

Genetik Zeminde Gelişen Multifaktöryel Etiyolojili Serebral Venöz Tromboz Olgusu

A Cerebral Venous Thrombosis Case with Genetic Predisposition and Multifactorial Etiology

Dr. Fazilet HIZ,^a
Dr. Turgut KARAGÖL,^a
Dr. Meral ÇINAR,^a
Dr. Burcu ERTUĞRUL,^a
Dr. Ruhan KARAHAN ÖZCAN^a

^aNöroloji Kliniği,
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 12.01.2009

*Bu olgu sunumu,
III. Ulusal Beyin ve Damar Hastalıkları
Kongresi (7-10 Haziran 2006,
Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Fazilet HIZ
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
fazilethiz@hotmail.com

ÖZET Serebral venöz tromboz, nadir görülmesi, geniş ve değişken bir profil sergilemesi, çeşitli etiyojilere bağlı olması nedeni ile, tanınması güç bir serebrovasküler hastalıktır. Morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek, erken tanı ve tedavi ile mümkün olmaktadır. Yirmi altı yaşında kadın hasta, baş ağrısı, bulantı-kusma, bulanık görme, konfüzyon ve sağ bacakta parezi ile kliniğimize başvurdu. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR venografi incelemesinde, sinüs sagittalis superior, sinüs sagittalis inferior, sağ transvers sinüs, Galen ven, internal serebral ve Rosenthal basal ven trombozu saptandı. Etiyolojiden Faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteine-mi, protein C eksikliği, oral kontraseptif ve kısa süreli ekstazi kullanımı sorumluydu. Serebral venöz trombozlu olgularda, etiyojik nedenlerden birinin pozitifliği halinde dahi, diğer nedenlerin araştırılmasının gerekliliğini, ayrıca diğer nadir görülen derin ven tromboz semptomlarıyla olguların gelebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Faktör V leiden; oral kontraseptif; intrakraniyal sinüs trombozu

ABSTRACT Thrombosis of the cerebral veins and sinuses occurring very rare, having many variable profiles and appearing of various etiological causes is a hardly recognised and differentiated disease. Decreasing morbidity and mortality is only possible with early diagnose and treatment. 26-year-old female patient have recoured to various symptoms like severe headache, nausea, vomiting, blurred vision, confusion and paresis of the right leg. Cranial magnetic resonance image (MRI) and MR Venography identified venous infarction lesions on bilateral thalami, right temporal subcortical region and also venous thrombosis of the sinus sagittalis superior, sinus sagittalis inferior, right transverse sinus, Galen vein, internal cerebral vein and Rosenthal's basal veins. Factor V Leiden mutation, oral contraceptive treatment, decreased protein C levels, anaemia are the underlying etiology. Even there seems to exist only one single etiologic factor the other factors should also be searched in those cases of cerebral venous thrombosis and those might appear with the rarest symptoms as well.

Key Words: Factor V leiden; oral contraceptives; sinus thrombosis, intracranial

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(2):80-3

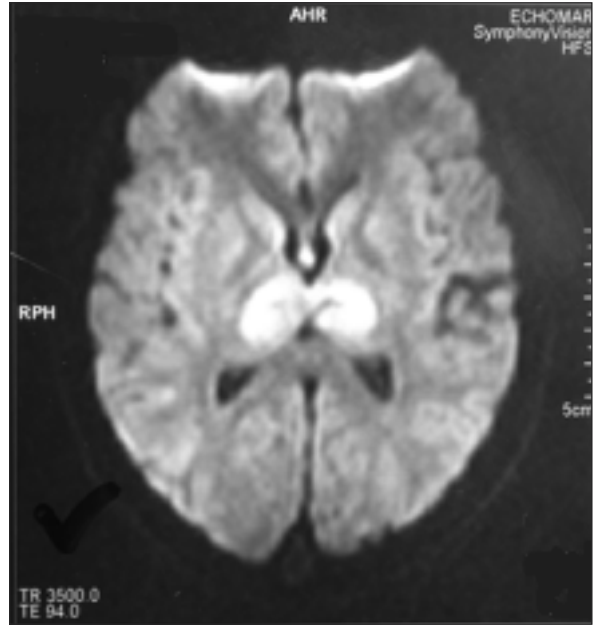
Serebral venöz tromboz (SVT), izole kafa içi basıncı artışı, epileptik nöbet, psişik bozukluk, konfüzyon ve inmeye kadar geniş bir klinik spektrumla ortaya çıkabilir. Etiyolojik nedenlerden cerrahi girişimler, gebelik, puerperium, oral kontraseptif kullanımı, koagülasyon bozuklukları (Faktör V Leiden ve G20210 mutasyonu), kardiyak nedenler ve malign hastalık durumlarında SVT riski artar. Faktör V Leiden mutasyonu, venöz trombozun en sık genetik nedenidir. Venöz trombozlu hastaların %20-40'ında, genel popülasyonun ise %3'ünde Faktör V Leiden mutasyonu sap-

tanır. SVT olgularında erken tanı koyulup, acil tedavinin planlanması hayati önem taşımaktadır.

