

CASE REPORT

OLGU SUNUMU

YÜZME SONRASINDA GELİŞEN KAROTİS ARTER DİSEKSİYONU OLGUSU: HETEROZİGOT MTHFR C677T GEN MUTASYONUNUN ROLÜ

Alevtina Ersoy*, Emine Rabia Koç, Ülkühan Düzgün***, Atilla İlhan*****

***Erzincan Sağlık Bakanlığı Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ERZİNCAN**

****Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, BALIKESİR**

*****Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA**

ÖZET

Genç serebral inme sebepleri arasında karotis arter diseksiyonu önemli bir yer tutmaktadır. Karotis arter diseksiyonu çoğu zaman spontan olarak gelişmesine rağmen hasta tarafından önemsenmeyen mikro-travmaya bağlı da ortaya çıkabilir. Bu yazıda eforlu yüzme sonrasında gelişen, sadece boyun ağrısı ve boyunda pulsatil şişlikle kliniğimize başvuran, ancak yapılan ileri tetkiklerinde kronik venöz sinüs trombozu ve serebral enfarktüsün de olduğu ortaya çıkan ekstrakranial internal karotis arter diseksiyonlu bir olgu sunulmaktadır. MTHFR gen mutasyonu da saptanan olgu multipl vasküler olayların bir arada nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Karotis arter diseksiyonu, venöz sinüs trombozu, serebral enfarkt, MTHFR gen mutasyonu, yüzme.

A CASE OF CAROTID ARTERY DISSECTION DEVELOPED AFTER SWIMMING: THE ROLE OF HETEREZYGOTE C677T MTHFR GEN MUTATION

ABSTRACT

Carotid artery dissection is one of the most important causes of cerebral stroke in young age. Although most cases of carotid artery dissection appear spontaneously, sometimes it may result from a microtrauma which the patient doesn't take it seriously. This article reports a case of extracranial internal carotid artery dissection starting from intense swimming and manifesting itself only as neck swelling and neck pain. Other analyses showed that the patient also suffered from a cronic venous sinus thrombosis and stroke. Moreover, genetic testing revealed a MTHFR gene mutation. This case is presented because of the multiple vascular events are seen rarely in the same patient.

Key Words: Carotid artery dissection, venous sinus thrombosis, cerebral infarction, MTHFR gene mutation, swimming.

GİRİŞ

Karotis arter diseksiyonu (KAD) genç ve orta yaştaki hastalarda inme etiolojisinde büyük önem taşımaktadır. İnsidansı 100 000'de 2.6-2.9'dur (1). Tüm yaşlarda görülmesine rağmen en sık beşinci dekatta rastlanır. Erkeklerde hafif predominansi oluşturmakla birlikte (% 56), kadınlarda 5 yaş daha erken ortaya çıkmaktadır (2, 3).

En sık görülen diseksiyon tipi eksternal karotis arter diseksiyonudur. Klinik tablo çok hafif belirtilerden (ipsilateral baş ve boyun ağrısı, Horner sendromu) geçici iskemik ataklar (İA) ve

serebral iskemiye bağlı ağır bulgulara kadar değişebilir. TİA ve serebral iskemi karotis arter diseksiyonu gelişen olguların % 49-84'ünde görülmektedir (2). Başlıca iskemi gelişme mekanizması diseksiyon yerinde oluşan trombüsten serebral arterlere olan embolidir. Hemodinamik değişiklikler patolojik mekanizmada daha az oranda rol oynamaktadır (4).

KAD tanısında renkli doppler ultrasonografi, magnetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve dijital substraksiyon

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Emine Rabia Koç Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Balıkesir.

Tel: 02666121454

E-posta: erabiakoc@yahoo.com

Geliş Tarihi: 07.05.2012

Kabul Tarihi: 10.02.2013

Received: 07.05.2012 **Accepted:** 10.02.2013

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Ersoy A, Koç E R, Düzgün Ü, İlhan A. Yüzme sonrası gelişen karotis arter diseksiyonu olgusu: heterozigot MRHFR C677T gen mutasyonunun rolü. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19 (3): 103-107. doi: 10.5505/tbdhd.2013.46036

anjiyografi (DSA) kullanılmaktadır. KAD'da trombüs oluşumuna bağlı gelişen iskemik olayların tedavisinde trombolitik ajanlar, antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar ve endovasküler cerrahi uygulanmaktadır (2).

