

Case Report / Olgu Sunumu

**Faktör V Leiden ve MTHFR İkili Mutasyonu Bulunan Renal Ven Trombozlu
Yenidoğan Olgusu**
**A Newborn Case With Renal Vein Thrombosis Due to Double Mutations of
Factor V Leiden and MTHFR**

Hakan Altın¹, Şenol Çitli¹, Ahmet Akçay¹

¹Kanuni Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk
Kardiyoloji Birimi

ÖZET

Yenidoğan bebeklerde erişkinlere göre antikoagulan ve fibrinolitik sistem protein düzeylerinin daha düşük olması nedeniyle tromboza yatkınlık mevcuttur. Hipoksi, enfeksiyon, dehidratasyon, polisitemi, diyabetik anne bebeği, damar içi kateter kullanımı ve protrombotik genetik bozukluklar gibi hazırlayıcı faktörlerin varlığında tromboz sıklığı artmaktadır. Renal ven trombozu ciddi sağlık problemlerine yol açabilir ve klinik olarak hematüri, böbrek yetmezliği, trombositopeni, hipertansiyon, oligüri ve palpasyon ile batında ele gelen kitle şeklinde ortaya çıkar. Renal ven trombozu yenidoğan döneminde oldukça nadir olarak görülmesine rağmen son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Bu makalede Faktor V Leiden ve Metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) mutasyonlarının genetik predispozisyonunda mekonyum aspirasyon sendromu ve renal ven trombozu gelişen bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Renal Ven Trombozu, Gen Mutasyonu

Corresponding Author:

Dr. Hakan Altın

Address:

Kanuni Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk
Kardiyoloji Birimi

Tel: 0462 341 56 56-11465-
66

E-mail:

dr.hakanaltin@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received :

11-07-2014

Kabul Tarihi/Accepted:

03-09-2014

ABSTRACT

Newborns are more susceptible to thrombosis than adults due to their lower amount of anticoagulant and fibrinolytic system proteins. Incidence of thrombosis rises with presence of the predisposing factors such as hypoxia , infection, dehydration, polycythemia, infants of diabetic mothers, intravenous catheter use, and prothrombotic genetic disorders. Renal vein thrombosis can lead to potentially serious health problems and clinically present with hematuria, renal failure, thrombocytopenia, hypertension, oliguria and palpable mass in the abdomen. Although renal vein thrombosis is a rare disease of newborn its incidence has been increased in recent years. In this article we presented a newborn case with meconium aspiration syndrome and renal vein thrombosis with presence of the genetic predisposing factors as Factor V Leiden and MTHFR gene mutations.

Key words: New Born, Renal Vein Thrombosis, Gene Mutation

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde semptomatik tromboz 10.000 canlı doğumda 0.51 olarak bildirilmiştir (1). Günümüzde ileri derecede prematüre bebeklerin sayılarının artması, teknik ve tıbbi imkanların ilerleyerek klinik olarak ağır hasta olan bebeklerin uzun süre yaşatılabilmesi ve kateterizasyon benzeri girişimlerin çoğalması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bu oran yılda 2.4/1000'e kadar yükselmiştir (2). Yenidoğan dönemindeki trombozların yarısını venöz, diğer yarısını arteriyel trombozlar oluşturmaktadır. Kateter ile ilişkili olmayan venöz trombozların içinde en sık görüleni renal ven trombozudur (RVT) ve tüm yenidoğan trombozlarının % 10'unu oluşturmaktadır (2). Yenidoğan RVT'nun başlangıç mekanizması kesin olarak belli değildir ancak hipervisközite, hipoksi, dehidratasyon gibi durumlarda renal kan akımının azaldığı ve bu koşulların trombus oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Ayrıca son yıllarda tromboemboliye yatkınlık oluşturabilecek çeşitli genetik bozukluklar tanımlanmıştır (3).

Bu makalede yenidoğan yoğun bakım ünitesine mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) ve hipoksik doğum tanılarıyla yatırılan ve takibinde RVT gelişen, etiyolojiye yönelik yapılan incelemelerde de faktör V Leiden ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 1298 ikili mutasyonu tespit edilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Prenatal olarak özelliği olmayan ve anne babası arasında akrabalık bulunmayan erkek bebek, 26 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 38. gestasyonel haftada nonstres testinde fetal bradikardi görülmesi üzerine acil sezaryen ile doğurtuldu. Yoğun mekonyum ile kaplı olduğu için derin trakeal aspirasyon uygulandı. Apgar skoru birinci dakika 5 ve 5. dakika 7 olarak değerlendirilen hasta yarım saatin sonunda solunum sıkıntısının artması üzerine entübe

edilerek yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Ampirik olarak ampisilin ve amikasin başlandı. Hastamızın ilk gün yapılan laboratuvar tetkiklerinde: Hemogloblin 12 g/dl, hematokrit % 38, lökosit sayısı 19600/mm³, trombosit sayısı 120000/mm³, kan şekeri 78 mg/dl, üre 16 mg/dl, kreatin 0.8 mg/dl, CRP 2 mg/L, akciğer grafisinde her iki akciğerde infiltrasyonlar tespit edildi.

