

Esansiyel trombositemi veya polisitemi veralı üç olguda akut koroner sendrom gelişimi

Development of acute coronary syndrome in three patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera

Dr. Meltem Tekin, Dr. Serkan Gökaslan, Dr. Erdem Diker, Dr. Sinan Aydoğdu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Miyeloproliferatif hastalıklarda görülen koroner tromboza yaklaşım ve tedavisi hakkında bilinenler çok azdır. Bu olgularda gelişen miyokard infarktüsünün nedeni olarak en çok tartışılan konu, hiperviskozite ve trombositoz nedeniyle oluşan koroner trombüstür. Bu yazıda, akut miyokard infarktüsü ile başvuran polisitemia veralı bir, esansiyel trombositemili iki hasta sunuldu. Olguların üçü de erkekti; yaşları sırasıyla 33, 36 ve 46 idi. Hiçbir hastada diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ya da aile öyküsü yoktu. Tedavi olarak, erken başvuran bir olguda trombolitik tedavi; tüm olgularda akut koroner sendroma yönelik olarak aspirin, beta-bloker, anjiyotensin 2 reseptör blokleri, statin, düşük molekül ağırlıklı heparin, parenteral nitrat ve klopidogrel tedavileri; esansiyel trombositemiye yönelik olarak da hidroksiüre tedavisi uygulandı. Tüm olguların kontrol anjiyografilerinde koroner arterlerin açık olduğu izlendi.

Anahtar sözcükler: Hidroksiüre/terapötik kullanım; miyokard infarktüsü/tedavi; polisitemia vera; trombositemi, hemorajik.

Miyeloproliferatif hastalıklarda morbidite ve mortalitenin iki temel nedeni kanama ve trombozdur. Bu komplikasyonlar polisitemia vera ya da esansiyel trombositemili hastaların %40-60'ında görülmektedir.^[1-3]

Esansiyel trombositemi, trombosit sayısında artış ile karakterize, kökeni bilinmeyen, monoklonal bir miyeloproliferatif hastalıktır.^[4-6] Geçmişte hemorajik trombositoz olarak tanımlanmışsa da, günümüzde tromboembolik komplikasyonların hemorajik komplikasyonlardan sık olduğu ortaya konmuştur.^[3,7] Akut koroner hastalık, esansiyel trombositemili hastaların %9.4'ünde, polisitemia veralı hastaların %11.4'ünde

Little is known about the management of coronary thrombosis in myeloproliferative disease. The occurrence of myocardial infarction in myeloproliferative disease is mostly attributed to coronary thrombosis due to hyperviscosity and thrombocytosis. We presented three cases of acute myocardial infarction associated with polycythemia vera in one patient (male, age 33 years) and essential thrombocytosis in two patients (male, ages 36 and 46 years). None of the patients had diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, or a positive family history. One patient with early presentation received thrombolytic therapy, and all the patients were treated with aspirin, beta-blocker, angiotensin 2 receptor blocker, statin, low-molecular-weight heparin, parenteral nitrate, and clopidogrel for acute coronary syndrome, and hydroxyurea for essential thrombocytosis. Control angiographies showed patent coronary arteries in all the cases.

Key words: Hydroxyurea/therapeutic use; myocardial infarction/therapy; polycythemia vera; thrombocythemia, hemorrhagic.

ortaya çıkmaktadır. Akut miyokard infarktüsü daha ziyade 40 yaş üstündeki hastalarda görülmektedir.^[8] Esansiyel trombositemili hastalarda sigara içimi ve hipertansiyon varlığı arteriyel iskemik komplikasyonlar açısından risk faktörleridir.

Bu yazıda, akut miyokard infarktüsü ile başvuran esansiyel trombositemili iki ve polisitemia veralı bir hasta sunuldu.