KAD'ın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hereditör ve nonspesifik arteriopati gibi faktörlere enflamasyon, gerilme gibi faktörlerin eklenmesi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir(5). Son zamanlarda ise KAD'ın patogenezinde çeşitli genlerin rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. (6) Bu yazıda arteriel ve venöz tromboz öyküsü olan ve sonrasında eksternal karotis arter diseksiyonu gelişen hastada MTHFR (metilentetrahidrofolat reduktaz) geni mutasyonunun olası rolü tartışılmıştır.

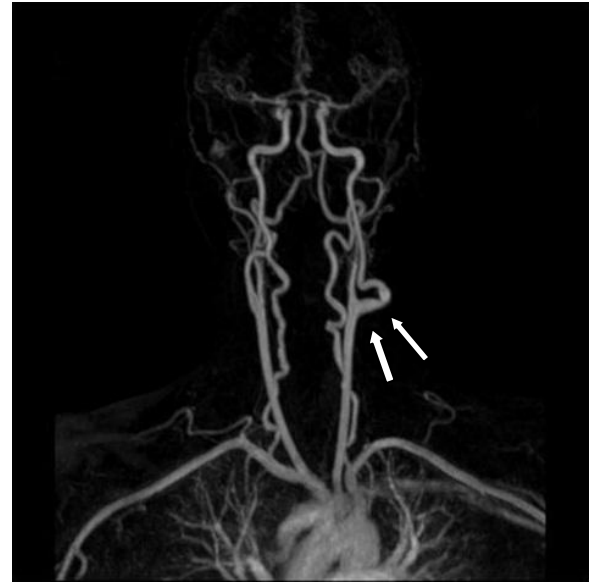
OLGU

Otuzaltı yaşındaki kadın hasta boyun ağrısı ve boyun sol tarafında ağrılı şişlik şikayetleri ile başvurdu. Hastanın şikayetlerinin beş gün önce yaklaşık bir saat süren eforlu yüzme sonrasında başladığı öğrenildi. Öz geçmişinde aralıklı gelen şiddetli baş ağrıların olduğu ancak bu nedenle doktora başvurmadığı öğrenildi. Hastanın baş ağrısı karakteristiği; aralıklı olarak gelen, yaygın, zaman zaman zonklayıcı zaman zaman sıkıştırıcı karakterde idi. Baş ağrısına bulantı ya da kusma eşlik etmiyordu. Süre olarak değişkenlik göstermekle birlikte 3 saati geçmiyordu. Hasta baş ağrısı sırasında analjezik kullanmıyordu. Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon ve travma öyküsü olmayan hasta on yıldır günde yarım paket sigara kullanmakta idi.

Fizik muayenesinde boyun sol tarafında çene köşesinin lateralinde yaklaşık 1.5 cm büyüklüğünde pulsatil ve ağrılı kitle saptandı. Nörolojik muayenesi normal sınırlarda idi. Karotis arter diseksiyonuna bağlı gelişen genç serebrovasküler hastalık ön tanısı ile hastadan görüntüleme ve kan tetkikleri istendi.

Laboratuvar incelemesinde hafif demir eksikliği anemisi (Hb 10.9 g/dl) ve B12 eksikliği (149 pg/ml – normal değerleri 160-900 pg/ml) dışında (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, tiroid testleri, CRP, sedimentasyon, folik asit düzeyi) herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın genetik taramasında heterozigot MTHFR C677T gen mutasyonu saptandı. Homosistein düzeyi 14 mmol/L olarak saptandı (Normal

sınırlar: 12-15 mmol/L). Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı negatifti. Protein C, protein S, antitrombin III değerleri normaldi. ANA, anti-dsDNA, p-ANCA, c-ANCA, Scl-70, anti-Ro, anti-La taraması negatif olarak elde edildi. Diseksiyon ön tanısı ile karotis MR anjiyografi yapılan hastada, sol internal karotid arter orjininden 1 cm distalde minimal stenoz görünümü ve bu kesimin de distalinde 1.5 cm' lik segmentte sol internal karotid arterde tortiozite izlendi (Resim 1).

