

Hiperhomosisteinemili Olguda Serebral Ven Trombozu ve Bileteral Optik Atrofi

Ugur Emrah Altıparmak (*), Züleyha Yalınz (**), Banu Solmaz fiatana (*), Remzi Kasım (***), Sunay Duman (****)

ÖZET

32 yaşında kadın hasta, yaklaşık 1 yıldır süren şiddetli baş ağrısı ve 3 ay önce başlayan bilateral görme kaybı şikayetleri ile kliniğimizde değerlendirildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde görme keskinliği her iki gözde şik hissi düzeyinde olup, fundus muayenesinde bilateral optik atrofi izlendi. Hastanın çekilen Kraniyel Manyetik Rezonans Görüntülemesinde sağ transvers sinüste tromboz tespit edildi. Daha ileri tetkiklerinde plazmada hiperhomosisteinemi tespit edildi ve trombozun buna sekonder geliştiği anlaşıldı. Yogun medikal ve cerrahi tedavilere karşın hastanın görme düzeyinde düzelme olmadı.

Anahtar Kelimeler: Hiperhomosisteinemi, serebral ven trombozu, optik atrofi, kafa içi basınç artışı

SUMMARY

Hiperhomosisteinemili Olguda Serebral Ven Trombozu ve Bileteral Optik Atrofi

A 32-year old female patient with a chief complaint of headache during the last 1 year and bilateral visual loss in the last 3 months was evaluated in our clinic. The visual acuity was light perception OU and there was optic atrophy OU. The cranial MR revealed thrombosis of right transverse sinus and further workup revealed hyperhomocystinemia, as the underlying cause. Despite vigorous medical and surgical treatment there was no improvement in the visual acuity of the patient.

Key Words: Hyperhomocystinemia, cerebral vein thrombosis, optic atrophy, increased intracranial pressure

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında kadın hasta yaklaşık 1 yıldır süren şiddetli baş ağrısı ve son 3 aydır süren bilateral görme kaybı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde bu 1 yıllık süre içinde müteakip defalar

muayene olduğu ancak ağrı kesiciler verilmek suretiyle tedavisine devam edildiği öğrenildi. Bilinen başka bir hastalık, travma öyküsü veya oral kontraseptif kullanımı öyküsü bulunmayan hastanın baş ağrısı Valsalva manevrası ile şiddetleniyordu. Pulsatil tinnitus, bulantı ve kusma şikayetleri baş ağrısına zaman zaman eşlik etmektey-

(*) Baflasist. Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara

(**) Uz. Dr., Özel Umut Lazer Göz Merkezi, Aksaray

(***) fief. Yrd., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara

(****) fief. S.B. Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara

Yazışma adresi: Uz. Dr. Ugur Emrah Altıparmak, Naci Çakar Mah. 13. sok 3/21

06450 Dikmen - Ankara E-posta: ealtiparmak@hotmail.com

di. Hasta son 3 ayda görmesinde tedricen azalma meydana geldiğini ancak görme kaybı bafllamadan önce de görmesinde anlık bulanıklıklar meydana geldiğini ifade ediyordu.

Yapılan fizik muayenede görme keskinliği bilateral şık hissi düzeyinde olup, sağda 0.3 logaritmik ünite düzeyinde aferen pupil defekti mevcuttu. Ön segment muayenesi doğal ancak fundus muayenesinde bilateral optik atrofi tespit edildi. Çekilen uyarılmıfl görsel potansiyel (patern-VEP) testinde p100 dalga latansının bilateral uzamıfl olduğu (sağ gözde 120 milisaniye sol gözde 130 milisaniye) izlendi.

Çekilen kraniyel manyetik rezonans (MR) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) tetkiklerinde sağ transvers sinüste akıma engel olan tromboz tespit edildi (fiekil 1).

Bu bulgu daha sonra çekilen dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA) ile teyit edildi.

