

# Multipl Skleroz Zemininde Gelişen Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboemboli

## Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Patient with Multiple Sclerosis: Case Report

Arzu YAZAL ERDEM,<sup>a</sup>  
Dilek KAÇAR,<sup>a</sup>  
Neşe YARALI,<sup>a</sup>  
Selcen BAĞCI,<sup>a</sup>  
Bahattin TUNÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Hematoloji Kliniği,  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.05.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Arzu YAZAL ERDEM  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
arzu.erdem@gmail.com

Bu çalışma, 40. Ulusal Hematoloji Kongresi  
(22-25 Ekim 2014, Antalya)'nde poster olarak  
sunulmuştur.

**ÖZET** Çocukluk çağı trombozları gün geçtikçe daha sık saptanan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Venöz tromboembolizm (VTE) gelişmiş çocukların %90'ından fazlasında edinsel ve/veya kalıtsal protrombotik risk faktörü vardır. Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin inflamatuvar, demiyelinizan, aksonal hasar ile seyreden kronik hastalığıdır. MS hastalarında intravenöz kortikosteroidler atakların ağırlığını ve süresini kısaltmada etkili oldukları için sık kullanılmaktadır. Bu çalışmada, MS tanısı aldıktan sonra 6 ay içinde venöz tromboz ve pulmoner tromboemboli (PTE) gelişen olguya başarıyla uyguladığımız antikoagülan ve trombolitik tedavi ile profilaksi yaklaşımımız sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz; venöz tromboembolizm; pulmoner emboli; risk faktörü

**ABSTRACT** Thrombosis in children is increasingly recognized and its morbidity and mortality is high. In children, greater than 90% of venous thromboembolism (VTE) has an association with inherited or acquired prothrombotic risk factors. Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune, inflammatory neurological disease of the central nervous system, destroying the myelin and the axons to varying degrees. Intravenous corticosteroids are useful in reducing the severity and duration of relapses of multiple sclerosis. Here we present an adolescent boy with MS, VTE and pulmonary thromboembolism and we describe our successful anticoagulant and thrombolytic therapy with prophylaxis.

**Keywords:** Multiple sclerosis; venous thromboembolism; pulmonary embolism; risk factor

**Ç**ocukluk çağı trombozları gün geçtikçe daha sık saptanan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Venöz tromboembolizm (VTE)'de genellikle azalmış hareket, obezite, önceki VTE öyküsü, trombofiliye genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, travma, ilaçlar gibi predispozan ve etiyolojik faktörler söz konusudur. Hastaların %10'unda ise etiyolojik neden bulunamayabilmektedir.<sup>1-3</sup>

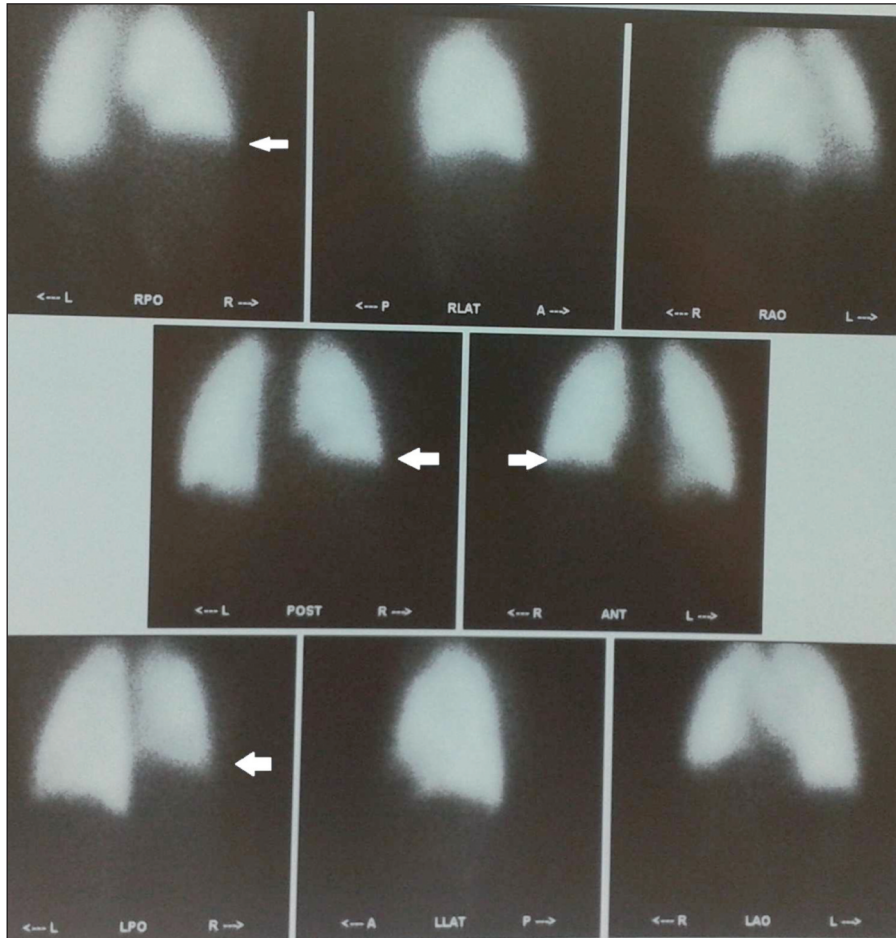
Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde en sık nörolojik kayıplara neden olan bir hastalıktır.<sup>4</sup> MS hastalarında VTE gelişme riski topluma göre artmıştır.<sup>5,6</sup>