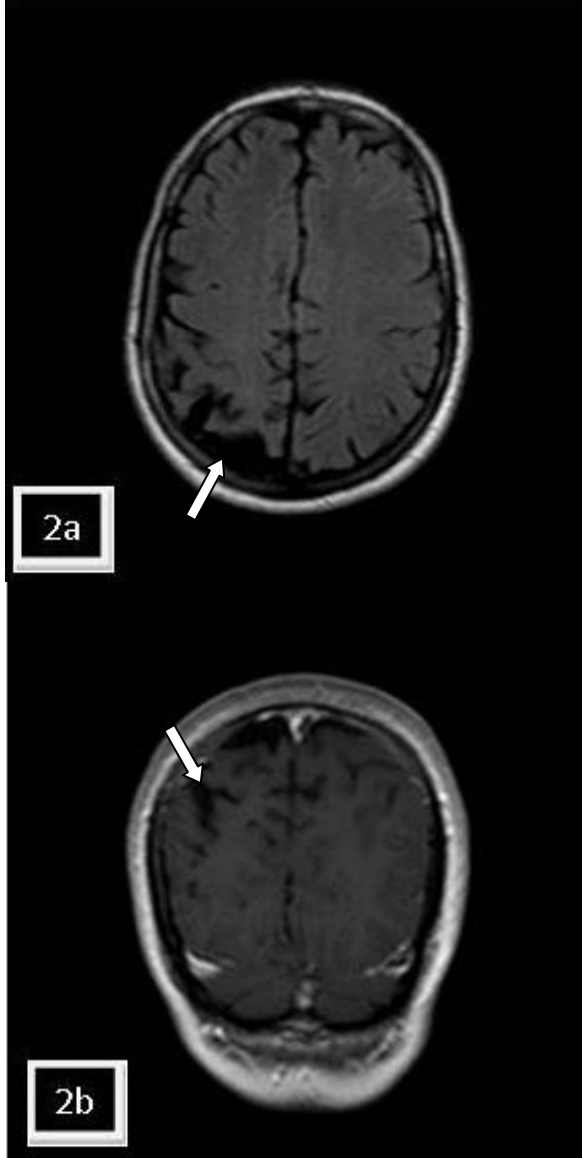


Resim 1. Boyun MRA'da sol internal karotid arter orjininden 1 cm distalde minimal stenoz görünümü ve bu kesimin distalinde 1.5 cm'lik segmentte sol internal karotid arterde tortiozite izlenmektedir.

Nörolojik muayenesi normal olan hastada subklinik tromboemboliyi dışlamak amacıyla kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve sağ parietal lobda sulkuslarda genişleme ve süperior sagital sinüste dolma defekti saptandı. Sağ parietal lob sulkuslarındaki genişlemenin geçirilmiş kronik enfarkta bağlı olduğu düşünüldü (Resim 2a, 2b).

Süperior sagital sinüste saptanan dolma defekti nedeniyle beyin MR venografi tetkiki yapılan hastada süperior sagital sinüste eski trombüse sekonder olduğu düşünülen multipl dolma defektleri saptandı (Resim 3).

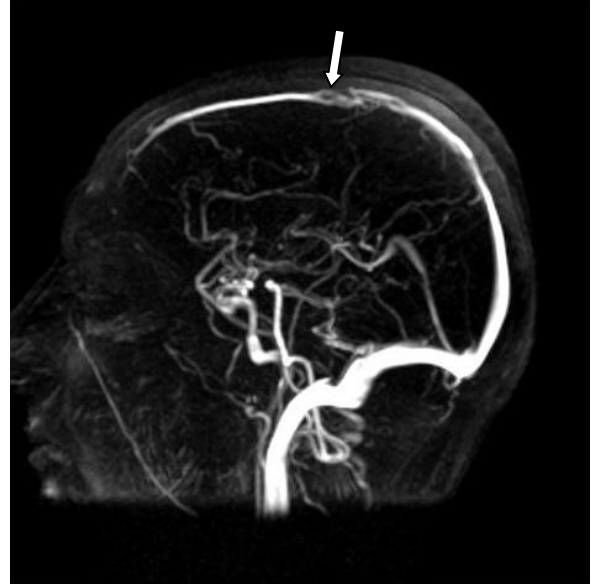
Çekilen dijital substraksiyon anjiyografisinde sol ana karotid arter ve sol eksternal karotid arter patent ve normal kalibrasyonda izlendi. Sol internal karotid arterin proksimal yaklaşık 4-5



Resim 2a-b. Kraniyal MRI FLAIR ve T1 sekanslarda sağ paryetal lobda sulkuslarda genişleme saptanmıştır.

cm'lik segmentinde önce diffüz genişleme daha sonra tortiözite ve arter lümeninde %50'ye varan darlık dikkati çekti (Resim 4). Sol internal karotid arterin diğer servikal ve intrakranial segmentleri ile sol anterior serebral arter normal kalibrasyonda izlendi.

