

**ESANSİYEL TROMBOSİTOZİS VE GEÇİCİ İSKEMİK ATAK; 2 OLGU SUNUMU****Nefati KIYLIOĞLU, Ali AKYOL, Gürhan KADIKÖYLÜ, Zahit BOLAMAN****Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hematoloji BD.****ÖZET**

Esansiyel trombositoz (ET) polisitemia vera, kronik miyelojen lösemi, idiyopatik miyelofibrosis gibi miyeloeproliferatif bir hastalıktır. Trombositoz, tromboembolik durumlar ve mukokutanöz hemorajiler ile karakterizedir. Nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, strok, dizartri, skotomlar, senkop ve nöbet görülebilir. Bu yazıda geçici iskemik atak ile gelen 2 olguda ET saptanmış ve ET + serebrovasküler hastalık ilişkisi tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Esansiyel trombositozis, geçici iskemik atak, strok.

**ESSENTIAL THROMBOCYTEMIA AND TRANSIENT İSCHEMIC ATTACK: CASE REPORT**

Essential thrombocytemia (ET) is clonal myeloproliferative disorders such as polycytemia vera, chronic myelogenous leukemia, and idiopathic myelofibrosis. It is characterized by thrombocytosis, thromboembolic events and mucocutaneous hemorrhage. Neurological symptoms include headache, vertigo, paresthesia, stroke, dysarthria, scintillating scotomas, syncope and even seizures. In this paper, we presented two patient with ET suffered from transient ischemic attack and discussed relation of ET and cerebrovascular disease.

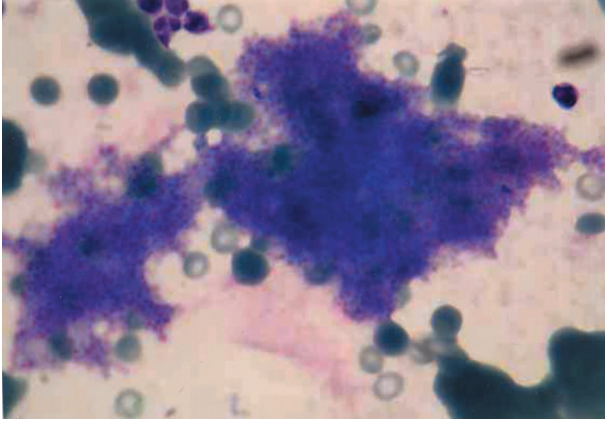
**Key words:** Essential thrombocytemia, transient ischemic attack, stroke.

**GİRİŞ**

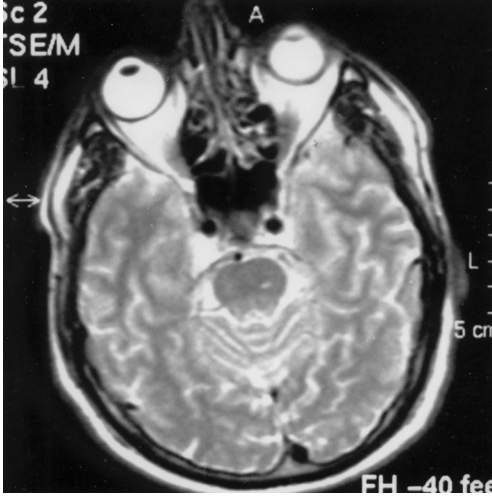
Esansiyel trombositozis (ET) trombositlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize miyeloproliferatif bir hastalıktır (1). Trombositlerde hücre içinde adenin, serotonin, trombomodulin ve trombosit kökenli büyüme faktörü düzeyinde farklılaşma yanında ADP, kollajen ve epinefrinle olan agregasyonlarında bozukluk vardır. Bu özellikler tromboemboli ve hemorajik ataklar ile ilişkilidir. Sıklıkla lökositoz, vitamin B12 düzeyi ve demir bağlama kapasitesinde artma, hiperürisemi ve hafif bir normositer normokrom anemi eşlik eder (2, 3). Diğer miyeloproliferatif hastalıklardan ve reaktif trombositozdan Ph kromozomunun yokluğu, kemik iliğinde fibrozis belirlenmemesi, eritrosit kitlesinin normal olması ile ayrılır. Sekonder trombositoz nedenlerinden de ayrılmalıdır (4). Nöroloji pratiğinde büyük ve küçük damarlara ait tromboz veya küçük kanamalar ile kendini gösterebilir. Arteriyel tromboz venöz trombozdan daha sıktır. Klinik belirtiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, strok, görme ve konuşma bozuklukları, senkop ve epileptik ataklar olabilir. Bu belirtiler geçici veya kalıcı olabilir (5, 6, 7). Hastanemize çift görme ve konuşma bozukluğu şikayeti ile başvuran ve geçici iskemik atak (GİA) tanısı alan iki olgu ET tanısı almış ve serebrovasküler hastalık-trombositoz ilişkisi ve tedavisi olgular eşliğinde tartışılmıştır.

