

Çocuklarda inme etiolojisinde doğal inhibitör eksikliği: üç olgu sunumu

Hereditary thrombophilia as stroke aetiology in children: three case report

Canan Kocaman, Yüksel Yılmaz, Cengiz Canpolat*, İpek Akman**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi,

*Çocuk Hematoloji ve **Çocuk Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Çocukluk çağında inme ender görülmekle birlikte önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Etiolojik nedenler erişkinlerden oldukça farklıdır. Geçmiş yıllarda çocuklarda inmelerin yaklaşık yarısında etioloji saptanırken, son yıllarda doğal inhibitör eksikliklerinin tanınmasıyla, kalıtsal trombofillerin inme etiolojisindeki yeri ve önemi daha iyi anlaşılmıştır. Etiolojisi bilmek, seyir ve alevlenmeyi öngörmek açısından önem kazanmaktadır. Bu yazıda doğal inhibitör eksikliği saptanan üç olgu sunularak çocuklarda serebrovasküler hastalık etiolojisinde kalıtsal trombofillerin önemi, tedavisi ve profilaksisi tartışıldı. (*Türk Ped Arş 2007; 42: 165-9*)

Anahtar kelimeler: Faktör V leiden, heparin, inme, kalıtsal trombofili, protein C, protein S

Summary

Stroke, a rare condition during childhood, remains to be an important cause of mortality and morbidity. The etiology of stroke in children is different from adults and could be determined only in the half of the cases previously. However, hereditary thrombophilias and coagulation defects have been more commonly identified during last two decades and the importance of the hereditary thrombophilias in the etiology of stroke is better understood. Clarifying the etiology is important to predict the prognosis and prevent recurrences. We report here three patients with hereditary thrombophilias leading stroke and discuss the importance as well as the treatment and prophylaxis of hereditary thrombophilias. (*Turk Arch Ped 2007; 42: 165-9*)

Key words: Factor V leiden, heparin, hereditary thrombophilia, protein C, protein S, stroke

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme '24 saat-ten uzun süren, ölüme neden olabilen, ani gelişen fokal (ya da yaygın) klinik bulguların eşlik ettiği, damarsal nedenlerden başka bir nedene bağlı olmayan beyin işlev bozukluğu sonucu gelişen klinik bir durumdur'. Çocukluk çağında inme sıklığı 2,5/100 000/yıl olarak bildirilmekte olup, %44-61'i iskemik kaynaklıdır (1). Çocuklarda sinovenöz tromboz sıklığı ise 0,67/100 000/yıl olarak bildirilmektedir (2). Fokal nörolojik bozukluk, özellikle hemiparezi inmelerde en sık rastlanan klinik bulgudur. Ancak akut ensefalopati, konvülsiyon, afazi gibi motor alan tutulumunun dışındaki alanların da etkilendiğini gösteren bulgular hemipareziye eşlik edebilir. Küçük çocuklarda ise nöbet ve bilinç değişikliği ilk başvuruda sık görülen bulgulardır (3). Çocuklarda inme etiolojisi erişkinlerden farklılık göstermekte olup kalp ile ilgili, damara ait ve damar içi nedenler sonucu inme gelişir (4). Damar içi neden-

ler arasında doğal inhibitör eksikliği inme etiolojisinde giderek artan sıklıkta bildirilmektedir (4-11). Beynin venöz sinüs trombozu ve arteriyel iskemik inme ile ilişkili doğal inhibitör eksikliği saptandığında tedavi yaklaşımı ve uzun süreli izlem protokolü halen tartışmalıdır. İnme etiolojisinde herediter trombofili saptanan üç olgunun özellikleri sunularak bu hastalarda kısa ve uzun süreli yaklaşım tartışıldı.