Hastaya beş gün boyunca 1000 Ü/saat heparin infüzyonu uygulandı ve ardından oral antikoagulan tedaviye geçildi. MTHFR gen mutasyonu nedeniyle hematoloji bölümü ile konsülte edilen hasta sonrasında oral antikoagulan tedavi kesilip, antiagregan, B12, demir ve folik asit tedavileri ile taburcu edildi.



Resim 3. MR Venografide süperior sagittal sinüste nodüller tarzda yer yer dolma defektleri izlenmektedir.



Resim 4. DSA' da sol internal karotis arter proksimalinde 4-5 cm'lik segmentte, diffüz genişleme, tortiözite ve arter lümeninde %50 darlık mevcuttur.

TARTIŞMA

Arter diseksiyonu; damar duvarı tabakalarından birinin, genellikle de intima tabakasının yırtılması sonucunda gelişir. Yırtılma ile birlikte damar tabakaları arasında kan birikir ve pıhtı oluşmasına neden olur. Oluşan pıhtı damar lümenini daraltarak distalde kan akımını azaltır ve arterden artere tromboemboliye sebep olur. Subadventisial diseksiyon ise özellikle intrakranial

segmentlerde anevrizmatik dilatasyon oluşturarak subaraknoid kanamaya sebep olabilir (2, 7).

Arter diseksiyonunun en yaygın lokalizasyonu, arterin en hareketli olduğu ve kemik veya diğer damarlarla sıkı bağlantı oluşturmadığı alanlardır. İnternal karotis arter diseksiyonu için söz konusu lokalizasyon bifurkasyondan 3 cm yukarisındadır. Bu segment, boyun hiperekstansiyonda baş rotasyonu ile ortaya çıkan gerilmeye karşı özellikle hassastır (7).

KAD spontan olarak, öksürme, hapsirme, dalma, yüzme, uzun süreli baş eğme ve kiropraktik uygulamalar sonucu oluşan minör travmalara bağlı olarak gelişebilir (8, 9). Fakat çoğu klinik ve histopatolojik çalışmalarda KAD' larda travmanın önemsiz olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar diseksiyon patogeneğinde mekanik faktörler dışında başka etkenlerin de rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Söz konusu mekanizma, özellikle arteriopatielerde görülen, intimal yırtık olmadan vaza vazorumların yırtılması sonucunda intramural hematoma oluşumudur (10).

Hereditör olduğu düşünülen arteriopati, damar duvarındaki bağ dokusunun gevşekliği nedeniyle tabakalar arasında bağlantının sıkı olmaması veya damar duvarının sertliği nedeniyle elastisitenin kaybindan dolayı geliştiği varsayılmaktadır. KAD' ın hereditör olduğunu destekleyen bulgu; karotis arter diseksiyonunun Ehlers-Danlos, Marfan, otozomal dominant polikistik böbrek sendromu, psödoakantoma elastikum, osteogenezis imperfekta ve fibromusküler displazi gibi hereditör bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte sıklıkla görülmesidir (2). Ayrıca, karotis arter diseksiyonu olan ailesel vakalarda ve herhangi bir bağ dokusu hastalığı olmayan KAD hastaları ile onların sağlıklı akrabalarında, ekstraselüler matriks biyosentez defektlerine işaret eden anormal cilt biyopsi sonuçları rapor edilmiştir (3, 5).

KAD' ın hereditör arteriopati zemininde ortaya çıktığı varsayımı göz önüne alındığında, bağ dokusunun temel bileşenlerinin oluşumundan sorumlu olan çeşitli genlerin KAD ile ilişkilerini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kollajen (COL) ve tropoelastin (ELN), intraselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve alfa1-antitripsini (α 1-AT) kodlayan genlerin mutasyon ve polimorfizmi araştırılmıştır (2, 6).

Son zamanlarda KAD gelişimi ile korelasyon gösteren hafif ve orta derecede hiperhomosisteinemi dikkati çekmektedir (11).