Bu çalışmada, çoklu VTE ve pulmoner tromboemboli (PTE) gelişmiş MS tanılı bir adolesan olgu sunulmuş ve tromboz tedavisi tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

On altı yaşındaki erkek olgu, 10 gündür sol bacakta ağrı ve solunum sıkıntısı ile hastanemize başvurdu. Bu şikâyetler ile dış merkezde değerlendirilen olgunun önce selülit ön tanısı ile ayaktan antibiyotik kullandığı, şikâyetlerinin artarak devam etmesi üzerine tekrar değerlendirildiğinde sol ana femoral vende derin ven trombozu (DVT) saptanarak 12 saat arayla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandığı öğrenildi. Solunum sıkıntısı da mevcut olan olgunun toraks anjiyo bilgisayarlı tomografisi (BT) normal sınırlarda saptanmış, ancak ventilasyon-perfüzyon (V-P) sintigrafisinde sağ akciğerde çoklu perfüzyon defektleri saptanarak PTE tanısı konulmuştu (Resim 1). Elektrokardiyografik incelemesinde hafif pulmoner hipertansiyon, sol

ventrikülde hafif hipertrofi saptanmış olan ve izleminde öksürük şikâyeti artan, solunum seslerinde azalma belirginleşen olgu, oksijen (O<sub>2</sub>) satürasyonlarında düşme olması üzerine hastanemize sevk edilmişti. Olgu hastanemize kabul edildiğinde karın ve göğüs ağrısı şikâyetleri mevcuttu. Öz geçmişinde 6 ay önce MS tanısı aldığı ve yüksek doz metilprednizolon (YDMP) tedavisinin ardından 70 gün içinde steroid tedavisinin azaltılarak kesildiği öğrenildi. Soy geçmişinde anne-baba ve bir kardeşinin sağ-sağlıklı oldukları, ailede tromboz öyküsünün olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 60 kg (50 p), genel durum orta-iyi, solunum sayısı dakikada 28 ve kalp tepe atımı dakikada 108 idi. Dinlemekle sağ akciğerde solunum sesleri azalmıştı. Ağrı nedeni ile solunumu düzensizdi. O<sub>2</sub> satürasyonu %85-88 arasında bulundu,



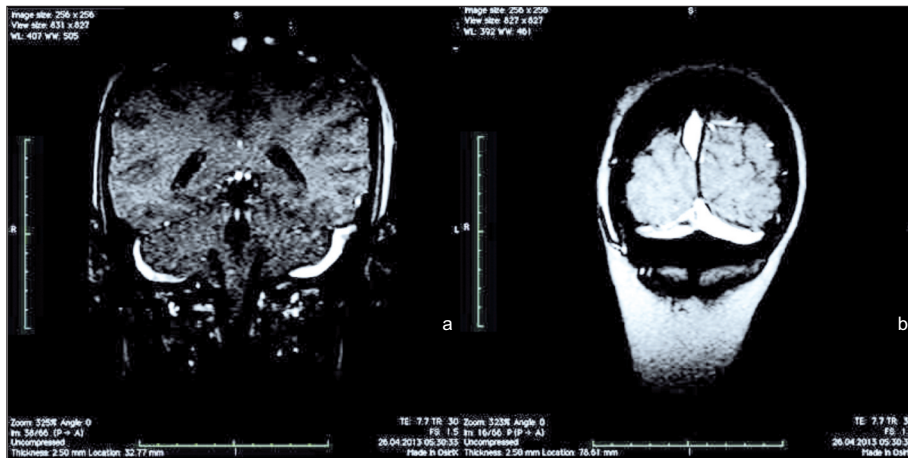
RESİM 1: Olgunun sağ AC'de V-P sintigrafisinde perfüzyon defekti (beyaz oklar).

