

Santral Ven Kateterli Bir Yenidoğanda Enalapril Bağı Akut Böbrek Yetmezliği ve Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz A1298C Homozigot Gen Polimorfizmiyle İlişkili Juguler Ven Trombozu

Enalapril-Induced Acute Renal Failure and Jugular Venous Thrombosis Associated with a Homozygous Methylene Tetrahydrofolate Reductase A1298C Polymorphisms in a Newborn with Central Venous Line: Case Report

Hacer ERGİN,^{a,b}
Kazım KÜÇÜKTAŞÇI,^{a,b}
Özmer M.A. ÖZDEMİR,^{a,b}
Çiğdem ELİAÇIK,^a
Dolunay GÜRSELS,^{a,c}
Selçuk YÜKSEL,^{a,d}
Aziz POLAT,^{a,e}
Özlem ŞAHİN,^{a,b}
N. Lale ŞATIROĞLU TUFAN,^f
Ali Vefa ÖZCAN^g

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

^bNeonatoloji BD,

^cÇocuk Kardiyoloji BD,

^dÇocuk Nefroloji BD,

^eÇocuk Hematoloji BD,

^fTıbbi Genetik AD,

^gKalp Damar Cerrahisi AD,

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Denizli

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Kazım KÜÇÜKTAŞÇI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Neonatoloji BD, Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
drkkucuktasci@gmail.com

ÖZET Böbrek hastalığı olmayan term yenidoğanda, konjestif kalp yetmezliği (KKY)'nin tedavisi için verilen oral enalapril (0,01 mg/kg/gün) tedavisinin başlamasından sonra akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişti. Periton diyalizinden sonra ABY düzeldi. Ventilator ilişkili pnömoni, sepsis, kandidemi nedeni ile tedavi edilen hastada 51 günlük iken kateter ilişkili sol juguler ven trombozu gelişti. Bebeğe 1,5 mg/kg günde iki doz subkutan olarak başlanan enoksaparin dozu, antifaktör-Xa'nın tavsiye edilen tedavi edici hedefine ulaşana kadar artırıldı. Hasta 1,9 mg/kg günde iki kez enoksaparin alırken, trombüsün sağ juguler vene de yayıldığı görüldü. Etiyolojide metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen homozigot A1298C polimorfizmi saptandı. Plazma homosistein düzeyi ve diğer protrombotik bileşenler normaldi. ABY ve venöz trombozlu bebeklerde, homosistein düzeyleri normal olsa da, KKY, sepsis, kateter varlığı gibi protrombotik risk faktörlerinin varlığında, MTHFR gen A1298C polimorfizmi araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Enalapril; akut böbrek hasarı; venöz tromboz; bebek; metilendetrahidrofolat redüktaz (NADPH2)

ABSTRACT A full-term newborn having no underlying renal disease developed acute renal failure (ARF) after starting of oral enalapril (0.01mg/kg/day) given for the treatment of congestive heart failure (CHF). After peritoneal dialyses, she recovered from ARF. The patient treated due to ventilatory associated pneumonia, sepsis and candidemia, developed left jugular venous thrombosis associated with central venous line by day 51 of life. Enoxaparine dose started 1.5 mg/kg/twice-daily subcutaneously, was increased until reach recommended therapeutic target range of antifactor-Xa. While she was treated with enoxaparine at a dose of 1.9 mg/kg/twice-daily, thrombus propagation was detected at her right jugular vein. Homozygote methylene-tetrahydrofolatereductase (MTHFR) gene A1298C polymorphism was detected at the etiology. Plasma homocysteine level and other prothrombotic components were normal. We suggest that, MTHFR gene A1298C polymorphism might be investigated in infants with ARF, venous thrombosis in spite of normal homocysteine levels in the presence of prothrombotic risk factors such as CHF, sepsis, and catheter placement.

Key Words: Enalapril; acute renal injury; venous thrombosis; infant; methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH2)

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2013;22(2):90-3

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) enalaprilin postnatal kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamakla birlikte, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) sıklıkla kullanıldığı ve az