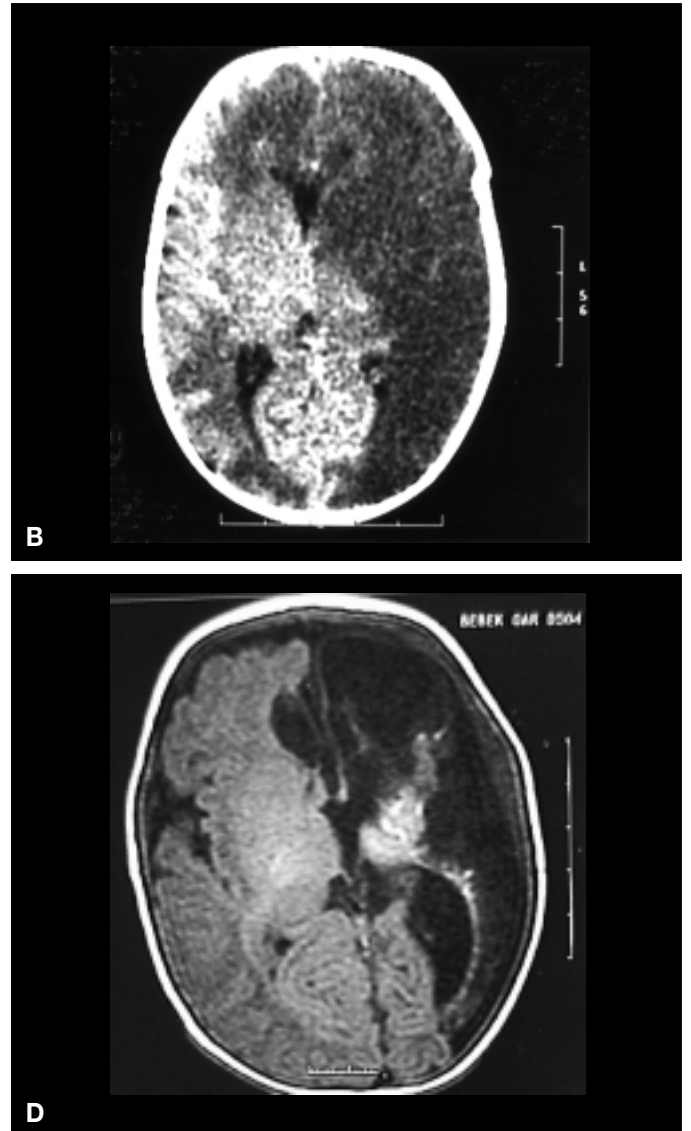
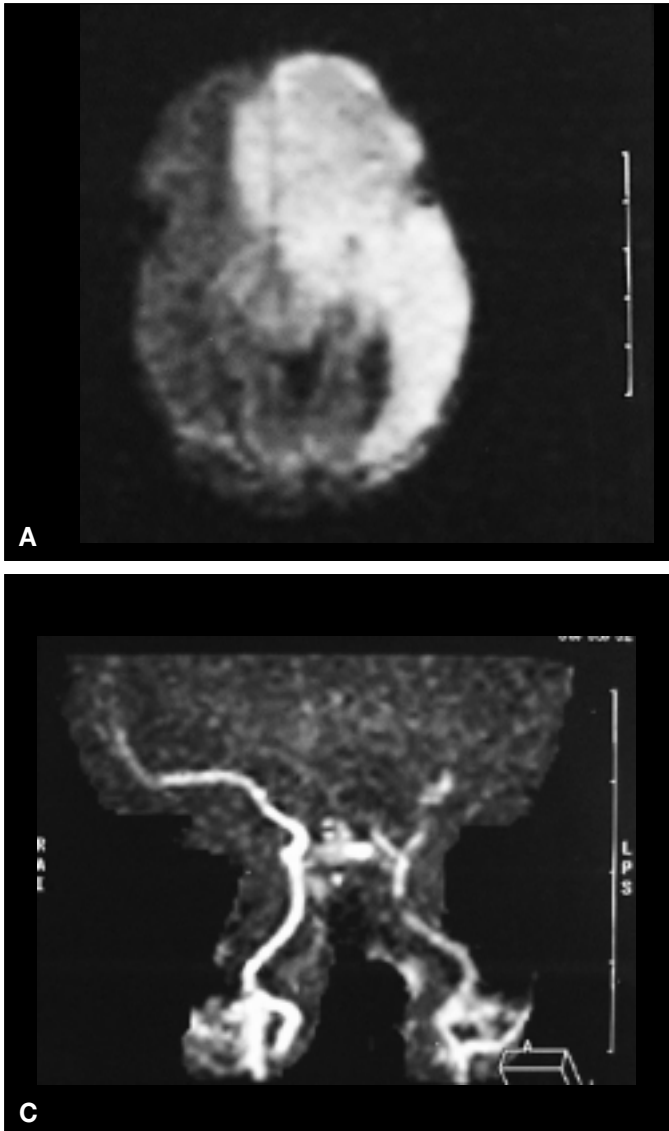
Olgular