OLGU SUNUMU

Olgu 1- Otuz üç yaşında erkek hasta, her iki koluna yayılan, bulantı-kusma ve terlemenin eşlik ettiği göğüs ağrısı yakınması ile acil servisimize

başvurdu. Hastada diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içme, hiperlipidemi ya da aile öyküsü yoktu. Kan basıncı değeri 129/84 mmHg, nabızı 78/dakika idi. Solunum sesleri doğaldı ve akciğerlerde ral yoktu. Kalp sesleri ritmik idi, ek ses ya da üfürüm yoktu. Batın muayenesinde hepatosplenomegali izlenmedi, traube açıktı. Dört ekstremitte distalinde de periferik arteriyel nabızlar alınıyordu. Elektrokardiyografide sinüs ritmi, V1-5 ve D1-aVL'de ST yükselmesi, D2-3-aVF'de ST çökmesi izlendi. Tam kan sayımında hemoglobin 18.4 mg/dl, hematokrit %54.2, beyaz küre 9800/mm³ ve trombosit sayısı 748000/mm³ ölçüldü. Üre, kreatinin, elektrolit değerleri ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Hastaya, göğüs ağrısının başlangıcından 1.5 saat sonra, trombolitik tedavi olarak streptokinaz infüzyonuna başlandı. Beraberinde parenteral nitrat infüzyonu, beta-bloker, aspirin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, statin, klopidogrel ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulandı. Hastanın troponin I değeri 114 ng/ml'ye, CK-MB değeri 364 U/l'ye yükseldi. Akut anterior miyokard infarktüsü tanısı konan hastaya dördüncü günde yapılan transtorasik ekokardiyografide anterior ve posterior interventriküler septum orta ve apikalinde hafif hipokinezi izlendi. Sol ventrikül fraksiyonel kısalması %32 idi. Aynı gün yapılan koroner anjiyografide koroner arterler normal bulundu. Abdominal ultrasonografide karaciğer normal sınırlarda iken, dalak büyümesi (kraniokaudal 133 mm) izlendi. Arteriyel kan gazında pO₂ 96.9 mmHg idi. Kemik iliği incelemesinde, eritroid ve megakaryositer serilerde belirgin artış gösteren hipersellüler kemik iliği örneği izlendi. Dismorfizm bulgusu saptanmadı. Hastaya polisitemia vera tanısı kondu.

Olgu 2– Otuz altı yaşında erkek hastanın, 20 gün önce efor anginası yakınmasıyla acil servise başvurusunda yapılan tam kan sayımında trombosit sayısı 1 500 000/mm³ bulunmuş; periferik yaymasında atipik hücre izlenmemiş. Abdominal ultrasonografide karaciğer boyutları normalden büyük (175 mm), dalak normal büyüklükte izlenmiş. Kemik iliği örneğinden hazırlanan kültürlerden elde edilen hücrelerin FISH yöntemiyle inceleme sonucu normal bulunmuş. Bu bulgular sonucunda hastaya esansiyel trombositemi tanısı konmuş ve hidroksiüre tedavisine başlanmış.

Hidroksiüre tedavisi sırasında hasta, efor sonrasında epigastrik bölgeden başlayıp göğüsüne ve sol koluna yayılan, yanma tarzında ağrı yakınmasıyla acil servisimize başvurdu. Hastada diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ya da aile öyküsü yoktu. Kan basıncı 155/72 mmHg, nabızı 107/dk idi.

Solunum sesleri doğaldı ve akciğerlerde ral yoktu. Kalp sesleri ritmik idi, ek ses ya da üfürüm yoktu. Batın muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı, traube açıktı. Tüm ekstremitelerin distalinde periferik arteriyel nabızlar alınıyordu. Elektrokardiyografide sinüs ritmi, D2-3-aVF ve V4-6'da ST yükselmesi izlendi. Tam kan sayımında hemoglobin 15.7 mg/dl, beyaz küre 8900/mm³, trombosit sayısı 993 000/mm³ idi. Üre, kreatinin, elektrolit değerleri ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Hasta göğüs ağrısı başlangıcından 12 saat sonra başvurduğu için trombolitik tedavi verilmeyerek, parenteral nitrat infüzyonu, beta-bloker, aspirin, anjiyotensin-2 reseptör blokeri, statin, klopidogrel, hidroksiüre ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlandı. Takiplerinde troponin I değeri 2 ng/ml'ye, CK-MB değeri de 85 U/l'ye yükseldi. Akut inferolateral miyokard infarktüsü tanısıyla hastanın tedavisi sürdürüldü. Üçüncü günde yapılan transtorasik ekokardiyografide, sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu izlenmedi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %66 idi. Altıncı günde yapılan koroner anjiyografide koroner arterler normal bulundu.

