

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(3):557-560

doi:10.26559/mersinsbd.566658

Turner Sendromlu hastada serebral venöz tromboz

Sadık Kaya¹, Mehmet Alakaya¹, Ali Korulmaz¹, Ali Ertuğ Arslanköylü¹, Kaan Esin², Selma Ünal³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD, Mersin

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin

Öz

Turner sendromu X kromozomunun kısmi veya tam yokluğu ile karakterize bir anoploidi tipidir. Hastalık kısa ve yele boyun, düşük saç çizgisi, kubitus valgus, mikrognati, yüksek arklı damak, boy kısalığı, kardiyak anomaliler (aort koarktasyonu, ventriküler septal defekt), böbrek anomalileri (at nalı böbrek, üretral duplikasyon, agenezi), multipl pigmental nevüs ile karakterizedir. Serebral venöz tromboz çocuklarda inmenin önemli bir nedenidir. En sık görülen semptomlar baş ağrısı, nöbetler ve fokal nörolojik bozukluklardır. Hastalığın belirtileri arasında olmamasına karşın literatürde tromboz saptanan Turner sendromu olguları vardır. Bu yazıda sagittal sinüs ven trombozu nedeniyle yoğun bakım ünitemizde takip ettiğimiz ve etyolojisinde PAI 4G/5G 4G/4G homozigot ve GPIIIaL33P heterozigot mutasyonları saptadığımız Turner sendromlu bir olgu sunduk. Trombozu olan Turner sendromlu hastalarda trombotik faktörlerden PAI ve GPIIIaL33P gen polimorfizminin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Turner sendromu, serebral venöz tromboz, glikoproteinIIIa

Cerebral venous thrombosis in a patient with Turner Syndrome

Abstract

Turner syndrome is an anoploidy type that is characterized with the partial or complete absence of X chromosome. The disease is characterized by short and mane neck, low hairline, cubitus valgus, micrognathia, high arched palate, short stature, cardiac anomalies (aortic coarctation, ventricular septal defect), kidney anomalies (horseshoe kidney, urethral duplication, agenesis), multiple pigmental nevus. Cerebral venous thrombosis is an important cause of stroke in children. Here we report a 4.5 months old girl with Turner syndrome who was admitted to our intensive care unit because of sagittal sinus thrombosis. PAI 4G/5G 4G/4G homozygote and GPIIIaL33P heterozygote mutations were detected in the etiology. We suggest that PAI and GPIIIaL33P gene polymorphisms should be investigated in Turner syndrome patients with thrombosis.

Keywords: Turner syndrome, cerebral venous thrombosis, glycoproteinIIIa

Yazının geliş tarihi:17.05.2019

Yazının kabul tarihi: 24.07.2019

Sorumlu Yazar: Sadık Kaya, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, Yenişehir, Mersin. E-posta: drsadikkaya@hotmail.com, tel: 03242410000

Giriş

Turner sendromu X kromozomunun kısmi veya tam yokluğu ile karakterize bir anoploidi tipidir. İnsidansı 2500-3000 canlı kız doğumda birdir.¹ Hastalığın klinik bulguları el ve ayaklarda ödem, kısa ve yele boyun, düşük saç çizgisi, kubitus valgus, mikrognati, yüksek arklı damak, boy kısalığı, primer amenore, gonadal disgenezi, seksüel infantilizm, infertilite, göğüs uçlarının ayrık olması, kardiyak anomaliler (aort koarktasyonu, ventriküler septal defekt), böbrek anomalileri (at nalı böbrek, üretral duplikasyon, agenezi), multipl pigmental nevüs ile karakterizedir.² Turner sendromlu hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar olmasına karşın, tromboemboli hastalığın bir belirtisi olarak bildirilmemiştir.^{2,3} Ancak portal ven trombozu ve serebral venöz tromboz (SVT) gelişen turner sendromu vakaları bildirilmiştir.^{4,5} Bu olgu sunumunda transvers sinüs trombozu nedeni ile çocuk yoğun bakım ünitemizde takip ettiğimiz Turner sendromlu 4.5 aylık kız hastamızı sunduk.

Olgu

Turner sendromu tanısı ile takip edilmekte olan 4.5 aylık kız hastanın evde beslenmesinin bozulması, huzursuzluk ve solunumun durması yakınmaları olması üzerine çağrılan 112 ekibince kardiyopulmoner arrest nedeniyle yaklaşık 20 dk yeniden canlandırma uygulanmış. Yeniden canlandırma sonrası kalp atımları başlayan hasta entübe olarak çocuk yoğun bakım ünitemize kabul edildi.