Hasta 1: Beş saatlikken sağ fokal klonik nöbet geçirme öyküsü olan hasta üç günlükken kliniğimize yatırıldı. Akrabalığı olmayan ailenin invitro fertilizasyonla gerçekleşen ikinci gebeliğinden üçüz eşi olan bebekte doğum öncesi döneme ait özellik belirtilmedi. Otuzdört haftalık olarak sezeryanla 1940 gram ağırlığında doğduğu öğrenilen hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, taşipneik ve taşikardikti; nörolojik

muayenede ise bilinç kapalı, ağırlı uyararı belirleyebiliyor ve motor yanıtı mevcut, pupillalar miyotik, ışık ve kornea refleksi iki taraflı pozitif, kranyal sinirler normaldi. Taraf farkı saptanmayan hastada aksiyel hipotoni mevcuttu, derin tendon refleksi normoaktif, taban deri refleksi iki tarafta da ekstan-sör yanıtıydı. Difüzyon ve konvansiyonel kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sol beyin yarım küresi ön serebral arter sulama alanlarında yaygın iskemik değişiklikler ve ödem görüldü. Kranyal tomografide aynı bölgede "hipodens" alanlar izlendi. Manyetik rezonans anjiyografi incelemesinde sol karotis interna tıkanıklığı saptandı, sol ön ve orta serebral arterle sağ ön serebral arter izlenemedi (Resim 1a,1b,1c). İzlemede bir gün sonra bilinci açılan hastada sağ tarafta derin tendon refleksleri hiperaktif, aynı tarafta tonus artmıştı. Böbrek yetersizliği ve hematüri gelişen hastanın böbrek Doppler incelemesiyle sağ böbrek ar-

terinde de tıkanıklık saptandı. Etiolojiye yönelik olarak he-mogram, rutin biyokimya protein C, protein S, antitrombin III düzeyi, antifosfolipit antikorları, idrar-kan aminoasitleri, idrar organik asit, kan amonyak ve laktat düzeyleri araştırıldı ve normal bulundu. Kalbe ait bir patoloji saptanmadı. DNA analizi sonucunda Faktör V Leiden mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi.

Elektroensefalografisinde (EEG) ağır zemin aktivitesi yavaşlaması ve amplitüd depresyonu ile sağ frontotemporal keskin dalgalar izlendi. Fenobarbital tedavisiyle nöbetleri kontrol altına alındı. Üç ay süreyle deri altından düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksiparin) 2 x 0,75 mg/kg dozunda uygulandı ve dozu azaltılarak kesildi. Hastanın üç ay sonraki kontrol MR anjiyografisinde sağ ön serebral arter A1 segmenti hipoplazik, sol karotis interna boyun bölümünün son kısmının çapı normalden ince, sol orta serebral arterin M1 segmenti son kısmı tamamen tıkalı, sol pos-



Resim 1. a) Hasta 1'e ait difüzyon MRG'de akut dönemde sağ ön ve sol ön ve orta serebral arter sulama bölgesine uyan hiperintens iskemik alanlar, b) Aksiyel kontrastsız kranyal tomografide sol beyin yarım küresinde yaygın hipodens alan ve ödem, c) MR anjiyografide sol karotis interna tıkanıklığı, d) Aksiyel T1 ağırlıklı kontrastsız kesitte kronik dönem enfarkt bulguları

