

Herediter protein-C yetmezliğine bağlı 11 yaşındaki kız çocuğunda tekrarlayan derin ven trombozu

Recurrent deep vein thrombosis in a 11-year-old girl with hereditary protein-C deficiency

Mustafa Göz, Ömer Çakır, Nesimi Eren

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır

Protein-C, fizyolojik antikoagülan sistemde önemli rol oynayan bir plazma proteinidir. Hereditör eksikliğinde venöz ve arteriyel trombozlar ortaya çıkar. Sol bacakta ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı ile başvuran 11 yaşında kız çocuğunun öyküsünde, ateşli bir üst solunum yolu enfeksiyonundan dört gün sonra bu yakınmaların ortaya çıktığı öğrenildi. Özgeçmişinde bir yaşında febril atak nedeniyle hastanede yatarak tedavi gördüğü sırada aynı bacakta şişlik olduğu ancak herhangi bir tedavi uygulanmadığı belirtiliyordu. Yapılan fizik muayenesinde alt ekstremiteler arasında 3 cm çap farkı vardı, Homans testi pozitif bulundu. Doppler ultrasonografide distal kronik ve proksimal akut derin ven trombozu olduğu görüldü. Yapılan aile taramasında ailesel protein-C eksikliği saptandı. Hastaya subkutan heparin ve oral antikoagülan tedavi başlandı. Altı ay uygulanan oral tromboemboli profilaksisi süresince rekürrens görülmüdü.

Anahtar sözcükler: Venöz tromboembolizm; pediatrik; protein-C yetmezliği.

Protein-C is a plasma protein, which plays an important role in the physiologic anticoagulant system. In its hereditary insufficiencies, venous and arterial thromboses occur. An 11-year-old girl presented with pain, edema and movement restriction of the left leg, we learned these occurred four days after a febrile upper respiratory tract infection. It was pointed out that she had oedema on the same leg but received no treatment while being hospitalized and treated due to a febrile attack when she was 1-year-old. In physical examination there were 3 cm differences between two lower extremities in diameter. Homans test was positive. In Doppler USG there were distally chronic and proximally acute deep vein thrombosis. In family search familial protein-C insufficiency was found. Subcutaneous heparin and oral anticoagulant were initiated. There were no recurrences during six month-oral thromboemboli prophylaxis period.

Key words: Venous thromboembolism; pediatric; protein-C deficiency.

Protein-C, fizyolojik antikoagülan sistemde önemli rol oynayan bir plazma proteindir. Endotel membranına bağlı trombomodülin trombinin bağlar. Hem trombin miktarını azaltır, hem de oluşan trombin-trombomodülin kompleksi protein-C'yi aktive eder. Aktive protein-C, Faktör V ve Faktör VIII'i inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. Hereditör eksikliğinde venöz ve arteriyel trombozlar gözlenir.^[1]

Bu çalışmadaki amacımız, çocukluk çağında ortaya çıkan venöz tromboembolik (TE) olaylarda predispozisyon risk faktörlerinin araştırılması, ayrıca bu hastaların tedavileri sırasında ortaya çıkabilecek uyum sorunları ve komplikasyonlar yönünden yakın takip edilme gerekliliğinin vurgulanmasıdır.

OLGU SUNUMU

On bir yaşında kız çocuğu sol bacakta ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünde,

bir hafta öncesinde ortaya çıkan ateşli bir üst solunum yolu enfeksiyonundan dört gün sonra bu yakınmaların ortaya çıktığı ve giderek şiddetlendiği saptandı. Fizik muayenede alt ekstremiteler arasında 3 cm çap farkı vardı. Homans testi pozitif olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Özgeçmişinde bir yaşında, febril atak nedeniyle hastanede yatarak tedavi gördüğü sırada aynı bacakta şişlik olduğu ancak herhangi bir tedavi uygulanmadığı belirtiliyordu. Aile öyküsünde anlamlı bir bulgu yoktu.

Laboratuvar çalışmalarında hemoglobin 12.4 g/dL, beyaz küre sayısı 5.52 K/UL, trombosit sayısı 273 K/uL, ASO 368.0 IU/ml, international normalized ratio (INR) 1,2, D-Dimer 488.0 ug/L, fibrinojen 262.26 mg/dL olarak saptandı. Karaciğer ve renal fonksiyon testleri normaldi. Antinükleer antikor ve romatoid faktör negatifti. Kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. Elektrokardiyografi, akciğer grafisi, ekokardi-

Geliş tarihi: 5 Şubat 2005 Kabul tarihi: 27 Şubat 2005

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Göz, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır.
Tel: 0412 - 248 80 01 / 4506 e-posta: mustafagoz@dicle.edu.tr

yografi ve tüm batin ultrasonografisi (USG) normal sınırlardaydı. Doppler USG'de distal kronik derin ven trombozu (DVT) ve eksternal iliak vene uzanan proksimal akut DVT görüldü.