Bilindiği gibi hiperhomosisteinemi aterosklerotik damar hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Fakat disseke olan damarlar genellikle aterosklerotik değildir. Demek ki, hiperhomosisteinemi diseksiyonu aterogeneze farklı bir mekanizma ile tetiklemektedir. Gerçekten, literatürde homosisteinin yüksek seviyelerinin metalloproteinaz ve serin elastaz gibi bağ dokusu yıkımında rol alan enzimleri indükleyerek arter duvarında elastin düzeylerini azalttığına dair raporlar mevcuttur (12). Ayrıca, homosisteinin aldehid grupları ile reaksiyona girerek kollajen moleküllerinin çapraz bağlanmalarını engellediği gösterilmiştir (13). Neticede, hiperhomosisteinemi arter duvarındaki bağ dokunun bozulmasına ve dolayısı ile bu dokunun kolay zedelenmesine ve elastisitesinin kaybına yol açmaktadır.

Bu bağlamda KAD'nun olası risk faktörü olarak homosisteinemiye en sık yol açan MTHFR gen mutasyonunun araştırılması da gerekmektedir. Metilentetrahidrofolat redüktaz, homosistein metabolizmasında yer alan bir enzimdir. MTHFR gen mutasyonu sonucunda homosistein düzeyi artar ve pıhtılaşmaya eğilim olur. En sık C677T mutasyonu görülür. Hiperhomosisteinemide hem arteriel, hem venöz tromboza eğilim artar (14).

KAD ile MTHFR gen mutasyonu arasında ilişkiyi araştırmak amacıyla birtakım çalışmalar yapılmıştır, fakat elde edilen sonuçlar çelişkili çıkmıştır. Örneğin, Pezzini ve ark.'ı hem homosisteineminin, hem de MTHFR gen mutasyonunun KAD için bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuşlardır. Diğer bir çalışmada ise Kloss ve ark.'ı benzer sonuçlara varmışlardır (11, 15). Fakat MTHFR gen mutasyonunun KAD gelişiminde risk faktörü olduğunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (16, 17).

Bizim olgumuzda diseksiyon gelişiminden önce herhangi bir hastalık öyküsü yoktu. Risk faktörü olarak sadece sigara kullanımı ve eforlu yüzme öyküsü vardı. Ancak yapılan ileri tetkiklerde hastanın daha önceden serebral enfarkt ve venöz sinüs trombozu geçirdiği anlaşıldı. Etiyolojiye yönelik yapılan genetik çalışmada MTHFR C677T gen mutasyonu saptandı. Olgunun tüm bulguları göz önüne alındığında, karotis arter diseksiyonu ile birlikte multiple vasküler olayların varlığının MTHFR C677T gen mutasyonuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006; 67: 1809-12.
2. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res*. 2009; 123: 810-21.
3. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001; 344: 898-906.
4. Lucas C, Moulin T, Deplanque D, et al. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke*. 1998; 29: 2646-8.
5. Brandt T, Grond-Ginsbach C. Spontaneous cervical artery dissection: from risk factors toward pathogenesis. *Stroke*. 2002 Mar; 33: 657-8.
6. DeBette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 668-78.
7. Campos-Herrera CR, Scaff M, Yamamoto FI, et al. Spontaneous cervical artery dissection: an update on clinical and diagnostic aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66: 922-7.
8. Uzar E, Kırbaş İ, Özay R, ve ark. Öksürük Sonrası Karotid Arter Diseksiyonu: Fibromusküler Displazili Olgusu. *Türk Norol Derg* 2009; 15:194-19.
9. Peters M, Bohl J, Thömke F, et al. Dissection of the internal carotid artery after chiropractic manipulation of the neck. *Neurology*. 1995; 45: 2284-6.
10. Völker W, Besselmann M, Dittrich R, et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology*. 2005; 64: 1508-13.
11. Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, et al. Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 664-9.
12. Charpiot P, Bescond A, Augier T, et al. Hyperhomocysteinemia induces elastolysis in minipig arteries: structural consequences, arterial site specificity and effect of captopril-hydrochlorothiazide. *Matrix Biol*. 1998; 17: 559-74.
13. Jackson SH. The reaction of homocysteine with aldehyde: an explanation of the collagen defects in homocystinuria. *Clin Chim Acta*. 1973; 45: 215-7.
14. Özmen F, Özmen MM, Özalp N, et al. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15: 113-119.
15. M Kloss, T Wiest, S Hyrenbach, et al. MTHFR 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 951-952.
16. Konrad C, Müller GA, Langer C, et al. Plasma homocysteine, MTHFR C677T, CBS 844ins68bp, and MTHFD1 G1958A polymorphisms in spontaneous cervical artery dissections. *J Neurol*. 2004; 251: 1242-8.
17. McColgan P, Sharma P. The Genetics of Carotid Dissection: Meta-Analysis of a MTHFR/C677T Common Molecular Variant. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 561-565.