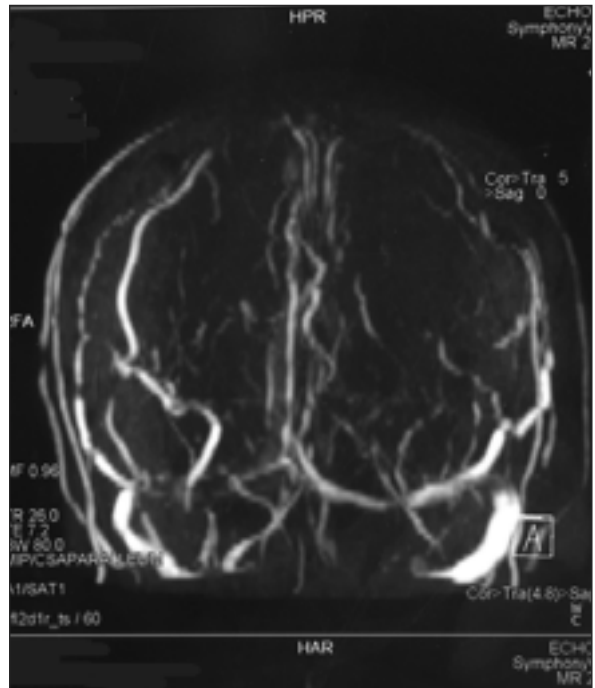
OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında kadın hasta, bir haftadır, alından başlayıp enseye yayılan akut bir baş ağrısı şikayeti olduğunu ve ilaçlara yanıt vermeyerek devamlılık gösterdiğini ifade ederek kliniğimize başvurdu. Ağrının ışık ve ses ile şiddetlendiği, ara ara bulantı ve kusmanın eşlik ettiği öğrenildi. Ayrıca hasta bulanık görme ve vertigo tanımlıyordu. Öz geçmişinde, migren, 2 yıldır oral kontraseptif ve kısa süreli ekstazi kullanımı mevcuttu. Soy geçmişinde bir özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde; şuur bulanık, konfü ve sözel uyaranlara gecikmiş kısa cevaplar veriyordu. Ense sertliği yoktu. TA:130/70 mmHg, nabız 90/dk/ritmikti. Pupillalar izokorikti ve ışık refleksi bilateral alınıyordu. Fundus muayenesinde bilateral nazal sınırlar silik olup diğer kranial sinir muayeneleri normal saptandı. Motor sistem muayenesinde; sağ alt ekstremitede kuvvet 4/5, tonus ve derin tendon refleksleri normal olup, taban cildi refleksleri bilateral zayıf fleksör yanıtıydı. Duyu ve serebellar sistem muayeneleri normal izlenimi veriyordu.

Kraniyal bilgisayarlı tomografi görüntülemesi normal olan hastanın, acilen çekilen beyin MRG'sinde, her iki talamik düzeyde simetrik T1 ağırlıklı incelemede hipointens, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens sinyaller veren, hafif difüzyon kısıtlaması gösteren venöz iskemi alanları ve sinüslerde trombotik görüntülerin yanı sıra, bilateral frontoparietal ve anterior temporal düzeyde subkortikal ak madde içinde mikroiskemik-gliotik odaklar mevcuttu (Resim 1). Beyin MR venografi incelemesinde, superior ve inferior sagittal sinüs, sağ transvers sinüs ve Galen veni, ayrıca her iki internal serebral ven ve Rosenthal bazal vende tromboz ve her iki talamusta venöz iskemi alanları saptandı (Resim 2; Resim 3). Uygulanan rutin kan tetkikleri, sedimantasyon, ASO, CRP, RF, LE hücreleri, anti-ds DNA, ANA, anti Trombin III, protein S değerleri normal saptandı. Protein C değeri (1.60 mg/L) ve B12 vitamini değerleri (165 pg/mL) düşük iken serum homosistein (13.6 µmol/L) seviyesi yüksek saptandı. Protrombin zamanı, protrombin

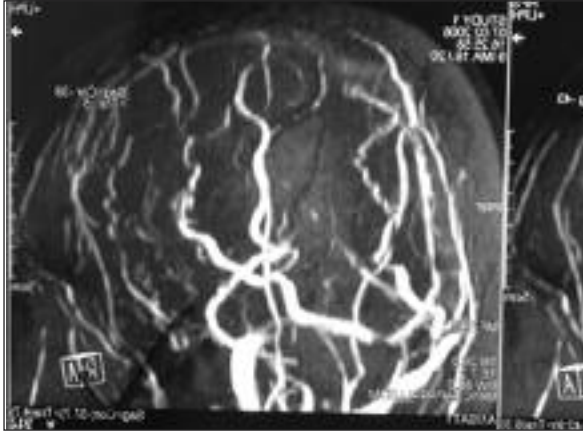


RESİM 1: Difüzyon MRG; Bilateral simetrik talamik sinyal artışı.



