

## HOMOZİGOT FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU VE İSKEMİK İNME

Yakup KRESPİ, Zeliha MATUR, Oğuzhan ÇOBAN, Rezzan TUNCAY, Sara BAHAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Faktör V Leiden mutasyonu en sık rastlanılan herediter trombofili nedenidir. Arteriyel tıkaçıcı olaylarla ilişkisi tartışmalıdır. Kırk dokuz yaşındaki kadın hasta unutkanlık ve dikkat eksikliği nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde epileptik nöbetler, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve sol hemiparezi öyküsü vardı. Kranyal MRG'de birçok semptomatik ve asemptomatik beyin infarktı görüldü. Ayrıntılı etiolojik incelemelerinde homozigot faktör V Leiden mutasyonu dışında bir özellik ortaya konulamadı. Ailenin incelenen diğer 4 bireyi de bu mutasyonu taşımaktaydı ve 3'ü homozigottu. Bu mutasyonun altta yatan neden ne olursa olsun inme gelişimini kolaylaştırıcı bir etken rolü oynayabileceği veya bizim olgumuzda olduğu gibi özellikle homozigot bireylerde başlı başına bir inme nedeni olabileceği öne sürülebilir.

**Anahtar Sözcükler:** İskemik inme, homozigot faktör V Leiden mutasyonu.

### HOMOZYGOUS FACTOR V LEIDEN MUTATION AND ISCHEMIC STROKE

Factor V Leiden mutation is the most common cause of inherited thrombophilia. Its potential role in arterial thrombosis is still debated. A 49 years old female patient with history of epilepsy, deep vein thrombosis, pulmonary embolism and left hemiparesis was admitted because of forgetfulness and attentional difficulties. Cranial MRI examinations showed multiple symptomatic and asymptomatic brain infarcts. A detailed etiological evaluation revealed only a homozygous factor V Leiden mutation. Four of the siblings who were analysed were carrying the mutation and 3 of them were homozygous. This mutation can favour thrombosis irrespective of the underlying stroke etiology or can be an independent etiological factor especially in homozygous individuals as in our case.

**Key Words:** ischemic stroke, homozygous factor V Leiden mutation.

### GİRİŞ

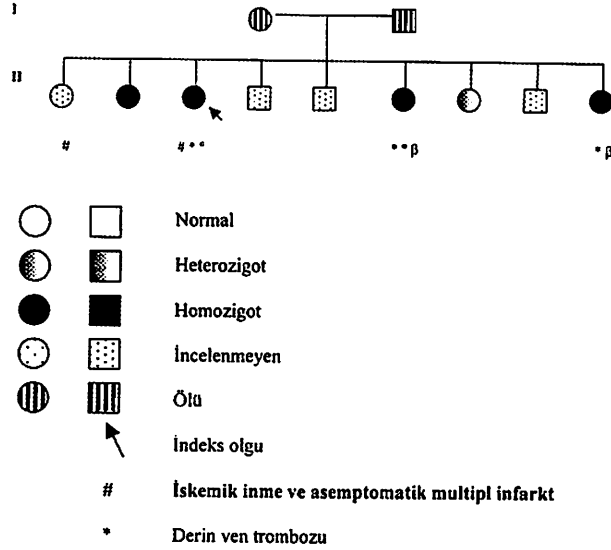
Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboembolik olayların şimdiye kadar saptanmış en yaygın genetik risk faktörüdür (1). Toplumda sıkça rastlanan bu genetik defektin arteriyel tıkaçıcı hastalıkların gelişimindeki rolü tartışmalıdır (2,3). Bu çalışmada homozigot faktör V Leiden mutasyonu saptanan iskemik inmeli bir hasta ve ailesinin klinik özellikleri sunulacak ve faktör V Leiden mutasyonunun genç yaşta gelişen arteriyel trombotik olaylarla ilişkisi gözden geçirilecektir.

### OLGU

Kırk dokuz yaşındaki kadın hasta unutkanlık yakınmasıyla başvurdu. Sekiz yıldan beri unutkanlık ve dikkatsizlik şikayetleri giderek artan hasta son iki yıldır günlük yaşam aktivitelerinde desteğe muhtaç hale gelmişti. Özgeçmişinde uzun yıllardır hipertansiyon, 25 yıldır her iki alt ekstremitede derin ven trombozu, 11 yıldan beri tekrarlayan jeneralize epileptik nöbet, 4 yıl önce pulmoner emboli ve 2 yıl önce de akut sol hemiparezi öyküsü vardı. Nörolojik muayenesinde belirgin zaman oryantasyon bozukluğu, dikkat

eksikliği ve bellek bozukluğu, sol hemiparezi, iki yanlı Babinski delili, canlı refleksler ve aşıl klonusu saptandı. Yürüyüşü spastikti. Kranyal MRG'de iki yanlı medial serebral arter (MSA) ve sol posterior serebral arter (PSA) sulama alanında kortiko-subkortikal çok sayıda asemptomatik infarkt alanı ile 2 yıl önce gelişen sol hemipareziden sorumlu olduğu düşünülen sol korona radiatada lakün boyutlarında infarkt alanı görüldü. Hastanın klinik tablosu multi infarkt demansla uygun bulundu. Etiolojik araştırmalarında boyun Doppler ultrasonografi incelemesi normaldi. Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi vardı. Lupus antikoagülanı negatif, antikardiyolipin antikorları, protein C, S, antitrombin III düzeyleri normaldi. Otoantikorlar negatifti. Homozigot faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Ailede hasta dışında 4 birey incelenildi (şekil 2); 3'ü homozigot olmak üzere hepsi bu mutasyonu taşımaktaydı. İki homozigot kızkardeşte derin ven trombozu ve pulmoner emboli öyküsü varken, incelenemeyen ve iskemik inme öyküsü olan bir ablada kranyal görüntüleme incelemelerinde multipl semptomatik ve asemptomatik infarkt alanları saptandı.