**Olgu 1**

Elli yaşında erkek hasta çift görme ve baş dönmesi yakınması ile başvurdu. Bir yıldır ara ara olan baş dönmesi dışında hastalık veya ilaç kullanımı öyküsü yoktu. TA: 130 / 70 mm Hg, nabız 80 a/dk/ritmik, ateş 36.5 C° bulundu. Kranial sinir bakışında solda internükleer oftalmopleji (INO) saptandı. Diğer sistemler ve göz dibi olağandı. Lökosit sayısı 12.100/mm<sup>3</sup> ve normal dağılımda, eritrosit sayısı 5.170.000 /mm<sup>3</sup> (N:4.8±0.8 milyon/mm<sup>3</sup>), hemoglobin 15.7 g/dl (N:14±2 gr/dl), hematokrit %45 (N:%42±5), trombosit 877.000 /mm<sup>3</sup> (N:150.000-400.000/mm<sup>3</sup>) (Resim 1), ortalama eritrosit volümü 87 fl (N:87±5 fl), ortalama eritrosit hemoglobini 30.3 pg (N:29±2 pg), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu 34.8 g/dl (N:30±2 g/dl) olarak saptandı. Trigliserit 194 mg/dl (N:35-165 mg/dl), kolesterol 210 mg/dl (N:140-260 mg/dl), LDL-K 146 mg/dl (N:7-150 mg/dl), HDL-K 25 mg/dl (N:35-60 mg/dl) bulundu. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ise normaldi. Cr 51 ile yapılan eritrosit kitle ölçümü normal sınırlarda bulundu. Acil servise başvurusunda yapılan kranial Bilgisayarlı Tomografi'de (BT) bir patoloji saptanmadı. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sol pontin laküner infarktla uyumlu hiperintensite gözlemlendi (Resim 2). Karotis ve vertebral doppler USG'de patolojik bulgu yoktu. Antiagregan ve periferik vazodilatör tedavi başlandı (Aspirin 300 mg/gün, pentoksifillin 400 mg 3x1). Hastanın



Resim 1. Periferik yaymada çok sayıda trombositin küme oluşması.



Resim 2. Aksiyel kesit ve T2 sekans manyetik rezonans görüntüleme sol tarafta, pontin hiperintens laküner infarkt ile uyumlu alan.

görme ile ilgili yakınması ve INO bulgusu 24 saat içerisinde düzeldi. Klinik olarak vertebobaziller sistemde gözlenen GİA tanısı konuldu. Hematoloji bakımında diğer trombositoz nedenleri dışlanarak ET tanısı aldı. Hastaya Anagrelide tedavisi başlandı. Olgu halen trombosit sayısı 400.000/mm<sup>3</sup> olmak üzere poliklinik izleminde.

## Olgu 2

Altmış üç yaşında kadın olgu. Konuşma bozukluğu ve sol kolda ortaya çıkan güçsüzlük nedeniyle acil servise başvurdu. Şikayetleri acil servise başvurduktan sonraki 30 dakika içerisinde düzeldi. Ara ara olan baş dönmeleri tarifliyordu ve 6 ay evvel hematoloji bölümünde ET tanısı almıştı. Ayrıca 3 ay önce üst gastrointestinal sistem kanaması geçirmişti. TA 140/85 mm Hg,

