

# Hafif Hiperhomosisteinemi ve Heterozigot Metilentetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonu ile İlişkili Pulmoner Tromboemboli

## *Mild Hyperhomocysteinemia and Heterozygous Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation Associated with Pulmonary Thromboembolism*

Baykal Tülek, Mecit Süerdem

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Konya

### ÖZET

Hiperhomosisteineminin arteriyel tıkaçıcı damar hastalıkları ve venöz tromboz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu yazıda, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminde heterozigot 677C-T mutasyonu bulunan pulmoner tromboembolili iki hasta sunmaktayız. Hastalarda ayrıca hafif hiperhomosisteinemi de gözlemlendi ve serum B12, B6 ve folik asit düzeyleri normal bulundu. Hastalar sistemik antikoagülasyonla başarılı bir şekilde tedavi edildi. Tromboembolik hastalıklarda herhangi bir edinsel ve kalıtsal risk faktörünün saptanamadığı durumlarda MTHFR 677C-T mutasyonunun araştırılmasını önermekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** hiperhomosisteinemi, pulmoner tromboemboli

### ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia is known to be a significant risk factor for arterial occlusive vascular diseases and venous thrombosis. Here, we have reported two patients with pulmonary thromboembolism who had heterozygous 677C-T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme. Mild hyperhomocysteinemia was also observed and serum B12, B6 and folate levels were normal. The patients were treated successfully with systemic anticoagulation. We suggest that MTHFR 677C-T mutation might be investigated in thromboembolic diseases when no other hereditary or acquired risk factors were found.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, pulmonary thromboembolism

### GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar, venöz tromboemboli (VTE) riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir. VTE olgularının %75'inde Virchow triadı olarak bilinen, 1) damar endotel hasarı, 2) hiperkoagülabilité ve 3) staz faktörlerinden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal nedenler

saptanır.<sup>1</sup> Herhangi bir risk faktörünün saptanamadığı olgularda ise gizli kanser veya trombofilisi olasılığı daha yüksektir.<sup>2,3</sup> Moleküler biyoloji alanında son yıllarda elde edilen gelişmeler, faktör V Leiden, protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677C-T mutasyonları gibi kalıtsal trombofilisi nedenlerinin saptanabilmesine olanak vermiştir. Bu yazıda, kliniğimizde PTE tanısı alan ve edinsel ile kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması sonucu heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu ile hafif homosisteinemi saptanan iki olgu sunulmaktadır.

**Alındığı tarih:** 11 Kasım 2009; **Revizyon sonrası alınma:** 11 Kasım 2009; **Kabul tarihi:** 31 Aralık 2009

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Yard. Doç. Dr. Baykal Tülek, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 42080 Konya; Tel: 0 (332) 223 77 98; E-posta: baykaltulek@yahoo.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(1): 52-55

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

## OLGU 1

Otuz bir yaşında erkek hasta, göğüs ağrısı ve kanlı balgam yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde, yaklaşık iki ay ve üç hafta önce olmak üzere iki kez klinik ve radyolojik (*Şekil 1A, 1B*) olarak pnömoni tanısıyla parenteral antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Yakınmalarının sürmesi nedeniyle kliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde, sağ hemitoraks  $\frac{1}{4}$  alt zonda bronşiyal ses ve seyrek ince raller alınıyordu. Hemogram ve rutin biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda olan hastanın PA akciğer grafisinde (*Şekil 2*), sağ diyafragma kubbesinin laterale yer değiştirdiği ve sağ akciğer alt zonda non homojen opasite artışı gözlemlendi. Hastanın öyküsü ve klinik bulgularının pulmoner emboliyi düşündürmesi nedeniyle BT anjiyografi tetkiki yapıldı. Sağ pulmoner arter inen dalında pulmoner emboli ile uyumlu dolma defekti saptandı (*Şekil 3*). Doppler USG'de derin ven trombozu saptanmadı. Etiyolojiye yönelik olarak istenen protein C, protein S, antitrombin 3 ve antikardiyolipin antikor düzeyleri normal sınırlardaydı. Kollajen doku hastalığı ve vaskülitlere ait serolojik marker'leri negatifti. Batın ve pelvik USG'de herhangi bir patoloji saptanmadı. Genetik mutasyon testlerinde faktör V Leiden ve protrombin 20210 G>A homozigot normal bulunurken, MTHFR C677T heterozigot bulundu. Homosistein düzeyi 14.2 mikromol/L (Normal: 8-12 mikromol/L) olarak saptanan hastanın folik asit, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> düzeylerinin normal sınırlarda olduğu belirlendi. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi başlanılan hasta, daha sonra varfarine geçilerek eksterne edildi.

