ejeksiyon fraksiyonu %39, normal > %50) saptanmasına rağmen atrial ya da ventriküler trombus görülemedi. Diğer laboratuvar bulgularında; Hcy, 17.41 µmol/L (4.5-15); protein C, %90 (%70-%140); protein S, %118 (%60-



Şekil 1: İntravenöz opaklı batın tomografisinde sağ böbrekte posterior üst polden alt pole kadar uzanan ve orta kısmı tamamen etkileyen enfarkt alanı (beyaz daire ile işaretli)

%140); ANA, nükleolar 1/40 dilüsyonda pozitif (substrat: Hep-2 CELLS); antikardiolipin IgM, 3.1 MPL/mL (0-7); antikardiolipin IgG, 3.2 GPL/mL (0-10); antithrombin III, %92 (%80-%120); soğuk agglutininler, negative; vitamin B12, 129 pg/mL (157-1059); folat, 7.06 ng/mL(3-17) idi. Hastanın genomik DNA gerçek-zamanlı PCR ve erime eğrisi analizi sonucunda ise Faktör V Leiden 1691 G>A ve Factor II (protrombin) 20210 G>A homozigot normal, MTHFR C677T ise heterozigot mutasyonlu saptandı.

Sağ renal arterdeki tıkanıklığın göstermek ve trombolitik tedavi uygulanmak amacıyla selektif sağ renal arteriografi planmasına rağmen hasta girişimi kabul etmedi. Bunun üzerine standart sistemik antikoagülasyon tedavisine başlandı (Heparin bolus ve infüzyonunu takiben varfarin). Hiperhomosisteinemi ve vitamin B12 eksiklikleri nedeniyle de tedaviye vitamin B1, vitamin B6, ve vitamin B12 replasmanı eklendi. Yatışının 12. gününde taburcu edilen hastaya warfarin ve vitamin B12 tedavilerine devam etmesi önerildi. 45. günde kontrole gelen hastanın Hcy düzeyi 15 µmol/L ve kreatinin düzeyi 1 mg/dL olup ikisi de normaldi. Renal arter dopler incelemede emboliye dair herhangi bir bulguya rastlanmadı. İki ay sonraki kontrolde ise Hcy düzeyi 11.2 µmol/Le kadar düşmüştü.

TARTIŞMA

Literatürde bildirilen ilk renal arter enfarkt vaka Traube'ye ait olup tarihi 1856'dır (5). Klinik bulguları hayli değişken olan renal arter tromboembolisinde erken tanı vakaların ancak %30'unda mümkün olabilmektedir (6). Klinik bulguların bu kadar değişken olmasının en olası sebebi tıkanıklıktan etkilenen böbrek bölgelerinin de değişken olmasıdır. Vakaların %94'ünde trombusun kaynağı kalp olup altta yatan sebep kapak hastalıkları, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, bakterial endokardit, kalp tümörleri, ya da sıklıkla atrial fibrilasyondur (7). Diğer olası sebepler arasında ise travma, tromboz eğilimini artıran sistemik hastalıklar (polisitemia vera, hiperhomosisteinemi, bağ dokusu hastalıkları) ve abdominal aort ya da renal arter diseksiyonları sayılabilir (7,8).

Akut böbrek enfarktli hastalar genellikle bulantı, kusma, karın/yan/sırt ağrısı ve palpasyonla hassasiyet yakınmalarıyla başvururlar. Bu şikayetlere hiperreninemiye sekonder olabileceği düşünülen hipertansiyon da eşlik edebilir. Hastalarda genellikle daha önce geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü vardır. Yakınmaların başlangıcını takip eden 4 saat içinde LDH düzeylerinde artış başlar ve çoğu hastada hematüri gelişir (9). Eğer enfarkt ciddi düzeylerde ise ölü dokudan AST, LDH, ve alkalin fosfat salgılanmasına bağlı olarak bu enzimlerin kan düzeyleri birkaç katına kadar yükselebilir. LDH yükselmesi duyarlı bir bulgu olmasına rağmen

özgül olmadığından diğer olası sebepleri (miyokard enfarktüsü, tümör, mezenter embolisi, hemoliz) araştırılmalıdır (9). Hastamızda sebat eden karın ağrısı yakınmasına LDH ve kreatinin düzeylerinde yükselme ve lökositöz eşlik etmesine rağmen takip sürecinde hematüri gelişmemiştir.

Hcy bir sülfür aminoasidi olup methioninin transmetilasyonu sonucu oluşur. Ters yönde remetilasyon ile methionine dönmesi için ise ortamda folat ve kobalamin bulunması gerekmektedir. Diğer olası metabolik yön ise vitamin B6-bağımlı sistationin β -sentaz enzimi ile yıkılmasıdır(10). Görüldüğü gibi hiperhomosisteineminin engellenmesi için yeterli folat, kobalamin ve vitamin B6 depolarının bulunması gerekmektedir.

