

**OLGU SUNUMU****CASE REPORT****FAKTÖR V LEYDEN VE PROTROMBİN G20210A GEN MUTASYONU İLE İLİŞKİLİ MULTİPLE KORTİKAL VE SUBKORTİKAL İNFARKT OLGUSU**Ertuğrul UZAR<sup>1</sup>, Banu ÇAKIR<sup>2</sup>, Alevtina ERSOY<sup>1</sup>, Atilla İLHAN<sup>1</sup><sup>1</sup> Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara<sup>2</sup> Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara**ÖZET:****Bilimsel Zemin:** Faktör V leyden ve protrombin G20210A gen mutasyonu en yaygın herediter protrombotik sebeplerdendir.**Olgu:** Heterozigot faktör V leyden ve homozigot protrombin G20210A mutasyonları 38 yaşında multipl iskemik inmeli bayan hastada tanımlandı. Nörolojik muayenede sol santral fasiyal paralizi, dizartrik konuşma ve sağ alt monoparezi vardı. Heterozigot faktör V leyden ve homozigot protrombin G20210A mutasyonu pozitifliği dışında protrombotik çalışma normaldi. EKG, transözefajial ekokardiografi, servikal ve transkraniyal ultrason ve MR anjiyografi normaldi. Beyin MR görüntülemesinde multipl serebral infarkt alanları görüldü. Hastaya antiagregan ve antikoagulan tedavi verildi.**Yorum:** Multipl kortikal ve subkortikal lezyonları olan genç serebral infarktılı olgularda factor V leyden ve protrombin G20210A gibi protrombotik sebepler araştırılmalıdır.**Anahtar Sözcükler:** İskemik inme, Faktör V leyden, Protrombin gen mutasyonu, kortikal infarkt**MULTIPLE CORTICAL AND SUBCORTICAL INFARCT RELATED WITH PROTHROMBINE G20210A AND FACTOR V LEYDEN MUTATIONS: CASE REPORT****ABSTRACT:****Scientific background:** Factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutations, are considered to be the most common hereditary prothrombotic conditions.**Case:** A 38-year-old female with acute multiple ischemic stroke concomitant heterozygous for factor V Leiden and homozygous prothrombin G20210A gene mutation is described. Neurologic examination revealed a left central facial paralysis, dysarthria and right monoparesis. Prothrombotic study was normal except for a heterozygous mutation for factor V Leiden and for homozygous prothrombin G20210A gene mutation. Cardiac exams (electrocardiogram and transesophageal echocardiography) were normal. Cervical and transcranial duplex ultrasound and magnetic resonance angiography (MRA) were normal. Brain magnetic resonance imaging revealed multiple cortical and subcortical cerebral infarcts. Antiplatelet and anticoagulant therapy was given to the patient.**Conclusion:** Prothrombotic states as factor V leiden and prothrombin G20210A should be investigated in especially young stroke cases with multiple lesions.**Keywords:** ischemic stroke, Factor V leiden, prothrombin gene mutation, cortical infarct.**GİRİŞ**

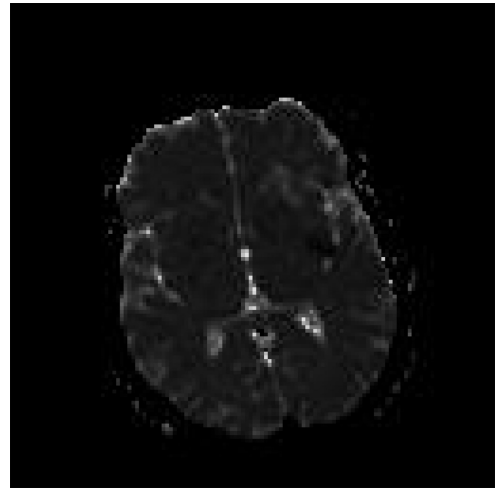
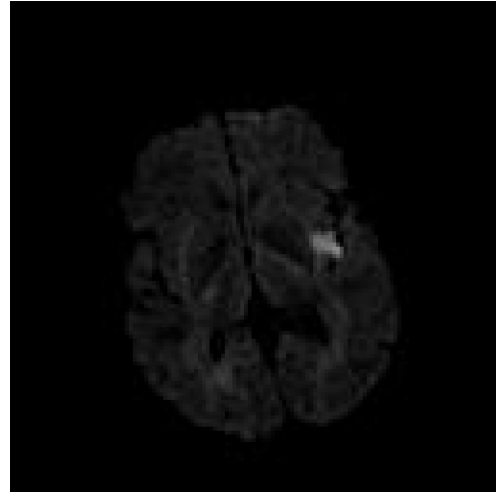
Faktör V leyden mutasyonu ve protrombin G20210A gen mutasyonu venöz tromboz için en sık genetik risk faktörüdür (1). Özellikle genç olgularda faktör V leyden mutasyonu yüzünden aktive protein C rezistansının iskemik inme için risk faktörü olduğu çeşitli vakalarda rapor edilmiştir (2, 3). Faktör V leyden mutasyonu ve protrombin G20210A gen mutasyonu birlikteliği ile ilgili olarak iskemik inme gelişen vakalar az sayıdadır (4). Çok nadir inmeye neden oldukları için heterozigot faktör V leyden mutasyonu ve protrombin 20210 gen mutasyonu bulunan genç inme olgumuzu bildirmek istedik.