Yapılan lomber ponksiyonda (LP) açılma basıncı 25 cm H₂O olup, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile yapılan gram boyama, kültür, biyokimyasal ve sitolojik tetkikler normal olarak sonuçlandı. Koagülopatide düşük olarak yapılan kan tetkiklerinden Protein S, Protein C, Antitrombin III, doku plasminojen aktivatorü düzeyleri normal idi. Lupus antikoagülan, protrombin 20210 A mutasyonu veya aktive protein C rezistansı sonuçları nega-

fiekil 1. Hastanın Aksiyel T1 kraniyel manyetik rezonans görüntüleme kesitlerinde sağ transvers sinüse uyan bölgede artımlı refle ve tromboz görünümü mevcut



tifti. Plazma homosistein düzeyi normalden yüksek olarak bulundu [$>60 \mu\text{mol/L}$; (normal: $5-15 \mu\text{mol/L}$)].

Hasta acil olarak kliniğimize yatırılarak medikal tedavi başlandı. Bu süreçte hastaya i.v. yolla günde 1 g metilprednizolon (i.v) (5 gün), oral yolla 1.5 g asetazolamid (5 gün) ve uluslararası normalize oran (INR) 2.0 ile 3.0 arasında kalacak şekilde oral varfarin ve subkutan heparin tedavisi başlandı. Homosistein düzeyinin düflürülmesi amacıyla, 25 mg Vitamin B1, 10 mg Vitamin B2, 10 mg Vitamin B6, $30 \mu\text{g}$ Vitamin B12, 1.5 g folik asit, 100 mg nikotinamid ve 25 mg Ca-pantotenat tedaviye eklendi.

Tedavinin ikinci günü yapılan LP'de açılma basıncı 15 mm Hg idi ve hastanın baş ağrısı, bulantı ve pulsatil tinnitus şikayetlerinde gerileme vardı. Tedavinin 1. haftasında hastanın bu şikayetleri tamamen kayboldu. Tedavinin 1. haftasında çekilen MR'da sinüs trombozunun azalmakla birlikte sebat ettiği izlendi. Bunun üzerine hastaya Nörofirurji bölümü tarafından lumboperitoneal flant ameliyat yapıldı. Cerrahi sonrası dönemde hastanın şikayetlerinin (görme hariç) tamamen düzelmesi ve flantın sorunsuz çalışması üzerine hasta oral vitamin ve varfarin tedavisine devam edecek şekilde taburcu edildi. Görmenin yasal körlük düzeyine inmesi nedeniyle hasta özürülüler polikliniğine yönlendirilerek gerekli rehabilitasyonu alması sağlandı.

TARTIŞMA

Kafa içi basınç artışı sıklıkla baş ağrısı, pulsatil tinnitus, diplopi, bulantı ve kusma şikayetleri ile ortaya çı-

fiekil 2. Hastanın dijital substraksiyon anjiyografisinde sağ transvers sinüsteki dolum defekti net olarak izlenebiliyor



kar. Olguların fizik muayenesinde, erken evrede optik disklerde ödem, tedavinin geciktigi veya yetersiz kaldığı hallerde de optik atrofi gözlenebilir.

Kafa içi basınç artış nedenlerinden birisi olan serebral ven trombozu, tedavi edilmezse ciddi morbiditeye, hatta mortaliteye neden olabilir. Tanı konular konulmaz alta yatan neden araştırılmalı ve nedene dönük tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Enfeksiyöz nedenli trombozların etyolojisinin nispeten kolay bulunabilmesine karşın, aseptik nedenli trombozun nedeninin bulunması için çok sayıda laboratuvar tetkiki gerekebilir. «ste-necek laboratuvar tetkikleri, doğal antikoagülanların düzeylerinde azalmay» (örneğin anti-trombin III, protein C, protein S), prokoagülanların düzeylerinde artmay» (protrombin, fibrinogen, homosistein) veya neden olabilecek diğer durumlar» tespiti (örneğin anti-fosfolipit antikor sendromu, orak hücreli anemi, lösemi, polisitemi ve otoimmün hastalıklar gibi) (6) yönelik olmalıdır. Vasküler malformasyonlara ve intrakraniyel neoplazilere yönelik görüntüleme tetkikleri, tercihan MR görüntüleme bu hastalarda mutlaka istenmelidir.

