

Polistemia Rubra Vera'lı Bir Olguda Masif Pulmoner Emboli

Massive Pulmonary Embolism in a Patients with Polycythemia Rubra Vera: Case Report

Serdar BERK,^a
Serdal KORKMAZ,^b
Tekmile Aysu GÜRBÜZ,^a
İbrahim AKKURT,^a
Mehmet ŞENCAN^b

^aGöğüs Hastalıkları AD,
^bHematoloji BD,
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sivas

Geliş Tarihi/Received: 23.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serdar BERK
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Sivas,
TÜRKİYE/TURKEY
serdar_berk@mynet.com

ÖZET Polistemia Rubra Vera, kronik miyeloproliferatif hastalıklar içinde en sık görülenidir. Hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu ve hiperviskozite gibi nedenlerden dolayı hem tromboz hem de kanama riski yüksektir. Beş ay önce hastanemizde Polistemia Rubra Vera tanısı almış 68 yaşında kadın hasta ani başlayan nefes darlığı, göğüs ağrısı ve sağ bacakta şişme yakınması ile acil servise başvurdu. Üç hafta önce de kalça ameliyatı geçiren hastaya yapılan tetkikleri sonucunda akut masif pulmoner emboli ve derin ven trombozu tanısı konuldu. Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi uygulanamayan hasta, düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile 24 saat sonra klinik olarak düzeldi. Bu olgu, sınırlı sayıda literatür verisi olması ve tedavi yaklaşımındaki belirsizlikler nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polistemia vera; pulmoner emboli; tromboz

ABSTRACT Polycythemia rubra vera is the most common type in chronic myeloproliferative disorders. Both thrombosis and bleeding risks are higher in patients, reasons such as platelet dysfunction and hyperviscosity. Five months ago, a 68-years-old female patient diagnosed with polycythemia rubra vera in our hospital referred to emergency service with complaints of sudden onset of shortness of breath, chest pain and right leg swelling. The patient whom underwent hip operation 3 weeks ago had diagnosed with acute massive pulmonary embolism and deep vein thrombosis as a result of investigations. The patient whom thrombolytic therapy could not be applied because of bleeding risk was ameliorated clinically with the low molecular weight heparin therapy. The therapeutic approach is still not clear in such cases and therefore discussion has been approved with a limited number of literature support.

Key Words: Polycythemia vera; pulmonary embolism; thrombosis

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2013;14(1):31-4

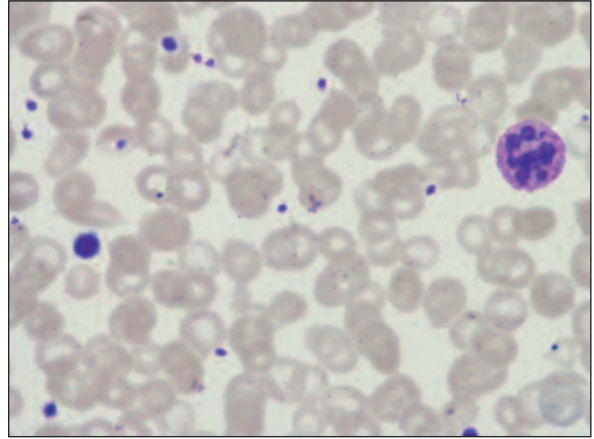
Polisitemia Rubra Vera (PRV), klonal, herhangi bir uyarıcı olmadan ön planda eritrosit olmak üzere kemik iliğinin her üç dizesine ait hücrelerin (eritrosit, granülosit, trombosit) fenotipik olarak normal ancak kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize malign bir hastalıktır. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar içinde en sık görülenidir.¹ Aşırı artan eritrosit volümüne sekonder oluşan hiperviskozite nedeni ile tromboza yatkınlık olduğu düşünülmektedir.² Trombozlar hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür ve sıklıkla derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ile serebrovasküler trombozlar şeklinde görülür.³ PRV'de oluşan bu trombozlar