Olgu 3– Kırk altı yaşında erkek hasta, retrosternal bölgeden başlayıp sırta ve kollara yayılan, bulantının eşlik ettiği, sıkıştırıcı göğüs ağrısı yakınmasıyla acil servisimize başvurdu. Hastanın daha önceye ait diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ya da aile öyküsü yoktu. Kan basıncı değeri 170/90 mmHg, nabızı 88/dk idi. Solunum sesleri doğaldı ve akciğerlerde ral yoktu. Kalp sesleri ritmik idi, ek ses ya da üfürüm yoktu. Batın muayenesinde hepatosplenomegaliye rastlanmadı, traube açıktı. Tüm ekstremitelerin distalinde periferik arteriyel nabızlar alınıyordu. Elektrokardiyografide sinüs ritmi, V4-6'da ST çökmesi, T dalgası negatifliği izlendi. Tam kan sayımında hemoglobin 17.3 mg/dl, hematokrit %50.4, beyaz küre 15 300/mm³, trombosit sayısı 854 000/mm³ idi. Üre, kreatinin, elektrolit değerleri ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Aspirin, beta-bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, statin, klopidogrel, düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlandı. Hastanın troponin I değeri 4.33 ng/ml'ye, CK-MB değeri 44 U/l'ye yükseldi. ST yükselmesiz miyokard infarktüsü tanısıyla izleme alınan hastaya üçüncü günde transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu izlenmedi, sol ventrikül fraksiyonel kısalması %40 bulundu. Dördüncü günde yapılan koroner anjiyografide koroner arterler normal olarak izlendi. Abdominal ultrasonografide karaciğer

ve dalak boyutları normal sınırlarda idi. Kemik iliği incelemesinde, hematopoietik doku aktif görünümde idi ve megakaryosit oranı artmıştı. Bu bulgularla hastaya esansiyel trombositemi tanısı kondu.

TARTIŞMA

Esansiyel trombositeminin yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 7'dir.^[9] Genellikle 50-60 yaşlarında ortaya çıkar.^[10] Esansiyel trombositemili hastalarda koroner tromboz göreceli olarak daha genç yaşlarda görülmekle birlikte, 40 yaşın üstündeki hastalarda da ortaya çıkmaktadır.^[8] Hastalarımızın ikisi tanı konusunda kırk yaşın altındaydı.

Hem arteryel hem de venöz tromboz görülebilir. Arteryel tromboz daha ziyade mikrovasküler yapılar da gelişir; ancak, nadir de olsa koroner arter trombozu da görülmektedir.^[4,11-14] Esansiyel trombositemi ve miyokard infarktüsü ile başvuran hastaların çoğunluğunda sol ön inen koroner arter tıkanıklığı bildirilmiş^[4,11,15-17] olmasına karşın, üç hastamızda da koroner arterler normal bulunmuştur. Esansiyel trombositemi ve miyokard infarktüsü ile başvuran 22 yaşındaki bir erkek hastanın nekropsisi materyalinde önemli derecede ateroskleroza rastlanmamış; küçük, intramural koroner arterlerde trombosit-fibrinden oluşan çok sayıda mikroemboli gözlenmiştir.^[16] Hastalarımızda da tıkanmaya neden olan faktörün aterosklerotik plaklar olmadığı ortaya konmuştur. Bu hastalarda altta yatan faktörün trombüs oluşumu olabileceğini düşünüyoruz.

Esansiyel trombositemi ve miyokard infarktüsü ile başvuran hastalara elektif ya da acil perkütan koroner anjiyoplasti ve stent takma, elektif ya da acil koroner arter baypas greftleme veya intrakoroner ürokinaz tedavileri uygulanmıştır. Hastalarımızda ise, akut koroner sendroma yönelik olarak aspirin, beta-bloker, anjiyotensin-2 reseptör blokleri, statin, düşük molekül ağırlıklı heparin, parenteral nitrat ve klopidogrel tedavileri ile esansiyel trombositemiye yönelik olarak hidroksiüre tedavisi uyguladık. Kontrol anjiyografi-rinde trombüsün ortadan kalktığını ve koroner arterlerin açık olduğunu gözledik.

Hidroksiüre tedavisi trombosit sayısını azaltmaktadır. Ancak, bu tedavinin esansiyel trombositemili hastalarda trombotik atakların sıklığını azalttığına dair yeterli veri yoktur. Nitekim, bir hastamız hidroksiüre tedavisi görülürken akut koroner sendrom ile başvurmuştur.