Rekürren venöz tromboembolizm (RVTE) nedeniyle koagülasyon testleri ve aile taraması yapıldı, ailesel protein-C eksikliği bulundu (Tablo 1, 2).

Yedi gün süresince subkutan enoksiparin (0.2 ml/kg/gün) ve oral antikoagülan (Warfarin 0.1 mg/kg/gün) tedavi başlandı. INR: 2.5-3 düzeyinde tutuldu. Altı ay oral tromboemboli profilaksisi uygulandı. Bu dönem boyunca rekürrens görülmedi. Altı aydan uzun profilaksi, izole herediter protrombotik risk faktörü olması nedeniyle uygulanmadı. Post-trombotik komplikasyonları azaltma amacıyla diz üstü 25-32 mmHg basınçlı kompresyon çorabı kullanıldı. Trombohemorajik komplikasyon görülmedi.

TARTIŞMA

Kazanılmış nedenlerle (travma, cerrahi, uzun süreli immobilizasyon ve oral kontraseptif kullanımı) oluşan VTE erişkin literatüründe iyi aydınlatılmış vasküler bir hastalıktır. Herediter tromboembolik hastalıklar için risk faktörleri olarak farklı hemostatik komponentlerin çeşitli moleküler defektleri belirlenmiştir. Bunlar protein-C, protein S ve antitrombin III yetersizliği, F V G1691A gen mutasyonu ile birlikte olan aktive protein-C (APC) rezistansı ve protrombin G20210A genotipidir.^[1] Çocukluk ve erken ergen dönemde venöz tromboembolik olay gelişimi için bu faktörlerin varlığı yüksek risk oluşturur.

Pediyatrik venöz tromboembolik hastalık multifaktöriyel olup yıllık görülme sıklığı yüzbinde birdir (0-18 yaş). Bu grupta VTE gelişimini tetikleyen birinci neden santral venöz katater uygulamalarıdır. Yayımlanan çalışmalarda pediyatrik hastalardaki VTE nedeni, olguların %10-59'unda tek doğuştan protrombotik bozukluk, %3-21'inde ise kombine doğuştan protrombotik bozukluk olarak bulunmuştur. İzole protein-C eksikliği %1-5 oranında görülür.^[2]

Pediyatrik VTE, görülme sıklığı düşük olduğu için rekürrens, post-trombotik sendrom ve mortalite gibi sonuçlarıyla ilgili yayınlar azdır. Literatürde mortalite %16-23 arasında bildirilmiştir.

Kombine protrombotik risk faktörü taşıyıcıları rekürrent trombotik episotlara diğerlerinden daha yatkındır. Derin ven trombozunun ilk atağı ile birlikte uzun süreli takip yapılan erişkin hastalarda, sekiz yıllık sürede RVTE'nin kümülatif görülme sıklığı %30'dan daha fazladır.^[2]

Nowak-Gottl ve ark.nın^[1] çalışmaları, çocuklarda sekonder tromboz nedenlerine bağlı olmayan VTE'nin ilk

Tablo 1. Koagülasyon test sonuçları

Test	Sonuç	Birim	Referans aralığı
INR	1.2	INR	0.85-1.15
APTT	25.2	Sec.	24.0-38.0
Trombosit	273	K/uL	142-424
Fibrinojen	262.26	mg/dL	212.0-488.0
D-Dimer	488.0	ug/L	63.8-246.4
Antitrombin-III	92.97	%	84.6-120.2
Protein-C	43.29	%	71.80-146.20
Protein-S	65.27	%	64.40-128.80
F V Leiden	Negatif	-	-

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR: International normalized ratio.

Tablo 2. Aile bireylerindeki protein-C ve protein-S aktiviteleri

Aile bireyi	Protein-C (%)	Protein-S (%)
Anne	42.18	64.84
Baba	12.93	82.83
Abla	49.31	69.22
Kız kardeş	46.05	92.74
Erkek kardeş	48.10	80.39
Kız kardeş	48.85	95.74
Referans aralığı	71.80-146.20	64.40-128.80

semptomatik atağı ile birlikte olan RVTE riskinin, protrombotik risk faktörü taşıyıcılarında daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu defektlere sahip olmayan çocuklara kıyasla, iki ya da daha fazla kombine protrombotik risk faktörü olan çocuklarda riskin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Daha da ötesi bu hastalarda, uygun antikoagülan tedavi bittikten sonra VTE'nin tekrarlama riski vardır. Hastaların çoğunda antikoagülan tedavinin kesilmesinden ortalama 3.5 yıl sonra VTE tekrarlar. İlk 12 ayda %31'i, takip eden yedi yıl içinde %87'si gerçekleşir ki bu oranlar yetişkinlere benzer olarak bulunmuştur.