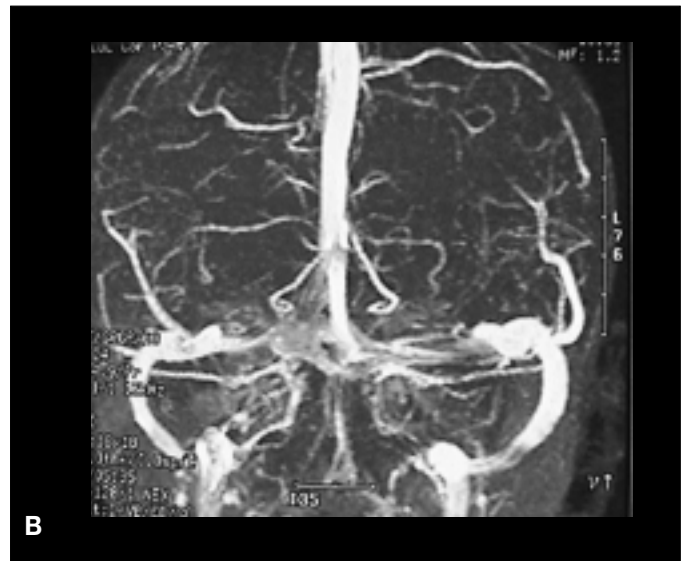
terior kominikan arter de tıkalı olarak izlendi. Kraniyal MRG'de ise sol beyin yarım küresinde ön ve orta serebral arter, sağ beyin yarım küresinde ön serebral arter sulama alanına uyan bölgelerde kronik dönem enfarkt alanları mevcuttu (Resim 1d). Faktör V Leiden mutasyonuna yönelik yapılan aile taramasında anne ve aynı gebelikten olan diğer iki kardeşte heterozigot mutasyon saptandı, ancak klinik yakınmaları yoktu. Üç yıldır izlemde olan hasta yenidoğan döneminden itibaren fizyoterapi görmektedir. Sağ hemiparezi ve psikososyal motor gerilik gösteren hasta 27 aylıkken desteksiz yürümeye başlamış olup ve iki yıldır anti-epileptik tedavi altında nöbetsiz izlenmektedir. Damariçi tromboz için risk etkeni olan ateş, dehidratasyon, enfeksiyon gibi durumlarda hastanın hastanemize başvurarak olası tromboz açısından incelenmesi ve gerekirse antikoagülan kullanımı önerildi. Üç yıllık izlemde yenileme görülmedi ve antikoagülan kullanılması gerekmedi.

Hasta 2: Sekiz yaşında erkek hastanın, bir haftadır devam eden 38-39°C arasında ateş yüksekliği öyküsü mevcuttu. Kusma ve baş ağrısı eklenince gittiği sağlık merkezinde akut otitis medya tanısı almış ve oral sefaleksim başlanmıştı. Hasta antibiyotik tedavisinin yedinci gününde ateş yüksekliğinin, baş ağrısı ve kusmanın devam etmesi, bir gün önce çift görme ile beraber sağ gözde içe kayma fark edilmesi üzerine kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik saptanmayan hastanın anne babası birinci derece akraba idi. Fizik muayenesinde özellik yoktu, sinir sistemi muayenesinde bilinç açık, "koopere" ve "oryante" olan hastada diplopi, sağ abduzens paralizisi ve fundus incelemesinde iki taraflı papil ödem saptandı. Tüm alanlarda görme tam idi. Kraniyal MRG ve MR venografide sağ transvers sinüste tromboz saptandı (Resim 2). Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde açılış basıncı 37 cmH₂O idi, pleositoz görülmedi, BOS biyokimyası normal, BOS kültürü steril idi. Serebral venöz tromboza ikincil kafa içi basınç artışı nedeniyle hastaya oral asetazolamid tedavisi (20 mg/kg/gün) başlandı

ve günlük boşaltıcı amaçlı belyu alındı. Tromboz nedeni olarak akut otitis medyaya ikincil mastoidit açısından bakılan temporal kemik tomografisi normal bulundu. Serebral venöz tromboz etiolojisine yönelik hemogram, tam biyokimya, C-reaktif protein ve eritrosit çökme hızı, PT, aPTT, kan lipitleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi incelemeleri yapıldı ve protein-C, protein-S, antitrombin III düzeyleri, FV Leiden mutasyonu, antikardiyolipin ve antifosfolipit antikolları araştırıldı. Hastada protein-S'in %26,2 (normali %60-125) düzeyinde olduğu saptandı.

Asetazolamid tedavisine ve boşaltıcı ponksiyonlara rağmen BOS basıncının yüksek seyretmesi, sağ abduzens paralizisi ve iki taraflı papil ödeminin devam etmesi nedeniyle birinci ayın sonunda hastaya lumboperitoneal şant uygulandı ve MR venografide sağ transvers sinüste açılma olmadığı görülerek düşük moleküler ağırlıklı heparin (enoksiparin) 1mg/kg dozunda deri altı olarak başlandı. Tedavinin 60. gününde göz dibi muayenesinde papil ödemin kaybolması ve optik diskin normal olması ayrıca MRG'de trombüste rekanalizasyon görülmesiyle enoksiparin tedavisi 70. günde kesilerek ağızdan antikoagülan (kumadin 2,5 mg/gün) ile devam edildi. Kumadin dozu 3,75 mg/gün kadar artırılarak INR değeri 2-2,5 arasında tutuldu. Başvurudan üç ay sonra tekrar ölçülen protein S aktivitesinin düşük olması üzerine, aile bireyleri arasında yapılan taramada annede protein S değeri düşük (%35.2) saptandı. Oral antikoagülan tedavisi dört ay kullandıktan sonra kesildi. Strabismus nedeniyle ameliyat olacağı dönemde koruyucu olarak enoksiparin verilmesi planlandı. Hasta 18 aydır yakınmasız izlenmektedir.