RESİM 2: MR Venografi; Sinüs sagittalis superior, sağ transvers ve sigmoid sinüs trombozu, kollateral belirginliği.

aktivitesi, INR değerleri normaldi. Hastanın aktif enfeksiyon olmaksızın hepatit B virüs taşıyıcısı olduğu saptandı. Kalıtsal gen defektlerinden protrombin G20210 gen mutasyonu negatifti. Faktör V Leiden mutasyonu (PCR: G1691A mutasyonu) he-



RESİM 3: MR Venografi; sinüs sagittalis superior, sinüs sagittalis inferior, sağ transvers sinüs, Galen veni, internal serebral ve Rosenthal basal ven trombozu.

terozigot olarak taşıdığı tespit edildi. MMSE: 30/30 bulunan hastaya bu bulgular ışığında sinüs ven trombozu tanısı ile antikoagülan ve antiödem tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününde, konfüzyon tablosu düzelen hastanın, yatışının 10. gününden sonra halen devam eden hafif baş ağrısı dışında tüm şikayetleri geriledi. Antikoagülan ve B12 vitamini tedavisi altında kliniğimizde kontrol altında tutulmakta iken tekrarlanan MR venografi tetkikinde sinüs trombozunun tedaviye yanıt verdiği, talamustaki iskemilerin ise kronikleştiği görüldü. Faktör V Leiden mutasyon pozitifliği nedeni ile hayat boyu antikoagülan kullanması gerekliliği bildirildi.

TARTIŞMA

SVT, baş ağrısı, papilödem, epileptik nöbetler ve fokal nörolojik bulgular gibi, geniş klinik semptom spektrumuyla, bazen de derin serebral ven trombozuna bağlı akut konfüzyon ve nöropsikolojik semptomlarla prezente olan bir durumdur. Derin serebral venler beyaz cevher, bazal ganglionlar, talamus ve diensefalondan gelen kanı toplar. Derin serebral ven trombozu, superfisiyal serebral ven trombozundan çok daha seyrek görülmesi ve klinik başlangıcının değişken ve nonspesifik olması nedeni ile tanı ve tedavilerde gecikmeye neden olabilir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme, konfüzyon, sağ bacakta parezi gibi, geniş semptom yelpazesine sahip olgumuz derin ve kortikal ven-

leri içeren yaygın intrakraniyal sinüs ven trombozu tablosu ile uyumluydu. Tanı, görüntüleme yöntemleri ile doğrulandı.

Genç olgumuzun, görüntüleme sonuçları, tıkanan serebral sinüs ve venöz damar sayısının fazlalığı ve kollaterallerin devreye girişi ile dikkat çekiciydi. Ayrıca simetrik talamus infaktlarının saptanması, bu görüntüleme bulgularının venöz trombozu akla getirmesi gerektiğini hatırlatması açısından önemliydi.

Genç kadınlarda postpartum dönemde veya oral kontraseptif kullanımı sırasında SVT görülme riski artar. Son yıllarda toplumda yaygınlaşan oral kontraseptif kullanımı, saptanmamış Faktör V Leiden mutasyonu olan kadınlarda SVT riskini artırmaktadır.^{1,2} Faktör V Leiden ve protrombin G20210 gen mutasyonu gibi koagülasyon sisteminin kalıtsal gen defektlerinin, venöz tromboz ile ilişkisi kabul edilmektedir. Faktör V Leiden mutasyonlu olgular, normal kişilere göre heterozigotlar için 5-10 kat, homozigotlar için 50-100 kat artmış venöz tromboz riski gösterirler. Faktör V Leiden mutasyonu, bilinen en yaygın ailevi trombotik hastalıktır ve genelde SVT ile ilişkilendirilmiştir.³ Ek faktörlerin varlığı inme riskini arttırır. Faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği bulunuyorsa tromboz riski daha da artar.⁴ Faktör V Leiden mutasyonu olan bireylerde, homosistein yüksekliği de tromboz riskini arttırır.⁵

