

Heterozigot metilentetrahidrofolat reduktaz (C677T) polimorfizmini taşıyan bir hastada gelişen serebral venöz trombus

Sinan Mahir Kayran, Bülent Zülfikar

¹Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı Amerikan Hastanesi Pediatri Bölümü, ²Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

ÖZET:

Heterozigot metilentetrahidrofolat reduktaz (C677T) polimorfizmini taşıyan bir hastada gelişen serebral venöz trombus Venöz tromboembolizm kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve genellikle erişkinlerde görülen multifaktöryel bir patolojidir. Serebral venöz trombus, önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen, çocuklarda sıklığının az olması nedeniyle (100000de 0.67) detaylı incelenmemiştir. Ancak çocuklarda da trombotik olaylarla ilgili raporların giderek artış gösterdiği izlenmektedir. Methylenetetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) geninde C-T (C677T) değişimi son yıllarda genetik trombofilinin etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu makalede otomastoidit sonrası serebral venöz trombus gelişen ve metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) geninde C677T polimorfizmini heterozigot olarak taşıyan bir çocuk hasta bildirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Serebral venöz trombus MTHFR (C677T) Polimorfizm Otomastoidit Çocuk Hasta

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;131-133

ABSTRACT:

Cerebral venous thrombosis in a patient with heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) polymorphism Venous thromboembolism is described as a multifactorial disorder including both congenital and acquired risk factors and generally detected in elder patients. Although cerebral venous thrombosis (CVT) is associated with substantial mortality and morbidity, its causes in children have not been intensively investigated, mainly because it occurs at a low frequency (0.67 per 100000 children). But the reports of thrombotic events in children are increasing. Methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) C677 T polymorphism has been detected as an important role in inherited thrombophilia in recent years. In this article we report a child with cerebral venous thrombosis and heterozygous methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) C677 T polymorphism after otomastoiditis.

Key words: Cerebral venous thrombosis MTHFR (C677T) Polymorphism Otomastoiditis Child Patient

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;131-133

GİRİŞ

Venöz tromboembolizm, kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan ve daha çok erişkinlerde görülen multifaktöryel bir patolojidir. Serebral venöz trombus, önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen, çocuklarda sıklığının az olması nedeniyle (100000de 0.67) detaylı incelenmemiştir

(1). Ancak çocuklarda da trombotik olaylarla ilgili raporların giderek artış gösterdiği izlenmektedir. Methylenetetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) geninde C-T (C677T) değişimi son yıllarda genetik trombofilinin etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu makalede, otomastoidit sonrası serebral venöz trombus gelişen ve DNA analizi sonucunda MTHFR polimorfizmini (C677T) heterozigot olarak taşıdığı tespit edilen bir çocuk hasta sunulmaktadır.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Sinan Mahir Kayran
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı Amerikan Hastanesi Pediatri Bölümü,
İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-311-2000/7266

Faks / Fax: +90-212-311-2190

E-posta / E-mail: sinanmahir@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 22 Mayıs 2009 / May 22, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Haziran 2009 / June 18, 2009

OLGU

Üç yaşındaki kız hasta, birkaç gün devam eden ateş, halsizlik, başağrısı, bulantı, kusma şikayetleri ile acil polikliniğimize getirildi. Özgeçmişinde konjenital kasıklar ventrikuler septal defekt dışında bir patoloji yoktu.

Anamnezde yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, kafa travması, invaziv girişim öyküsü, metabolik hastalık, otoimmün hastalık ve ailede tromboembolik öykü gibi predispoze faktörlerin olmadığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenede hastanın halsiz, soluk görünümde, ateşinin aksiller ölçümde 38.6°C olduğu gözlemlendi. Laboratuvar tetkiklerinde belirgin CRP yüksekliği 67 mg/dl (0-6) ve anemi Hb 9.2 g/dl tespit edildi. Kardiak oskültasyonda apeksde belirgin, 2/6 şiddetinde sistolik sufl duyuldu. Yapılan klinik ve radyolojik incelemeler (MR, MR Venografi) sonucunda, sağ otomastoidit, sağ internal serebral ven, galen veni, straight sinus, sigmoid sinus ve transvers sinüste komplet, sağ internal juguler ven proksimalinde parsiyel trombus, bilateral talamusalarda venöz infarkt lehine değişiklikler tespit edildi (Resim 1,2).



