

Yenidoğan Bir Bebeğe Tip I Homozigot Protein-C Eksikliği ve Purpura Fulminans: Tanı, tedavi ve izlem

TYPE I HOMOZYGOUS PROTEIN C DEFICIENCY AND PURPURA FULMINANS IN A NEONATE: Diagnosis, therapy and follow-up

Kaan KAVAKLI*, Aziz POLAT**, Yeşim AYDINOK***, Mete AKİSU****, Nilgün KÜLTÜRSAY*****, Nazan ÇETİNGÜL*, Neşe ÖZKAYIN*****
Tülay KAVAKLI*****, Mehmet KANTAR***, Güngör NİŞLİ*****

* Doç.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD,
** Yrd.Doç.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD,
*** Uzm.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD,
**** Uzm.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji BD,
***** Prof.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji BD,
***** Arş.Gör.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji BD,
***** Uzm.Dr.,Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisi,
***** Prof.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD, İZMİR

Özet

Purpura fulminans, yenidoğan bebeklerde sıklıkla homozigot protein C veya protein S eksikliğine bağlı oluşan, deride hemorajik gangrene giden nekrozlarla ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) kliniği ile seyreden, ağır göz ve beyin sekelleri gelişen fatal bir tablodur. Erken tanı sonrası kullanılan taze dondurulmuş plazma (TDP) infüzyonları hayat kurtarıcı olup, ileri izlem sırasında ömür boyu oral kumadin kullanılması gerekir. Yenidoğan döneminde purpura fulminans ve homozigot protein C eksikliği tanısı konan, TDP ile tedavi edilen, sol ayak amputasyonu uygulanmasına karşın 7. aya kadar hayatta tutulabilen bir kız bebek sunulmuştur. Hastada klinik ve hematolojik veriler yanında protein C genindeki mutasyon da saptanmış olup, akraba olan anne ve babanın heterozigot, hasta bebeğin de homozigot oldukları gösterilmiştir (Arg 178 Trp).

Anahtar kelimeler: Purpura fulminans, Protein C eksikliği, Taze dondurulmuş plazma, Mutasyon

T Klin Pediatri 1998, 7:194-198

Summary

Purpura fulminans, an acute, often fatal entity of disseminated intravascular coagulation with rapidly progressive hemorrhagic necrosis of the skin leading gangrene occurs in neonates as a manifestation of homozygous protein C or protein S deficiency. Early diagnosis of typical skin lesions, urgent hematological test and urgent fresh frozen plasma (FFP) infusions can be life saving and can prevent ocular and cerebral damage. In this report, we present a baby who diagnosed purpura fulminans and homozygous protein C deficiency in neonatal period. She has survived with left leg amputation using FFP infusion therapy. The responsible genetic defect in protein C gene was determined for this baby and her parents (Arg 178 Trp).

Key Words: Purpura fulminans, Protein C deficiency, Fresh frozen plasma, Mutations

T Klin J Pediatr 1998, 7:194-198

Purpura fulminans (PF) tablosu hızlı ve fatal seyreden dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve gangrene kadar ilerleyebilen hemorajik

Geliş Tarihi: 26.12.1997

Yazışma Adresi: Dr.Kaan KAVAKLI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Pediatrik Hematoloji BD
35100, Bornova, İZMİR

deri lezyonları ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde klinik bulgular ortaya çıktığında altta yatan neden homozigot protein C veya protein S eksikliğidir (1,2). İleri çocukluk döneminde bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonların (A grubu beta hemolitik streptokok, varisella) fulminan seyretmesi ile gelişen akiz ağır protein C eksikliği de benzer tabloya neden olabilir (1-3).