**OLGU**

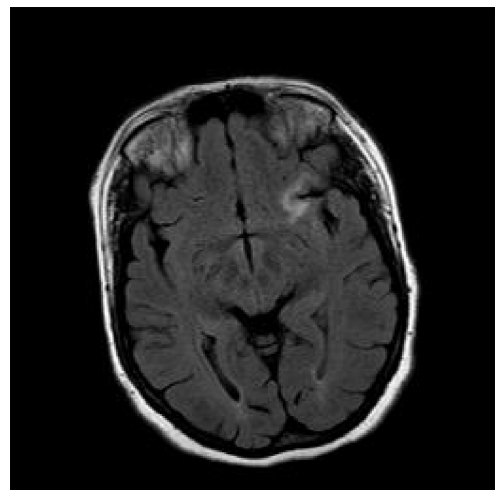
38 yaşında bayan hastada, ani gelişen konuşma bozukluğu, sol tarafta uyuşma, yürümede zorluk ve vücudun sağ tarafında güçsüzlük gelişmiş. Şikâyetlerinin 24 saat içinde zamanla arttığını fark eden hasta nöroloji polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde evli, 3 çocuklu, ilk doğum sırasında derin ven trombozu nedeniyle heparin tedavisi verilme hikâyesi mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenede bilinci açık, koopere, oryante, babinski sağda pozitif idi. Dizartrik konuşma ve sağda silik hemiparezi (+4/5) mevcuttu. Diğer nörolojik muayeneleri normaldi. Rutin hemogram biyokimya tetkikleri normal

bulundu. Olaydan 24 saat sonra çekilen beyin MR görüntülemesinde (MRG) solda frontal operkulumda korteksi ve subkortikal beyaz cevheri etkileyen T2A görüntülerde hiperintens, T1A görüntülerde hipointens olarak izlenen ve İVKM sonrası kontrast tutulumu gösteren, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon artışı saptanan lezyonlar dikkati çekti. Ayrıca solda insular kortekste ve subinsular beyaz cevherde difüzyona ağırlıklı görüntülerde kısıtlanmış difüzyon gösteren (Resim 1A,B), postkontrast görüntülerde kontrast tutulumu göstermeyen ödem alanları; solda korona radiata ve sentrum semiovale lokalizasyonunda difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlanmış difüzyon gösteren, T2A görüntülerde multipl fokal hiperintens lezyonlar saptandı. Bu lezyonların öncelikli olarak akut enfarkt alanlarına ait oldukları düşünüldü. Ayrıca T2A ve FLAIR görüntülerde multipl kortikal, subkortikal yerleşimli (Resim 1C,D) ve corpus kallozumda (Resim 1E) hiperintens görünümlü multipl lezyonlar izlendi. MR Spektroskopide ise solda frontal operkulum lokalizasyonunda konvansiyonel görüntülerde kontrast tutulumu gösteren korteksi ve subkortikal beyaz cevheri etkileyen lezyon lokalizasyonunda kolin/kreatin oranında artış izlenirken N asetil aspartat oranında azalma saptandı ve belirgin laktik asit piki saptanmadı. Genç kadın olgunun ön tanısında serebral vaskülit ve demyelinizan hastalık düşünülerek servisimize yatırıldı. Düşük molekül ağırlıklı heparin, asetilsalisilikasit 300 mg / gün, pirsasetam ve 1 gr pulse prednisolon (5 gün) tedavileri verildi. Olgunun nörolojik semptomları tamamen düzeldi. Subkortikal ve kortikal tutulum nedeniyle iskemik inme etyolojisini araştırmak için otoimmün markırlarına ve trombofili profiline bakıldı. Protrombin 20210 gen mutasyonu, Faktör V Leyden mutasyonu heterozigot pozitifliği, ANA (+), Anti Ds-DNA (-), APC rezistansı düşük 0,6 (0,69- 1,56), APC rezistansı / faktör V düşük, MTHFR mutasyon analizi, homosistein, sedimentasyon hızı, lipid profili, TSH, B12 vitamini normal bulundu. Anti kardiyolipin antikorları IgM ve IgG, p-ANCA, c-ANCA negatifti. Karotis ve vertebral arter doppler, transözefagial ekokardiyografi, beyin ve boyun MR anjyografi normaldi. Servikal MRG ve P100 latansı normal bulundu. Hematoloji bölümü tarafından konsülte edildi. FV leyden gen mutasyonu ve protrombin gen mutasyon heterozigot pozitifliği nedeniyle trombofiliye yönelik warfarin, folat ve B grubu vitaminleri verildi. Hastanın 3 ay sonra yapılan kontrol muayenesi normaldi ve yeni gelişen nörolojik semptomu yoktu.