sayıda olguda akut böbrek yetmezliği (ABY)'ne yol açtığı bildirilmektedir.¹⁻⁴ Tromboz, çocukluk ça-ğında en sık yenidoğan döneminde görülmekle birlikte, insidansı 0,51/10 000 canlı doğumdur. Asemptomatik olabileceği gibi, ekstremiteleri ve ya-samı tehdit eden bir tablo şeklinde de görülebilmektedir. YYBÜ'de santral venöz kateter uygulama sıklığı ve kateterizasyon süresine bağlı olarak komplikasyon sıklığı da artmaktadır. Santral kate-ter uygulanan hastalarda asfiksi, maternal diyabet, polisitemi, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), dehidratasyon, konjenital kalp hastalıkları ve bazı genetik hastalıklar tromboz riskini arttırmaktadır.⁵ Tromboza sebep olan genetik faktörlerden metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutas-yonu plazma homosistein düzeyini artırarak; A1298C mutasyonu ise homosistein düzeyini etki-lemeyen tromboza eğilim oluşturur.⁶ Bu çalışmada, ADEİ enalapriile bağlı ABY gelişen, ventilatör iliş-kili pnömoni, sepsis, kandidemi tedavisi alırken santral venöz kateter takılı olan sol juguler vende tromboz gelişen, enoksaparin tedavisi alırken sağ juguler vende tromboz gelişen, etiyojide MTHFR A1298C homozigot gen polimorfizmi saptanan bir bebek sunulmuştur.

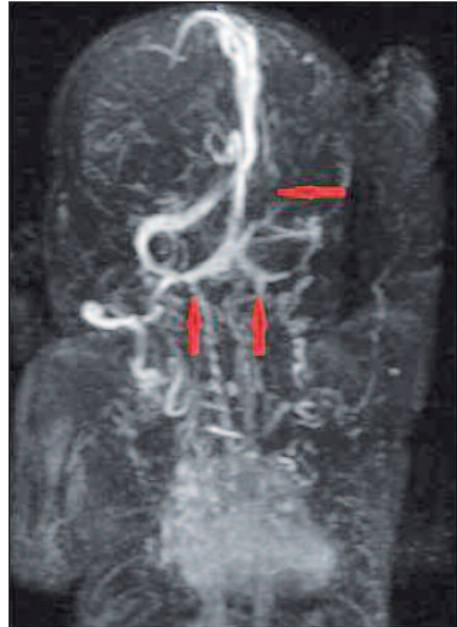
OLGU SUNUMU

Miadında 3450 g doğan kız bebek beş günlük iken, geniş musküler ventriküler septal defekt (VSD, 6 mm), pnömoni, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ta-nılarıyla hastanemize gönderildi. Hastanın kabu-lünde, akciğer grafisinde vasküler yüklenmeyi düşündüren sağda minimal plevral efüzyon, bilate-ral bronkovasküler yapılar da belirginleşme, sol ak-ciğer orta ve üst kesiminde opasite saptandı. İntravenöz yolla verilen antikonjestif ilaçlar (do-pamin, dobutamin, furosemid) oral antikonjestif te-daviye (enalapril 0,01 mg/kg/gün, digoksin ve spironolakton) değiştirildikten sonra, enalaprilin üçüncü gününde hastada hipotansiyon, ABY (BUN: 82 mg/dL, üre: 176 mg/dL, kreatinin: 3,6 mg/dL, Na: 125 mEq/L, K: 5,5 mEq/L) gelişti. De-hidratasyon, sepsis bulgusu, renal hastalık ve renal arter stenozu olmayan hastada, enalapril tedavisi-nin kesilmesi ve periton diyaliziyle böbrek fonksi-yonları düzeldi. Pulmoner banding operasyonu

planlanan hastaya 21 günlük iken juguler ven ka-teteri takıldı. İzlemede ventilatör ilişkili pnömoni, sepsis, kandidemi nedeni ile tedavi edildi. Elli bir günlük iken baş-boyun bölgesinde ödem gelişen hastada, sol juguler ven, sol transvers sinüste Dopp-ler ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans gö-rüntüleme (MRG) ile tromboz saptandı ve kateter çıkarıldı (Resim 1, 2). Tromboz etiyojisi araştırıl-dığında protein C ve S aktivitesi, antitrombin III,



RESİM 1: Olgunun baş-boyun bölgesindeki ödem görüntüsü.
(Renkli hali için Bkz. <http://pediatri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Sol transvers sinüs ve bilateral eksternal juguler venlerin oklüde görünümü.
(Renkli hali için Bkz. <http://pediatri.turkiyeklinikleri.com/>)

homosistein düzeyi normal, lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorları negatifti. Faktör-V Leiden G1691A ve protrombin G20210A mutasyonu saptanmazken; MTHFR A1298C homozigot gen polimorfizmi bulundu. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH, enoksaparin) 1,5 mg/kg/doz, subkutan iki dozda başlandı. Anti-FXa düzeyleri 0,5-0,99 U/mL arasında tutularak, enoksaparin dozu 2,1 mg/kg doza kadar arttırıldı. İzlemde 1,9 mg/kg/doz enoksaparin alırken ve anti-FXa düzeyi 0,96 U/mL iken sağ juguler vende de tromboz gelişti. Ventilatörden ayrılamayan hastada “afterloadı” azaltmak ve periferik kanlanmayı arttırmak amacıyla nitroglicerinin kullanıldı. Yetmiş günlük iken pulmoner banding operasyonu geçiren ve bir hafta sonra ekstremitelerde hastanın izleminde pulmoner hipertansiyon gelişti ve sildenafil başlandı. Dört aylık iken taburcu edilen hastanın halen enoksaparin tedavisi devam etmekte olup; dokuz aylık iken yapılan boyun Doppler USG’de sağ juguler venin rekanalize olduğu, solda trombozun devam ettiği görüldü.