Resim 1: MR Venografide venöz sinüslerde trombus



Resim 2: MR görüntüleme talamusta infarkt

Hastaya antibiyotik tedavisi başlandı ve yaklaşık 3 hafta devam edildi. Eş zamanlı antibiyotik tedavisine ek olarak önce intravenöz anfraksiyone ve ardından subkutan heparin ve kliniği stabilleşince oral warfarin tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi alınan tetkiklerde anemi tespit edildi. Trombus etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde Faktor V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonları negatif, Protrombin Zamanı, Partial Tromboplastin Zamanı, antitrombin, antikardiolipin antikoru, protein C, protein S, fibrinogen, lipoprotein (a) düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Antinükleer antikoru (ANA), soğuk aglutininler ve kriyoglobulinler negatif idi. Anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antikoru, perinükleer ve sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikoru (pANCA ve cANCA), kompleman proteinleri (C3 ve C4) ve serum immünglobulinleri normal sınırlardaydı. Yapılan DNA analizi sonucunda MTHFR polimorfizmini (C677T) heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi. Bir aylık hastanede kalış süresini takiben 7 ay süreyle oral warfarin tedavisi uygulanan hastanın tüm klinik şikayetleri ve radyolojik bulguları gerilemiş olup sorunsuz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Çocuklarda trombotik hastalıklar erişkinlerle kıyaslandığında daha az sıklıkta görülmekteyse de yüksek morbidite ve mortaliteyle seyretmektedir (2). Pediatrik hastalarda antikoagulan tedavi endikasyonları erişkinlere benzemekle birlikte, spesifik hastalık durumları ve altta yatan patolojik mekanizmalar farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar erişkinlerde en önemli antikoagulan tedavi endikasyonlarını oluştururken, bu hastalıklar çocuklarda daha az sıklıkla görülmektedir. Ören ve ark. larinin ülkemizde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada pediatrik trombozlu hastaların analizi sonucunda tromboembolik durumların en sıklıkla serebrovasküler sistemde (%32) olduğu görülmüştür (3). Hiperhomosisteinemi yüksek plazma homosistein düzeylerinin arteriyel ve/veya venöz tromboembolik olaylar ve koroner kalp hastalığı açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (4). Hiperhomosisteineminin endotelial hasar yoluyla damarsal patolojilere ve tromboza yol açtığı düşünülmektedir. Bir takım genetik polimorfizmlerin, en sıklıkla da MTHFR geninin 677 pozisyonunda C-T yer değişimi plazma homosistein yüksekliğinde önemli bir rol almaktadır.

Literatüre bakıldığında homozigot az sayıda olgu bildirilmiştir. Fernandez ve arkadaşları, eş zamanlı oral kontraseptif ilaç kullanımı olan hiperhomosisteinemi erişkin bir kadın hasta bildirmektedir (5). Martinelli ve arkadaşları serebral venöz trombuslu 121 hastada yaptıkları incelemede, %27 oranında hiperhomosisteinemi tespit etmiş olup, hiperhomosisteineminin serebral venöz trombus riskini 4 kat artırdığını bildirilmişlerdir (6). Hillier ve ark. serebral venöz trombus gelişen 15 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif araştırmada bir hastada mas-toidit ve homozigot C677T mutasyonu tespit etmişlerdir

(7). Literatürde bildirilen vakalar homozigot olmasına karşın, bizim hastamızda homosistein düzeyi normal sınırlarda bulunmuş ve heterozigot formda trombus gelişmiştir. Hirsh ve ark. larının önerilerine benzer şekilde 6 aydan daha uzun süre ile antikoagulan tedavi sürdürülmüştür (8). Hastamızda olduğu gibi, MTHFR (C677T) gibi trombofilik mutasyonların, otomastoidit gibi tetikle-yici faktörler eşliğinde serebral venöz trombus gelişme riskini artırdığı ve etiyolojide klinik predispozan faktörlerle birlikte primer protrombotik durumların da araştırılması gereğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T. et al: Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007;6(7):595-603.
2. Andrew M, Montgomery RR. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG and Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1993:1678-717.
3. Oren H, Devecioglu O, Ertem M. et al: Analysis of Pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21(7):573-83.
4. De Stefano V, Finazzi G, and Manucci PM: Inherited thrombophilia, Pathogenesis. *Clinical syndromes and Management*. *Blood* 1996;87:3531-3534.
5. Fernandez-Moreno MC, Castilla-Guerral, et al.: Hyperhomocystinemia-related cerebral venous thrombosis. *Rev Neurol* 2003;1040-1043.
6. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, et al.: Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003; 102-104.
7. Hillier CE, Collins PW, Bowen DJ: Inherited protrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis. 1998;9(10):677-680.
8. Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J: Duration of anticoagulation therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med*. 1997;157:2174-2177.