Hastanın yatışının 2. günü göz kapaklarında ve ekstremitelerde yaygın ödem, idrar çıkımında azalma, tartı alımında artış ve hipertansiyon (105 mmhg sistolik kan basıncı) gelişti. Batının sağ tarafında palpasyon ile 4-5 cm kitle saptandı. Tetkiklerinde makroskobik hematüri, kreatin 1.9 mg/dl, albümin 2.5 g/dl, trombosit sayısı 95000/mm³, hemogloblin 10.8 g/dl, lökosit sayısı 16000/mm³, CRP 2.5 mg/L tespit edildi. Bu bulgularla hastada RVT düşünüldü. Batın ultrasonografisinde her iki böbrekte ekojenite artışı ve globuler genişleme, sağ ana renal vende trombus görüldü. Sol küçük renal arterlerde şüpheli trombuslar izlendi. İnferior vena cava'da (IVC) trombus saptanmadı. Doppler ultrasonografi incelemesinde sağ ana renal vende akım görülemedi, sol ana renal venin akımı normaldi. Kreatin değerlerinde yükselme olduğundan ve sol böbrekteki trombusun kesin olarak ekarte edilememesi nedeniyle olgumuza düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı.

Hastanın yatışının 3. günü solunum sıkıntısı azaldı ve ekstübe edildi, makroskobik hematüri ve oligüri düzeldi. Yatışının 5. günü hematüri ve ödemi tamamiyle kayboldu, kan basıncı normal değerlere geriledi; laboratuvar tetkiklerinde kreatin 2.5 mg/dl, trombosit sayısı 188000/mm³, hemogloblin 11.4 g/dl olarak saptandı. Ultrasonografi incelemesinde sağ ana renal vende trombusun rekanalize olduğu izlendi. Hastanın yatışının 15. gününde yapılan ultrasonografi incelemesinde sağ ana renal vende trombus görülmedi, kreatin değeri 1.1 mg/dl' ye kadar geriledi. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile taburcu edildi. Klinik olarak yakın takip edilen hastaya 3. ay sonunda yapılan

tetiklerde trombüsün olmadığı, sağ böbreğin fonksiyonunu kaybettiği ve atrofiye gittiği görüldü; kreatin 0.8 mg/dl idi ve hipertansiyon bulunmamaktaydı.

Hastamızda tromboemboliye yatkınlık açısından yapılan tetkiklerde heterozigot faktör V Leiden ve homozigot metilentetrahidrofolat redüktaz 1298 (MTHFR) ikili mutasyonu tespit edildi. Aileye genetik danışma verildi.

TARTIŞMA

Yenidoğanların kendilerine özgü fizyolojilerinden dolayı tromboemboliye yatkınlıkları bulunmaktadır. Yüksek hematokrit seviyesi ve buna bağlı hipervizkozite, koagülasyon ve retiküloendotelial sistemin tam olarak gelişmemesi (Antitrombin 3, Protein C, Protein S, Plazminojen ve Doku Plazminojen Aktivatörü seviyelerinin düşüklüğü) en önemli etkenler gibi görünmektedir. Bazı genetik protrombotik risk faktörlerinin (Antitrombin, Protein C ve S eksikliği, aktif Protein C direnci (faktör V G1691A mutasyonu var veya yok iken), Protrombin gen G 20210 A mutasyonu, disfibrinojenemi, faktör VIII yüksekliği, hiperhomosisteinemi ve Lipoprotein (a) yüksekliği) varlığı da venöz ve arteriyel tromboemboli gelişme riskini arttırmaktadır (4-6). Fizyolojik olarak tromboemboliye yatkınlık olduğu bilinen yenidoğan döneminde; bununla birlikte asfiksi, diyabetik anne bebeği, polisitemi, enfeksiyon, kateter uygulamaları, konjenital kalp hastalıkları, dehidratasyon, nekrotizan enterokolit, RDS gibi ilave sorunların bulunması durumunda tromboembolik olay olma ihtimali oldukça artmaktadır (7). Bizim olgumuzda MAS ve hipoksik doğum gibi risk faktörlerinin yanı sıra heterozigot Faktör V Leiden ve homozigot MTHFR 1298 mutasyonları mevcuttu. Son yıllarda literatüre baktığımızda yenidoğan RVT ile özellikle Faktör V Leiden ve MTHFR gen mutasyonlarının birlikte görüldüğü olguların bildirilmesi dikkat çekici olarak görülmektedir (8,9). Genetik mutasyonların ve trombozların ilişkisinin tam olarak ortaya konulabilmesi için

geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yenidoğan döneminde görülen spontan tromboemboli olgularının arasında en sık görüleni RVT'dur. Klinik ve laboratuvar olarak makroskobik hematüri, proteinüri, batın palpasyonunda kitle ele gelmesi, böbrek yetmezliği, trombositopeni ve hipertansiyon bulgularıyla ortaya çıkar (10,11). Hastamızda makroskobik hematüri, batın sağ tarafında palpasyon ile ele gelen kitle, hafif derecede trombositopeni, hipertansiyon ve hafif düzeyde böbrek yetmezliği bulunmaktaydı.

Renal ven trombozu bulunan olgularda trombüs küçük venlerde başlar ve sonrasında ana renal vene ulaşır; % 52-60 oranında IVC'ya uzanabilir. Olguların % 25'i her iki böbreği etkiler ve % 15'inde ek olarak adrenal kanama eşlik edebilir (12). Ultrasonografi incelemesinde erken dönemde böbrekte globüler genişleme, ekojenitede artma, kortiko-meduller sınırın silinmesi ve normal sinus ekojenitesinin kaybı görülebilir. Renal vende ve IVC'da trombüs saptanabilir. Doppler inceleme ile renal vende akımın olmaması RVT tanısının konulması için oldukça değerlidir (12). Hastamızın yatışının 2. gün yapılan ultrasonografi incelemesinde her iki böbrekte ekojenite artışı ve globüler genişleme mevcuttu. Sağ ana renal vende trombüs saptandı, IVC'da trombüs görülmedi, sol böbreğin küçük venlerinde şüpheli trombüs görünümü tespit edildi. Doppler incelemede sağ ana renal vende akım alınmazken sol renal vende akım normaldi.

Yenidoğanların kendilerine özgü fizyolojilerinin bulunması ve uygulanacak trombolitik ve antikoagulan tedavilerin kanama gibi olası yan etkileri nedeniyle RVT bulunan olguların tedavileri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Yenidoğan dönemindeki RVT olgularında mümkünse tedavinin deneyimli pediatrik hematolog, neonatolog ve pediatrik cerrahın bulunduğu bir merkezde yapılması önerilmektedir. Tedavide sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, enfeksiyon tedavisi ve altta yatan tetikleyici etkenlerin ortadan kaldırılması gibi destekleyici

yaklaşımlar oldukça önem taşımaktadır. Temel olarak trombüsün büyümesinin engellenmesi (antitrombotik) ve eritilmesi (trombolitik) amaçlanmaktadır. Bu amaçla streptokinaz, ürokinaz, doku plazminojen aktivatörü gibi sistemik trombolitik tedavilerin yanı sıra standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin gibi antitrombotik tedaviler de uygulanabilmektedir. Trombolitik ajanlar kanama riskini oldukça arttırdığı için sadece yaşamı, organı veya ekstremiteleri tehdit eden seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. Yakın zamanda cerrahi müdahale geçirmiş, intrakraniyel veya başka bir bölgede kanaması bulunan, trombositopenisi olan ve koagülasyon testlerinde kanamaya yatkınlık saptanan yüksek riskli olgularda trombolitik tedavi verilmesi uygun değildir. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi monitorizasyon sıklığının az olması, diğer ilaçlar ve gıdalar ile etkileşiminin bulunmaması, standart heparinin neden olduğu trombositopeni için daha az risk taşıması ve subkutan uygulanabilmesi gibi avantajları nedeniyle yenidoğan RVT olgularında son yıllarda sık olarak tercih edilmeye başlanmıştır.

Böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği bilateral RVT olgularında trombolitik ve antikoagulan tedavinin birlikte, mümkünse ilk 24 saatte verilmesi önerilmektedir. İnferior vena cavaya uzanmayan ve böbrek yetmezliği eşlik etmeyen tek taraflı RVT olguları antikoagulan tedavi verilmeden destekleyici tedavi ile takip edilebilir. İnferior vena cavaya yayılan tek taraflı RVT olgularında ise 3 ay süre ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanabilir (13-14). Kanada'da RVT bulunan 23 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada; uzun dönemde böbrek fonksiyon bozukluğu heparin alan olgularda % 33, almayanlarda ise % 100 olarak saptanmış ve hiçbir hastanın diyaliz ihtiyacı olmadığı bildirilmiştir (11). Yapılan bir çalışmada tek taraflı RVT olgularının antikoagulan tedavi almadan spontan olarak iyileştiği; bu olgulara antikoagulan ve/veya fibrinolitik tedavi verilmesinin renal sonuçları olumsuz etkilediği ve olası intrakraniyel ve adrenal kanama gibi yan etkileri nedeniyle akut dönemde hayatı

tehdit edebilen sonuçlara neden olabildiği bildirilmiştir (15). Tek taraflı RVT olguları sıklıkla intrauterin dönemde ve doğum esnasında oluşur, klinik olarak hemen bulgu vermez ve bu nedenle tedavi uygulanması gecikir. Buna karşın bilateral RVT olgularında ise hemen bulgu verdikleri için fibrinolitik tedavi erken dönemde başlanabilir. Bu nedenle trombolitik tedavi bilateral RVT olgularında tek taraflı RVT olgularına göre daha etkili gibi gözükmektedir (15). Kullanılacak ilaçların seçimi, dozları, kullanım süreleri ve yan etkileri ile bu ilaçların uzun dönem prognoza etkisi konusunda geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bizim olgumuzda hafif düzeyde böbrek yetmezliği mevcuttu, trombüs sağ ana renal vende görülüp IVC'ya uzanmamıştı. Her iki böbrekte ekojenite artışı, globüler genişleme ve sol böbreğin küçük venlerinde şüpheli trombüs izlenmişti, dolayısı ile sol böbrekteki tutulum varlığı ekarte edilemedi. Bu nedenle hastamıza düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Tedavinin 5. günü ultrasonografide trombüs kayboldu ve sağ ana renal vende akımın başladığı görüldü. Olguya 3 ay süresince heparin verildi, tekrar edilen ultrasonografi tetkiklerinde trombüs izlenmedi. Renal ven trombozu bulunan yenidoğanların % 3'ünün akut dönemde kaybedildiği, uzun dönem takiplerde ise % 70 oranında etkilenen böbreğin atrofiye gittiği, % 20 olguda hipertansiyon görüldüğü ve % 3 olguda da kronik böbrek yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir (3,12). Hastamızda akut dönem haricinde (ilk 5 gün) hipertansiyon saptanmadı, kreatin değerleri 1. ayda normale döndü, 3. ay sonunda yapılan tetkiklerde sağ böbreğin fonksiyon görmediği ve boyutlarının küçülerek atrofiye gittiği tespit edildi.

Yenidoğan RVT olgularında hastalığın akut döneminde ölümler görülebilmekte ve kronik dönemde de hipertansiyon, böbrek atrofisi ve kronik böbrek yetmezliği gibi oldukça ciddi sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle genetik predispozisyon çok iyi belirlenmeli; klinik olarak tromboemboliye yatkınlık açısından risk taşıyan yenidoğanlarda

koagulasyon testleri ve genetik çalışmalar hızla yapılmalı ve bir an önce antitrombotik ve/veya trombolitik tedavi başlanmalıdır. Ayrıca hastanın ailesine uygun genetik danışma verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: Two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:163-7.
2. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: Report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):939-43.
3. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al. Canadian Pediatric Thrombosis and Hemostasis Network. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007;120:1278-84.
4. Manco-Johnson M, Nuss R. Neonatal thrombotic disorders. *Neoreviews* 2000;10:201-4.
5. Tanindi S, Kurekci AE, Koseoglu V, Kurt M, Ozcan O. The normalization period of platelet aggregation in newborns. *Thromb Res* 1995;80:57-62.
6. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
7. Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:245-9.
8. Muwakkat SA, Saab R, Sanjad SA, Bhar SI, Ishak RS, Samad ZA, et al. Renal venous thrombosis in a newborn with prothrombotic risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(6):458-60.
9. Wannes S, Soua H, Ghanmi S, Braham H, Hassine M, Hamza RA, et al. Neonatal renal vein thrombosis in a heterozygous carrier of both factor V Leiden and the MTHFR gene mutation. *Arch Pediatr* 2012;19(4):419-21.
10. Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heler C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Renal venous thrombosis in neonates: Prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004;104:1356-60.
11. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35:1540-2.
12. Brandao LR, Simpson AE, Lau KK. Neonatal renal vein thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:323-8.
13. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):737-801.
14. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J, Smith CM, Sinaiko AR. Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *Pediatrics* 2006;118:1478-84.
15. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl): 645-87.