TARTIŞMA

YYBÜ’de ABY sıklığı %8-24 olup; prematürelilik (<1500 g), perinatal asfiksi, septik şok, respiratuar distres sendromu, NEK, patent duktus arteriozus, dehidratasyon, KKY ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, ADEİ, antibiyotik ve diüretikler ABY için risk faktörleridir.⁶ Hastamızda, kardiyovasküler hastalıklarda “afterload”u düşürmek amacıyla kullanılan enalapril ile ilgili ABY gelişti. Hemodinamik stabiliteyi sürdürmek için renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağımlı olan yenidoğanlar ADEİ toksisitesine duyarlıdır. Anjiyotensin eferent arteriyolde vazokonstrüksiyona neden olurken; ADEİ anjiyotensin I’in anjiyotensin II’ye dönüşümünü bloke ederek anjiyotensin II ve aldosteron yapımını, dolayısıyla renal vasküler rezistansı, filtrasyon fraksiyonunu ve glomerüler filtrasyonu azaltır ve ABY’ye neden olurlar.⁷

Maternal ADEİ’ye maruz kalan fetus ve yenidoğanlarda ABY rapor edilmişken; enalapril tedavisine bağlı ABY gelişen az sayıda yenidoğan olgu rapor edilmiştir.^{1-4,7} Sol-sağ şantı olan çocuklarda

0,12 mg/kg/gün oral enalapril etkin bulunurken, yenidoğanlarda 0,01 mg/kg/gün oral enalapril önerilmektedir. KKY tedavisi için 0,30±0,21 mg/kg/gün oral enalapril verilen üç yenidoğanın ABY’den kaybedildiği; hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği nedeni ile 0,01 mg/kg/gün dozda oral enalapril başlanan üç prematürede ABY geliştiği ve ikisine diyaliz uygulandığı bildirilmiştir.^{1,3,4} Hastamızda önerilen dozda enalapril tedavisiyle ABY gelişti ve periton diyaliziyle tedavi edildi.

Yenidoğanlarda tromboembolik olayların %90’ı intravasküler kateterlere bağlı olup; kateter uygulamalarının artmasıyla kateter ilişkili santral ven (%13-30) ve umbilikal ven (%20-65) tromboz sıklığı artmıştır.⁸ Asfiksi, maternal diyabet, polisitemi, perfüzyon bozukluğu, sepsis, dehidratasyon, konjenital kalp hastalıkları edinsel; protein C ve S, antitrombin III eksikliği, faktör V Leiden G1691A, protrombin G20210A mutasyonu, antifosfolipid antikorlar, hiperhomosisteinemi, MTHFR C677T polimorfizmi, artmış lipoprotein a konsantrasyonu konjenital risk faktörleridir.⁵ KKY, ventilatör ilişkili pnömoni, sepsis, fungemi nedeni ile izlenen hastada 51 günlük iken kateter takılı sol juguler vende, enoksaparin (1,9 mg/kg/doz) alırken sağ juguler vende tromboz gelişti ve etiyojide MTHFR A1298C homozigot gen polimorfizmi saptandı.

MTHFR, homosisteinin metiyonine remetilasyonu için gerekli olan folatın aktivasyonunu sağlayan bir enzimdir. MTHFR C677T polimorfizminin hiperhomosisteinemi ve derin ven trombozu, koroner, karotid, periferik arter ateroskleroza ile ilişkisi bilinirken; MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi ile tromboemboliye yatkınlık arasındaki ilişkinin şüpheli olduğu bildirilmiştir.^{9,10} Tug ve ark., MTHFR A1298C polimorfizminin nüfus abortuslarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Özbek ve ark., Kleinfelter sendromlu bir olguda, MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi ile testosteron eksikliğine bağlı hipofibrinolisiz birlikteliğinin akut arteriyel tromboz riskini arttırdığı yorumunu yapmışlardır.¹² Stoupakis ve ark., miyokard infarktüsü geçiren 32 yaşındaki bir erkek hastada MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi ve trombofilik antifosfolipid antikor sendromu birlikteliği saptamışlardır.¹³ Özdemir ve ark., plazma ho-