maske ile O<sub>2</sub> verildi. Enoksaparin tedavisine 1 mg/kg/doz, günde 2 kez devam edildi. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen normal sınırlarda, D-dimer: 19 ng/mL (n=0,5 ng/mL) olarak saptandı. Anti faktör Xa aktivitesi 0,5-1 arasında tutulacak şekilde enoksaparin dozu ayarlandı ve tekrarlanan femoral Doppler ultrasonografi (USG)'sinde trombusun henüz kanalize olmadığı görüldü. Karın ağrısına yönelik istenen portal sistem Doppler USG normal olarak değerlendirildi. Olgunun şiddetli göğüs ağrısı devam ettiği için yatışının 5. gününde V-P sintigrafisi tekrarlandı. Perfüzyon kısıtlılığında artış saptanması üzerine doku plazminojen aktivatörü (tPA) tedavisi 0,02 mg/kg/saat (10 mg/saat) dozunda başlanarak 0,06 mg/kg/saat doza kadar artırıldı; üçer saatlik mayiler hâlinde hazırlandı, saatlik vital bulgu izlemi yapıldı ve 48 saat süresince aralıklarla devam edildi. Altı-12 saatlik aralarla D-dimer ve fibrinojen düzeyi izlemi yapıldı. Tedavinin 24. saatinde mikroskobik hematüri ve enoksaparin enjeksiyon yerinde hematoma geliştiği için 10 cc/kg'dan taze donmuş plazma (TDP) desteği 12-24 saat aralarla beş gün süreyle verildi. Eş zamanlı 38°C'yi geçen ateşi gözlenen olguya ampirik seftriakson tedavisi başlandı. Yatışının altıncı gününde femoral ven Doppler USG'de milimetrik rekanalizasyon izlendi, 10. gününde ise göğüs ağrısı ve O<sub>2</sub> ihtiyacı ortadan kalktı. Kumadin 0,2 mg/kg/gün (1x10 mg) dozunda ağızdan yükleme yapıldı, ardından 0,1



**RESİM 2:** Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde kontrastlı koronal T1A serilerde sağ transvers sinüste trombus.

mg/kg/gün (1x5 mg) idame tedavisi ile "International Normalized Ratio (INR)" 2-3 arasında tutulacak şekilde antikoagülan tedaviye devam edildi. Yatışının 14. gününde ve taburcu olmadan 20. günde femoral ven Doppler USG tekrarlandı. Hafif baş ağrısı şikâyeti nedeni ile çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde sol oksipital ve sol temporopariyetalde daha belirgin bilateral MS ile uyumlu hiperintens beyaz cevher lezyonları bulundu. Ayrıca kranial venografide sağ transvers ve sigmoid sinüste de trombus izlendi (Resim 2, 3a, b).



**RESİM 3:** a: Beyin manyetik rezonans venografide kontrastlı koronal T1A serilerde sağ sigmoid sinüste hipointens trombus ve rekanalize akım; b: Beyin manyetik rezonans venografide sağ transvers sinüste hipointens trombus materyali ve rekanalize akım izlenmektedir.

Tromboza yönelik tetkiklerinden antikardiyo-lipin, antifosfolipit antikorları negatif, lipoprotein (a), homosistein normal, tiroid otoantikörleri negatif idi, Faktor V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu saptanmadı, metilen tetrahidrofolatredüktaz (*MTHFR*) C677T ve A1298C polimorfizmleri birleşik heterozigot, protein C, protein S ve antitrombin düzeyi normal olarak sonuçlandı. Olgunun tekrarlayan trombüsleri nedeni ile kumadin tedavisine ek antiagregan olarak Aspirin 200 mg ağızdan başlandı. Olgu üç senedir ek sorunu olmaksızın ayaktan oral kumadin ve Aspirin ile izlem altındadır.