Olgumuzda koagülasyon sistemini etkileyen protrombin G20210 gen mutasyonu saptanmadı ancak Faktör V Leiden heterozigot mutasyonuna, homosistein yüksekliği ve protein C eksikliği eşlik etmekteydi. Genç yaştaki olgumuzda, ayrıca oral kontraseptif ve ekstazi kullanımı gibi iki önemli risk faktörü de bulunmaktaydı. Oral kontraseptif drog kullanımının genç kadınlarda inme riskini diğer nedenlerden bağımsız olarak arttırabildiği bilinmektedir. Cakmak ve ark.nın yaptığı çalışmada, Faktör V Leiden mutasyonunun venöz tromboz olgularının %8.9-20'sinde, buna karşın kontrol grubunda %2.3-3 oranında bulunduğu bildirilmiş ve Faktör V Leiden mutasyonunun tek başına veya oral kontraseptif kullanımı gibi nedenlerle birlikteliğinin, SVT riskini arttırdığı ortaya konmuştur.⁶ Yüksek östradiol içeren preparatlar gibi, düşük ös-

tradiol içeren preparatlar da özellikle trombofilili hastalarda SVT riskini artırmaktadır.⁷ Bir amfetamin preparatı olan ekstazi kullanımına ilişkin geniş epidemiyolojik çalışmalar henüz mevcut değildir. Sınırlı çalışmalarda, bağımlılık yapan bu tip maddelerin kullanımına bağlı inme riskinin 7 kat arttığı bildirilmektedir. Bu maddelerin etkileri çeşitlilik göstermekte olup ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozuklukların neden olduğu inme tablolarına neden olabilir.⁸ Daha önce de ifade ettiğimiz gibi, Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olan genç hastalarda, ek risk faktörlerin varlığı, tromboz riskini daha da artırmaktadır. Son yıllarda ateroskleroz için risk faktörü olarak tanımlanmış, serumda homosistein yüksekliğinin ven trombozu için risk oluşturabileceği ve riski 3.5-4 kat artırdığı vurgulanmış ve bu olgularda homosistein düzeyinin rutin olarak taranması gerektiği bildirilmiştir.⁹ Homosisteinin endotele verdiği harabiyetle protein C aktivitesini azalttığı, Faktör V Leiden'i indüklediği, antitrombin III'ü azalttığı gösterilmiştir.¹⁰ Etiyolojik araştırmamızda tüm koagülasyon testlerini dikkatli bir şekilde değerlendirdik

Olgumuzda, Faktör V Leiden heterozigot mutasyonunun yanı sıra, hiperhomosisteinemi, protein C eksikliği, östrojen ve ekstazi kullanımı gibi başka risk faktörleri de tespit edildi.

Tedavi semptomatik ve etiyolojiye yönelikti. KIBAS bulgularıyla giden tablolar tedavi edilmez-

se ağır bir seyir gösterebilir. Derin serebral ven trombozlarında ani gelişen ve hızla ölümlü sonuçlanan koma tablosunun yanında, olgumuzdaki gibi akut konfüzyon ile giden iyi seyirli olgular da bildirilmiştir. SVT'deki fokal bulguların (bacakta hakim motor veya duyuşal defisit, afazi ve nadiren kraniyal tutulum gibi) ilk belirti olarak görülme oranı %15, geç dönemde ise %50'dir. Olgumuzda ise, KIBAS ve fokal nörolojik defisitler görülmüştür. Prognozu olumsuz etkileyen faktörler koma, fokal semptomlar, hızla gelişen tromboz, hastanın çok genç veya çok yaşlı olması, enfeksiyöz nedenler ve hemorajik enfarkt varlığıdır. Ayrıca, etkilenmiş venöz alanın yaygınlığının da önemi büyüktür. Derin serebral ve serebellar venlerin etkilenmesi daha yüksek risk taşımaktadır. Olgumuzda, hem klinik anlamda hem de etkilenen bölgenin genişliği anlamında kötü prognostik faktörler olumlu olarak kabul edildi. Bu açıdan anti koagülan ve antiödem tedaviyi birlikte uyguladık. Tedavinin ikinci gününde konfüzyonu, 10. günden sonra ise diğer semptomları düzeldi.

Sonuç olarak, genç inmeli hastalarda inme nedeni olarak, Faktör V Leiden mutasyonunun tespiti; tedavi, prognoz ve ikincil koruma açısından önemlidir. Faktör V Leiden mutasyonlu genç SVT'li olgumuzu etiyolojik nedenlerinin çeşitliliği, klinik semptomlarının zenginliği ve kısa sürede tedaviye yanıt göstermesi nedeni ile sunmayı uygun gördük.

KAYNAKLAR

1. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10(1):87-111.
2. Baykal Y, Özet G., Kocabalkan F. [The risk factors related to venous thrombosis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(4):236-41.
3. Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tosetto A, Mannucci PM. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;75(3):393-4.
4. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1369-73.
5. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334(12):763-8.
6. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, et al. Cerebral venous thrombosis: clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003;60(7):1175-8.
7. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(1):72-8.
8. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50(6):1688-93.
9. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
10. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75(4):895-901.