



## Pulmoner Tromboembolide Genetik Risk Faktörleri (Beş Olgu Nedeniyle)

Özkan Kızkın\*, S. Savaş Hacıevliyagil\*, Levent Cem Mutlu\*, Hakan Günen\*, Zeki Yıldırım\*

\*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

Pulmoner tromboemboli mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Hastalık için bilinen ve sık görülen risk faktörlerinin yanı sıra, kongenital predispozisyon yaratan nadir durumlar da vardır. Kliniğimizde 1998-2001 yıllarında takip edilen pulmoner tromboembolili 43 hastanın beşinde (%11.6) venöz tromboemboli için genetik risk faktörü saptadık. Hastaların biri dışında hiçbirisinde daha önceden bilinen bir genetik risk faktörü yoktu. Bu yüzden; bilinen bir risk faktörü olmadığı halde, venöz tromboemboli gelişen hastalarda genetik yatkınlık sebepleri araştırılmalıdır. Biz antifosfolipid sendromlu üç, protein C eksikliği olan bir ve protein S eksikliği- aktive protein C rezistanslı (APC-R) bir olguda gelişen pulmoner tromboembolili toplam beş olguyu, ilgili literatür eşliğinde tartıştık.

**Anahtar Kelimeler:** Antifosfolipid Sendromu, Protein C Eksikliği, Protein S Eksikliği, Aktive Protein C Rezistansı, Pulmoner Tromboemboli.

### Genetic Risk Factors In Pulmonary Thromboemboli (Reports of Five Cases)

Pulmonary thromboembolus is a disease with high mortality and morbidity. In addition to well known and frequent risk factors, there are some rare congenital predisposing factors. In five of 43 patients (11.6%) diagnosed as pulmonary embolus between 1998 and 2001 in our clinic we detected a genetic risk factor for venous thromboemboli. Except one patient, there were no formerly known genetic risk factor. Due to our results, it can be proposed that the genetical predisposition should be searched in patients who developed venous thromboemboli without any known risk factor. We discussed 3 patients with antiphospholipid syndrome, one patient with protein C deficiency and one patient with protein S deficiency and activated protein C resistance (APC-R), in total 5 cases, with regard to current literature.

**Keywords:** Antiphospholipid Syndrome, Protein C Deficiency, Protein S Deficiency, Activated C Resistance, Pulmonary Thromboemboli

Pulmoner tromboemboli gelişiminde, genetik faktörlerin ülkemizdeki gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte; venöz tromboemboliyi (VTE) 40 yaşın altında geçirenlerde, VTE geçirip ailesinde de VTE öyküsü olanlarda, bilinen bir predispozisyonu olmayıp VTE geçiren hastalarda, VTE'si bacak venleri dışındaki yerlerden kaynaklananlarda ve VTE'si tekrarlayanlarda genetik sebepler araştırılmalıdır.<sup>1</sup>

Antitrombin III eksikliği, protein C ve S eksikliği, aktive protein C rezistansı (APC-R), protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosistinemi, faktör VIII düzeyi yüksekliği ve antifosfolipid sendromları(AFS) pulmoner tromboembolizm için en önemli genetik risk faktörleridir.<sup>2,3</sup>

Bu çalışmanın amacı, pulmoner tromboembolili hastalarda, genetik risk faktörlerinin sıklığına dikkati çekmek ve konuyu; ilgili literatür ışığında değerlendirmektir.

### OLGU SUNULARI

#### Olgu I :

Son beş yılda iki kez derin ven trombozu (DVT) ve bir kez pulmoner emboli (PE) geçiren ve başvurduğu üniversite hastanesinde AFS tanısı konmuş olan 31 yaşında kadın hastanın dört gündür plöretik tarzda göğüs ağrısı, nefes darlığı

ve 37.5°C ateşi vardı. Diş çekimi nedeniyle warfarine ara vermiş olan hastanın, fizik muayenesinde sağ akciğer alt zonda yaygın rallerin yanı sıra, sol alt ekstremitede Homans belirtisi pozitif bulundu. PA akciğer grafisinde, sağ kostafrenik sinüsü kapalıydı. Perfüzyon sintigrafisinde, her iki akciğer alanlarında eski ve yeni yaygın hipoperfüze alanlar ve alt ekstremitelerde venöz doppler incelemesinde, sol popliteal vende akut tromboz izlendi. Antikoagülan tedavisi tekrar düzenlenen hasta taburcu edildi.

