

KISA RAPOR**SHORT REPORT****FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU İLE İLİŞKİLİ SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR****Handan MISIRLI, Füsün Mayda DOMAÇ, Meral TÜRKER, Emine MESTAN, Özge YILDIZ****Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL****ÖZET**

Amaç: Faktör V Leiden mutasyonu olan kişilerde intrakraniyal arteriyel ve venöz trombozlar gelişebilmektedir. Çalışmamızda, kliniğimizde Faktör V Leiden gen mutasyonu ile ilişkili iskemik inme, hemorajik inme ve serebral venöz sinüs trombozu olmak üzere 3 farklı tipte inme ile izlediğimiz 3 olguyu sunma amaçlanmıştır.

Olgu 1:

Baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme yakınmalarıyla kliniğimize başvuran 18 yaşındaki hastanın kraniyal MRI tetkikinde; superior ve inferior sagittal sinüs, sinüs rektus ve sağ transvers sinüste tromboz saptanmıştır.

Olgu 2:

53 yaşında, baş ağrısı, konuşamama, sağ kol ve bacakta güçsüzlük şikayetleri ile getirilen kadın hastanın muayenesinde; şuur konfü, nonkopere, global afazik olduğu anlaşılmıştır. Sağ santral fasial paralizi saptanan hastada sağ hemiparezi mevcut olduğu görülmüştür. Kranial MRI'da sol talamus ve sol internal kapsülü içine alan akut infarkt ile uyumlu alan saptanmıştır.

Olgu 3:

Ani başlayan baş ağrısı, kusma ve şuur bulanıklığı şikayetleri ile başvuran 19 yaşındaki erkek hastada; TA: 140/90 mm Hg olup kraniyal BT'de sol parietalde 6x4x7 cm boyutlarında hematoma saptanmıştır. Nörolojik muayenede şuur konfü, nonkoopere olarak gözlenmiştir. Sağda santral fasiyal paralizi (+) ve sağda hemipleji saptanmıştır. Özgeçmişinde sigara kullanımı dışında özellik saptanmamıştır.

SONUÇ:

Faktör V leiden mutasyonu arteriyel ve venöz trombozlara eşlik edebildiği gibi özellikle genç hastalarda hemorajik inmeler için de risk faktörü olabilir. Faktör V leiden mutasyonunun venöz trombozda ve genç yaşta görülen kriptojenik iskemik ve hemorajik inmelerde rutin olarak araştırılmasını gereken bir test olduğu düşünülmektedir

Anahtar sözcükler : Faktör V Leiden, serebrovasküler hastalıklar

RELATIONSHIP OF FACTOR V LEIDEN MUTATION WITH CEREBROVASCULAR DISEASES**SUMMARY**

Intracranial arterial and venous thrombosis may develop in patients with Factor V Leiden mutation. In our study, we have aimed to present 3 patients that we have followed up with 3 different cerebrovascular diseases as ischemic stroke, hemorrhagic stroke and cerebral venous thrombosis with Factor V Leiden gene mutation.

Case 1:

18 years old male patient was admitted to our clinic with headache, nausea, vomiting and diplopia. On cranial MRI thrombosis was observed at superior and inferior sagittal sinuses, sinus rectus and right transverse sinus.

Case 2:

53 years old woman was admitted with the complaints of headache, speech disturbance and weakness on the right arm and leg. On neurological examination; she was confused, noncooperated and global aphasia was observed. She had a right central facial paralysis and right hemiparesis. On cranial MRI, acute infarction was observed at left thalamus and internal capsule.

Case 3:

19 years old male patient was admitted with a sudden onset of headache, nausea, vomiting and unconsciousness.(?) Systolic blood pressure was 140mmHg and diastolic blood pressure was 90mmHg. On cranial CT, a hematoma with a size of 6x4x7mm was observed on parietal lobe. On neurological examination he was confused and noncooperated. He had right central facial paralysis and right hemiparesis. His medical history was normal, except smoking.

CONCLUSION:

Factor V Leiden mutation may lead arterial and venous thrombosis and may be a risk factor for hemorrhagic stroke especially in young patients. We conclude that factor V Leiden must be investigated routinely in patients with venous thrombosis and cryptogenic ischemic and hemorrhagic stroke in young patients.

