

## Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı bacak ülserleri

Emek KOCATÜRK, Mukaddes KAVALA, İlkin ZİNDANCI, Zafer TÜRKÖĞLU, Melek KOÇ, Seyhan BEYHAN

### Summary

#### Leg ulcers associated with factor V Leiden mutation

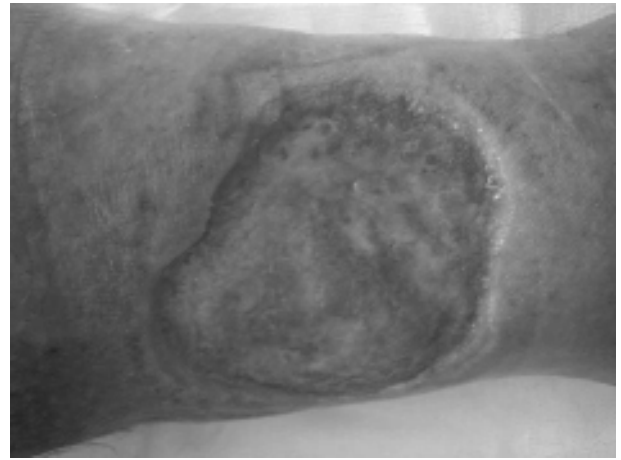
*Venous leg ulcers constitute 70 % of all leg ulcers which is a serious consequence of postthrombotic syndrome. Immobilisation, surgery, trauma, pregnancy, oral contraceptive drugs and some coagulation defects have been reported to be risk factors for venous thrombosis. Activated protein C resistance is the most frequent cause of hereditary thrombophilia which is mostly associated with a point mutation in factor V protein. Risk of venous thrombosis is substantially increased in patients with factor V Leiden mutation.*

*Herein we report two cases with factor V Leiden mutation which responded dramatically to oral anticoagulation therapy.*

**Key words:** Leg ulcers, factor V Leiden mutation

**Anahtar kelimeler:** Bacak ülseri, faktör V Leiden mutasyonu

lundu. Bu bulgularla hastamıza aktive protein C direncine bağlı ulkus kruris tanısı konuldu.



Resim 1. Sol bacak 1/3 distalinde keskin sınırlı ülsere lezyon.

### OLGULAR

**Olgu 1:** Otuziki yaşında erkek hasta, sol bacakta 10 yıl önce başlayan ve sürekli tekrarlayan kronik yara şikayetiyle başvurdu. İki yıl önce greft ile kapatılan yara 2 ay sonra yüksek ateşle seyreden infeksiyon sonrası tekrar ortaya çıkmış. 1996 yılında derin ven trombozu geçiren ve oral antikoagulan tedavi alan hastanın soygeçmişinde ve fizik muayenesinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenede, sol medial malleolun üzerinde 8x12 cm çapında, bordürü kabarık ve keskin sınırlı, zemini yer yer nekrotik krutla kaplı ülsere lezyon izlendi (Resim1). Laboratuvar incelemede hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimya değerleri, ANA, antiDNA, ENA, cANCA, pANCA, kriyoglobulin, kriyofibrinojen, antikardiyolipin IgM ve IgG ile protein C ve protein S düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Protrombin zamanı 15,2 (12 sn), aktive protein C direnci 67 (120-300) olan hastada polimeraz zincir reaksiyonu ile heterozigot faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Venöz doppler ultrason incelemesinde vena safena magnada Valsalva manevrası ile sürekli devam eden yüksek debili reflü (evre 4) saptandı. Arteriyel doppler ultrason tetkiki normal olarak değerlendirildi. Ülser bordürünü içeren panç biyopsinin histopatolojik incelemesi özgül olmayan ülser ile uyumlu bu-