mortalitenin en sık nedeni olup, yaşla birlikte artış gösterir.⁴ Bu olgu, hem kanama hem de tromboz riskinin arttığı PVR'li bir hastada gelişen masif PE tedavisini tartışmak amacıyla sunulmuştur. Olgu sunumu için hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Önceden herhangi bir solunumsal yakınması olmayan 68 yaşında kadın hasta, ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınmaları ile acil servise başvurdu. Hastanın beş ay önce hastanemiz hematoloji bölümünde PRV tanısı aldığı, üç hafta önce düşme sonucu femur boynu kırığı nedeniyle operasyon geçirdiği belirlendi. Ayrıca 5 yıl önce splenektomi ve kolesistektomi operasyonları geçirdiği, 10 yıldır regüle olmayan hipertansiyonu bulunduğu belirlendi. Hastanın almakta olduğu hidroksiüre tedavisinin 10 gün önce platelet sayısının 50 000/mm³'ün altına düşmesi nedeniyle başka bir merkez tarafından kesildiği saptandı. Fizik muayenesinde takipnesi (solunum sayısı: 40/dk) ve siyanozu mevcuttu. Akciğer oskültasyonunda patolojik bulgu saptanmadı. Ekstremitelerde sol bacakta ödem ve ısı artışı mevcuttu. Kan basıncı 78/54 mmHg, nabız 130/dk, vücut ısısı 37°C olarak ölçüldü. Kalp muayenesinde taşikardi dışında özellik yoktu. Elektrokardiyografisinde sinus taşikardisi, S1Q3T3 paterni ve V¹⁻⁶ derivasyonlarında T dalgası negatifliği saptandı. Dekübitis pozisyonunda çekilen direkt akciğer grafisinde sağ hemitoraksta kostofrenik sinüste küntleşme, kardiomegali ve bronkovasküler yapılar belirginleşme izlendi.

Acil serviste 2 L/dk oksijen uygulanırken yapılan arter kan gazı analizinde pH: 7,46, PaO₂: 42,9 mmHg, PaCO₂: 25 mmHg, SaO₂: %83 olarak saptandı. Hastanın kan incelemelerinde D-Dimer 1547 ng/mL (normali <232 ng/mL), troponin I 0,06 ng/mL, CK-MB 67,83 u/L, lökosit 18,93x10³/mL, hemoglobin 11,7 g/dL, hematokrit %41,7, platelet sayısı 1571x10³/mL, C-reaktif protein 80 mg/mL, sedimentasyon hızı 5 mm/h, protrombin zamanı 14,9 sn, INR 1,38, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 32,8 sn olarak saptandı. Hastanın kan elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Periferik kan yaymasında eritrositlerde



RESİM 1: Periferik kan yaymasında eritrositlerde anizositoz ve hafif polikromazi, trombosit sayı ve boyutlarında artış ve hipersegmente nötrofiller (H&E, x100).

(Renkli hali için Bkz. <http://akcigerarsivi.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi: her iki pulmoner arter dallarında trombus materyalleri ile uyumlu dolum defektleri (oklar).

anizositoz, hafif polikromazi, trombositlerin hem sayı hem de boyutlarında artış ve hipersegmente nötrofiller gözlemlendi (Resim 1).

Klinik olarak yüksek olasılıklı PE düşünülen hastaya çekilen bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA)'de sağ akciğerde pulmoner arter segment dallarında, solda ana pulmoner arterden başlayıp subsegment dallarına kadar uzanan kısmen akıma izin veren trombus ile uyumlu dolum defekti izlendi (Resim 2).

Hastaya yapılan transtorasik ekokardiyografi (TTE)'de sağ kalp boşluklarında ileri derecede dilatasyon saptandı. Sistolik pulmoner arter basıncı 50 mmHg ve ejeksiyon fraksiyonu %55 olarak ölçüldü (üç ay önce yapılan TTE'de minimal triküs-

pid ve mitral yetmezliği saptanmış, sağ kalp boşlukları normal olarak değerlendirilmişti). Alt ekstremite venöz sistem Doppler ultrasonografi incelemesinde sol vena safena magna da akıma izin vermeyen trombüs izlendi.