mosistein düzeyi ve protrombotik komponentleri normal olan bir yenidoğanda, sol brakial, radial, ulnar arter trombozunun MTHFR geni C677T ve A1298C heterozigot polimorfizmiyle birlikteliğini rapor etmişlerdir.¹⁴ Rook ve ark., 21'inde predispozan risk faktörü olmayan stroklu 33 çocuk hastada, hiperhomosisteinemi olmaksızın MTHFR A1298C homozigot polimorfizm sıklığının anlamlı yüksek olduğunu ve MTHFR A1298C homozigot mutasyonunun strok riskini dört kat arttırdığını rapor etmişlerdir.¹⁵ Cizmeci ve ark., perinatal, protrombotik risk faktörleri, homosistein yüksekliği bulunmayan yenidoğanda, serebral sinovenöz tromboz etiyolojisinde MTHFR A1298C homozigot mutasyonu saptamışlardır.¹⁶ Koupepidou ve ark., MTHFR C677T ve C677T/A1298C polimor-

fizmlerinin, Fung ve ark., MTHFR A1298C polimorfizminin hipertansif nefroskleroz ve renal yetmezlikle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.^{9,17} Araştırdığımız kadarıyla, literatürde yenidoğan ve bebek yaş grubunda MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi zemininde venöz tromboz gelişen nadir olgu bildirilmiştir.

Kalp hastalığı, santral kateter, sepsis gibi protrombotik risk faktörleri zemininde serebral tromboz gelişen bebeklerde, homosistein düzeyleri normal olsa bile, MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi araştırılmalıdır. MTHFR A1298C mutasyonu ile böbrek yetmezliği ilişkisi konusundaki yeni bilgiler ışığında, enalapril tedavisinden sonra ABY gelişen bebekler MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi açısından araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Lee GJ, Cohen R, Chang AC, Cleary JP. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)-Induced Acute Renal Failure in Premature Newborns with Congenital Heart Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15(4):290-6.
- Dutta S, Narang A. Enalapril-induced acute renal failure in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2003;18(6):570-2.
- Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 70(1):35-9.
- Schilder JL, Van den Anker JN. Use of enalapril in neonatal hypertension. *Acta Paediatr* 1995;84(12):1426-8.
- Kürekçi AE, Atay AA, Sarıcı SÜ. [Neonatal thrombosis and treatment: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(5):545-54.
- Tug E, Aydin H, Kaplan E, Dogruer D. Frequency of genetic mutations associated with thromboembolism in the Western Black Sea Region. *Intern Med* 2011;50(1):17-21.
- Vogt BA, Dell KM. Acute kidney injury. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff&Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2011. p.1689-91.
- Murki S, Kumar P, Dutta S, Narang A. Fatal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(3):235-7.
- Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(6):1337-48.
- Koupepidou P, Deltas C, Christofides TC, Athanasiou Y, Zouvani I, Pierides A. The MTHFR 677TT and 677CT/1298AC genotypes in Cypriot patients may be predisposing to hypertensive nephrosclerosis and chronic renal failure. *Int Angiol* 2005; 24(3): 287-94.
- Salomon O, Rosenberg N, Zivelin A, Steinberg DM, Kornbrot N, Dardik R, et al. Methionine synthase A2756G and methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms are not risk factors for idiopathic venous thromboembolism. *Hematol J* 2001;2(1):38-41.
- Ozbek M, Oztürk MA, Ureten K, Ceneli O, Erdogan M, Haznedaroglu IC. Severe arterial thrombophilia associated with a homozygous MTHFR gene mutation (A1298C) in a young man with klinefelter syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14(3):369-71.
- Stoupakis G, Bejjanki R, Arora R. Case report: acute myocardial infarction in a 32-year-old white male found to have antiphospholipid antibody syndrome and MTHFR mutation homozygosity. *Heart Lung* 2003;32(4): 266-71.
- Özdemir ÖMA, Kılıç İ, Küçüktaşçı K, Gürses D, Karaca A, Oto M, et al. [Congenital arterial thrombosis in newborn: a case report]. *Balkan Med J* 2011;28(3):331-4.
- Rook JL, Nugent DJ, Young G. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. An examination of C677T and A1298C mutations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(11):590-3.
- Çizmeci MN, Kanburoğlu MK, Akelma AZ, Dönmez A, Sönmez FM, Polat A, et al. Olgu sunumu: Serebral sinovenöz tromboz yenidoğanda A1298C mutasyonu ile ilişkili. *J Thromb Tromboliz* 2013;35(2):279-81.
- Fung MM, Salem RM, Lipkowitz MS, Bhatnagar V, Pandey B, Schork NJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism A1298C (Glu429Ala) predicts decline in renal function over time in the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial and Veterans Affairs Hypertension Cohort (VAHC). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):197-205.