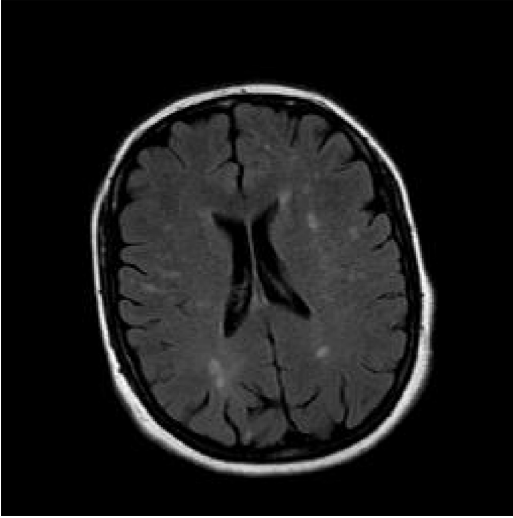
Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2008 14:2; 63-66



Resim 1A,B. Difüzyon ağırlıklı görüntüde (A) ve ADC haritasında (B) de sol insular kortekte difüzyon kısıtlılığı izleniyor.



Resim 1C. Aksiyal FLAIR görüntüde solda operkulumda hiperintens alan izleniyor.



Resim 1D. Aksiyal FLAIR görüntüde subkortikal beyaz cevherde yaygın hiperintens lezyonlar görülüyor.



Resim 1E. Sagittal FLAIR görüntüde korpus kallozum anteriorunda hiperintens lezyon izleniyor.

## TARTIŞMA

Faktör V leyden mutasyonu en sık herediter venöz tromboz sebebi olmakla birlikte iskemik inmeye nadiren neden olmaktadır (5). Faktör-V'deki nokta mutasyonu nedeniyle protein-C ile faktör-V arasındaki etki bozulmaktadır. Bu mutasyon nedeniyle APC'nin antikoagülan etkisinde bozulma olmaktadır. Sonuç olarak tromboza meyil artar (3, 5). Bazı çalışmalarda faktör V leyden'in serebral arteriyel trombozda önemli bir rolünün olmadığı ileri sürülmektedir (6). Bununla birlikte, başka çalışmalarda ise faktör V leyden mutasyonunun inme risk faktörü olduğu belirtilmiştir (7).