Bu bulgularla masif PE tanısı konulan hastaya trombolitik tedavi planlandı. Ancak mevcut hastalığı olan PRV'nin kontrol altında olmaması, hem kanama, hem de tromboz riskinin yüksek olması ve yakın zamanda travma ve operasyon öyküsü olması nedeniyle trombolitik tedavi uygulanmadı. Hastanın PRV'ye yönelik tedavisi düzenlendi. Pulmoner embolisi için olarak subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (7500 IU bemiparin sodyum) başlandı. Tedavinin 24. saatinde solunumsal semptomları, hipotansiyonu ve hipoksemisi düzelen hasta yatışının 8. gününde taburcu edildi. Hastanın INR ayarlaması için kontrollere gelebileceğini belirtmesi üzerine DMAH ile takibine devam edildi. Takiplerinde herhangi bir kanama gözlenmeyen hastanın üçüncü ayın sonunda yapılan kontrollerinde klinik ve laboratuvar bulguları stabil olarak saptandı.

TARTIŞMA

Tromboz riski taşıyan hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi yakınmalarla başvurduklarında PE akla gelmelidir. Klinik olarak PE'den kuşkulandığında tanıya ulaşmada veya dışlamada D-Dimer ölçümü, elektrokardiyografi, akciğer grafisi, venöz sistem Doppler ultrasonografisi gibi incelemelere başvurulur. Bu incelemeler, tanısal algoritmaların çeşitli aşamalarında kullanılan yardımcı yöntemlerdir. Kesin tanıya ulaşmak için en sık kullanılan yöntem ise BTPA'dır.⁵ Bizim hastamız da ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınmaları ile başvurmuştu. Yapılan incelemelerde PE kuşkusunu doğuracak takipne, siyanoz, hipotansiyon, D-Dimer yüksekliği, alt ekstremitede derin ven trombozu, EKG değişiklikleri ve arteriyel hipoksemi gibi bulgular saptandı. Klinik olarak yüksek olasılıklı PE düşünülen hastaya yapılan BTPA incelemesinde her iki pulmoner arterde trombüs saptandı.

Venöz tromboembolizm için edinsel (ileri yaş, immobilizasyon, obezite, kanser, travma/kırıklar,

hormon replasman tedavileri, majör cerrahi, konjestif kalp yetmezliği vb.) ve konjenital (protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu vb.) olmak üzere pek çok risk faktörü tanımlanmıştır.⁶ Daha nadir görülmekle birlikte PRV ve esansiyel trombositoz (ET) gibi miyeloproliferatif hastalıklarda da orta ve büyük boy arter ve venlerde trombotik komplikasyonların arttığı iddia edilmektedir.⁷ Eritrosit kitlesindeki artış hiperviskoziteye neden olarak arteriyel ve venöz tromboz gelişiminde majör rol oynamaktadır. Buna ek olarak, endotel disfonksiyonu, trombosit, lökosit aktivasyonu ve tromboksan A2 aşırı üretimi gibi mekanizmalar da PRV'de trombotik olayların gelişimine katkıda bulunmaktadır.⁸

On iki ülkeden 1638 PRV hastasının araştırıldığı güncel prospektif kohort bir çalışmada hastaların %38,6'sının trombotik olay geçirdiği, %8,2'sinin DVT, %2,4'ünün PE geçirdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, 65 yaş üzeri olmanın ve önceki tromboz öyküsünün kardiyovasküler olaylar için en önemli öngördürücü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca antiplatelet tedavinin bu riski azaltan en önemli faktör olduğu belirlenmiştir.⁹ Ülkemizden bir çalışmada 58 PRV hastasının 34'ünde trombotik, 16'sında ise hemorajik komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir.¹⁰ Başka bir çalışmada da PRV ve ET hastalarında lökositoz olmasının tromboz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁸ Diğer taraftan literatürde PRV'de trombotik olaylarda artış olmadığını bildiren yazılar da bulunmaktadır.¹¹ Bizim olgumuzda da ileri yaş, geçirilmiş kalça operasyonu, immobilizasyon gibi venöz tromboembolizm (VTE) açısından birden çok risk faktörü mevcuttu. Bu faktörlerin yanı sıra kontrol altında olmayan PRV olmasının da VTE gelişimine katkıda bulunmuş olabileceğini düşündük.