nabız 92 a/dk/ritmik, ateş 36,8 C° idi. Nörolojik bakıda artikülasyonda bozulma, sol nazolabiyal olukta silinme, solda 3-4/5 kas gücü ile yüzü içine alan hemihipoestezi, hemihipoaljezi saptandı. Diğer sistem bakıları ve göz dibi olağandı. Lökosit sayısı 12.400/mm<sup>3</sup> ve normal dağılımda, eritrosit sayısı 4.330.000 /mm<sup>3</sup> (N:4.8±0.8 milyon/mm<sup>3</sup>), hemoglobin 12.6 g/dl (N:14±2 gr/dl), hematokrit %38 (N:%42±5), trombosit 502.000 /mm<sup>3</sup> (N: 150.000-400.000 /mm<sup>3</sup>), ortalama eritrosit volümü 88 fl (N:87±5 fl), ortalama eritrosit hemoglobini 29 pg (N:29±2 pg), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu 33 g/dl (N:30±2 g/dl) olarak saptandı. Trigliserit 342 mg/dl (N:35-165 mg/dl), kolesterol 200 mg/dl (N:140-260 mg/dl), LDL-K 170 mg/dl (N:7-150 mg/dl), HDL-K 24 mg/dl (N: 35-60 mg/dl) bulundu. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ise normaldi. Acil servise başvuru anında klinik bulgular varken yapılan BT'de patolojik bulgu saptanmadı. Olgunun bu işlemler sırasında düzelmesi ile klinik tanı anterior sistemde GİA olarak düşünüldü. Karotis ve vertebral arter Doppler USG'de sağ ana karotis arterde kalsifiye aterom plağı transözefajyal ekokardiyografide ise 1. derece atriyal yetmezlik ile spontan eko kontrast (SEK) bulgusu izlendi. Ancak trombüs yoktu. Mitral yetmezliğin hafif olması ve ritim bozukluğu izlenmemesine rağmen olguda SEK bulgusu olmasında ET'nin etken olduğu düşünüldü ve GİA kliniği ile ilişkilendirildi. Olgu almakta olduğu antiagregan tedavi ile izlendi (Aspirin 300 mg/gün).

## TARTIŞMA

ET'de arteriyel trombotik olaylar en sık iskemik serebral strok, daha sonra ekstremitelerde akut arter tıkanıklığı veya koroner arter tıkanıklığı şeklinde gözlenir (5, 6, 7, 8). İskemik strok sıklığı % 0.4-0.5 olarak bildirilmektedir (9). ET'li hastaların % 8'inde strok ilk belirti olarak çıkar ve hastalık süresince de sıklığı % 15'i bulur (7, 10). ET'de strok, arteriyel dağılım, kortikal ya da subkortikal tutuluş açısından farklılık göstermez (11). Serebrovasküler süreç türleri ve sayıları değerlendirildiğinde GİA daha çok olarak gözlenir ve bu süreçte de mikrosirkülatuar patolojinin rol oynadığı düşünülmektedir (9, 12). Trombotik olaylar ile ilgili olan risk (% 0.66-1.2 /yıl), hemorajik olaylara göre olan riskten daha yüksektir (% 0.33-0 /yıl) (11).

Reaktif trombozitozlarda ise tromboemboli ile ilgili olaylar geri plandadır (7, 10). Ancak ciddi

demir eksikliklerinde, karotis arterde trombüs oluşumu ve distal embolizasyonu anjiyografik olarak gösterilmiştir. GİA kliniği veren bu tabloda ileri sürülen hipotez ise hızlı kan akımı ile oluşan türbülansın endotelde ortaya çıkardığı harabiyet ile trombüs oluşturmalarıdır (13).

İlk olgumuzda klinik olarak GİA tablosu saptandı ve ET tanısı aldı. MRG'de pontin laküner infarkt izlendi (Şekil 2). Anjiyografi yapılmadı ancak vertebral arter doppler USG normaldi. Patofizyolojik süreç küçük damar hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. İkinci olgu ise ET tanısı ve tedavisi olan bir olgu idi. Olgunun klinik yakınmaları acil servis izlemi anında geçtiği için GİA olarak değerlendirildi ve ileri radyolojik inceleme yapılmadı (Anjiyografi, MRG). Doppler USG'de kalsifiye ateroskleroz plağı, transözefajyal ekokardiyografide ise SEK saptandı. Atriyal fibrilasyon olmaksızın bu bulgunun olmasında ET'nin etken olabileceği düşünüldü. İki olguda da ET'nin en sık görülen serebrovasküler olay formu olan GİA gözlemlendi. İlk süreç mikrosirkülasyon düzeyinde gözlenirken, ikincide tromboembolik süreç izlendi. Her iki olgu da serebral vasküler patolojilerin gelişmesi için yoğun risk faktörleri taşıyordu. Bu nedenle patogenezi ET ile ilişkili olarak yorumlandı.

