

Neonatal Aort Trombozu

Neonatal Aortic Thrombosis: Case Report

Arzu DURSUN,^a
Nilgün KARADAĞ,^a
Nilay HAKAN,^a
Nurullah OKUMUŞ,^a
Ayşegül ZENCİROĞLU,^a
Neşe YARALI,^b
Gökçe ÇINAR^c

^aYenidoğan Kliniği,
^cRadyoloji Kliniği,
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi,
^bHematoloji Kliniği,
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.09.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Arzu DURSUN
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
arzuson2@gmail.com

ÖZET Neonatal aort trombozu çok nadir görülmekle birlikte yüksek mortalite ve morbidite riski nedeniyle acil tanı ve tedavi gerektirir. Altta yatan neden %80'e yakın umbilikal kateterizasyondur. En sık rastlanan klinik bulgu ise alt ekstremitelerde soğukluk, solukluk, nabızların zayıf alınması veya alınmaması ve alt ekstremiteler ile üst ekstremiteler kan basınçları arasında fark olmasıdır. Tedavisinde fikir birliği sağlanmış bir rehber bulunmamakla beraber trombozun yeri ve kliniğine göre trombolitik, antikoagülan ve cerrahi tedavi seçeneklerinden biri veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu yazıda dehidratasyon ve heterozigot MTHFR gen mutasyonu birlikteliği belirlenen, böbrek yetmezliği ile giden ve tedavide streptokinaz, heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılan neonatal aort trombozu olgusu sunulmakta; tanı ve tedavisi tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tromboz; bebek, yenidoğan; aort

ABSTRACT Diagnosis and treatment of neonatal aortic thrombosis is very important because of the high mortality. Eighty percent of the underlying cause is the umbilical catheterization. The most common clinical findings are absent femoral pulses, pallor and cold of the lower extremities, difference between the upper and lower extremity limb tensions. Although there is no consensus on treatment, therapeutic options include fibrinolytic therapy, anticoagulation, surgical thrombectomy or a combination of these therapies according to location of thrombosis and clinical findings. This report describes a newborn who developed aortic thrombosis, which was attributed to dehydration and MTHFR mutation and which was treated with streptokinase, heparin and low molecular weight heparin.

Key Words: Thrombosis; infant, newborn; aorta

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(4):252-5

Neonatal aort trombozu nadir görülen, ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir durumdur. Şu ana kadar literatürde 150 civarında neonatal aort trombozu olgusu bildirilmiştir.^{1,2} Yaklaşık %80'inin etiolojisinde umbilikal kateterizasyon yer almaktadır.¹ Umbilikal kateter dışında bildirilen etiolojiler arasında asfiksi, sepsis, diyabetik anne bebeği, trombofili, polistemi ve dehidratasyon bulunmaktadır.³ Çok nadir olarak da spontan neonatal trombozu olan olgular bildirilmiştir. Neonatal aort trombozunun kliniği trombozun lokalizasyonuna, oklüzyon derecesine ve etkilenen organa göre değişken olabilir.⁴ En sık rastlanan klinik bulgu alt ekstremitelerin perfüzyonunun azalmasına bağlı alt ekstremitelerde soğukluk, solukluk ve nabızların zayıf alınması veya alınmamasıdır. Daha az oranda yüksek tansiyon, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği gibi trombozun lokalizasyonuna bağlı bulgular görülebileceği gibi tamamen