Key words: Factor V Leiden, cerebrovascular disease

GİRİŞ

Platelet ve koagülasyon faktörleri, vasküler hasarın olduğu yerde kan kaybını önlemek için koruyucu hemostatik tıkaç oluşturmak üzere etkileşmektedirler. Ancak, hemostatik sistemin çeşitli elemanlarında farklı yapısal değişiklikler veya anomaliler olduğunda, kanama veya trombotik bozukluklar ortaya çıkmaktadır(1).

Hiperkoagülabilitate, antikoagülan yolunda genetik defektlere veya çeşitli predispozan nedenlere bağlı olarak tromboz riskinde artma olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (2). Protein C endojen bir antikoagülan olup, trombin ile aktive edilmektedir. Aktive protein C faktör Va ve VIII'ı inhibe etmektedir (3). Faktör V 'de mutasyon meydana geldiğinde, aktive protein C rezistansı oluşmakta ve tromboza eğilim artmaktadır (4).

Faktör V Leiden mutasyonu olan kişilerde, intrakraniyal arteriyel ve venöz trombozlar gelişebilmektedir. Çalışmamızda, kliniğimizde iskemik inme, hemorajik inme ve serebral venöz sinüs trombozu tanıları ile takip ettiğimiz olgulardan üçünü, Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili 3 farklı tipte inmeye örnek olması amacıyla sunmaktayız.

OLGU 1:

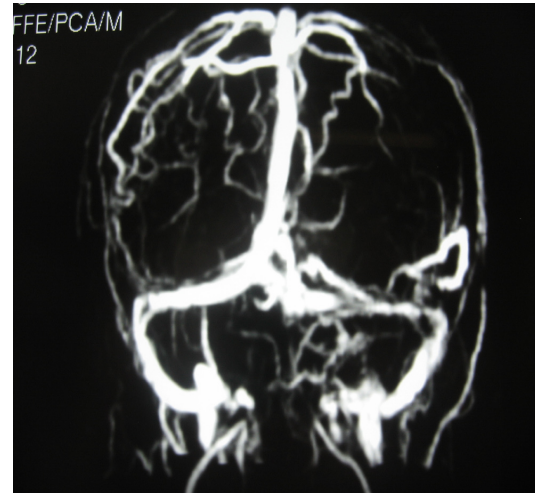
Baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme yakınmalarıyla kliniğimize yatırılan 18 yaşında erkek hastanın, son 1 ay içinde birkaç kez farklı kliniklerin acil servislerine baş ağrısı şikayeti ile başvurmuş olduğu ve subaraknoid kanama düşünülerek lomber ponksiyon dahil tetkikler yapılmış olduğu öğrenilmiştir. Özgeçmişinde son 2 yıldır 10 tane sigara kullanımı olan hastanın soygeçmişinde, babasının koroner kalp hastalığı nedeniyle exitus olması dışında özellik yoktur. Nörolojik muayenede; sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı, her iki gözde horizontal nistagmus ve bilateral papil ödemi dışında nöropatolojik bulgu tespit edilmemiştir. Daha önce çekilmiş kraniyal bilgisayarlı tomografi tetkikinin normal olması nedeniyle kraniyal MRI tetkiki yapılan hastada; superior ve inferior sagittal sinüs, sinüs rektus ve sağ transvers sinüste tromboz saptanmıştır. (Resim 1 ve 2).

Etiyoloji amaçlı olarak kardiyak nedenler, koagülasyon defektleri, sistemik ve konnektif doku hastalığı ve Behçet hastalığı araştırılmıştır.

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2009 15:1; 17-22



Resim 1. Kraniyal MRI (kontrastlı T1).Galen veni, sinüs rektus ve transvers sinüste tromboz ile uyumlu görünüm (Olgu 1)

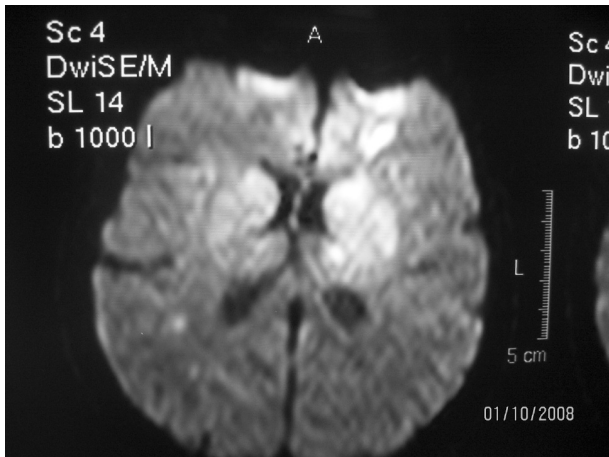


Resim 2. Kranial MR venografi. Sol transvers sinüste tromboz ile uyumlu görünüm ve kollateral gelişimi (Olgu 1)