**Olgu 2:** Yirmisekiz yaşında erkek hasta, 1993 yılından beri her iki bacağına tekrarlayan yaralar ve ağrılı kızarıklıklar şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde 1988 yılında sağital sinüs trombozu, derin ven trombozu, 1990 yılında appendektomi ve 2004 yılında serebral ven trombozu öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde erkek kardeşinin 22 yaşında baş ağrısı şikayeti sonrası eks olduğu, babasının 1 sene önce serebrovasküler olay geçirdiği öğrenildi. Dermatolojik muayende, sol bacakta biri medial malleolde, diğeri pretibial bölge 1/3 distalinde yerleşen çevresi hiperpigmente, kenarları düzensiz ve masere iki adet ülser ile ayak dorsumunda 2. parmak üzerine doğru yayılan hiperpigmente zemin üzerinde masere görünümlü 0.5 cm çapında ülser izlendi (Resim 2). Laboratuvar incelemede, hemogram, rutin biyokimya değerleri, hepatit belirteçleri, immünglobulin düzeyleri, tümör belirteçleri, ANA, antiDNA, ENA, cANCA, pANCA, kriyoglobulin, kriyofibrinojen, INR, protein S, antitrombin III, faktör VIII, homosistein, antikardiyolipin IgM ve IgG düzeyleri ve tam idrar tetkikinde patoloji saptanmadı. Protrombin zamanı 14.7 sn (12 sn), faktör VIII düzeyi 218 (60-150), aktive protein C direnci 92,4 (120-300) olarak bulundu. Polimeraz zincir reaksiyonu ile homozigot faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Bilateral alt ekstremite venöz doppler US'de bilateral yüzeyel femoral



**Resim 2.** Medial malleol üzerinde ve pretibial bölge 1/3 distalinde kenarları düzensiz ve masere 2 adet ülser.



**Resim 3.** Ülserde tedaviden 1 ay sonra belirgin küçülme.

ven, derin femoral ven, popliteal ven, vena safena magna ve vena safena parvada geçirilmiş ven trombusüne ikincil kronik değişiklikler ve sağ alt ekstremitede perforan ven yetersizliği görüldü. Arteriyel doppler US'de patoloji saptanmadı. Laboratuvar değerleri ve venöz doppler US bulguları eşliğinde hastamıza aktive protein C direncine bağlı ulkus kruris tanısı konuldu.



**Resim 4.** Ülserlerin 2 aylık oral antikoagülan tedavi sonrası görünümü.

Olgulara INR düzeyini 1.5-2.5 arasında tutacak şekilde oral antikoagülan tedavi başlandı ve lezyonlarda dramatik iyileşme kaydedildi (Resim 3, 4).

## TARTIŞMA

Tüm bacak ülserlerinin % 70'ini oluşturan venöz bacak ülserleri kronik venöz yetersizliğin son aşaması olarak kabul edilir <sup>(1)</sup>. Venöz ülserlerin % 50-60'ından post-trombotik hastalık, geri kalanından ise birincil valvüler yetersizlik gibi posttrombotik olmayan durumlar sorumludur <sup>(2)</sup>. Venöz trombozda, immobilizasyon, cerrahi, travma, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve habaset gibi çeşitli risk faktörlerinin yanında, son yıllarda tanımlanan protein C, protein S, antitrombin III ve fibrinojen genlerinde mutasyonlar gibi çeşitli genetik koagülasyon defektleri önem kazanmıştır <sup>(3-6)</sup>.

Normal şartlarda koagülasyon ile fibrinoliz arasında bir hemostaz söz konusudur. Koagülasyonda rol alan mekanizmalardan biri protein C doğal antikoagülan sistemi-

dir. Trombin endotelial yüzeyde trombomodüline bağlandığında protein C'yi aktive protein C'ye (APC) dönüştürür. APC ise faktör V ve VIII'i inaktive eder. Bu şekilde trombin üretimi durur ve tromboz engellenmiş olur (7).

APC direnci (APCR), 1993 yılında Dahlbeck (8) tarafından tanımlanmıştır ve en sık herediter trombofili nedendir. Burada sorun APC'de değil, bu proteinin faktör V'e bağlandığı noktadadır. Olguların % 90-95'inde faktör V'in 506. pozisyonunda tek bir arginin glutamin mutasyonu bulunur, ki bu mutasyona faktör V Leiden mutasyonu (FVLM) adı verilir (9). Otozomal baskın geçiş gösteren bu mutasyon Avrupalı beyaz toplumda % 4, Türkiye'deki genel toplumda ise % 9 oranında görülmektedir (10,11). Tromboz riski heterozigot mutasyonu olanlarda normal topluma göre 7 kat, homozigotlarda ise 80 kat artmıştır (12).