asemptomatik seyreden olgular da bulunmaktadır.³ Tedavisinde fikir birliği sağlanmış bir rehber bulunmamakla beraber trombektomi, antitrombotik tedavi ve trombolitik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu makalede, dehidratasyon ve heterozigot MTHFR gen mutasyonu birlikteliği belirlenen, böbrek yetmezliği ile giden ve tedavide streptokinaz, heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılan neonatal aort trombozu olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Sarılık yakınması ile altı günlükken polikliniğe getirilen kız bebek dehidratasyonu olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yirmi dört yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ilk yaşayan (bir kürtaj) olarak 40. gebelik haftasında 3400 g doğduğu, dört gündür emmediği ve ailenin başvuru gününde sarılığını fark ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde ağır dehidratasyon bulguları ve doğum ağırlığına göre %20 tartı kaybı belirlendi. Emmesi zayıf olan olgunun moro refleksi ve yakalama refleksi normal olarak değerlendirildi. Alt ekstremiteleri soğuk olan ve femoral nabızları alınamayan olgunun üst ekstremitelerde kan basıncı: 119/62 (ortalama arteriyel basınç 81) mmHg, alt ekstremitelerde kan basıncı: 95/40 (ortalama arteriyel basınç 58) mmHg ölçüldü. Olguya aort koarktasyonu ön tanısıyla ekokardiyografi yapıldı; ancak aort koarktasyonu saptanamadı. Hastanın fizik muayene bulgularının aorta akımının kesintiye uğraması ile çok uyumlu olması nedeniyle ekokardiyografi ile görülemeyen distal aorta bölgesinde tromboz olabileceği düşünülerek abdominal Doppler ultrasonografi (D-USG) yapıldı. D-USG'de abdominal aortanın superior mezenterik arter distalinden itibaren tromboze olduğu (Resim 1), her iki renal arter ve venin patent; ancak renal arter akımlarının azalmış olduğu ve her iki böbreğin parankim ekojenitesinin artmış olduğu saptandı. Olguya acil olarak streptokinaz infüzyonu (4000 ü/kg yükleme sonrasında 2000 ü/kg/saat dozunda) başlandı. Laboratuvar tetkiklerinde: hemoglobin 15,2 g/dL, lökosit 17 700/mm³, trombosit 116 000/mm³, total bilirubin: 13,5 mg/dL, direkt bilirubin: 0,4 mg/dL, SGOT: 62 IU/L, SGPT: 48 IU/L, BUN: 124 mg/dL, kreatinin: 5 mg/dL, ürik asit: 27 mg/dL, sodyum: 163 mEq/L, potasyum: 5,5 mEq/L, CRP: 2 mg/L idi. Olguya neonatal sepsis ön tanısıyla

kültürler alınarak ampicilin ve sefotaksim tedavisi başlandı. Hiç idrar çıkışı gözlenmeyen olguya anürik böbrek yetmezliği tanısıyla ilk gün periton diyalizi açıldı. Streptokinaz infüzyonu 12. saatinde sonlandırılarak tromboz tedavisine heparin infüzyonu (20 ü/kg/saat dozunda) ile devam edildi. Tedavinin ikinci günü yapılan D-USG kontrolünde tromboz içinde rekanalize akım saptandı (Resim 2). Heparin infüzyonu 36. saatinde kesilerek subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. Periton diyalizinin ilk haftasında aralıklı olarak 2-3 cc/gün gross hematürik idrar çıkışı olan olgunun diyalizin 13. gününden sonra kreatinin düzeyinde azalma ve diyalizin 21. gününde idrar çıkışında artma gözlemlendi. Olgunun beyin omurilik sıvısı, idrar



RESİM 1: Abdominal USG'de longitudinal görüntüde distal aortadaki ekojen trombüs görülmekte.



RESİM 2: Takipte yapılan USG'de trombüsün organize olduğu ve rekanalize akım olduğu görülmekte.

ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Diyaliz 23. gününde sonlandırıldı. Konjenital hiperkoagülabilité açısından gönderilen tetkiklerden metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde A1298C heterozigot mutasyon olduğu öğrenildi. Böbrek fonksiyon testleri düzelen ve normal idrar çıkışı olan hasta DMAH tedavisi ile 50 günlükken taburcu edildi.

Son kontrolünde 20 aylık olan olgunun vücut ağırlığı ve boyu 50. persentilideydi, desteksiz 3-4 adım atabiliyor ve 5-6 kelime biliyordu. D-USG'de renal arter seviyesinden iliak arterlere kadar uzanan rekanalize kronik trombüs ve abdominal manyetik rezonans görüntülemesinde sol böbreği hipoplazik idi. Halen renovasküler hipertansiyon ve kısmen rekanalize kronik aort trombozu tanılarıyla propranolol, doksazosin, asetilsalisilik asit ve DMAH kullanan olgunun kan basıncı değerleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda seyretmektedir.