Homozigot C677T mutasyonu MTHFR'de azalmış aktivite ve artmış ısı duyarlılığına yol açabilir. Bu enzim Hcy remetilasyonu sırasında karbon donörü olan 5-metil tetrahidrofolatın, 5,10-methilen tetrahidrofolattan oluşturulmasında anahtar rol oynayan enzimdir (10). Hafif-orta hiperhomosisteinemi (Hcy \leq 100 μ mol/L) olan çoğu insanda MTHFR homozigot C677T gen mutasyonu bulunmaktadır. Hafif hiperhomosisteinemi hastaların %92'de mutasyon, %88'de folat eksikliği saptanabilirken sadece %10 vakada kobalamin eksikliği mevcuttur (11).

Sunduğumuz hastada hiperhomosisteinemi, düşük kobalamin düzeyleri ve MTHFR heterozigot C677T gen mutasyonu bulunmaktadır. Kobalamin tedavisi ile düzelen Hcy düzeylerinin varlığı heterozigot mutasyonlu bir hastada düşük kobalamin düzeylerinin hiperhomosisteinemiye yol açabileceğini göstermektedir. Artmış Hcy endotel disfonksiyonu ve vasküler remodelling üzerinde olumsuz etkiler yaratarak ateroskleroz ve emboliye eğilim yaratmaktadır. Bu olumsuz eğilimin mekanizması ile ilgili olarak proinflatuar sitokin salınımı ve oksidatif stresi de içine alan çok sayıda olasılık ileri sürülmüştür (12). Önceki çalışmalarda hiperhomosisteineminin sigara içimi ve hiperlipidemi kadar önemli bir ateroskleroz risk faktörü olduğu bildirilmiştir (4,13). Bir meta-analizde ise hiperhomosisteinemiye yol açan genetik mutasyonlar ile akut arteriyel trombozlar arasındaki ilişki de ortaya konmuştur (14).

Bu bilgilerin ışığında hastamızın daha önce geçirdiği miyokard enfarktüsünün ve yeni renal arter tromboembolisinin kökeninde mevcut hiperhomosisteinemi, düşük kobalamin ve heterozigot MTHFR C677T mutasyonunun rol oynadığını ve geleneksel risk faktörlerinin bulunmadığı tromboemboli hastalarında MTHFR C677T gen mutasyon analizinin yapılmasının faydalı olabileceği fikrindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Scoble JE: Renal vascular thrombosis and occlusion, in Johnson RJ, Feehally J (eds): Comprehensive Clinical Nephrology (ed 2). Philadelphia: Elsevier, 2003; 825-834
2. Levin M, Nakhoul F, Keidar Z, Green J: Acute oliguric renal failure associated with unilateral renal embolism: A successful treatment with iloprost. Am J Nephrol 1998; 18: 444-447
3. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Eng J Med 1996; 334: 759-762
4. Rees MM, Rodgers GM: Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. Throm Res 1993; 71: 337-359
5. Manfredini R, La Cecilia O, Ughi G, Kuwornu H, Bressan S, Regoli F, Orzincolo C, Daniele C, Gallerani M: Renal infarction: an uncommon mimic presenting with flank pain. Am J Emerg Med 2000; 18: 325-327
6. Soussou ID, Starr DS, Lawrie GM, Morris GC: Renal artery aneurysm. Long-term relief of renovascular hypertension by in situ operative correction. Arch Surg 1979; 114:1410-1415
7. Lessman RK, Johnson SF, Coburn JW, Kaufman JJ: Renal artery embolism, clinical features and long-term follow-up of 17 cases. Ann Intern Med 1978; 89: 477-482
8. Ischemic renal disease, in Alex M, Davison J, Stewart C, Jean-Pierre G, David NSK, Eberhard R, et al (eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology Vol. 2 (ed 2). New York, NY: Oxford, 1998; 1679-1688
9. Domanovits H, Paulis M, Nikfardjam M, Meron G, Kurkciyan I, Bankier AA, et al: Acute renal infarction: clinical characteristics of 17 patients. Medicine 1999; 78: 386-394
10. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. Am J Clin Pathol 1996; 105: 709-722
11. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE, et al: Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia. The Hordaland Homocysteine Study. J Clin Invest 1996; 98: 2174-2183
12. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH: Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and other thrombotic disease. Cell Death Differ 2004; 11: 56-64
13. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274: 1049-1057
14. Kim RJ, Becker RC: Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: A meta-analysis of published studies. Am Heart J 2003; 146: 948-957