## OLGU 2

Elli yedi yaşında kadın hasta, 15 gün önce nefes darlığı, sağ yan ağrısı ve kanlı balgam yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın fizik muayenesinde TA: 120/70 mmHg, nabız: 88, solunum dakika sayısı: 16 bulundu. Solunum sistemi muayenesinde, sağ hemitoraks  $\frac{1}{2}$  alt zonda vibrasyon torasik azalmıştı, perküsyonla matite alınıyordu ve dinlemekle bu bölgede solunum seslerinde azalma mevcuttu. Hemogram ve biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda gelen hastanın PA akciğer grafisinde sağ diyafragmanın eleve olduğu, sağ kostofrenik sinüsün kapalı olduğu ve sağ akciğer alt zonda lineer opasiteler bulunduğu görüldü. Bu bulgularla pulmoner emboli düşünülen hastada çekilen kontrastlı toraks BT'de sağ pulmoner arter içinde trombüsle uyumlu dolun defekti ve sağ alt lobda kama şeklinde pulmoner infarktla uyumlu subplevral opasiteler izlendi (*Şekil 4A, 4B*). Hastanın alt ekstremitelerinde venöz Doppler ultrasonografisinde sağ ana ve derin femoral ven lümeninde ekojen trombüs izlendi.

Travma ve immobilizasyon öyküsü bulunmayan hastada venöz tromboemboliye yönelik risk faktörleri araştırıldı. Maligniteye yönelik olarak yapılan mamografi, tüm batın USG ve jinekolojik muayenede herhangi bir özellik saptanmadı. Kollajen hastalıklar açısından istenen serolojik tetkikler negatif geldi. Konjenital trombofiliye yönelik olarak istenen genetik mutasyon çalışmalarında heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu saptandı. Homosistein düzeyi hafif artmış bulundu (17 mikromol/L). Daha sonra bakılan folik asit, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> düzeylerinin



**Şekil 1A, B.** Hastanın kliniğimize başvurusundan iki ay (A) ve üç hafta önce (B) çekilen toraks BT'lerindeki infiltrasyon alanları



Şekil 2. Sağ akciğer alt zonda nonhomojen opasite ve diyafragma kubbesinde laterale yer değiştirme



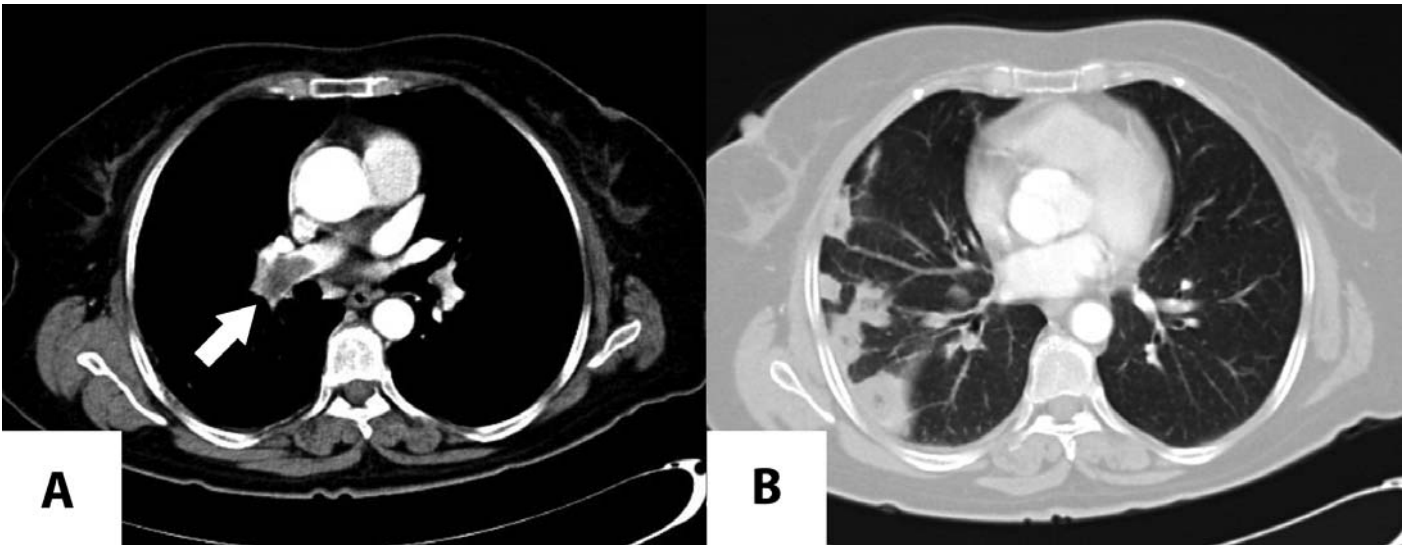
Şekil 3. Sağ pulmoner arter inen dalında dolum defekti

normal sınırlarda olduğu belirlendi. Hastanın, enoksaparin 2 × 0,8 cc şeklinde başlanmış olan tedavisi oral antikoagulan tedaviyle sürdürüldü. Etkin INR düzeyleri sağlanan hasta ayaktan takibe alındı.