Özgeçmişinde hastanın prenatal hidronefroz tanısı aldığı, iki aylık iken Turner sendromu tanısı konulduğu (45, XO), sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve ileri derecede hidronefroz nedeniyle pyeloplasti ameliyatı olduğu, aort koarktasyonu ve patent duktus arteriozis nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Önceden geçirilmiş tromboz öyküsü yoktu. Soygeçmişinde anne ve baba ikinci dereceden akraba idi. Ailede tromboz öyküsü yoktu. Hastanın çocuk yoğun bakım servisinde ilk fizik bakışında ateş: 37.3 nabız: 135 atım/dakika, SPO2:%98 genel

durumu kötü, entübe, bilinci kapalı, pupilleri bilateral dilate, direk ve indirek ışık yanıtı alınamıyor, glaskow koma skoru 3, kapiller dolun zamanı 4 saniye idi. Hastada kısa-yele boyun, düşük saç çizgisi, mikrognati, kubitus valgus ve yüksek damak mevcuttu. Diğer sistem bulguları normal idi. Kranial tomografisinde eksternal subaraknoid mesafede genişleme, transvers sinüslerden başlayan, vertekse kadar uzanım gösteren yer yer şekilsel özellik kazanmış hiperdens alanlar ve her iki frontotemporal bölgede kronik subdural kanamayla uyumlu görünüm saptanması üzerine kranial ve difüzyon magnetik rezonans görüntüleme yapıldı. Konfluens sinüs düzeyinden verteks düzeyine kadar transvers sinüsten köken alan trasede venöz trombüs ve venöz infarkla uyumlu olduğu düşünülen kortikal-subkortikal alanlarda T2A ve Flair hiperintens, kontrastlanma ve difüzyon kısıtlılığı saptandı (Şekil1).



Şekil-1: Kranial Manyetik Rezonans Görüntüsü (Sagittal sinüs posteriordan inferiora doğru uzanım gösteren T1 'de hiperintens alan)

Çocuk nöroloji ve çocuk hematoloji bölümünce değerlendirilen hastanın birincil değerlendirilmesinde hemogram, biyokimya ve koagülasyon parametreleri normal saptandı. *Protein-C*, *protein-S* ve trombofili paneli (*Fibrinogen-455G-A*, *PAI-1 4G/5G*, *GPIIIa L33P*, *Factor XIII V34L*, *faktör V leiden*, *protrombinII*) gönderildi. Hastanın tetkiklerinde *protein-S*, *protein -C*, *protrombinII*, *MTHFR* gen ve faktör 13 normal saptanırken; *PAI 4G/5G 4G/4G* homozigot ve *GPIIIaL33P* heterozigot olarak

saptandı. Mekanik ventilasyonda takip edilen hastaya enoksaparin tedavisi başlandı. Hasta çocuk yoğun bakım ünitemizde yatışının 33.gününde eksitus oldu.

Tartışma

Serebral ven trombozu özellikle çocuklarda hayatı tehdit edici oldukça nadir bir serebrovasküler hastalıktır. Çocuklarda insidansı yılda 0.4-0.7/100000 arasında değişir.⁶

Cerrahi, kafa travması, arteriovenous malformasyonlar, beyin tümörleri ve gebelik serebral venöz trombozun bilinen en yaygın sistemik ve lokal nedenleridir.⁷ Ayrıca kazanılmış ve genetik trombofilik hastalıklarda çocuklarda serebral venöz tromboz nedeni olabilir. Bunlar *protein-S*, *protein -C*, *protrombin II*, *faktör 5 Leiden*, *MTHFR* gen, *faktör 13*, *fibronojen*, *homosistein* ve diğer faktörleri içerir.^{7,8} Her ne kadar Turner Sendromunun tanı kriterleri arasında tromboz bulunmasa da literatürde venöz tromboz nedeniyle bildirilen Turner sendromlu olgular bulunmaktadır.⁴ Güler ve ark.ları⁴ Turner sendromlu bir hastada serebral venöz tromboz olgusu bildirmişlerdir. Ancak sundukları olguda etyolojiyi açıklayacak trombofilik bir faktör tanımlamamışlardır. Bunun sadece serebral arteriyel patoloji ilişkili olmadığı, aynı zamanda serebral venöz trombozla da ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır. Özcan ve ark.larının⁹ yaptığı 1ay -18 yaş arası 23 serebral venöz tromboz olgusu içeren retrospektif bir çalışmada trombofilik ile ilişkili en sık genetik faktörler *Faktör 5 Leiden*, *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* ve *Protrombin II* geni saptarken, bir hastada *PAI 4G/5G* geni çalışılmış. Ancak bu hastada mutasyon saptanmamıştır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda PAI-1'in trombozis, restenozis, aterosklerozis, hücre adezyonu gibi olaylarda rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁰ *4G/4G* genotipi bazı çalışmalarda myokardiyal enfarktüs (*4G/4G* alleli)¹¹, arteriyel¹² ve venöz trombozda¹³ artmış bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ancak arteriyel ve venöz tromboz riski ile *PAI-1*

gen polimorfizmi arasında ilişkiyi gösteren farklı çalışmalarda bildirilmiştir.¹⁴