Venöz ülserler sıklıkla venöz tromboz ataklarıyla birlik-telik gösterdiğinden, venöz ülserlerle APCR ve FVLM arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Munkvad ve ark. (13), kronik venöz ülserli 46 hastanın 12'sinde (% 26) APCR tespit etmiş ve APCR'nin kronik venöz ülserasyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Maessen-Visch ve ark. (14) venöz ülseri olan 92 hastada FVLM oranını kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırmışlar ve venöz ülserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla % 23 ve % 7.5) bulmuşlardır. FVLM olan hastalarda venöz tromboemboli, rekürren derin ven trombozu ve rekürren bacak ülseri sıklığının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Bacak ülserlerinde APCR ve antikatdiyolipin antikollarının varlığını araştıran bir çalışmada, 50'si venöz, 23'ü arteriyel ve 42'si arteriyovenöz ülserli toplam 115 hastadan sadece 12'sinde (% 10.4) FVLM bulunmuştur ve bu oran normal toplumdan farklı değildir (15). Kırkikisinde (% 58) venöz ülserasyonun nedeni posttrombotik sendrom ve 31'inde (% 42) birincil valvüler yetersizlik olan toplam 72 venöz ülserli hastayı kapsayan çalışmada ise, post-trombotik ülserli hastalarda FVLM oranı, posttrombotik nedenli olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (% 38'e karşı % 16) (1). Gaber ve ark. (16), 100 hastalık serilerinde FVLM oranını, posttrombotik bacak ülserle-

rinde % 36 ve birincil varislere bağlı ülserlerde ise % 6 olarak bulmuştur.

Yapılan çalışmaların çoğunda genel kanı, venöz bacak ülserlerinde APCR ve FVLM'nin oldukça önemli bir risk faktörü olduğu yönündedir. Venöz ülseri olan, özellikle genç hastalarda FVLM gibi koagülasyon anormalliklerinin araştırılması oldukça önemlidir. Çünkü bu hastalarda erken antikoagulan tedavi olası tromboz riskini azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hafner J, Kuhne A, Schar B, et al: Factor V Leiden mutation in postthrombotic and non-postthrombotic venous ulcers. Arch Dermatol 137(5):599-603, 2001.
2. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM: Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. Mayo Clin Proc 71(4):338-45, 1996.
3. Coon WW: Venous thromboembolism. Prevalence, risk factors, and prevention. Clin Chest Med 5(3):391-401, 1984.
4. Allaart CF, Briet E: Familial venous thrombophilia. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, et al, editors. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone: 1994:1349.
5. Tabernero MD, Tomas JF, Alberca I, et al: Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. Am J Hematol 36(4):249-54, 1991.
6. Miletich JP, Prescott SM, White R, et al: Inherited predisposition to thrombosis. Cell 72(4):477-80, 1993.
7. Federman DG, Kirsner RS: An update on hypercoagulable disorders. Arch Intern Med 161(8):1051-6, 2001.
8. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 90(3):1004-8, 1993.
9. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 369(6475):64-7, 1994.
10. Rees DC, Cox M, Clegg JB: World distribution of factor V Leiden. Lancet 346(8983):1133-4, 1995.
11. Ozbek U, Tangun Y: Frequency of factor V Leiden in Turkey. Int J Hematol 64(3-4):291-2, 1996.
12. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 85(6):1504-8, 1995.
13. Munkvad S, Jorgensen M. Resistance to activated protein C: a common anticoagulant deficiency in patients with venous leg ulceration. Br J Dermatol. 1996 Feb;134(2):296-8.
14. Maessen-Visch MB, Hamulyak K, Tazelaar DJ, et al. The prevalence of factor V Leiden mutation in patients with leg ulcers and venous insufficiency. Arch Dermatol. 1999 Jan;135(1):41-4.
15. Marechal V, De Maistre E, Barbaud A, et al. [Activated protein C resistance and cardiolipin antibodies in leg ulcers]. Ann Dermatol Venereol. 2000 Jun-Jul;127(6-7):585-9.
16. Gaber Y, Siemens HJ, Schmeller W. Resistance to activated protein C due to factor V Leiden mutation: high prevalence in patients with post-thrombotic leg ulcers. Br J Dermatol 2001 Mar;144(3):546-8.