Purpura fulminanslı olgularda trombotik komplikasyonlar öncelikle deride olmakla birlikte

santral sinir sistemi ve retina damarları da hedef bölgelerdir. Bu nedenle deride gangrene kadar giden hemorajik nekroz bulguları, retinal damar trombozuna bağlı körlük ve motor-mental retardasyon hayatta kalan çocuklarda sekel olarak karşımıza çıkabilir (4,5). Ancak yenidoğan döneminde PF tablosu sıklıkla tanı bile konamadan eksitusa yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı için gerekli klinik ve laboratuvar bulgularının hızla değerlendirilmesi ve enerjik bir tedavi yapılması hayati önem taşımaktadır. Bu makalede yenidoğan döneminde PF tablosu ile karşımıza çıkıp, homozigot protein C eksikliği tanısı alan ve başarı ile tedavi edilerek poliklinikten izlemi yapılan bir yenidoğan bebek sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Doğum ağırlığı 2300 gr olan kız bebeğin 22 yaşındaki anneden 38. haftada bir çevre hastanesinde makat gelişi nedeniyle sezeryanla doğduğu öğrenildi. Asfiktik doğum sonrası 1 mg K Vit IM uygulandığı ve Apgar skorlarının 1. dakikada 2, 10. dakikada 8 olarak değerlendirildiği ve doğum odasında sol bacak sırtında ekimotik bir lezyonun ebe tarafından farkedildiği ilk gören hekimden öğrenildi. Ertesi sabah bacakta ekimozun hızla genişlediği, renginin karardığı ve aynı ayakta şişlik oluştuğunun anne tarafından farkedildiği ve ilgili pediatri uzmanının incelemesinde ise sağ bacakta ve gluteusta da benzer şekilde hemorajik nekroz odakları saptandığı hastanın epikrizinden anlaşıldı. Hasta anne ve babasının birinci dereceden akraba olduğu ancak herhangi bir tromboz öyküsü olmadığı saptandı. Hasta DİK ve sepsis tanısıyla önce bölge hastanesine, daha sonra da yoğun bakım koşullarında izlenmesi amacıyla hastanemiz Neonatoloji servisine sevk edildi. Hasta kliniğimize kabul edildiğinde yapılan fizik bakışında; sol bacağındaki lezyonun ilerleyerek nekrotik bir görünüm aldığı ve bacağın belirgin ödemli olduğu gözlemlendi. Sağ bacak ve gluteusta 2x3 cm çapında nekroz odakları izlendi. Laboratuvar bakışında; hemoglobin 13.5 g/dl, beyaz kan hücresi 7100/mm³, trombosit 37.000/mm³, periferik yaymada segment %80, lenfosit %20 bulundu. Protrombin zamanı 17 sn (normali 12-15 sn), aktive edilmiş tromboplastin zamanı 40 sn (normali 20-40 sn), fibrinojen 280 mg/dl (normali 200-400), fibrin yıkım ürünleri (FDP) serumda 10mcg/ml (nor-

mali<10) bulundu. Lupus antikoagulan tarama testi negatif bulundu.

Kontrol edilen tüm biyokimyasal testler (iyonlar, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) normal sınırlarda bulundu. Kliniğe geldiğinde elde edilen kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Serebral hemoraji kuşkusuyla yapılan kranial ultrason olağan olarak yorumlandı. Ateş yüksekliği ve respiratuvar distres izlenmedi. Deri bulgularında hızlı ilerleme izlenen olguda olası PF tablosu nedeniyle protein C, protein S, antitrombin III ve aktive protein C rezistansı açısından kan örnekleri alındı. İnhibitör proteinler hem antijen hem de aktivite yönünden çalışıldı. Enfeksiyon ekarte edilemediğinden Ampisilin-sulbaktam (100 mg/kg) ve Amikasin (15 mg/kg) kombinasyonu uygulandı. PF ön tanısı ve hızla ilerleyen hemorajik nekroz bulguları nedeniyle taze dondurulmuş plazma (TDP) uygulanmasına başlandı (günde 2 kez, 12 saat arayla, 10 ml/kg dozda). Aynı anda 80 U/kg bolus dozunda heparinize edildi, idame doz olarak 18 U/kg/saat infüzyon yapıldı. Uygulanan tedaviye karşın deri bulguları gerilemedi, sol bacak sırtında başlayan hemorajik nekroz odağının ayak bileğinde demarkasyon hattı oluşturması nedeniyle sol ayak bilek hizasından Ortopedi servisinde ampute edildi. Post-operatif izlemde klinik bulguları daha iyiye gitmeye başladı. Laboratuvar testlerinden trombosit sayısı ve protrombin zamanı normale düzeye döndüler. Sağ gluteustaki deri bulguları yavaş da olsa gerilemeye başladı.