Esansiyel trombositemili hastalarda sigara içimi ve hipertansiyon varlığı arteryel iskemik komplikas-

yonlar açısından risk faktörleridir.^[8] Hastalarımızın hiçbirinde hipertansiyon öyküsü yoktu; sigara içme öyküsü ise iki hastada vardı.

Sonuç olarak, kronik miyeloproliferatif hastalığı olan olguların akut koroner sendrom ile başvurma-sı durumunda kanama riski ve tromboza eğilim arasındaki dengeyi iyi kurmak gerekmektedir. Uygulanan tedavilerde bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Hastalarımızda, acil koroner girişim yapılmadan standart farmakolojik miyokard infarktüsü tedavisi etkili olmuştur. Ülkemizden de esansiyel trombositemili hastalarda görülen akut miyokard infarktüsüne ilişkin olgu sunumları bulunmaktadır.^[18-20] Ancak, bu hastalara yaklaşımda en uygun tedavinin ne olacağına dair elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili olarak daha geniş çaplı ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984;64:1-12.
2. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23:177-82.
3. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, et al. Essential thrombocythemias. *Clinical evolutionary and biological data. Cancer* 1986;58:2440-7.
4. Pick RA, Glover MU, Nanfro JJ, Dubbs WF, Gibbons JA, Vieweg WV. Acute myocardial infarction with essential thrombocythemia in a young man. *Am Heart J* 1983;106:406-7.
5. Ghotekar LH, Dutta TK, Kumarasamy V. Essential thrombocythemia-a cause of myocardial infarction in a young male. *J Assoc Physicians India* 2001;49:473-4.
6. Mitus AJ, Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:157-78.
7. Preston FE. Essential thrombocythaemia. *Lancet* 1982; 1:1021.
8. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, Rinaldi V, Girolami A. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Intern Med* 1998;244:49-53.
9. McIntyre KJ, Hoagland HC, Silverstein MN, Pettitt RM. Essential thrombocythemia in young adults. *Mayo Clin Proc* 1991;66:149-54.
10. Silverstein MN. Primary or hemorrhagic thrombocythemia. *Arch Intern Med* 1968;122:18-22.
11. Momiyama T, Hiranaka T, Nomura F, Tominaga H, Nishioka T. Coronary artery bypass grafting for left main trunk coronary artery lesion associated with essential thrombocythemia. *Clin Cardiol* 1993;16:691-3.
12. Douste-Blazy P, Taudou MJ, Delay M, Pris J, Sie P, Ribaut L, et al. Essential thrombocythaemia and recur-

- rent myocardial infarction. *Lancet* 1984;2:992.
13. Okayasu N, Murata M, Ueda A, Su KM, Sada T, Ito T, et al. Primary thrombocythemia and myocardial infarction in a 26-year-old woman with normal coronary arteriogram. *Jpn Heart J* 1981;22:439-45.
 14. Joseph T, Hiltgen M, Gaulier A, Saudemont JP. Myocardial infarction caused by thrombosis of the left coronary artery in a patient with thrombocythemia. *Ann Cardiol Angeiol* 1996;45:581-4. [Abstract]
 15. Hamada Y, Matsuda Y, Fujii B, Ohno H, Takashiba K, Ebihara H, et al. Multiple coronary thrombosis in a patient with thrombocytosis. *Clin Cardiol* 1989;12:723-4.
 16. Saffitz JE, Phillips ER, Temesy-Armos PN, Roberts WC. Thrombocytosis and fatal coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:651-2.
 17. Michaels AD, Whisenant B, MacGregor JS. Multivessel coronary thrombosis treated with abciximab (ReoPro) in a patient with essential thrombocythemia. *Clin Cardiol* 1998;21:134-8.
 18. Kaya H, Gundogdu M, Tekin SB, Akarsu E, Bozkurt E. Essential thrombocythemia and recurrent myocardial infarction. *Clin Lab Haematol* 2000;22:161-2.
 19. Sahin O, Sahin M, Turhan H. Essential thrombocytosis manifested as myocardial infarction and congestive heart failure: two case reports. *Acta Cardiol* 2005;60:651-2.
 20. Ozben B, Ekmekci A, Bugra Z, Umman S, Meric M. Multiple coronary thrombosis and stent implantation to the subtotally occluded right renal artery in a patient with essential thrombocytosis: a case report with review. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:79-84.