

Akut venöz sinüs trombozunda çoklu etioloji

Müge Gökçe¹, Burak Tatlı², Nur Aydın¹, Mine Çalışkan³, Meral Özmen², Gülden Hüner⁴, Ayşegül Ünüvar⁵,

Özet

Çocukluk döneminde intrakraniyal tromboz görülme sıklığı 2,5-2,7/100 000'dir. Semptomlar etkilenen damarın boyutuna, intrakraniyal yerleşimine ve hastanın yaşına göre değişir. Birçok faktör etiolojide rol oynayabileceği için hastaların ayrıntılı tetkik edilmesi gerekir. Konvülsiyon nedeni ile acil servisimize başvuran on üç yaşındaki erkek olgunun kraniyal görüntülemesinde sol transvers-sigmoid sinüste tromboz saptandı. Babasında derin ven trombozu öyküsü olan olgumuzun protein S düzeyi % 11,9 (%80-120) babasında ise protein S'i %10,6 saptanarak her ikisine de oral antikoagülasyon tedavisine başlandı. Aynı zamanda homosistein düzeyi 15,5 mmol/lit (0-12) bulunan hastamızdan metil tetrahidrofolat redüktaz enzim aktivitesi gönderildi. Sonuç homozigot mutant olarak değerlendirildi (C 6775) ve oral folik asit tedavisine başlandı. Bir yıl sonra hastanın protein S düzeyi %16 ve homosistein düzeyi 7,5 mmol/lit olarak saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde yeni bir tromboz oluşumu yoktu ve konvülsiyonu tekrarlamamıştı.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı, homosistein, metil tetrahidrofolat redüktaz, protein S, tromboz

Summary

Acute sinovenous thrombosis with multiple etiologic factors

In childhood; the incidence of intracranial thrombosis is 2.5-2.7/100000. They may present with different symptoms according to the location and size of the occluded vessel and age of the patient. In most cases; cranial imaging is necessary to confirm the lesion. Pediatric cerebrovascular thrombosis may be related to more than one etiologic factor so detailed evaluation is mandatory.

A thirteen-year-old boy presented to our emergency room with a complaint of seizure. His cranial imaging showed thrombosis in left transverse-sigmoid sinus. His father had been diagnosed to have deep venous thrombosis. In our case and in his father; protein S levels were found as 11.9% and 10.6% (N: %80-120) respectively and they were started on anticoagulation therapy. Our patient's homocysteine level was 15.5 mmol/lit (N:0-12). His methylene- tetrahydrofolate reductase thermolabile enzyme (C677T) mutation was found homozygous. He was also started on oral folic acid therapy. A year after his first presentation, his protein S level was 16% and homocysteine level was 7.5 mmol/lit. His last cranial imaging showed no progression in the prior lesion and no new lesion.

Key words: childhood, homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase, proteins, thrombosis

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

³ İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

⁵ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Burak TATLI, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Fatih-İstanbul
Tel :0 212 414 20 00-31879 / Fax: 0212 414 22 24

e-mail:buraktat@yahoo.com

Alındığı tarih: 05. 07. 2004 , kabul tarihi: 25. 11. 2004

Giriş

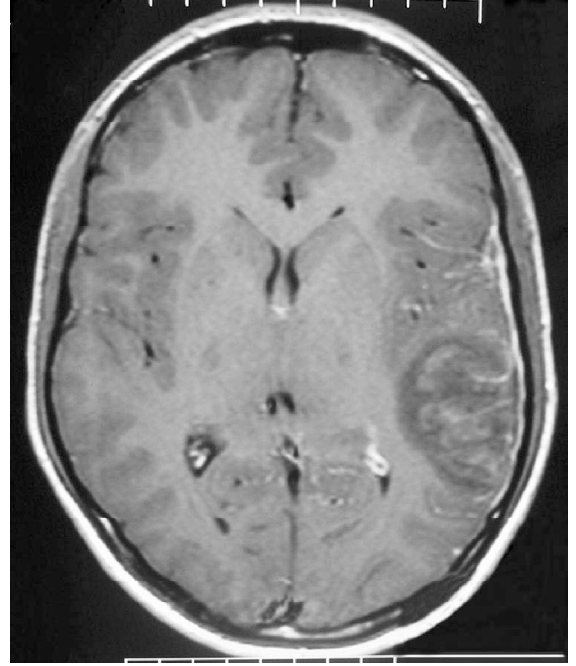
Çocukluk çağı intrakraniyal trombozların görülme sıklığı; 2,5-2,7/100 000'dir (1). Semptomlar; etkilenen damarın lokalizasyonuna, damarın büyüklüğüne ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Olguların %67-70'i akut hemipleji ile başvurur (2). Konvülsiyon, letarji veya şuur kaybı gibi bulgularla başvurulduğunda tanıyı doğrulamak için kraniyal görüntüleme gerekmektedir.