Hastanın hematolojik değerleri çalışıldığında protein C aktivitesinin saptanmadığı, protein C antijeninin oldukça düşük olduğu (0.3 mg/L) görüldü (Tablo 1). Anne ve babada tromboz öyküsü olmamakla birlikte protein C aktiviteleri heterozigot protein C ile uyumlu oranda hafif düşük bulundu. Hastada protein S, antitrombin ve APC-R değerleri olağan bulundu (Tablo 1). Hastanın ve anne-babasının plazma ve tam kan örnekleri uygun koşullarda Londra'daki Charing Cross Hospital'a mutasyon incelemesi yapılması amacıyla gönderildi. Söz konusu merkezde (Advanced Biotechnology Centre) Dr. Helen Ireland başkanlığındaki protein C genetiğinde deneyimli ekip tarafından protein C geni incelendi, hastada tabloya eşlik edebilecek genetik defektlerden Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 varyantı mutasyonları da incelendi. Genetik analizlerde aşağıda belirtilen

Tablo 1. Hastanın Protein-C, Protein-S, Antitrombin ve APC-R değerleri ve genetik inceleme sonuçları

	Antijen	(%) Aktivitesi	Aktivite için normal değerler*
APC oranı	30		25 - 35
Protein - C	0.30 mg/L	0	17 - 53 %
Protein - S	102 mg/L	40	12 - 42 %
Antitrombin	214 mg/L	66	37 - 77 %
Faktör V Leiden	(-/-)		(-/-)
Protrombin 20210	(-/-)		(-/-)

*Yetmiş yaşındaki normal değerler için 13 nolu kaynak kullanıldı.

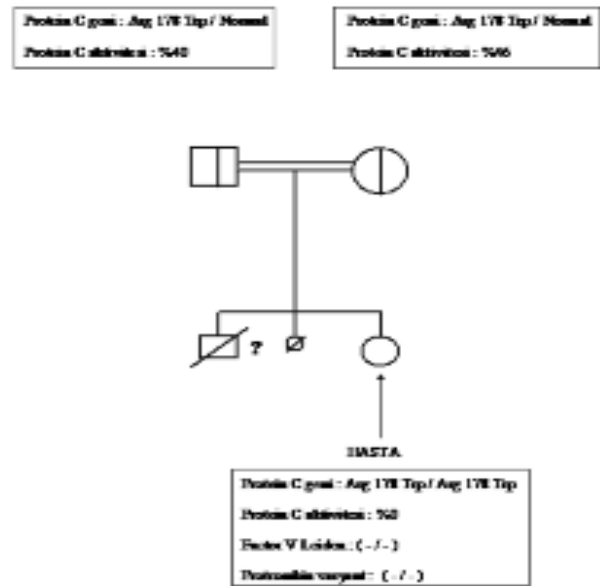
yöntemler kullanıldı. Faktör V G1691A (Arg506Gln) mutasyonu (Faktör V Leiden) analizi için hastanın DNA'sı elde edildikten sonra faktör V geninin 10 nolu ekzonu primerler ve MnlI kullanılarak restriksiyon analizi yöntemiyle amplifiye edildi. Protrombin G 20210A mutasyonu için protrombin 20210 polimorfik bölgesinden hazırlanan oligonükleotid primerleri kullanıldı. HindIII restriksiyon enzimi kullanılarak PCR yöntemiyle normal allel ile yapılan karşılaştırma ise klasik yöntemlerle değerlendirildi. Protein C geni mutasyonunda ise; Amplifiye gen ürünlerinin sekanslanması ABI 373 otomatik sisteminde değerlendirildi. Her bir ekzondaki DNA analizi sorumlu mutasyon saptanana kadar sürdürüldü. Hastada evvelce rapor edilen ağır defekte neden olduğu bildirilen mutasyon saptanınca analiz durduruldu. Hasta yanısıra anne ve babada da aynı işlemler tamamlandı.