Özellikle sebebi saptanamamış genç iskemik inmeli olgularda faktör V leyden ve protrombin G20210A gen mutasyonu gibi protrombotik risk faktörlerinin araştırılması gerektiği öne sürülmüştür (7, 8). Faktör V leyden ve protrombin G20210A gen mutasyonunun 65 yaş altındaki iskemik inmeli hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (9). Faktör V leyden homozigot (+) olanlarda risk normalden fazla olup özellikle hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve protein-C eksikliği gibi diğer tromboza yatkınlığa neden olan faktörlerin birlikteliğinde venöz tromboz başta olmak üzere vasküler hastalık riski artmaktadır. Venöz tromboembolizm öyküsü olan olgularda, tüm intrakraniyal venöz sinüs trombozlarında, oral kontraseptif kullananlarda, sebebi saptanamamış genç inmeli hastalarda trombofili belirteçleri araştırılmalıdır (5). Bizim olgumuzda oral kontraseptif kullanım öyküsü yoktu ancak gebelik döneminde derin ven trombozu öyküsü vardı. Olgumuzda kalp hastalığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, karotis hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi majör iskemik risk faktörleri saptanmadı. DVT öyküsü nedeniyle trombofili markırlarına bakıldı. Trombofili belirteçlerinden faktör V leyden heterozigot pozitifliği ve protrombin G20210A gen mutasyonu homozigot pozitifliği saptandı. Hastamızda iskemik inmenin faktör V leyden mutasyonu ve protrombine 20210 gen mutasyonu sonucu gelişen trombofili ile ilişkili olduğunu düşündük. Hastamızın beyin MRG'sinde sentrum semiovale, korona radiata, operkulum, insular korteks, subinsular beyaz cevher ve korpus kallozumda multipl infarkt alanları izlendi. MR görüntüleri iskemik inme yönünden atıpti. Lezyonların subkortikal yerleşimli olması ve korpus kallozumun tutulması demyelinizan lezyonlar ile benzemektedir. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntülerde özellikle sol insular kortekste difüzyon kısıtlaması olması ve servikal MRG'nin normal olması nedeniyle multipl sklerozdan uzaklaşıldı. Literatürde protrombin G20210A gen mutasyonu olan genç inmeli bir olgunun beyin tomoğrafisinde operküler korteks, nükleus kaudatus ve internal kapsül tutulumu bildirilmiştir (10). Bizim olgumuzla operküler korteks tutulumu ve protrombin gen mutasyonu birlikteliği benzerdi. Başka bir olguda ise faktör V leyden mutasyonu olan preeklamptik bir hastada oksipital korteks ve korpus kallozum infarktı rapor edilmiştir (11). Bizim vakada da korpus kallozum lezyonu görülmesi literatürdeki bu vakada ile benzerdir.

Demyelinizan lezyonlara benzer lezyon oluşan hastalıkların başında antifosfolipid sendromu gelmektedir (12). Bizim vakamız hem klinik olarak antifosfolipid sendromu ile uyumlu değildi hem de hastamızda antifosfolipid antikoru negatifti.

Sonuç olarak, beyin MRG'de multipl kortikal, subkortikal ve korpuskalozumda T2A görüntülerde hiperintens lezyonlar olan genç iskemik inmeli olgularda özellikle derin ven trombozu öyküsü varsa faktör V leiden mutasyonu, promtrombin G20210A gen mutasyonu gibi trombofili yapan sebepler araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1). Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, Cheng S, Mannhalter C. Matched Case-Control Study on Factor V Leiden and the Prothrombin G20210A Mutation in Patients With Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack Up to the Age of 60 Years. *Stroke*. 2005;36(7):1405-9.
- 2). Verdu A, Cazorla MR, Granados MA, Alonso JA, Casado LF. Basilar Artery Thrombosis in a Child Heterozygous for Factor V Leiden Mutation. *Pediatr Neurol*. 2001; 24:69-71.
- 3). Krespi Y, Aykutlu E, Çoban O, Tuncay R, Bahar S. Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksiklikleri ve iskemik inme. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Derg*. 2000; 6(2): 43-45.
- 4). McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, Sproul A, Healey C, Rafferty I, McWilliam R, Eunson P. Factor V Leiden, prothrombin 20210G→A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb Haemost*. 1999; 81(5):690-4.
- 5). Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *American Heart Journal*. 2003;146(6): 948-7.
- 6). Buyru N, Altinisik J, Somay G, Ulutin T. Factor V Leiden mutation in cerebrovascular disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005; 11(3): 339-42.
- 7). Belvis R, Santamaría A, Marti-Fàbregas J, Cocho D, Borrell M, Fontcuberta J, Marti-Vilalta JL. Diagnostic yield of prothrombotic state studies in cryptogenic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2006; 114(4): 250-3.
- 8). Krespi Y, Matur Z, Çoban O, Tuncay R, Bahar S. Homozigot Faktör V Leiden mutasyonu ve iskemik inme. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Derg*. 2001; 7(1): 25-27.
- 9). Eterovic D, Titlic M, Culic V, Zadro R, Primorac D. Lower contribution of factor V Leiden or G202104 mutations to ischemic stroke in patients with clinical risk factors: pair-matched case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007; 13(2): 188-93.
- 10). Giordano P, De Lucia D, Coppola B, Iolascon A. Homozygous prothrombin gene mutation and ischemic cerebrovascular disease: a case report. *Acta Haematol*. 1999;102(2): 101-3.
- 11). Sabet HY, Blake P, Nguyen D. Alexia without Agraphia in a Postpartum Eclamptic Patient with Factor V Leiden Deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 419-420.
- 12). Fernandez-Fernandez FJ, Rivera-Gallego A, Fuente-Aguado J, Perez-Fernandez S, Munoz-Fernandez D. Antiphospholipid syndrome mimicking multiple sclerosis in two patients. *European Journal of Internal Med*. 17 (2006) 500-2.