Şekil: 2



## TARTIŞMA

Faktör V Leiden mutasyonu, faktör V geninde ekson 10'da 1691. pozisyonundaki adenin bazının yerine guaninin gelmesi (G1691A) ile oluşan bir nokta mutasyonudur. Mutant faktör V proteini, aktive protein C'ye dirençli hale gelir (4). Mutasyon otozomal dominant geçer. Sağlıklı insanlarda yapılan geniş çaplı bir prevalans çalışmasında heterozigot taşıyıcılık oranı % 3.63, homozigot taşıyıcılık oranı ise %0.07 bulunmuştur (5). Faktör V Leiden mutasyonunun arteriyel tromboz ve bunlar içinde iskemik inme ile ilişkisi iyi tanımlanmamıştır. Bu ilişki literatürde gerek yaşlı gerekse de genç iskemik inmeli hastalarda tek tek olgu bildirimleri şeklinde işlense de (6,7) geniş hasta serilerindeki sonuçlar çelişkilidir (8-15).

Hipertansiyon dışında herhangi bir vasküler risk faktörü olmayan hastamızın etiolojiye yönelik incelemelerinde homozigot faktör V Leiden mutasyonu dışında bir özellik saptanmamıştır. Hastamızda ve genel olarak aile bireylerinde gözlemlenen yüksek semptomatik ve asemptomatik venöz tromboembolik olay sıklığı hasta ve ailesinde saptanan homozigot faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle anlamlı bulunmuştur. Homozigot mutasyonların venöz tromboz riskini 80 kez arttırdığı, buna karşılık heterozigot taşıyıcılarda bu riskin 7 kez artmış olduğu bilinmektedir (16). Literatür gözden geçirildiğinde erişkin hasta popülasyonunda homozigot faktör V

Leiden mutasyonu saptanan ve arteriyel kaynaklı iskemik inmesi olan az sayıda olgu ve aile çalışması olduğu görülmektedir (6,7). Bu hastaların tek ortak özelliği genç yaşta iskemik inme geçirmeleridir.

Faktör V Leiden mutasyonunun iskemik serebrovasküler olaylarda etiyolojik rolü iyi bilinmemekle birlikte, altta yatan neden ne olursa olsun inme gelişimini kolaylaştırıcı bir etken rolü oynayabileceği veya bizim olgumuzda olduğu gibi özellikle homozigot bireylerde başlı başına bir inme nedeni olabileceği öne sürülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;330:517-522.
2. Bontempo FA, Hassett AC, Faruki H, Steed DL, Webster MW, Makaroun MS. The factor V Leiden mutation: spectrum of thrombotic events and laboratory evaluation. *J Vasc Surg* 1997;25(2):271-275.
3. Martinelli I, Mannucci PM; De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosi, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998;92:2353-2358.
4. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
5. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and woman. *JAMA* 1997;277(16):1305-1307.
6. Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, Saladini M, Bertina RM, Girolami A. Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance. A report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke* 1995;26(5):885-890.
7. De Lucia D, Nina P, Papa ML, Belli A, Conte M, Renis V, Di Mauro C, Masi S, Franco A, Schisano G. Activated protein C resistance due to a factor V mutation associated with familial ischemic stroke. *J Neurosurg Sci* 1997;41(4): 373-378.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1995;332:912-917.
9. Press RD, Liu XY, Beamer N, Coull BM. Ischemic stroke in the elderly. Role of the common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke* 1996;27(1):44-48.
10. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, Palomaki H, Kaste M. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995;73(4):558-560.
11. Gaustadnes M, Rudiger N, Moller J, Rasmussen K, Bjerregaard Larsen T, Ingerslev J. Thrombophilic predisposition in stroke and venous thromboembolism in Danish patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(5):251-259.
12. Iniesta JA, Corral J, Fernandez-Pardo J, Gonzalez-Conejero R, Vicente V. Factor V (Arg506Gln) mutation in ischemic cerebrovascular disease. *Haemostasis* 1997; 27 (3):105-111.

13. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E. inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19 (7):1751-1756.

14. Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Ludemann P, Doherty C, Evers S, Droste DW, Kessler C, Assmann G, Ringelstein EB. Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case-control study on 225 patients. *J Neurol* 1998 (245):653-658.

15. Sanchez J, Roman J, de la Torre MJ, Velasco F, Torres A. Low prevalence of the factor V Leiden among patients with ischemic stroke. *Haemostasis* 1997;27(1):9-15.

16. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995;85:1504-1508.