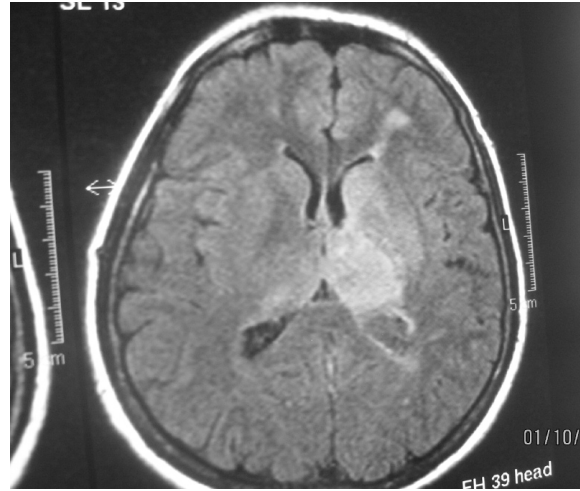
Ekokardiyografi, karotis ve vertebral arter Doppler USG, rutin biyokimyasal ve hematolojik kan tetkikleri ile C-reaktif protein, fibrinojen, antitrombin III, protein C ve S, anti-DNA, anti-SLE, antinükleer antikor, homosistein, Paterji testi yapılmıştır. Tüm tetkikler normal olarak değerlendirilmiştir. Aktif protein C rezistansı olabileceği düşünülerek APC düzeyine bakılmış ve 0.54 U/mlt (N:0.80-1.60U/mlt) bulunan değer düşük olarak değerlendirilmiştir. Genetik araştırmada Faktör V Leiden heterozigot gen mutasyonu saptanan hastada, protrombin 3 gen mutasyonu negatif bulunmuştur. Hastaya antikoagülan tedavi başlanmış ve tedavinin 21. gününde, papil ödemi dışında bulgularında belirgin düzelme saptanmıştır.

OLGU 2:

53 yaşındaki kadın hasta, başağrısı şikayetlerine konuşamama, sağ tarafta kuvvetsizlik ve idrar kaçırma şikayetlerinin eklenmesi üzerine acil servise başvurmuştur. Nörolojik muayenede şuur konfü olan, taktil uyararla gözlerini açan, nonkoopere, global afazik ve sağda santral fasiyal paralizisi olan hastada, motor muayenede sağda üst ekstremitede 2/5, alt ekstremitede 3/5 kuvvet saptanmıştır (NIHSS:14). Özgeçmişinde bir özellik olmayan hastanın soygeçmişinde, kızkardeşinde Faktör V Leiden gen mutasyonu, annede iskemik inme öyküsü mevcuttur. Kranial difüzyon MRI'da, sağda kaudat nukleusta, solda talamusta ve parietal bölgede multipl akut infarkt ile uyumlu lezyonlar saptanmıştır (Resim 3 ve 4). Hastaya 300mg ASA ve düşük molekül ağırlıklı heparin 0.4 IU 2x1 başlanmıştır. Ekokardiografide sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanan hastanın karotis ve vertebral arter Doppler USG'sinde özellik bulunamamıştır. Rutin kan tetkiklerinde demir eksikliği anemisi dışında özellik saptanmamıştır. Fe:27 µg/dl (n:37-145 µg/dl), Htc; %31.2 (n:%34.5-46.3), Hb:11.1g/dl (n:11.7-15.5 g/dl) idi. Vaskülit testleri negatif olan hastanın genetik araştırmasında FVL homozigot gen mutasyonu saptanmıştır. Yatışının 14. gününde, şuur açık, koopere, zamana dezoryente ve konuşma dizartrik olduğu belirlenmiştir. Sağ santral fasiyal parezisi devam eden, sağ üstte ve altta 4/5 kas gücü olan hasta (NIHSS:5), antiagregan tedaviye devam edilerek ve fizyoterapisine devam etmesi önerilerek taburcu edilmiştir.