Hasta 3: Altı yaşında kız hasta, iki kez ateşsiz jeneralize tonik nöbet geçirme nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Sağ hemiparezisi olan hastanın özgeçmişinde takipsiz gebelik sonrası evde doğduğu, doğar doğmaz ağıladığı öğrenildi. Soygeçmişinde bir özellik olmayan hastanın ailesi onsekiz aylıkken sağ elini iyi kullanamadığını farketmiş, ancak bu nedenle bir sağlık kuruluşuna başvurmamışlardı. Fizik bakıda

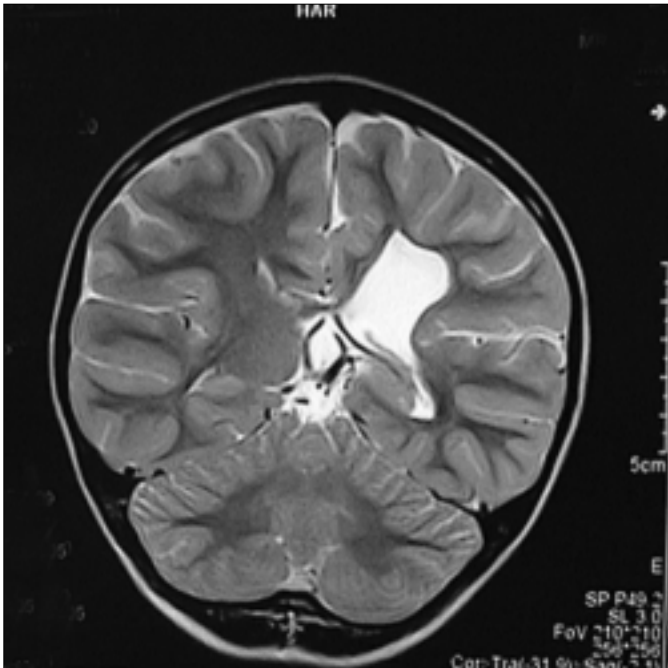


Resim 2. a) Hasta 2'ye ait MR venografide sağ transvers sinus trombozu, b) Tedaviden iki ay sonra sağ transvers sinüste "rekanalizasyon"

özellik saptanmadı, sinir sistemi muayenede sağ kol ve bacakta spastisite, hiperaktif derin tendon refleksleri, sağda ekstansör babinski yanıtı ve serebellar muayenesinde aynı tarafta disdiadokokinezi saptandı. Kranyal MRG'de sol yan ventrikül komşuluğunda porenselal kist, mezensefalonda ve sol kapsüla internada, korpus kallozum korpusunda, hipokampal bölgede atrofi ve sekel değişiklikler saptanan hasta, sağ spastik hemiparezi ve sekonder jeneralize epilepsi tanısıyla tetkik edildi. Geçirilmiş inme etiyojisine yönelik olarak yapılan incelemelerde hemogram, elektrolitler, karaciğer ve böbrek işlev testleri, C-reaktif protein, eritrosit çökme hızı, pıhtılaşma testleri (PT, PTT), kan lipitleri, protein C, antitrombin III, antifosfolipit ve antikardiyolipin düzeyleri normal iken protein S düzeyi %25,2 (normali: %60-123) saptandı (Resim 3). Üç ay sonra tekrarlanan protein S düzeyi %44,11 bulundu. Aile taramasında annede de protein S aktivitesinin düşük olduğu (%49,21) gözlemlendi. Aynı zamanda heterozigot faktör V Leiden mutasyonu da saptanan hastanın EEG incelemesi normal bulundu. Hastaya antiepileptik olarak karbamezepin başlandı ve hemipareziye yönelik fizyoterapi programına alındı. Uygulanan WISC-R testinde ortalama zekâ puanı normal saptanmakla birlikte performans ve sözel bölüm alt değişkenlerindeki düşük puanlar özel öğrenme güçlüğü olarak değerlendirildi. Hastanın tromboza eğiliminin artabileceği durumlarda gerekirse tromboprofilaksi (antikoagülasyon) verilmesi planlandı. Hasta nöbetsiz olarak bir yıldır izlenmektedir.