### TARTIŞMA

VTE için risk faktörleri, çeşitli kalıtsal hastalıklar, damar endotel hasarına neden olan edinsel durumlar, staz ve hiperkoagüla-

bilete olarak sıralanabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda farklı risk faktörlerinin birlikteliği söz konusudur. Genç yaşta VTE olgularında, ailede VTE öyküsü bulunanlarda, idiyopatik veya tekrarlayan VTE olgularında ve tekrarlayan spontan abortus öyküsü olanlarda kalıtsal trombofililerin araştırılması önerilmektedir. Kalıtsal trombofililerin toplumdaki prevalansları bölgesel farklılık göstermekle birlikte; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve antitrombin III, protein C, protein S eksiklikleri önde gelen kalıtsal trombofilik nedenlerdir.<sup>4</sup>



Şekil 4 A, B. Sağ pulmoner arterde dolum defekti (A) ve sağ akciğer alt lobda infarkt alanları (B).

MTHFR homosistein metabolizmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. 5,10-metilentetrahidrofolatın, 5-metiltetrahidrofolata NADPH aracılıklı indirgenmesinde etkilidir. Vitamin B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub>, MTHFR'nin kofaktörleridir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan MTHFR enzimi geninin heterozigot veya homozigot mutasyonlarının hiperhomosisteinemiye yol açarak arteriyel ve venöz trombozlara neden olduğu bilinmektedir.<sup>5,6</sup> Çok sayıda çalışmada heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu ve hafif homosisteinemi ile tromboz arası ilişki gösterilmiştir.<sup>7-9</sup>

Homosistein yüksekliğinin venöz tromboz ve arterioskleroz hangi mekanizmalarla yol açtığı konusunda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden çeşitli deneysel çalışmalarca da desteklenen birisi; homosisteinin damar endoteline ve pıhtılaşma mekanizmaları üzerine toksik olduğu şeklindedir.<sup>10</sup> Bir diğer hipotez ise hiperhomosisteineminin DNA ve hücre membranlarının metilasyonunu etkileyen anormal metionin metabolizmasının göstergesi olduğu biçimindedir.<sup>11</sup>

Ancak bunun tersi düşünceye dayanan çalışmalar da vardır.<sup>12,13</sup> Bezemer ve arkadaşlarının popülasyon tabanlı vaka kontrol çalışmasında, bacak derin ven trombozu veya pulmoner emboliyle ilk kez başvuran 4375 hasta ve 4856 kontrol olgunun DNA örnekleri toplanmış ve gerek MTHFR 677C-T mutasyonu gerekse hafif homosistein yüksekliği venöz trombozla ilişkili bulunmamıştır.<sup>13</sup> Bu nedenle homosisteineminin VTE için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalı bir konudur.

Homosistein düzeylerindeki yükselme folik asit, B<sub>6</sub> vitamini ve B<sub>12</sub> vitamini serum seviyelerinin düşüklüğünden de kaynaklanabilmektedir.<sup>5</sup> Her iki olgumuzda da bu nedenle bu vitaminlerin düzeyleri ölçülmüş ve normal sınırlarda bulunmuştur. Farklı nedenlerden kaynaklanan homosisteinemilerin benzer VTE riski oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Ancak bu vitaminlerin suplementasyonunun tüm olgularda homosistein düzeyini düşürdüğü görülmüştür.

Sonuç olarak, heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu ve ona bağlı hafif homosistein yüksekliğinin iki olgumuzda VTE'ye neden olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle genç yaştaki VTE olgularında ve sık karşılaşılan risk faktörlerinin saptanamadığı idiy-

patik VTE olgularında homosistein yüksekliğinin ve MTHFR 677C-T mutasyonunun araştırılması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.
2. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-1189.
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-1248.
4. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114:28-32.
5. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-762.
6. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
7. Pathare A, Alkindi S, Albalushi T, et al. Heterozygous methylene tetrahydrofolate reductase mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with deep vein thrombosis. *Clin Lab Haemost* 2004;26:143-146.
8. Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A, et al. Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:495-498.
9. Cakir O, Ayyıldız O, Goz M, et al. Myocardial infarction and venous thrombosis in a 42-year old woman with heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation, hyperhomocysteinemia, and protein C deficiency. *Int J Cardiol* 2007;117:e98-e100.
10. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993;71:337-339.
11. Blom HJ, van der Molen EF. Pathobiochemical implications of hyperhomocysteinemia. *Fibrinolysis* 1994;8:86-87.
12. Amundsen T, Ueland PM, Waage A. Plasma homocysteine levels in patients deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1321-1323.
13. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, et al. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501.