Çocukluk yaş grubunda serebrovasküler trombozların en sık karşılaşılan nedeni; siyanotik kalp hastalıklarıdır. Diğer nedenler arasında; hematolojik bozukluklar (protein C, protein S eksikliği ve orak hücreli anemi), doğuştan metabolik hastalıklar (homosistinüri, MELAS) ve otoimmün hastalıklar (SLE) bulunur (3).

Olgu

Son bir haftadır baş ağrısı olan ve sol akut otitis media tanısı ile oral antibiyotik tedavisi alan 13 yaşındaki erkek olgu anlamsız konuşmaları ve halüsinasyonları nedeniyle hastaneye getirilirken; 5 dakika kadar süren siyanozlu yaygın tonik-klonik konvülsiyon geçirmişti. Hastaneye ulaşıldığında hasta postiktal dönemde idi. Kalp tepe atımı 106/dakika ve kan basıncı 100/60 mmHg idi. Nörolojik ve diğer sistem muayenelerinde bilinç bulanıklığı dışında özellik saptanmadı. Göz dibi normal olarak değerlendirildi. Hastanın vital bulguları kontrol altına alındığında çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol pariyetal lob yerleşimli hematoma saptandı. Bir gün sonraki kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol transvers-sigmoid sinüste akut venöz sinüs trombozu ve sol temporal bölgede akut hemorajik venöz enfarkt saptanınca hasta heparinize edildi (Şekil 1). Olgu aralarında akraba evliliği olmayan ailenin tek çocuğu idi. Özgeçmişinde yılda 4-5 kez geçirilen akut otitis media dışında özellik yoktu. Hastanın soygeçmişini sorgulandığında; 38 yaşında olan babasının yılda 2-3 defa bacaklarında derin ven trombozu geliştiği ancak etiolojinin araştırılmadığı öğrenildi.

Tam kan sayımında; hemoglobin 12,4 gr/dl, hematokrit %41, lökosit 5180/mm³, trombosit 329 000/mm³ idi. Periferik yaymasında %70 PNL, %30 lenfosit mevcuttu. Eritrosit çökme hızı 40 mm/saat idi. Protrombin zamanı (PT) 12,5" (10-15), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) 38" (36-42)



Şekil 1 : Aksiyal T1 ağırlıklı (A) ve T2 ağırlıklı (B) kesitlerde sol temporal akut dönem enfakt ile uyumlu görünüm.

ve INR'si 1,22 idi. Serum biyokimyasında ve karaciğer enzimlerinde bir özellik saptanmadı. Serum amonyak ve laktat değerleri normal idi. "Tandem mass spectofotometry" ile incelenen aminoasit ve açıl karnitin profili ile 24 saatlik idrarda organik asit incelemelerinde patoloji saptanmadı. Ekokardiyografik incelemesi normal bulundu. Elektroensefalogramında (EEG) sol hemisferde organizasyon bozukluğu görüldü. Anti-nükleer antikorları, anti-dsDNA ve paterji testi negatif saptandı. Homosistein düzeyi 15,5 mmol/lit (0-12) bulundu. Heterozigot homosistinüri olabileceği düşünülerek istenen metil-tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim mutasyonu homozigot mutant olarak değerlendirildi ve hastaya 2,5 mg/kg/gün dozunda oral folik asit tedavisine başlandı.