### Olgu II :

Üç yıl önce, oral kontraseptif kullanımı dışında bilinen risk faktörü olmaksızın DVT ve PE geçiren 26 yaşında kadın hastanın takiplerinde, antikoagülan tedavi altında tekrarlayan VTE atakları olması üzerine, bakılan antikardiyolipin antikoru IgM düzeyi 12 U/ml (normal değeri: <10 U/ml), antikardiyolipin Ig G düzeyi 111 U/ml (normal değeri: <14 U/ml) olarak bulundu. AFS tanılı hasta, gebeliği nedeniyle warfarin tedavisine ara verdikten bir hafta sonra; nefes darlığı, göğüs ve bacak ağrısı nedeniyle tekrar hastaneye yatırıldı. Fizik muayenede her iki akciğer alt zonda ince-orta ralleri mevcuttu. PA akciğer grafisinde kardiyomegali, pulmoner konüsde dolgunluk ve akciğer alt zonlarında parenkimal opasiteler saptandı. Alt ekstremitelerde doppler incelemesinde, sol popliteal ve yüzeysel femoral vende akıma izin veren subakut dönemde trombüs materyali izlendi. Perfüzyon sintigrafisinde, her iki akciğer alt lobların bazal segmentlerinde çok sayıda küçük segmenter hipoperfüze alanlar tespit edildi. Gebeliği küretajla sonlandırılan hastanın, antikoagülan tedavisine devam edildi.

### Olgu III :

Otuzdokuz yaşındaki kadın hasta, iki yıldır süren öksürüğü ve haftada 2-3 kez, 2-3 cc kadar balgamla karışık kan tükürme yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde dokuz habituel abortus vardı. Fizik muayenesi ve radyolojisi normal olan hasta; tekrarlayan abortus anamnezi, anemi, proteinüri ve sedimentasyon yüksekliği nedeniyle sistemik hastalıklar açısından araştırıldı. Yapılan tetkiklerinde antikardiyolipin antikoru IgG düzeyi 100 U/ml (normal değeri:<14 U/ml), lupus antikoagülan ve antinükleer antikoru pozitif gelmesi üzerine hastaya AFS tanısı konuldu. Ekokardiyografisinde pulmoner arter basıncı 55 mmHg olarak ölçüldü, akciğer perfüzyon sintigrafisinde görülen hipoperfüze alanlar pulmoner emboli lehine yorumlanarak antikoagülan tedaviye başlandı.

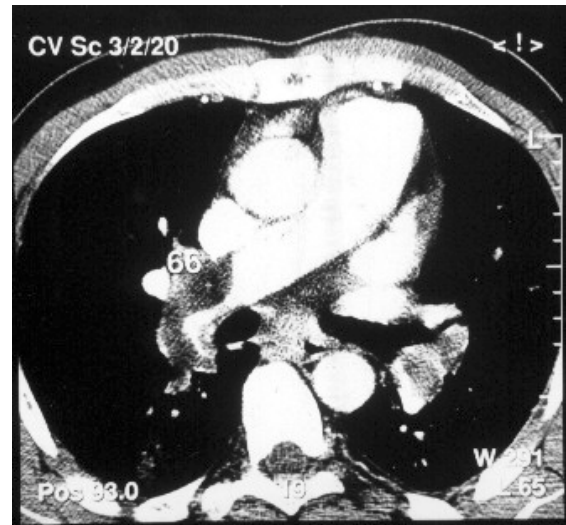
### Olgu IV :

Üç gündür öksürüğü ve plöretik göğüs ağrısı olan 33 yaşında erkek hasta 5-10 cc/gün kan tükürme yakınmasıyla polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sağ akciğer bazalinde solunum sesi azalması olan hastanın hafif lökositoz ( $10.700/mm^3$ ) dışında hemogram ve biyokimyasal testleri normaldi. PA akciğer grafisinde, sağ akciğer alt zonda homojen dansite artışı saptandı. Perfüzyon sintigrafisinde, sağ akciğer alt lob lateral segmentte, segmenter perfüzyon defekti tespit edilen hasta pulmoner emboli tanısıyla heparinize edildi. Bilinen bir risk faktörü olmayan hasta, genetik predispozisyon açısından araştırıldı. Protein C düzeyi düşük olarak geldi ve oral antikoagülan tedavi ile takibe alındı.

### Olgu V :

İki aydır göğüs ağrısı ve nefes darlığı olan 44 yaşında erkek hastanın bir ay önce 8-10 cc kadar kan tükürmesi olmuştu. Solunum sistemi muayenesi normal olan hastanın, PA akciğer grafisinde sağ hiler dolgunluğu vardı. Spiral toraks tomografisinde, sağ pulmoner arter distalinde lümenin büyük kısmını kapsayan hipodens alan tespit edildi (Resim 1). Perfüzyon sintigrafisinde, sağ akciğer alt lob superior ile sol akciğer alt lob anterior ve bazal segmentler ile lingulada geniş segmenter perfüzyon defektleri vardı. Ekokardiyografisinde pulmoner arter basıncı 52 mmHg olarak ölçüldü. Alt ekstremitelerde doppler incelemesinde, sağ bacak venöz sisteminde kronik dönem trombüs tespit edildi. Hastanın Protein S düzeyi %18.10 (normal değeri:%70-123) eksikliği yanı sıra APC-R tespit edildi ve hastaya antikoagülan tedavi başlandı.