Tartışma

Çocukluk çağında inme nadir rastlanan bir durum olmakla beraber ciddi bir hastalık ve ölüm nedenidir ve bazı çalışmalarda 13/100 000 /yıl kadar yüksek oranda bildiril-



Resim 3. Hasta 3'e ait T2 ağırlıklı koronal kesitte sol yan ventrikül komşuluğunda porenselal kistik genişleme

mektedir (5). Ülkemizde çocukluk çağında inme sıklığı bilinmemektedir.

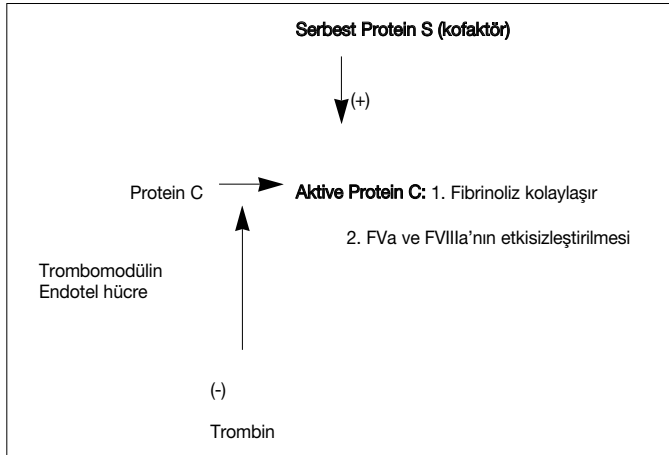
İnme etiyojisinde kalbe ait nedenler, vasküler, enfeksiyöz ve metabolik nedenler, nörokütanöz sendromlar ve ilaçlar rol oynamaktadır (6). Doğal inhibitör eksikliklerini de içeren pıhtılaşma sisteminin bozuklukları inmede giderek daha sık tanımlanmaktadır. Pıhtılaşmaya eğilim yaratarak inmeye neden olan kalıtsal risk faktörleri protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, Faktör V G1691A, Faktör II G20210A ve MTHFR TT677 mutasyonları, antifosfolipit antikoları, plazma homosistein ve lipoprotein(a) düzeyleri olup, inme ile başvuran olgularda araştırılmaları gerekmektedir (7).

Faktör V Leiden mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofilik nedeni olarak sıklığı toplumdan topluma değişmektedir. Toplumumuzdaki sıklığı %8,5 olarak bilinmektedir (8). İskandinav toplumunda ise yaygınlığı %15'e kadar çıkmaktadır. Heterozigot protein S eksikliğinin ise genel toplumdaki yaygınlığı bilinmemekle birlikte trombozlu hastalarda %2-5 oranında görüldüğü bildirilmektedir (9). Sinovenöz trombozlu çocuklarda kalıtsal veya edinsel trombofilik %39 oranındadır (4). Kurnik ve ark.'ları (10) arteriyel iskemik inmeli yenidoğan hastalarda %59 oranında protrombotik risk etkeni varlığı saptamıştır. Yenidoğan döneminde inme geçirmiş süt çocuğu ve çocuklarda, tromboza eğilimin arttığı ishal, enfeksiyon, kalp cerrahisi, santral ven kateteri takılması gibi durumlarda ikincil koruyucu antikoagülan tedavinin verilmesi tartışmalıdır. Göttl ve ark.'ları (11) ise yineleyen venöz trombozlu hastalarda %20 oranında birden fazla protrombotik risk etkeni varlığını göstermiştir.

Faktör V geninde tek nokta mutasyonu sonucu oluşan F V 1691 A (Faktör V Leiden) aktive protein-C direncinin en sık karşılaşılan nedenidir (12). Yenidoğan dönemindeki arteriyel tromboz ile ilişkili bulunmuştur (13). Yenidoğan döneminde beyin arteriyel ve böbrekte tromboz bulguları ile başvuran ilk hastada, faktör V Leiden heterozigot mutasyonu saptandı. Bulgusu olmayan diğer iki kardeş ve anne de aynı mutasyonu taşımakta idi. Üç yıllık izlemi süresince rekürrens görülmedi.