Hastamızda elde edilen protein C antijen ve aktiviterinde belirgin bozukluk ve anne-babada saptanan heterozigot protein C eksikliği ile homozigot Tip I protein C eksikliği tanısı konuldu.

Hastaya yaşam boyu kullanılacak olan kumadin tedavisi 45. gün 0.15 mg/kg dozda başlandı. 7 günlük uygulama ile INR (international normalized ratio) = 2-4 arasında tutulacak şekilde tedavi edici düzeye ulaşıldı. Hastanın deri bulguları yaşamının 51. günü tamamen düzeldi. TDP ise INR=4 iken, hastanın hayatının 60. günü kesildi ve bebek 2 aylık iken taburcu edildi. Bir hafta sonra kumadine bağlı olduğu düşünülen deri nekrozu bulguları ile başvurduğunda tekrar 5 günlük heparin kürü uygulandı. Kumadin dozu tekrar alt düzeyden ayarlandı. Söz konusu nekroz atağı toplam iki kez tekrarladı ve tedavisi heparin ve TDP ile yapıldı. Hasta 6. ayına geldiğinde güneşirı 1/4 tablet ku-

madin kullanarak INR=2-4 arasında tutuluyordu. Üçüncü ayda sağ gözde retinal damarlardaki tromboz sonucu geliştiği düşünülen körlük dışında, motor-mental retardasyon bulgusu izlenmedi.

Hastanın genetik incelemeleri 3 ay sürdü. Protein C geninin 7. ekzonunda mutasyon saptandı (Arg 178 Trp). Söz konusu mutasyonun anne ve babada heterozigot olarak kalıtıldığı, bebekte ise homozigot Tip I protein C eksikliğine yol açtığı anlaşıldı. Söz konusu mutasyonun protein C eksikliği olgularında 1995 yılı verilerine göre şimdiye kadar 6 olguda tanımlandığı öğrenildi (Şekil 1). Tarif edilen mutasyon tek bir amino asit substitisyonu kusurudur (Arginin yerine Triptofan) (Helen Ireland; Charing Cross Hospital, Londra).

**Bekil 1.** Pedigri ve mutasyonlar

Tartıþma

Protein C; hemostaz ve tromboz sisteminin en önemli regülatör proteinlerinden biri olup, K vitamini bağımlı özelliğindedir. Trombin oluşumundan sonra ivme kazanan baskılayıcı etkisiyle, koagülasyonun ileri aşamalara ilerlemesini inhibe etmektedir (1-5). Protein C'nin aktive olabilmesi için endotelde trombomodulin ve henüz oluşan trombine bağlanması gerekir. Kofaktör durumdaki protein S'in desteği ile fonksiyonunu yerine getirir ve aktive olmuş VIIIa ve Va'yı bloke eder. Koagülasyon sisteminde çok önemli feedback etkisi olan trombinin bloke edilmesi, aşırı trombozu önleyen temel mekanizmadır. Protein C'nin sistemdeki fizyolojik etkisi, sentez edilemediği homozigot eksiklik durumlarında yenidoğan döneminde ortaya çıkan ağır trombozlar oluşmasıyla gözlenmektedir, mutasyonları heterozigot olarak taşıyan bireylerde ise 40 yaş öncesi tromboz bulguları (derin ven trombozu gibi) %80 oranında izlenmektedir (1-5).