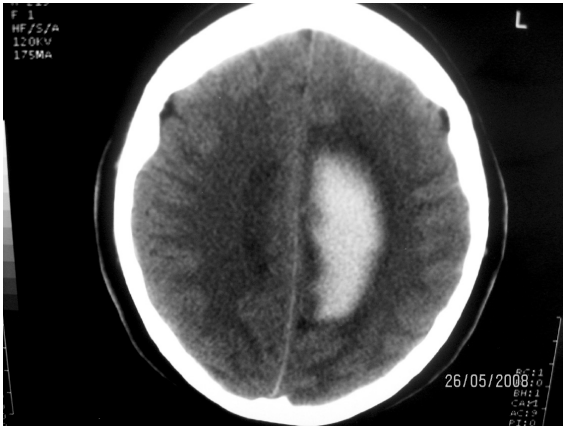
Resim 3. Kranial MRI (difüzyon). Sağda kaudat nukleusta, solda talamusta ve parietal bölgede multipl akut infarkt ile uyumlu lezyonlar (Olgu 2)



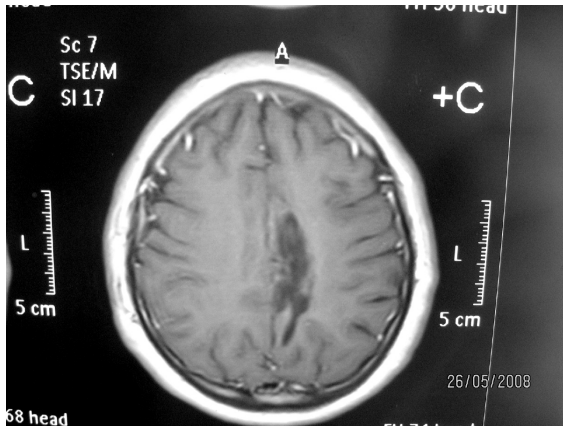
Resim 4. Kranial MRI (T2 FLAIR). Multipl infarkt alanları (Olgu 2)

OLGU 3:

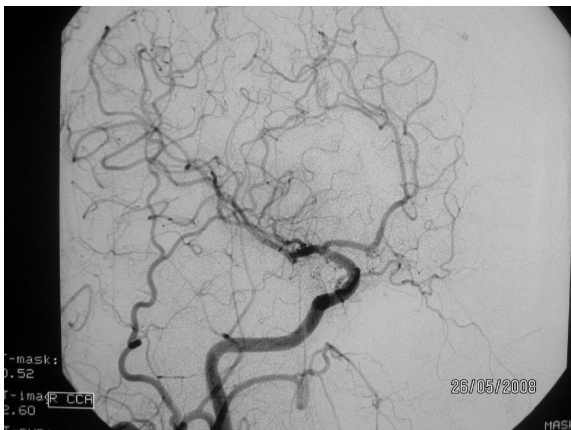
Anibaşlayan başağrısı, kusma ve şuur bulanıklığı şikayetleri ile başvuran 19 yaşında erkek hastada, TA:140/90mmHg olup kranial BT'de sol parietalde 6x4x7 cm boyutlarında hematoma saptanmıştır. Nörolojik muayenede şuur konfü olan, sözlü uyararla gözlerini açan hasta, nonkoopere ve global afazik olarak değerlendirilmiştir. Sağda santral fasiyal paralizisi olan hastanın sağ üst ve altta kas gücü 0/5 saptanmıştır (NIHSS:15). Özgeçmişinde alerjik bronşit ve günde yarım paket sigara kullanımı dışında özellik saptanmamıştır. Rutin kan tetkikleri normal olan hastanın takiplerinde, arteryel tansiyon normal sınırlarda seyretmiştir. Hastaya kranial MRI ve MR venografi ile DSA (Resim 5,6 ve 7) tetkikleri yapılmıştır. Damarsal bir patoloji ve sinüs trombozu izlenmemiştir. Hastada etiyoloji belirlenememesi üzerine vaskülit testleri istenmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde, Faktör V Leiden heterozigot gen mutasyonu dışında özellik saptanmamıştır. Yatışının 15. gününde, nörolojik muayenesinde, şuurunun açık, koopere ve motor afazik olduğu belirlenmiştir. Sağda santral fasiyal paralizisi (+) ve kas gücü üst ve altta 2/5 olan hasta (NIHSS: 10) fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğine nakledilmiştir.