**Resim 1.** Spiral toraks tomografisinde, sağ pulmoner arter distalinde trombüsle uyumlu lümenin büyük kısmını kapsayan hipodens alan.



## TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboliye konjenital predispozisyon yaratan durumların gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, genel olarak VTE gelişenlerin üçte birinde, ailesel trombozların yarısından fazlasında görülmektedir.<sup>2</sup> Ülkemizde de prevalansla ilgili bir veri bulunmamakla birlikte, olgu sunuları şeklinde yayınlar bildirilmiştir.<sup>4-6</sup> Kliniğimizde 1998-2001 yıllarında 43 PE hastası takip edilmiş olup, bunların beşinde (%11.6) genetik predispozisyon bulunmuştur. Antitrombin III eksikliği, protein C, S eksikliği, APC-R, protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosistinemia, faktör VIII düzeyi yüksekliği ve AFS pulmoner tromboembolizm için ilave risk taşınan ve VTE'ye bilinen bir predispozisyonu olmayan genç hastalarda araştırılmalıdır.<sup>3,7</sup>

Bu çalışmada sunulan beş olgunun yaş ortalaması 34.6±7.0 yıl (26-44 yıl) olup, AFS'li bir hastanın adet düzensizliği nedeniyle kullandığı oral kontraseptif ve daha sonraki yıl da gebe kalması dışında bilinen bir risk faktörü hiç birinde yoktu.

AFS; klinik olarak DVT, PE, tekrarlayan abortus, livedo retikularis, böbrek yetmezliği, hemolitik anemi veya trombositopeni ile birlikte; antikardiolipin antikor, lupus antikoagülan antikor ve anti-β<sub>2</sub>-glikoprotein I antikor pozitifliği de bulunan hiperkoagulabilite sendromudur.<sup>8</sup> Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) gibi otoimmün hastalıklarla beraber görülebildiği gibi (sekonder AFS), tek başına da (primer AFS) görülebilir.<sup>9</sup> Genel popülasyonda sıklığı %1-5 iken, SLE'de bu oran, antikardiolipin antikor için %12-30, lupus antikoagülan antikor için %15-44'lere ulaşmaktadır.<sup>10</sup> Aung ve ark. 44'ü kadın, 26'sı erkek olan 70 primer AFS'li hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların, beş yıllık takiplerinde hiçbirinde SLE gelişimi izlenmemiştir.<sup>11</sup> Bizim üç olgumuzda kadını ve şu ana kadar takiplerinde SLE ve diğer otoimmün hastalıklar lehine bulgu saptanmadığından ve primer AFS olarak kabul edildiler. AFS ve SLE'nin birlikte görüldüğü hastalarda pulmoner tromboembolizm riskinin yalnız SLE veya primer AFS'e göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, SLE'li AFS olgularında tromboz sıklığı %42 iken, primer AFS olgularında ise %13 olarak bulunmuştur.<sup>12</sup> Bununla birlikte Weber ve ark. takip ettikleri 108 AFS'li hastada (39 primer ve 69 sekonder AFS) pulmoner tromboemboli sıklığının primer AFS'lilerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Antikardiolipin antikor seviyesi 40 U/ml'nin üzerinde ise VTE gelişme risk artmaktadır.<sup>14</sup> Bizim olgularımızda antikardiolipin

antikor seviyeleri 105.5 U/ml (100-111 U/ml) olarak bulundu. Bir olgumuz (olgu 2) son bir yıl içinde oral antikoagülan tedaviye rağmen iki kez akut PE tanısıyla hospitalize edildi. Bir olgumuzda da (olgu 3) iki yıldır aralıklar ile devam eden solunumsal semptomlar vardı. AFS saptanan hastanın aile taraması önemlidir, ancak biz üç hastamızda ailelerin sağlık güvencesi olmadığından bu taramayı gerçekleştiremedik. VTE gelişme riskini azalttığı için AFS'de uzun süreli oral antikoagülan tedavi önerilmektedir.<sup>15</sup>

Gebelerde ve oral kontraseptif kullanan hastalarda VTE riski artmış olmakla birlikte, tekrarlayan VTE'si olan genç hastalarda genetik risk faktörleri araştırılmalıdır.<sup>16</sup> Nitekim bizim ikinci olgumuzda ilk VTE atağı oral kontraseptif kullanırken, son VTE atağı ise gebe iken gelişmiştir. 38 VTE'li gebe hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada, heparin profilaksisine rağmen gebelik sürecinde tekrarlayan VTE gelişen 3 hastada protein C, S eksikliği, lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor tespit edilmiştir.<sup>17</sup>