## TARTIŞMA

Çocukluk çağında tromboz erişkinlere göre nadir görülmektedir. Epidemiyolojik veriler, VTE sıklığının yenidoğan ve adolesan dönem olmak üzere bimodal pik yaptığını göstermektedir Hastaneye yatan yenidoğanlarda kümülatif insidansı 0,07-0,14/10.000 olarak bildirilmektedir.<sup>7-9</sup> Tromboz gelişmiş çocukların %90'ından fazlasında kanser, konjenital kalp hastalığı, nefrotik sendrom gibi altta yatan bir hastalık, kateterizasyon gibi edinsel ve/veya kalıtsal risk faktörü mevcuttur.<sup>1-3</sup>

MS, santral sinir sisteminin inflamatuvar, demiyelinizan, aksonal hasar ile seyreden kronik hastalığıdır. Ataklarla seyretmektedir. Günümüzde MS hastalarında intravenöz kortikosteroidler antiinflamatuvar özellikleri ile atakların ağırlığını ve süresini kısaltmada etkili oldukları için sık kullanılmaktadır.<sup>4</sup> MS hastalarında, özellikle gençlerde tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde genel popülasyona göre inme ve serebrovasküler olay riskinin artmış olduğu da bildirilmektedir. Riski artıran sebepler arasında hareketsizlik, spastisite, engellilik durumu ve glukokortikoid ilaçların kullanılması sayılmaktadır.<sup>5,6,10</sup>

Olgumuzun MS atağı için başlanmış YDMP kullanma öyküsü mevcuttu. Steroidlerin endotel zedelenmesini uyardığı ve tromboza zemin hazırladığı bilinmektedir. Kalanie ve ark., tekrarlayan ataklarla seyreden 178 MS hastasının 809 atağında YDMP'ye ek olarak DMAH profilaksisi verdikleri grupta hiç VTE görmez iken, sadece YDMP ile atak

tedavisi alan 188 hastanın 855 atağında, 5 VTE kaydetmişlerdir.<sup>11</sup> MS hastalarında immobilizasyon da tromboz riskini artırmaktadır. Olgumuzda kazanılmış risk faktörlerinin yanında genetik risk faktörlerinden *MTHFR* gen polimorfizmi birleşik heterozigot saptanmıştır. Metilen tetrahidrofolatredüktaz homozigot ve birleşik heterozigot polimorfizmlerinin homosisteinde yükselmeye neden olarak tromboz etiopatogenezinde yeri olduğu düşünülmekteyse de bu polimorfizmlerin ülkemizde sıklığının %30-40'larda olduğu bildirilmektedir.<sup>12,13</sup> Akar ve ark., pediatrik inme vakaları ile kontrol grubu arasında *MTHFR* polimorfizmleri açısından fark bulmamışlardır.<sup>14</sup> Özyürek ve ark. ise *MTHFR* C677T genotipi homozigot olan çocuklarda kontrol grubuna göre serebral tromboz riskinde 2,8 kat artış saptamış, ancak heterozigot *MTHFR* C677T genotipinin riski artırdığına yönelik kanıt gösterememişlerdir.<sup>15</sup> Olgumuzda homosistein düzeyi normal sınırlarda olsa da MS hastalığı ve tedavide kullanılan YDMP'nin yanı sıra *MTHFR* polimorfizmlerinin de multipl trombozlarının gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Tromboz tedavisinde DMAH ile antikoagülasyon sık olarak tercih edilmektedir. DMAH, subkütan kullanımı ve sık monitörizasyon gerektirmemesi, ilaç yarı ömrünün uzun olması, plazma proteinlerine minimal düzeyde bağlanması, heparin ilişkili trombositopeni ve osteoporoz yan etkilerinin az olması nedeni ile avantajlıdır. Olgumuzda da antikoagülasyon önce DMAH ile sağlanmaya çalışılmış, ancak bu tedavi altında hayatı tehdit eden bir durum olan PTE bulgularının ilerlemesi nedeni ile tPA ile trombolitik tedavi şeklinde devam edilmiştir. Doku plazminojen aktivatörü ile trombolitik tedavi, yaşamı, organı veya ekstremitte viabilitesini tehdit eden arter ya da ven trombozunda kullanılmaktadır.<sup>15</sup>

Olgumuzun tekrarlayan tromboembolik klinik seyri nedeni ile uzun süreli profilaktik antikoagülasyon amacıyla, çocuklarda ağızdan kullanımı mümkün olan tek antikoagülan kumadine geçilmiştir. Kumadin, K vitamini antagonistidir, K vitaminine bağlı faktörlerin (FII, FVII, FIX, FX) plazma konsantrasyonunu azaltarak etkisini göstermekte,

doz PT ve INR izlemi ile ayarlanmaktadır. DMAH kullanırken kumadin eklediğimizde INR 2'nin üzerine çıktığında DMAH'ı kesmek gereklidir. Genellikle istenen hedef INR değeri 2-3 arasındadır. Kanama yan etkisi fazladır, gerektiğinde K vitamini, TDP veya protrombin kompleks konsantresi ile etkisi antagonize edilebilir.<sup>16</sup>