Bugüne kadar 160 farklı protein C geni mutasyonu bildirilmiştir. Bunların çoğu aminoasit substitüsyonu şeklinde gerçekleşir ve Tip I protein C eksikliğine yol açar. Bu grupta protein sentezi bozuk olduğundan testlerde protein C'nin hem antijen (protein) hem de aktivitesi (fonksiyonu) kusurlu bulunmaktadır. Homozigot olgularda titre edilemeyecek kadar düşük düzeyde iken heterozigot bireylerde normalin %50'sine yakın düzeylerde edilmektedir (6-8). Ancak farklı mutasyonlarda klinik farklı spektrumlarda seyredebilir. Bazı ilımlı mutasyonlarda homozigot olgularda bile ileri yaşlara kadar klinik bulgu çıkmayabileceği bildirilmektedir (6-8). Tip II protein C eksikliğinde ise, protein C'nin fonksiyonu kusurludur. Bu olgularda antijen düzeyi normal bulunacağından tanı için fonksiyonel testlerin yapılması önem taşır (6,7).

PF tablosu oluşan homozigot protein C eksikliği olan olgularda genellikle mutasyon ağır olup, ölçülemeyecek kadar düşük protein düzeyi saptanır. Ancak söz konusu olgularda farklı protrombotik genetik determinantlarının da tabloya katkıda bulunması olasıdır. Örneğin protein C eksikliği yanında protein S eksikliği veya Faktör V Leiden mutasyonu kalıtılan hastalarda da PF bildirilmiştir (7). Bu nedenle olgumuzda yapılan genetik analiz-

lerde son yılların güncel konusu olan Faktör V Leiden ve Protrombin varyatı mutasyonları da (1,2) gözden geçirilmiştir. Faktör V Leiden ve Protrombin varyatı açısından sağlıklı saptanan hastamızda sadece homozigot protein C eksikliğinin söz konusu tabloya yol açtığı anlaşılmıştır. Kuşkusuz gerçekleşen asfiktik doğum da hayatın ilk günlerinde klinik trombotik tabloyu olumsuz olarak etkilemiştir.

Hastanın hayatta tutulması için gerekli en önemli araç TDP infüzyonlarıdır. TDP'de varolan protein C sayesinde eksik olan protein geçici de olsa yerine konmaktadır. Ancak protein C'nin yarı ömrü 6 saat kadar kısa olabildiğinden, akut ataklar sırasında en az 12 saatte bir TDP uygulaması yapılması zorunludur. Yoğun TDP kullanımı ile başta hepatit C virusu olmak üzere viral bulaşma riski fazladır. Bu nedenle söz konusu hastalara hepatit B aşısı uygulaması önem taşır. Olgumuzda doğal olarak anti Hbs (+) saptandığından aşılama uygulanmamıştır. 6. aya kadar yapılan serolojik testlerinde ise anti-HCV serokonversiyonu saptanmamıştır.

Son yıllarda PF gelişen homozigot protein C eksikliği olgularında TDP yerine, viral inaktivasyon işlemi uygulanmış ve protein C konsantrelerinin (Immuno, Avusturya) başarılı kullanımları yayınlanmaya başlanmıştır (4,5,9). Protein C konsantrelerinin kullanımı ile hem viral transmisyon riski önlenmektedir, hem de istenilen ölçüde sağlıklı protein C antijeni hastaya verilebilmektedir. Kemahlı ve ark (11) PF'lı hastalarında gelişen kumadine bağlı hemorajik deri nekrozu tablosunda protein C konsantrisi ile olumlu sonuçlar bildirmektedir (12).