Protein C karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Eksikliği, otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterir. Genetik bozukluk nedeniyle yalnızca protein C seviyesi düşüklüğünün görüldüğü Tip I ve anormal protein C yapısının görüldüğü Tip II olmak üzere iki tipi vardır.<sup>18</sup> Bizim olgumuzda sadece serum seviyesine bakılmış olup, protein C düzeyi normalden düşük bulunmuştur. Genel popülasyonda, protein C eksikliğinin görülme oranı 1/16000-36000 arasındadır. Protein C eksikliğinin 40 yaşın altında VTE geçiren hastalarda %10 olması ve VTE riskini altı kat artırması nedeniyle VTE geçiren her genç hastada, protein C düzeyine bakılmalıdır.<sup>1</sup>

Protein S, aktive protein C'nin kofaktörü olup, karaciğerin yanı sıra endotel hücreler, megakaryosit ve testiküler Leydig hücrelerinden sentezlenir ve K vitaminiyle bağlı bir proteindir. Protein S eksikliğinin, Tip I (düzeyinde azalma), Tip II (anormal fonksiyonel yapı), Tip III (serbest antijen ve aktivitesinde azalma) olmak üzere üç tipi vardır.<sup>19</sup> Bizim olgumuzda protein S düzeyi düşük (%18.10) bulunması yanısıra APC-R tespit edilmiştir. Bu hastanın da sosyal güvencesi olmadığından protein S'nin yapısal bozukluğunu araştırmaya yönelik ileri çalışmalar ve aile taraması yapılamadı. Engesser ve ark., 12 ailenin 136 bireyini ele aldıkları çalışmalarında DVT oranını %74, PE sıklığı ise %38 bulmuşlardır.<sup>20</sup> Aktive protein C rezistansı (APC-R) olgularının %90'ından fazlasında faktör V geninde faktör V Leiden olarak isimlendirilen tek bir mutasyon olduğunu

görülmektedir. Otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir, görülme sıklığı %3-10 oranında değişmektedir.<sup>21</sup>

Sonuç olarak; AFS, protein C, protein S eksikliği ve aktive protein C rezistansı, VTE gelişen tüm hastalarda araştırılması gereken rutin testler olmamakla beraber, özellikle başka risk faktörü olmayan, ailesel özellik gösteren, genç hastaların tekrarlayan VTE'lerinde mutlaka araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. Comprehensive respiratory medicine. Philadelphia: Mosby, 1999: 1-12.
2. Murin S, Marelich GP, Arrola AC, et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1369-73.
3. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia Part I. Thromb Haemost 1996; 76: 651-2.
4. Korkmaz C, Harmanci E, Metintas I, Gulbas Z. Antiphospholipid syndrome associated with intestinal amoebiasis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 938-40.
5. Gülhan M, Özyılmaz A, Ertürk A, ve ark. Protein S eksikliğine bağlı tekrarlayan tromboemboli ve pulmoner hipertansiyon (Olgu Sunumu).Toraks Dergisi 2002; 3: 53 (PS-202).
6. Yıldırım M, Ardiç S, Taştan Dursun Ç, ve ark. Protein C ve S eksikliğinin birlikte olduğu bir pulmoner tromboemboli olgusu. Toraks Dergisi 2002; 3: 64 (PS-248).
7. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia Part II. Thromb Haemost 1996; 76: 824-34.
8. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost 1995; 74: 1185-90.
9. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346: 752-63.
10. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun 2000; 15:145-51.
11. Aung W, Murata Y, Ishida R, Shibuya H. Comparison of lung perfusion scintigraphic findings in pulmonary thromboembolism in systemic lupus erythematosus, SLE plus antiphospholipid syndrome, and primary antiphospholipid syndrome. Nucl Med Commun 2000; 21: 299-304.
12. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies, anticardiolipin and the lupus anticoagulant in the systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders. Ann Intern Med 1990; 112: 682-98.
13. Weber M, Hayem G, De Bandt M, et al. The family history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome (APS). Lupus 2000;9:258-63.
14. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry. Am J Med 1996; 100: 530-6.
15. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 993-7.
16. Kolsuz M. Venöz trombüs ve tromboemboli risk faktörleri. In: Metintas M. Pulmoner tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları; 2001; 21-41.
17. Witlin AG, Mattar FM, Saade GR, et al. Presentation of venous thromboembolism during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1118-21.
18. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. Thromb Res 1995; 77: 1-43.
19. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci G. Inherited Thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood 1996; 87: 3531-44.
20. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, et al. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. Ann Intern Med 1987; 106: 677-82.
21. Dahlback B. Inherited Thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. Blood 1995; 85: 607-14.

### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Özkan KIZKIN  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD, 44069 Malatya  
Tlf: 0 422 341 06 60- 3806  
Fax: 0 (422) 341 07 28  
e-mail: okizkin@inonu.edu.tr