Yakın zamana kadar antiagregan tedavide kullanılan Aspirin özellikle arteriyel iskemik inme tedavi ve profilaksisinde kullanılırdı ve tekrarlayan VTE'nin önlenmesinde antikoagülanlar kadar etkin olması beklenmemekte idi.<sup>16</sup> Tromboza yaklaşım için hazırlanan yeni kılavuzlarda, altta yatan risk faktörü olmaksızın gelişmiş proksimal DVT veya PTE hastalarında antikoagülan tedavinin kesilmesine karar verilmişse, muhtemel VTE tekrarını önlemede Aspirin için kontrendikasyon yoksa kullanılması önerilmektedir (Chest Guideline 2016).<sup>17</sup> Yeni çalışmalarda oral antikoagülan tedavi kullanmakta iken, provoke edilmeden gelişmiş VTE tekrarında Aspirin kullanılması önerilmektedir.<sup>18-20</sup> Biz de olgumuzda antikoagülan tedavi altında ekstremite, pulmoner ve santral sinir sisteminde yeni ortaya çıkan, tekrarlayan trombozlarının ve altta yatan kronik hastalığının olması nedeni ile; hayatı tehdit edebilecek bir arteriyel inme atağından korumak amacıyla profilaktik Aspirin başladık.

Sonuç olarak, MS hastalarında immobilizasyon, atak tedavisinde steroid kullanımı VTE'ye yakınlık yaratmaktadır. Hastalar tedavi öncesi trombofili ve diğer olası risk faktörleri açısından incelenmeli, antikoagülan profilaksisi açısından değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda DMAH veya kumadin ile profilaksi akılda tutulmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

### Yazar Katkıları

Arzu Yazal Erdem ve Neşe Yaralı, makalenin fikrini oluşturdu. Arzu Yazal Erdem ve Neşe Yaralı sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak yöntemi tasarladı. Arzu Yazal Erdem, Neşe Yaralı, Dilek Kaçar ve Selcen Bağcı çalışmanın yürütülmesini organize etti, ilerlemesini gözetti ve sorumluluğunu aldı. Arzu Yazal Erdem, Neşe Yaralı, Dilek Kaçar ve Selcen Bağcı hastanın takibi, ilgili biyolojik materyallerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması için sorumluluk aldı. Arzu Yazal Erdem, Neşe Yaralı ve Bahattin Tunç bulguların mantıklı bir şekilde değerlendirilerek sonuçlandırılmasında sorumluluk aldı. Arzu Yazal Erdem ve Neşe Yaralı çalışma için gerekli kaynak taramasında sorumluluk aldı. Arzu Yazal Erdem ve Neşe Yaralı çalışmanın tamamının yazılmasında sorumluluk aldı. Arzu Yazal Erdem ve Neşe Yaralı çalışmanın teslim edilmesinden önce, dil ve yazınsal düzeltmelerden bağımsız olarak bilimsel anlamda çalışmayı yeniden değerlendirdi.

## KAYNAKLAR

- van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasling RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676-81.
- Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ; Mountain States Regional Thrombophilia Group. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004;351(11):1081-8.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.
- O'Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 3):S1-33.
- Peeters PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, Leufkens HG, De Bruin ML, de Vries F. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the clinical practice research datalink. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):444-51.
- Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, Miret M, Christiansen CF, Sørensen HT. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 2012;38(2):76-83.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563-5.
- 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.
- Roshanisefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T, Montgomery S. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk-Swedish cohort study. *Eur J Neurol* 2014;21(11):1353-e88.
- Kalanie H, Harandi AA, Alidaei S, Heidari D, Shahbeigi S, Ghorbani M. Venous thrombosis in multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone: the preventive effect of enoxaparin. *Thrombosis* 2011;2011:785459.

12. Christensen B, Frosst P, Lussier-Cacan S, Selhub J, Goyette P, Rosenblatt DS, et al. Correlation of a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with plasma homocysteine in patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(3):569-73.
13. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005;23(1):51-4.
14. Akar N, Akar E, Ozel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thromb Res* 2001;102(2):115-20.
15. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S, Gürgey A. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(2):154-60.
16. Pipe N, Goldenberg N. Acquired disorders of hemostasis. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look TA, Lux SE, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood 8<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.1103-24.
17. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
18. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355(9212):1295-302.
19. Weitz JI, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolisms. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost* 2015;114(3):645-50.
20. Mekaj YH, Daci FT, Mekaj AY. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1449-56.