Protein C %53 (%80-100), protein S % 11,9 (%80-120) ve antitrombin-3 %110 (%70-110) olarak saptandı. Oral 5 mg/gün dozunda kumadin profilaksisine başlandı. Hastanın daha önce trombofilebit öyküsü olan babasının protein C'si %62 ve protein S'i %10,6 olarak saptandı ve İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı tarafından oral antikoagülan profilaksisine başlandı.

Olgumuza homozigot metilen tetra hidrofolat redüktaz mutasyonu ve protein S eksikliği tanısı konuldu. Son bir

yıldır haftalık INR takipleri ile oral antikoagulan ve folik asit tedavisi almakta olan hastanın en son protein S'si %16 ve homosistein düzeyi 7,5mmol/l'te saptandı. Olgunun konvülsiyonlarına yönelik karbamazepin (15 mg/kg gün) başlandı. Ancak walfarinin tedaviye eklenmesi sonrası serum ilaç düzeyi 12,9 mg/dl (N:4-12) bulunan hastanın ilaç dozu önce 10 mg/kg/gün'e düşürüldü. İzleminde nöbet tekrarı olmayan ve kontrol EEG'lerinde epileptik deşarjlar saptanmayan hastanın antiepileptik ilacı azaltılarak 9 ay içinde kesildi. Kontrol amacı ile 3 ay sonra çekilen kraniyal MRG ve MRG venografisinde; sol sigmoid sinüsün açıldığı, sol temporalde ise kronik enfarkt ile uyumlu bulguların mevcut olduğu görüldü. Önceki MRG incelemeleri karşılaştırıldığında lezyon boyutlarında artış saptanmadı.

Tartışma

Çocukluk döneminde görülen intrakraniyal tromboz vakaları; etioloji, görülme sıklığı ve klinik başvuru açısından farklılıklar gösterir. Doğuştan ve genetik etmenler etiolojide oldukça önemlidirler. Birden çok etmen birlikteliği tromboza yol açabileceğinden, tekrar riski yüksek kalıtsal etmenleri belirleyebilmek için geniş kapsamlı tetkikler yapılmaktadır (4). İzole tromboz tedavisinde akut dönemde antikoagulanların mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (5). Hemorajik inmede ise çoğu kez kanama eğilimini arttırdığı için antikoagulan tedavi tartışmaya açık bir konudur. Bizim olgumuzda olduğu gibi tromboza ikincil konjesyona bağlı hemorajilerde birincil patolojinin tedavisi ön planda tutulmakta ve antikoagulan tedavi önerilmektedir (3). İleri tanı yöntemlerine rağmen; hastaların yaklaşık %35'inde etioloji açıklanamamaktadır (1). Süt çocuklarında semptomların değerlendirilmesi zor olduğu için erken tanı şansı yetişkinlere göre daha düşüktür. Prognoz ise birincil patolojiye göre değişir (4). Tromboz açısından incelenen olgumuzun babasında tromboflebit öyküsü olması bizi daha çok genetik geçişli hastalıklara yönlendirdi. Yaptığımız tetkiklerde hastamızın ve babasının protein S düzeylerinin düşük olması üzerine, otozomal resesif geçişli protein S eksikliği düşünüldü. Olgumuza ve babasına haftalık INR takipleri yapılmak üzere oral antikoagulan tedavisi başlandı. Olguda homosistein düzeyinin de sınırdan yüksek bulunması üzerine oral folik asit tedavisi başlandı. Metilen tetra hidrofalat redüktaz enzim eksikliği için olgu homozigot mutant olarak değerlendirildi. Metilen tetra hidrofalat redüktaz enzimini kodlayan gen kromozom 1p36.3'te