TARTIŞMA

Tromboz, çocukluk çağıının diğer dönemlerine göre yenidoğan dönemine çok daha sık görülmektedir. Yenidoğan bebekler immatür hemostatik sistemleri nedeniyle tromboemboliye duyarlıdır.4-6 Bunun yanında kalıtsal trombotik hastalık veya kateter uygulaması gibi kazanılmış risk faktörlerinin bulunması tromboz riskini daha da arttırmaktadır.7 Almanya'dan iki yıllık dönemi içeren bir araştırmada, semptomatik neonatal tromboz riski 100 000 canlı doğumda 5,1 olarak saptanmış ve bunların %2,5'inin aort trombozu olduğu bildirilmiştir.8 Bir Kanada grubu tarafından çok-merkezli yapılan diğer bir araştırmada ise yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda neonatal tromboz prevalansı 1000'de 2,4 olarak bildirilmiştir.9 Türkiye'den Demirel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, üç yıllık dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde neonatal tromboz tanısı ile izlenen 25 hastanın %28'inin arteriyel tromboz olduğunu bildirilmiştir.10

Arteriyel tromboz, venöz tromboza göre çok daha nadirdir. Sıklıkla iliak, femoral ve serebral arterlerde; çok nadir olarak da aortada görülür. Neonatal aort trombozları genellikle inen aorta düzeyindedir ve renal arterleri de etkiler; çok nadir olarak asendan aorta veya aortik ark düzeyinde görülür. Literatürde bildirilen neonatal aort trombozu

olgularının %78'i umbilikal arter kateterizasyonu ile ilişkilidir.1,11 Neonatal tromboz risk faktörleri arasında (hem venöz hem de arteriyel trombozlar için) kateterizasyon ilk sırayı almaktadır. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile daha fazla kritik hastalığı olan preterm ve term bebek yaşamakta ve takılan kateter sayısı ve çeşitliliği artmaktadır. En çok uygulanan kateterler umbilikal arteriyel ve venöz kateter, perkütan santral venöz kateter, periferik arteriyel ve santral kateterlerdir. Neonatal tromboz için diğer risk faktörleri arasında kalıtsal trombofili, maternal lupus, diyabetik anne bebeği, asfiksi, trombofilik hastalıklar, dehidratasyon, sepsis ve polistemi yer almaktadır. Kalıtsal trombofili nedenleri arasında faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, protein C ve protein S eksikliği ve MTHFR mutasyonu sayılabilir. Neonatal trombozu olan olguda umbilikal kateterizasyon öyküsü varken kalıtsal trombofili araştırması yapılması tartışmalıdır.7 Birçok kliniğin bu konuda ayrı yaklaşımı mevcuttur. Olgumuzda yatışının ilk saatlerinde aort trombozu tanısı konulduktan sonra etiyolojide dehidratasyon yanında kalıtsal trombofili olabileceği düşünülerek tetkikler gönderildi. Bu tetkiklerde MTHFR geninde A1298C heterozigot mutasyon tespit edildi. MTHFR homozigot ve heterozigot mutasyonu toplumda yüksek oranda görülmektedir. MTHFR mutasyonunun tromboza eğilim oluşturması konusu tartışmalıdır. Tromboz ile MTHFR mutasyonu ilişkisi ile ilgili birçok olgu bildirilmiş olmakla beraber bunun aksini kanıtlayan araştırmalar da bulunmaktadır. MTHFR C677T ve A1298C gen mutasyonlarının serum homosistein düzeyinde artışa neden olarak tromboza eğilim oluşturduğu bildirilmiştir.12 Altı günlükken ünitemize başvuran ve umbilikal kateter takılma öyküsü olmayan olgumuzda aort trombozuna dehidratasyon ile beraber, heterozigot MTHFR mutasyonunun predispozisyon yaratabileceği düşünüldü. Hematolojide İngiliz Tromboz ve Hemostaz Çalışma Grubu Standartları (Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology) rehberinde, "tanımlanan bir edinsel faktör olmaksızın tromboz gelişen ve ailede tromboz öyküsü olan yenidoğanlarda kalıtsal trombofili düşünölmelidir" denilmektedir.7,13 Olgumuza aort trombozunun en

sık rastlanan klinik bulgusu olan femoral nabızların alınamaması ve alt ekstremitelerde soğukluk tespit edilmesi ile tanı konuldu. Yenidoğan fizik muayenesinin çok önemli bir parçası olan femoral nabız palpasyonu kesintili aort veya aort koarktasyonu tanısında olduğu gibi aort trombozu tanısında da kritiktir. Ayrıca fizik muayenede bunun gözden kaçırılması olasılığı söz konusu olabildiğinden yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan her yenidoğanın üniteye kabulünde alt ve üst ekstremitelerde kan basınçları ölçülmelidir. Bizim olgumuzda olduğu gibi alt-üst ekstremitelerde kan basınçları arasında %20'nin üzerinde fark olması aorta akımının kesintiye uğraması ile seyreden kesintili aort, aort koarktasyonu veya aort trombozu olabileceğini düşündürür. Aort trombozu tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında en pratik, hızlı ve ucuz olan D-USG'dir. Olgumuzda olduğu gibi aort trombozunun lokalizasyonunun belirlenmesi, etkilenen veya muhtemel etkilenecek organların tahmin edilerek gerekli tetkik-tedavinin planlanması açısından kritiktir.