ET'de tedaviyi belirleyen en önemli etken risk faktörleridir (3, 14). Trombosit sayısını azaltıcı ajanlar ile tedavi yanında, kanamanın ve akkiz Von Willebrand hastalığının bulunmadığı tüm hastalarda antiagregan ilaçlar ana tedaviyi oluşturur. Altmış yaşın üzerinde daha evvel tromboembolik epizodu (GİA ve eritromelalji dahil) veya büyük damar trombozu olan hastalar yüksek riskli kabul edilir ve hücre azaltıcı Hidroksiüre, Anagrelide veya P32 tedavisinden biri tercih edilir. Tolere edemeyen hastalarda ise interferon 3x3-5 milyon ünite/hafta ile diğer bir seçenektir. Düşük riskli 40 yaşından küçük, daha evvel tromboembolik veya büyük damar trombozu olmayan hastalardır. Bu grupta tromboemboli olasılığı azdır ve bu nedenle yalnız antiagregan tedavinin yeterli olduğu belirtilmektedir. Ancak tromboembolik veya hemorajik olayların trombosit sayısı 400.000 /mm<sup>3</sup> altında iken daha az olması bilinen bir gerçektir (13, 15). İlk olgumuz 50 yaşında olmasına karşın GİA geçirmesi nedeni ile yüksek riskli kabul edilerek anagrelide ve

antiagregan tedavi ile tedavi edildi. İkinci olgu ise yaşı ve tedavi altındayken bile GİA geçirmesi ile yüksek risk taşıdığını gösteriyordu. Her iki olgu da halen yeni bir atak göstermeksizin izlenmektedir. Olgular eşliğinde ET'nin klinik, fizyopatoloji ve tedavisi tartışılmış ve hatırlatıcı olması amacıyla sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Gunz FW. Hemorrhagic Thrombocytopenia: a critical review. *Blood* 1960, 15:706-712
2. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, et al. Should a platelet limit of 600 x 10<sup>9</sup>/L be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol* 1998, 100:15-23.
3. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocytopenia. *Blood* 2001, 97:863-866.
4. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocytopenia. *Am J Med* 2000, 109:141-149.
5. Bolaman Z, Ertop Ş, Yenice N, Canoruç F, Müftüoğlu E. Esansiyel Trombositopenia. *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1990, 3-4:17-22.
6. Sagripanti A, Ferretti A, Nicolini A, Carpi A. Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed Pharmacother* 1996, 50:376-82.
7. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; 20:365-371.
8. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 1990; 8:556.
9. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988, 19:1083-1092.
10. Randi ML, Stocco F, Rossi C, Tison T, Girolami A. Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: Evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *J Med* 1991, 22:213-217.
11. Arboix A, Besses C, Acín P, Massons JB, Florensa L, Oliveres M, Sabrafen JS. Ischemic Stroke as First Manifestation of Essential Thrombocytopenia. *Stroke* 1995;26:1463-1466.
12. Casto L, Camerlingo M, Finazzi G, Corsori B, Barbui T, Mamoli A. Essential thrombocytopenia and ischemic stroke: report of six cases. *Ital J Neurol Sci* 1994, 15:359-62
13. Akins PT, Glenn S, Nemeth M, Derdeyn C P. Carotid Artery Thrombus Associated With Severe Iron-Deficiency Anemia and Thrombocytosis. *Stroke* 1996, 27:1002-1005.
14. Hoffman R. Primary Thrombocytopenia. In: Ronald Hoffman, Edward J Benz, Sanford J Shattil eds. *Hematology, Basic Principles and Practise* 3rd edition. Philadelphia. Churchill Livingstone 2001, 1188-1204
15. Ruggeri M, Finazzi G, Tosi A, et al. No treatment for low-risk thrombocytopenia: Results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998, 103:772-777.