Venöz tromboembolizmde prokoagülan risk faktörleri etnik farklılıklar göstermektedir. Saxena ve ark.nın^[3] Hindu topluluğunda yaptıkları bir çalışmada juvenil DVT olan hastalarda, aktive protein-C rezistansı (APC-R), %39.2 oranında görülürken protein-C ve protein-S eksikliğine rastlanmamıştır.

Simioni ve ark.na^[4] göre, FV G1691A gen mutasyonu taşıyıcılarında, ek olarak normozigosu eşlik edenlerde RVTE riski anlamlı olarak yüksektir. Bu konu klinik olarak önemlidir, çünkü bu hastalar uzun süreli antikoagülan tedaviye aday olabilirler.

Çocuklarda arterial tromboembolizm oldukça nadir olup çoğunlukla invaziv girişimlere sekonder iatrojenik

olarak görülür. Bu tür olgularda anjiyografi tanıda altın standarttır. Buna karşın çocuklarda VTE tanısında Doppler USG'nin kullanımı önerilmektedir.^[5] Biz de olgumuzda tanı yöntemi olarak Doppler USG'yi tercih ettik.

Normal nüfusta görülen tromboembolik olaylarda tedavi ve üç-altı aylık profilaksi yeterli görülmemekte, etyolojiye yönelik araştırma yapılması önerilmemektedir. Ancak, özellikle çocukluk çağı ve erken ergen dönemde ortaya çıkan veya anormal yerleşimli trombotik olaylarda etyolojinin araştırılması önerilmektedir. Bu durum kombine herediter protrombotik risk faktörlerini ortaya çıkartabileceği gibi, uzun dönem profilaksinin de belirleyicisi olabilir.^[6,7] Sunduğumuz herediter protein-C yetmezliği olgusu, infant dönemde ortaya çıkan TE olaylarında etyolojiye yönelik incelemenin yapılmaması durumunda, hastaların rekürrens olarak karşımıza çıkabileceğini desteklemektedir.

Çocuklarda warfarin tedavisi yaşa özgü riskler taşır. Aktif oyun çağı olması ve travmaya açık olmaları en önemli risk faktörleridir. Ayrıca warfarinin birçok ilaçla etkileşimi tedaviyi ve takibi zorlaştırır. Warfarin dozu mutlaka INR ile ayarlanmalı, sık takip yapılmaz. İlaç ve besin etkileşimleri nedeniyle ailenin eğitimine özel önem verilmelidir.^[8]

Venöz tromboembolik hastalıklarda vena kavaya filtre uygulamasının endikasyonları:

1. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli (PE) olan ancak antikoagülan tedavinin kontrendike olması.
2. Oral antikoagülan tedaviye karşın rekürren PE.
3. Pulmoner embolektomi sonrası.
4. Antikoagülan tedaviye bağlı ciddi kanama komplikasyonu gelişmesi.
5. Diğer yetersiz vena kava girişimlerine karşın PE gelişmesidir.^[9]

Çocuklarda vena kava filtre uygulamasıyla ilgili geniş çalışmalar olmamasına karşın, Cahn ve ark.nın^[10] bildirdikleri 15 olguluk çalışmada; her ne kadar yaş ortalaması yüksek olsa da, Greenfield filtre uygulamaları-

nın uzun dönem sonuçları başarılı görünmektedir. Sunduğumuz olguda kesin endikasyon olmaması nedeniyle profilaktik filtre takılması tedavide kullanılmadı.

Sonuç olarak, pediatrik yaş grubunda VTE nadir görülen vasküler bir hastalıktır. Herediter protrombotik defektler, rekürrens nedeni olabilmektedir. Bu nedenle pediatrik VTE olaylarında etyoloji araştırılmalıdır. İzole protrombotik risk faktörü olan hastalarda ek risk faktörleri olmadığı sürece, altı aydan uzun profilaksiye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Bu yaş grubu hastaların tedavisi ve takibi yakından izlenmeli, aile ve hasta eğitimine özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858-62.
2. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003;1:2516-22.
3. Saxena R, Mohanty S, Srivastava A, Choudhry VP, Kotwal J. Pathogenetic factors underlying juvenile deep vein thrombosis (DVT) in Indians. *Eur J Haematol* 1999;63:26-8.
4. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336:399-403.
5. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18:75-84.
6. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109(12 Suppl 1):I4-8.
7. Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med* 2001;161:1051-6.
8. Buck ML. Anticoagulation with warfarin in infants and children. *Ann Pharmacother* 1996;30:1316-22.
9. Cohen JR, Tenenbaum N, Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 1991;109:12-5.
10. Cahn MD, Rohrer MJ, Martella MB, Cutler BS. Long-term follow-up of Greenfield inferior vena cava filter placement in children. *J Vasc Surg* 2001;34:820-5.