Resim 5. Kranial BT. Sol parietalde 6x4x7 cm boyutlarında hematom (Olgu 3)



Resim 6. Kontrastlı kranial MRI'da sol parietalde hematom (Olgu 3)



Resim 7. Normal sınırlarda kranial DSA tetkiki (Olgu 3)

TARTIŞMA:

Protein C, endojen bir antikoagulan olup karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenmekte ve trombin tarafından aktive edilmektedir (5). Aktive protein C (APC), trombomodülinin etkisi ile zimojeninden oluşup nonenzimatik protein S varlığında faktör Va ve VIIIa'yı inaktive etmektedir (3). Protein C yolunda APC kofaktör 2 olarak tanımlanan bir antikoagulan bulunmakta olup, eksikliği APC rezistansı ile ilişkilidir. APC rezistansında faktör V'de nokta mutasyon meydana gelmektedir. Faktör V'i kodlayan genin 1691. nükleotidinde guaninle adeninin yer değiştirmesi sonrasında faktör-V' in yapısındaki 506.pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmektedir. Mutasyon sonucu faktör V ile protein C arasında ilişki bozulmakta ve mutant faktör V, Faktör V Leiden (FVL) olarak adlandırılmaktadır (3,6). Faktör V Leiden mutasyonunda, faktör Va ve VIIIa'nın inaktivasyonu 10 kat kadar yavaşlamaktadır ve tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır (4).

APC rezistansı sıklıkla derin ven trombozu ile ilişkilidir (7). Derin ven trombozu ile pulmoner emboli beraberliğine izole pulmoner emboliden daha sık rastlanmaktadır. Süperfisyal venöz tromboz ile serebral, viseral, aksiler ven trombozları ise nadirdir (8). Venöz trombozlar ile ilişkili APC rezistansındaki moleküler defekt ile iskemik inmedeki moleküler defektin aynı olup olmadığı kesin değildir. APC rezistansı ile arteriyel iskemik inme arasında ilişki olduğu, ancak APC rezistansının primer risk faktörü olarak kabul edilebilmesi için yeterli vakanın olmadığı düşünülmektedir (9).

FVL açıklanamayan venöz trombozların en sık herediter nedeni olup, genel popülasyonda görülme oranı %4.8'dir (10,11). FVL heterozigot hastaların hayat boyunca %10 oranında tromboz geçirme riski vardır. Meta analizlerde tek başına FVL mutasyonu venöz tromboz gelişme riskini 4.9 kat artırırken, hiperhomosisteinemi veya oral kontraseptif kullanımında bu risk sırasıyla 21.6 ve 35 kat artmaktadır (8). FVL mutasyon araştırılması rutin olarak yapılan bir tetkik olmamakla birlikte, venöz sinüs trombozunda yararlı olduğu belirtilmiştir (12).

İnme nedeni bilinmeyen hastalarda FVL mutasyonu oranı %12'dir. Altta yatan herhangi bir neden varlığında ise bu oran %1.5 civarındadır (13). İskemik inmeli hastalarda FVL mutasyon

prevalansı düşük olmakla birlikte, genç hastalar ile bu defektin bir ilişkisi olabileceği düşünülmüştür (14,15). Aterosklerotik hastalığı olmayan genç hastalarda, açıklanamayan arteriyel tromboembolik olaylar ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (16). Özellikle sigara gibi eksojen risk faktörlerinin FVL mutasyonu olan kişilerde arteriyel vasküler olaylarda artmaya neden olabileceği düşünülmektedir (11,17,18). 45 yaş altındaki iskemik inme hastalarında yapılan çalışmada, sigara içen kadın hastalarda FVL prevalansı yüksek bulunurken, farklı bir çalışmada aynı yaş grubundaki iskemik inme ve TIA'lı hastalarda FVL mutasyonu ile iskemik inme arasında ilişki saptanmamıştır (19,20). Sigara içme öyküsü dışında risk faktörü olmayan, yapılan detaylı tetkiklerde aktive protein C rezistansı ve Faktör V Leiden mutasyonu dışında bir özellik saptanmayan ilk hastamız 18 yaşında olup venöz sinüs trombozu saptanmıştır. İkinci hastamızda ise ailede FVL mutasyon öyküsü olup iskemik inme sonrası yapılan tetkiklerde FVL homozigot gen mutasyonu saptanmıştır.