lokalizedir. Bu genle ilgili çok sayıda mutasyon bildirilmiştir. Metilen tetra hidrofalat redüktaz lokusunun özgün bir aleli (C677T) termolabil bir enzimi kodlamaktadır. Bu alelin homozigotluğu, düşük folik asit düzeyi ile birlikte olduğunda, plazma homosistein düzeyi yükselerek aterosklerotik ve trombotik vasküler hastalık riskini arttırmaktadır (6). Hiperhomosisteinemi tekrarlayan erken doğum ve düşüklere yol açabildiği gibi, homosistein düzeyi yüksek annelerin bebeklerinde doğuştan anomalilere rastlanabilmektedir. Konvülsiyon nedeni araştırılan bir yenidoğanda intrakraniyal tromboz saptanmış ve yapılan tetkikler sonucunda annesinin ve bebeğin termolabil metilen tetra hidrofalat redüktaz enzimi için homozigot mutant olduğu bildirilmiştir (7). Hastalığın hafif şeklinde betain, folik asit ve pridoksin tedavisine yanıt alınır (8-10). Yüksek plazma homosistein düzeyi hidrojen peroksit gibi oksijen radikalleri aracılığı ile vasküler endotele hasar vermektedir. Aynı zamanda yüksek homosistein düzeyinin protein C aktivasyonunu ve trombomodülin oluşumunu azalttığını gösteren çalışmalar da vardır (8,10). Tüm bunların yanı sıra metilen tetra hidrofalat redüktaz mutasyonunun inme yönünden bir risk faktörü olup olmadığı literatürde sıkça tartışılmaktadır (11). Akar ve arkadaşlarının (12) çocukluk çağı iskemik inmede homosistein mutasyonlarının rolüne yönelik aşırımlarında kontrol grubu ile çalışma grubu arasında metilen tetra hidrofalat redüktaz mutasyonu yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak venöz tromboz yönünden bugün için kabul gören düşünce bir risk faktörü olabileceği şeklindedir (13).

Olgumuzda olduğu gibi bir başka risk faktörü varlığında, metilen tetra hidrofalat redüktaz enzim eksikliğinin intrakraniyal trombus oluşumuna yol açabileceği düşünülmüştür. Baş ve boyun bölgesindeki non spesifik enfeksiyonların superior servikal gangliyonu etkilediği bununda serebral damarlarda enflamatuar yanıt ve böylece tromboza eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (14). Yine bir başka çalışmada iskemik inmeli çocuk hastalarda kontrol grubuna göre yakın tarihli üst solunum yolu enfeksiyonu öykülerinin daha sık olduğu gösterilmiştir (15). Bizim olgumuzda da enfeksiyon tromboza eğilimi arttırmış olabilir.

Sonuç olarak çocukluk çağı serebrovasküler trombozlarda aynı anda birden fazla etiolojik faktör rol oynayabileceği için ayrıntılı tetkik yapılması zorunludur. Olgumuzda intrakraniyal tromboz etiolojisinde hem metilen tetra hidrofalat redüktaz termolabil enzim mutasyonu hem de protein S eksikliği saptandığı için ilginç bulunarak sunulmaktadır.

Kaynaklar

1. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: A study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978; 28: 763- 6.
2. Carlin TM, Chanmugam A. Stroke in children. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20: 671- 85.
3. F J Kirkham. Stroke in childhood. *Arch Dis Child* 1999; 81: 85- 9.
4. Abram HS. Vascular Diseases. In: David RB (ed): *Child and Adolescent Neurology*. St. Louis, Mosby. 1998; 271- 93.
5. deVeber GA, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol* 1998; 55: 1533- 7.
6. Young RSK. Stroke in childhood. *Neurology in Clinical Practice*. Bradely WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Boston, Butterworth-Heineman. 1996:1075- 7.
7. Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, Tjia HT. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults. *Stroke* 2002; 33: 1956.
8. Grow JL, Fliman PJ, Pipe SW. Neonatal sinovenous thrombosis associated with homozygous thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in both mother and infant. *J of Perinatal* 2002; 22: 175- 8.
9. Rees MM, Rodger GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis Research* 1993; 71: 337- 9.
10. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P. A candidate genetic risk factor for vascular disease. *Nature Genetic* 1995; 10: 111- 3.
11. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003; 15: 1363- 6.
12. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common mutation at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Trombosis Research* 2001; 102: 115- 20.
13. Cantu C, Alonso E, Jara A, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 1790- 4.
14. Bodensteiner JB, Hille MR, Riggs JE. Clinical features of vascular thrombosis following varicella. *Am J Dis Child* 1992; 146: 100- 2.
15. Bick RL, Kaplan H. Syndrome of thrombosis and hypercoagulability. *Med Clin North Am* 1998; 82: 409- 58.