Tanımladığımız olgu izleminin 7. ayına girmiştir. Anne sütüyle beslenen, sağ gözünde körlük dışında belirgin bir motor-mental sekeli olmayan 6 aylık iken 5.5 kg.'a ulaşan kız bebekte izlem sırasında 2 kez kumadine bağlı deri nekrozu atağı başarıyla tedavi edilmiştir. Hastanın son günlerde kullandığı tek ilaç güneşirı 1/4 tablet kumadindir. Şekil 1'deki soy ağacı incelendiğinde akraba olan anne babanın başka sağlıklı çocukları olmadığı izlenmektedir. Ancak anne ve babanın heterozigot olduğu saptandığından, yeni doğacak olan çocukta prenatal tanı uygulanacaktır. Aile konu hakkında bilgilendirilmiştir. Koruyucu hekimliğin ön plana çıkarılarak hasta çocuğun doğumunun önlenmesi

ile aile ve ülke ekonomisinin ağır bir sosyo-ekonomik yükten kurtarılacağı kuşkusuzdur.

Sonuç olarak nadir bir hastalık olmakla birlikte PF'in erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Erken tanıya gecikmeden gidilebilmesi için yenidoğanlarda tipik nekrotizan deri lekelerine dikkat edilmeli ve kuşkulu olgularda plazma örnekleri alındıktan sonra acilen TDP uygulamasına başlanmalıdır. Bu şekilde gözdeki ve beyindeki hasar önlenip, hastanın hayatı kurtarılabilir. Tanımlanan hastada daha önce acil tedaviye başlanabilmiş olsaydı, sol ayağının kurtarılabilmesi mümkün olabilirdi. Ayrıca ülkemizdeki olanaklar elvermediğinde dünyadaki önemli merkezlerle işbirliğine gidilerek, genetik mutasyonların saptanmasının toplumumuzun daha sağlıklı nesillerden oluşmasına önemli katkılar sağlayacağı inancındayız.

Teşekkür

Hastanın ve ailesinin tüm genetik incelemelerinin ücretsiz olarak yapılmasını sağlayan Dr.Helen Ireland ve ekibine (Londra, Charing Cross Hospital, Department of Hematology) şükranlarımızı sunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Florell SR, Rodgers GM. Inherited thrombotic disorders: An update. Am J Hematol 1997; 54: 53-60.
2. Bombell T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thromb Haemost 1997; 77: 408-23.
3. Suskan E, Kemahlı S, Atalay S, Ertogan F. Intracardiac thrombosis associated with acquired protein C deficiency. Eur J Pediatr 1994; 153: 862-63.
4. Minford AMB, Paropia LA, Stainforth C, Lee D. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. Brit J Haematol 1996; 93: 215-6.
5. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, Planche C, Dehan M et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N Eng J Med 1991; 325: 1565-8.
6. Reitsma PH, Bernardi P, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 Uptade on behalf of the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the scientific standardization committee of the ISTH. Thromb Haemost 1995; 73: 876-89.
7. Aiach M, Gandrille S. Molecular basis for protein C hereditary deficiency. Haemostasis 1996; 26: (suppl 4) : 9-19.
8. Ireland H, Thompson E, Lane DA, and the protein C study group. Gene mutations in 21 unrelated cases of phenotypic protein C deficiency and thrombosis. Thromb Haemost 1996; 76:867-73.
9. De Stefano V, Mastrangelo S, Schwarz HP, Pola P, Flore R, Bizzi B et al. Replacement therapy with a purified protein C concentrate during initiation of oral anticoagulation in severe protein C congenital deficiency. Thromb Haemost 1993; 70: 247-9.
10. Muller FM, Ehrental W, Nafner G, Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency . Monitoring of treatment with protein C concentrate. Eur J Pediatr 1996; 155: 20-5.
11. Kemahlı S, Gandrille S, Alhene-Gelas M, Aiach M, Cin Ş. Homozygous protein C deficiency with a double variant His 202 to Tyr and Ala 346 to Thr. Thromb Haemost 1997; 77: 414a.
12. Jillella AP, Lutchter CL. Reinstating warfarin in patients who develop warfarin skin necrosis. Am J Hematol 1996; 52: 117-9.
13. Andrew M, Paes B, Milner R. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987; 70: 165-72.