Intrakraniyal kanama serebrovasküler hastalıklar arasında en sık üçüncü nedendir. Koagülasyon faktör bozuklukları intrakraniyal kanamanın ortaya çıkmasında önemli risk faktörüdür. FVL mutasyonu taşıyıcısı olan yenidoğanlarda intrakraniyal kanamaların ortaya çıkma riskinin arttığı saptanmıştır (21,22). FVL mutasyonunun diğer genetik faktörlere oranla genel popülasyonda prevalansının yüksek olmasına (%2-12) bağlı olarak, kanama olaylarında bu mutasyonun rol oynadığı düşünülmekle birlikte intrakraniyal kanama patogenezdaki rolü tam olarak belli değildir. Serebral hemoraji ve iskemik inme hastalarda yapılan bir çalışmada FVL mutasyon oranı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (3). Corral ve ark ise bu çalışmaların aksine FVL polimorfizminin kanama bozukluklarında ve dolayısıyla kanamanın ortaya çıkmasında koruyucu rolü olduğunu bildirmişlerdir (1). Kliniğimizde hemorajik inme tanısı ile izlediğimiz 19 yaşındaki hasta detaylı olarak incelenmiş ve hemorajik inme ile nadir olarak ilişkili olduğu bilinen ve daha çok yenidoğan döneminde rastlanan FVL heterozigot gen mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak, Faktör V Leiden mutasyonu özellikle genç hastalarda intrakraniyal arteriyel ve venöz trombozlar için risk faktörü olabilir. Tekrarlayıcı inmelerde, venöz trombozda ve genç

yaşta görülen nedeni bilinmeyen iskemik ve hemorajik inmelerde, Faktör V Leiden mutasyonu tetkikinin rutin olarak yapılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Corral J, Iniesta JA, Gonzales-Conejero R, Vilalon M, Vicente V. Polymorphisms of clotting factors modify the risk for primary intracranial hemorrhage. *Blood* 2001;97(10):2979-2982.
2. Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(8):638-644.
3. Catto A, Carter A, Ireland H, Bayston TA, Philippou H, Barrett J, et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation to the development of acute stroke. *Arteriosclerosis, thrombosis, and Vascular Biology* 1995;15:783-785.
4. Greengard JS, Sun X, Xu X, et al. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994;343:1361-1367.
5. Barinagarrearteria F, Cantu-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25:287-290.
6. Huisman MV, Rosendaal F. Thrombophilia. *Curr Opin Hematol* 1999;6:291-297.
7. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342:1503-1506.
8. Rosendorff A, Dorfman DM. Activated protein C resistance and Factor V Leiden: a review. *Archives of Pathology, Laboratory Medicine*, 2007;6:10-15.
9. Rey RC, de Larrañaga G, Lepera S, Cohen M, Saposnik G, Alonso B, et al. Activated protein C resistance in patients with arterial stroke. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2001;10(3):128-131.
10. Bertini RM, Koelaman BB, Koster T, Rosendaal FR, et al. Mutation in blood coagulation factor associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:14-15.
11. Lalouchek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, et al. Match case-control study on Factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36:1405.
12. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):890-891.
13. Landi G, Cella E, Martinelli I, et al. Arg506Gln Factor V mutation and cerebral ischemia in the young. *Stroke* 1996;27:1697-1698.
14. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:3067.
15. de Paula Sabino A, Ribeiro DD, Carvalho MG, Cardoso J, Dusse LM, Fernandes AP. Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17(4):271-275.
16. Eskandari MK, Bontempo FA, Hassett AC, Faruki H, Makaroun MS. Arterial Thromboembolic events in patients with the Factor V Leiden mutation. *Am J Surg* 1998;176(2):122-125.
17. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT, Jr., Raghunathan TE, Koepsell TD, Reitsma PH. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997; 89: 2817-2821.

Mısırlı ve ark.

18. Tanis BC, Bloemenkamp DG, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Algra A, van de Graaf Y, Rosendaal FR. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol.* 2003; 122: 471–478.
19. Margaglione M, D' AG, Giuliani N, Brancaccio V, De LD, Grandone E, De SV, Tonali PA, Di MG. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke—sex difference in the association with Factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1751–1756.
20. Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Ludemann P, Doherty C, Evers S, et al. 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.
21. Ramenghi LA, Gill BJ, Tanner SF, Martinez D, Arthur R, Levene MI. Cerebral venous thrombosis, intraventricular haemorrhage and white matter lesions in a preterm newborn with Factor V (Leiden) mutation. *Neuropediatrics* 2002;33(2):97-99.
22. Melegh B, Stankovics J, Kis A, Nagy A, Storcz J, Losonczy H, Méhes K. Increased prevalence of Factor V Leiden mutation in neonatal intracranial haemorrhage. *Eur J Pediatr* 1998; 157(3):261.