Neonatal aort trombozu ile ilgili olgu sunumları ve olgu serilerindeki tedavi yaklaşımları farklıdır. Bu konuda net olarak belirlenmiş bir rehber bulunmamaktadır. Trombozun lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve bulgularına bağlı olarak heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, streptokinaz, ürokinaz, doku plazminojen aktivatörü, cerrahi embolektomi ve bu tedavilerin kombinasyonları kullanılabilir ya da sadece semptomatik yaklaşım uygulanabilmektedir. Eğer hastanın kateteri

mevcutsa öncelikle kateterin çekilmesi önerilmektedir. Trombolitik tedavi veya cerrahi trombektomi veya ikisinin kombinasyonunu içeren agresif tedavi hayat, ekstremitelerde veya organ kaybı riski varsa önerilmektedir.^{4,7,14} Bizim olgumuzda acil tedavide streptokinaz tercih edildi ve 12 saatlik infüzyon sonrasında heparin ile; daha sonra da düşük moleküler ağırlıklı heparin ile devam edildi. Aort trombozunun tam rezolüsyonu sağlanamadı, ancak akut böbrek yetmezliğinin ve trombozun başarılı bir tedavisi ile yüksek ihtimal dahilinde olan mortalitenin engellendiği düşünülmektedir. Neonatal aort trombozunda mortalite %29'dur. En önemli komplikasyon olan kalıcı böbrek hasarı ise yaşayanların %51'inde görülür.^{3,14} Sağ böbreğinde hipoplazi gelişen olgumuzda kronik böbrek yetmezliği gelişmedi, ancak ilaç ile kontrol altına alınabilen renovasküler hipertansiyon gelişti. Ayrıca olgumuzun alt ekstremitelerinde kalıcı bir güçsüzlük veya incelik gelişmedi; kaba motor gelişimi izlemede yaşına uygun olarak ilerledi.

Sonuç olarak, neonatal aort trombozu çok nadir, ancak yüksek mortalite ve ciddi morbidite riski nedeniyle tanı ve tedavisi çok önemli olan bir durumdur. Fizik muayenede alt ekstremitelerde nabızlar alınmaz, solukluk ve soğukluk bulunur. Tanı için fizik muayene ve D-USG birçok olgudayeterlidir. Çoğu olguda arteriyel kateterizasyon vardır. Tedavide ilk olarak, eğer varsa kateter çekilmelidir. Yüksek mortalite nedeniyle eşlik eden organ tutulumunun tedavisi yanında antitrombotik, trombolitik veya trombektomi tedavi seçenekleri değerlendirilerek tedaviye acil olarak başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. *Klin Paediatr* 2010;222(3):134-9.
- Francis JV, Monagle P, Hope S, Sehgal A. Occlusive aortic arch thrombus in a preterm neonate. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(1):e13-5.
- Klinger G, Hellmann J, Daneman A. Severe aortic thrombosis in the neonate--successful treatment with low-molecular-weight heparin: two case reports and review of the literature. *Am J Perinatol* 2000;17(3):151-8.
- Sharathkumar AA, Lamear N, Pipe S, Parikh S, Russell M, Simon A. Management of neonatal aortic arch thrombosis with low-molecular weight heparin: a case series. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(7):516-21.
- Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74(1):415-25.
- Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res* 2005;115 (Suppl 1):55-63.
- Dilli D, Oğuz S, Dilmen U. [Current approaches in neonatal thrombosis]. *Turkish Journal of Pediatric Disease* 2009;3(2):648-53.
- Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F163-7.
- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):939-43.
- Demirel N, Aydın M, Zenciroglu A, Bas AY, Yarali N, Okumus N. Neonatal thrombo-embolism: risk factors, clinical features and outcome. *Ann Trop Paediatr* 2009;29(4):271-9.
- Lanari M, Lazzarotto T, Papa I, Venturi V, Bronzetti G, Guerra B, et al. Neonatal aortic arch thrombosis as a result of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2001;108(6):E114.
- Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(3):255-61.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119(2):295-309.
- Aslam M, Guglietti D, Hansen AR. Neonatal arterial thrombosis at birth: case report and literature review. *Am J Perinatol* 2008;25(6):347-52.