GlikoproteinIIIa (GPIIIa) trombosit agregasyonunda anahtar rol oynayan fibrinojen ve Von willebrand faktör için trombosit membran proteindir ve stroke gelişmesine katkı sağlayan bir faktördür.¹⁵

Literatürdeki trombozu olan Turner sendromlu hastaların sunulduğu çalışmalarda¹⁶ *GPIIIaL33P* ve *PAI 4G/5G* ile ilgili bir veriye ulaşamadık. Bizim vakamızda trombofilik panelinde *GPIIIaL33P* heterozigot ve *PAI 4G/5G* geni *4G/4G* homozigot olarak saptadık. Hastamızda *GPIIIaL33P* ve *PAI 4G/5G* pozitifliğinin, diğer trombofilik faktörlerin negatif olması nedeniyle trombofilik açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Olgumuz literatürde trombozu olan Turner Sendromlu hastalarda tromboza yatkınlığı açıklayacak bir genetik mutasyonun gösterildiği ilk olgu olması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle tromboz saptanan Turner Sendromlu hastalarda *GPIIIaL33P* ve *PAI 4G/5G* genlerinin çalışılmasının bu hastalarda tromboza yatkınlığın nedeninin gösterilmesi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz. Diğer yandan Turner Sendromlu hastalarda söz konusu genlerdeki mutasyonun sıklığının gösterilmesi açısından yeni çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Sonuç

Trombozu olan Turner Sendromlu hastalarda *GPIIIaL33P* ve *PAI 4G/5G* genlerinin çalışılması ve bunun geniş vaka serileriyle desteklenmesinin Turner Sendromlu hastaların tromboza yatkınlığının altında yatan nedenin gösterilmesi açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Sybert VP and McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(12): 1227-1238.
2. Santos V, Marçal M, Amaral D, Pina R, Lopes L, Fonseca G. Turner syndrome. From child to adult... A multidisciplinary

- approach. *Acta Med Port* 2010;23(5):873-82.
3. Trovó de Marqui AB. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review *Rev Paul Pediatr* 2015;33(3):364-371.
 4. Guler A, Alpaydin S, Bademkiran F, Sirin H, Celebisoy N. Cerebral Venous Thrombosis and Turner Syndrome: A Rare Reported Association. *Genet Couns* 2015;26(3):307-311.
 5. Kopacek Zilz C, Keller Brenner J, Elnecave RH. Portal vein thrombosis and high factor VIII in Turner syndrome. *Horm Res* 2006;66(2): 89-93.
 6. Ritchey Z, Hollatz AL, Weitzenkamp D, Fenton LZ, Maxwell EC, Bernard TJ, Stence NV Pediatric Cortical Vein Thrombosis: Frequency and Association With Venous Infarction. *Stroke* 2016;47(3):866-868.
 7. Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, Boltshauser E, Capone A, Fluss J, Gubser-Mercati D, Jeannet PY, Keller E, Marcoz JP, Schmitt-Mechelke T, Weber P, Weissert M, Steinlin M; Swiss Neuropaediatric Stroke Registry. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(12):1145-1150.
 8. Otrock ZK, Taher AT, Shamseddeen WA, Mahfouz RA. Thrombophilic risk factors among 16 Lebanese patients with cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(1):41-43.
 9. Ozcan A, Canpolat M, Doganay S, Unal E, Karakukcu M, Ozdemir MA, Patiroglu T. Cerebral Sinus Venous Thrombosis and Prothrombotic Risk Factors in Children: A Single-Center Experience From Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(6):369-372.
 10. Gramling, M.W. and F.C. Church. Plasminogen activator inhibitor-1 is an aggregate response factor with pleiotropic effects on cell signaling in vascular disease and the tumor microenvironment. *Thromb Res* 2010;125(5):377-381.
 11. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(6):1851-1855.
 12. Tàssies D, Espinosa G, Muñoz-Rodríguez FJ, Freire C, Cervera R, Monteagudo J, Maragall S, Escolar G, Ingelmo M, Ordinas A, Font J, Reverter JC. The 4G/5G polymorphism of the type 1 plasminogen activator inhibitor gene and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(10): 2349-2358.
 13. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, Binder BR. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;79(5): 975-979.
 14. Francis, CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11): 1401-1404.
 15. Lanni F, Santulli G, Izzo R, Rubattu S, Zanda B, Volpe M, Iaccarino G, Trimarco B. The Pl(A1/A2) polymorphism of glycoprotein IIIa and cerebrovascular events in hypertension: increased risk of ischemic stroke in high-risk patients. *J Hypertens* 2007;25(3):551-556.
 16. Calcaterra V, Gamba G, Montani N, de Silvestri A, Terulla V, Lanati G, Larizza D. Thrombophilic screening in Turner syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011;34(9):676-679.