Protein C ve protein S vitamin K'ya bağımlı doğal antikoagülan proteinlerdir. Protein C, trombin ve faktör Xa'nın oluşumunu azaltarak etki göstermektedir. Total protein S'in serbest parçası aktif protein C'nin kofaktörüdür; faktör Va ve faktör VIIIa'nın protein C bağımlı proteolitik etkisizleştirilmesine yardımcı olmaktadır (Şekil 1) (14). Sepsis ve sistemik enflamasyon durumlarında tüketim koagülopatisi nedeniyle protein C ve protein S düzeylerinin düştüğü bilinmektedir. Bu nedenle kalıtsal bir eksikliğin kanıtlanabilmesi için 3-6 ay sonra ölçüm tekrarlanmalı ve/veya birinci derece akrabalar da eksikliğin gösterilmesi gerekmektedir (15). Tüm hastalarda üç ay sonra tekrarlanan ölçümler yanında aile taraması da yapılarak tanı kesinleştirilmiştir.

İnme tanısı alan hastalarda hemodinamik dengeyi korumayı sağlayacak destek tedavinin önemi büyüktür. Çocukluk çağı inme tedavisinde rastgele ve kontrollü çalışma bulunmadığından erişkin çalışmalarından uyarlanan yaklaşımlar uygulanmaktadır (16). Belli bir tedavi yöntemi bulunmakla birlikte, akut iskemik kanama olmayan inmelerde dü-



Şekil 1. Protein C ve Protein S'nin etkileşimleri ve koagülasyon sistemindeki inhibitör rolleri

şük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH, enoksiparin) 1 mg/kg/12 saatte bir dozunda kısa süreli kullanımının (ortalama 4 gün) klasik heparine ve diğer oral antikoagülanlara göre daha güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (17). Düşük molekül ağırlıklı heparin asıl etkisini faktör Xa'yı inhibe ederek gösterir, antitrombin III'ü inhibe edip trombin oluşumunu engelleyici özelliği de vardır. Deri altından uygulama kolaylığı, kemik üzerindeki yan etkilerinin, diğer ilaçlarla etkileşiminin daha az olması ve heparine özgü trombositopeni gibi yan etkilerinin görülmemesi, ayrıca sadece klinik kanama gözlemi ile kolayca takip edilebilmesi gibi avantajları vardır. Hasta 1 ve 2'de enoksiparin tedavisi uygulanımında klinik olarak yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak, inme ile başvuran hastalarda kalıtsal trombofilili araştırılması gereklidir, özellikle birden fazla bölgede vasküler tromboz saptanan yenidoğanlarda FV Leiden mutasyonu akla gelmelidir. Beyinde venöz trombozu olan hastalarda altta yatan bir enfeksiyon saptandığında bile protrombotik risk etmenlerinin aranması uygundur. İnme sekeli olan olgularda da kalıtsal trombofililer saptanabilir. Tedavide akut trombotik dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir. Hastalar travma, ateş, enfeksiyon, dehidratasyon, uzamış hareketsizlik ve cerrahi işlem gibi tromboza eğilimin arttığı durumlarda yinleme açısından yakın izleme alınmalıdır ve gerektiğinde koruyucu tedavi verilebilir.

Kaynaklar

1. Kirkham FJ. Stroke and cerebrovascular disease in childhood. *Current Paediatrics* 2003;13: 350-9.
2. Schoenberg BS, Mellinger MD, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: A study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978; 28: 763-8.
3. Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2000: 893-5.
4. De Veber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23.
5. De Veber G. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 224.
6. Strater R, Becker S, Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 1540-5.
7. Baumer JH. Childhood arterial stroke. Guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2004; 89: 50-3.
8. Akar N, Akar E, Yılmaz E, Factor V (his 1299 arg) in Turkish patients with venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2000; 63: 102-3.
9. Zoller B, Frutos PG, Hillarp A, Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84: 59-70.
10. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke. A prospective follow up study. *Stroke* 2003; 34: 2887-93.
11. Göttl NU, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858-62.
12. Rosing J, Tans G. Factor V. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:1123-6.
13. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307.
14. Rigby AC, Grant MA. Protein S: A conduit between anticoagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2004; 32: 336-41.
15. Journeycake JM, Manco-Johnson MJ. Thrombosis during infancy and childhood. *Haematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 1315-38.
16. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 134-8.
17. Burak CR, Bowen MD, Baron TF. The use of enoxiparin in children with acute, nonhemorrhagic ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 295-8.