Masif PE tedavisinde fibrinolitik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar son 3 hafta içinde majör travma, cerrahi girişim veya kafa travması, aktif kanama varlığı, santral sinir sistemi tümörleri gibi durumlarda hayatı tehdit edici kanama riski nedeniyle kullanılmamaktadırlar.¹² PRV ve ET gibi miyeloproliferatif neoplazmlarda gelişen venöz tromboembolizmin tedavisinde ve sekonder profilaksisinde yaklaşım net değildir. Çünkü özellikle

platelet sayısı yüksek olan (>50 000/mL) PRV'li hastalarda Von Willebrant Faktör fonksiyonlarında bozulma sonucu minör mukokutanöz kanamalar, eklem içi kanamalar ve kaslarda hematoma, bazen de ciddi gastrointestinal kanamalar görülebilmektedir. Bu kanamalar da sitoredüktif tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir.^{13,14}

Literatürde PRV'li hastalarda ciddi trombotik olayların trombolitiklerle tedavisi konusunda kontrollü çalışmalara rastlanmamıştır. Konuyla ilgili araştırmacıların deneyimlerini paylaştığı birkaç olgu sunumu bildirilmiştir. Al-Saif ve ark., trombolitik tedavi için ek bir kontrendikasyonu olmayan 60 yaşında PVR'li bir hastada aortik kapak ve sol ventrikülde gelişen trombüsün tedavisi için başarılı bir şekilde streptokinaz uygulamışlar ve kanama komplikasyonu bildirmemişlerdir.¹⁵ Öner ve ark. da majör kanama riski oluşturacak ek bir hastalığı olmayan 41 yaşındaki ET'li bir hastada gelişen masif PE'yi streptokinaz ile başarılı bir şekilde te-

davi etmişlerdir. Ancak hastada trombolitik tedavi esnasında mukozal kanamalar gelişmesi üzerine trombolitik tedaviye bir süre ara vermek zorunda kalmışlardır.¹⁶

Bizim olgumuzda da hem yakın zamanda geçirilmiş majör cerrahi girişim olması hem de miyeloproliferatif hastalığa sekonder trombosit fonksiyon bozukluğu olması nedeniyle trombolitik tedavi uygulanmamıştır. Zira trombosit sayısının fazla olması, hidroksiüre tedavisinin 10 gün önce kesilmiş olması kanama riskini daha da artıran faktörler olarak değerlendirilmiştir. Hastanın hidroksiürea ve aspirin tedavisine eklenen DMAH ile yapılan üç aylık izlem sonucu klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme gözlenmiş ve kanama komplikasyonu gelişmemiştir.

Sonuç olarak, hem tromboz hem de kanama riskinin artmış olduğu PRV'li hastada gelişen masif PE, DMAH ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002;100(13):4272-90.
- Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Piletta GC. Platelet aggregation in platelet-rich plasma and whole blood in 120 patients with myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1991;95(1):82-6.
- 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(4):365-72.
- Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 2003;78(2):174-94.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58(6):470-83.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-315.
- Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2002;71(1):1-6.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109(6):2446-52.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2224-32.
- Akay OM, Yaşar NŞ, Teke HÜ, Mutlu FŞ, Gülbaz Z. [Retrospective analysis of 111 cases with chronic myeloproliferative disorders: clinical features and survival]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(1):162-8.
- Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, et al.; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2007;136(2):249-59.
- Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;359(26):2804-13.
- Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(3):617-33.
- Federici AB, Rand JH, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: an important bleeding complication to be considered in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Hematol J* 2001;2(6):358-62.
- al-Saif S, Bhat RP, Hijazi A, al-Faraj A, Quadri I. Left ventricular and aortic valve thrombosis caused by polycythemia rubra vera successfully treated with streptokinase. *Am Heart J* 1996;131(2):397-9.
- Öner FA, Pişkinpaşa ME, Güner Şİ, Ergüney M. A case with massive pulmonary embolism related to essential thrombocytosis. *Nobel Med* 2008;4(3):42-4.