Hiperhomosisteinemi hem arteriyel hem venöz sistemde tromboz riskini artıran bir durumdur. Nedenleri arasında genetik nedenler (homosistein metabolizmasında transsülfürasyon veya remetilasyon basamaklarında sorun) olabileceği gibi, folik asit, B6 veya B12 vitaminlerinin diyet veya başka metabolik nedenlerle eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Daha nadir nedenleri arasında ise böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, senilite ve sigara kullanımı sayılabilir (7). Homosistein yüksek olduğunda, trombosit adhezyonunda artma, koagülasyon basamaklarında aktivasyon, LDL kolesterolünün proate-rojenik formlara dönüşmesi ve olufları endotelial hasara bağlı olarak doku faktörünün çoğalmasında gibi yolaklar aracılığıyla koagülasyon olasılığı artar (8-10).

Hiperhomosisteineminin serebral ven trombozu ile birlikteliği daha önce iki farklı olgu serisinde tanımlanmıştır (11, 12). Protein S yetersizliği ve hiperhomosisteinemi nedeniyle gelişen pediatrik serebral ven trombozu olgusu da vardır (13). Hiperhomosisteinemi tanı koymak için genellikle açlık homosistein değerlerine ilave olarak metiyonin yüklemesi sonrası değerlerine de bakılması gerektiğini tavsiye edenler de vardır. Açlık homosistein düzeyleri yüksek olanlarda 2,5 kat, metiyonin yüklemesi sonrası yüksek olanlarda 5 kat daha fazla serebral ven trombozu gelişme riski vardır (14). Açlık ve yüklemesi sonrası hiperhomosisteinemi tespit edilenlerde derin ven trombozu gelişme riski ise aynıdır (normallerden 2,5 kat daha fazla) (5). Açlık homosistein değerleri normal iken metiyonin yüklemesi sonrası tespit edilen hiperhomosisteineminin anlamlı olup olmadığı hala tar-

tıfmalıdır (8). Birbirlerinin yerini tutmadığı ve birlikte değerlendirilmesi gerektiği görüşü hakimdir (14). Teknik yetersizlikler nedeniyle olgumuzda yüklemesi homosistein düzeyine bakılmamıştır.

Homosistein yüksekliği, folik asit ağırlıklı vitamin desteği ile düflürülebilmekte hatta bir çok hastada sadece bu tedavi yeterli olabilmektedir (15).

Serebral ven trombozu tedavisinde 3 ana hedef bulunmaktadır:

1. Antikoagülasyon,
2. Kafa içi basınçın azaltılması
3. Alta yatan nedenin tedavisi

Uygun medikal tedaviye karşın, kafa içi basınç düflürülemeyebilir ve olgumuzda yapıldığı şekilde, lumboperitoneal flant ameliyatı gibi cerrahi girişimler gerekebilir (16).

Olgumuzda kafa içi basınç artışı tanı semptomlarının başlangıcından yaklaşık 1 yıl sonra konmuş, bu zaman zarfında hastanın optik sinirlerinde geri dönüşü olmayan hasar ortaya çıkmıştır. Kafa içi basınç artışının nedeni ne olursa olsun, tedavi edilmediği veya tedavide gecikildiği takdirde olgumuzdaki gibi körlüğe varan görme kayıpları oluflabilir. Bu da istenmeyen medikolegal sorunlar beraberinde getirebilir. Bu nedenle, hekimlerin baş ağrısı semptomlarını değerlendirmede daha dikkatli davranması, kafa içi basınç artışından flüphelen-dikleri ve özellikle optik diskte ödem gördükleri durumlarda gereken görüntüleme yöntemlerinden yararlanmaları son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Schitta HS. Cerebral venous thrombosis. In Clinical Neurology. Editor, Joynt R, vol. 2, New York: Harper & Row 1994:1- 67.
2. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. American J Human Genetics. 1985; 37 (1): 1- 31.
3. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. Blood. 1997; 90 (1): 1- 11.
4. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, Fowler B, Bakkeren JAJM, Schoonderwaldt HC, Klijer WJ, Kloppenborg PWC. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. N Engl J Med. 1985; 313 (12): 709- 715.
5. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Boss GMJ. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. Thrombosis and Haemostasis. Clin. Lab. Haem. 1998; 80: 874- 877.

6. Cross SA. Venous Occlusive Disease. In: Miller NR, Newman NJ Editors. Walsh and Hoyt's Clinical Neurophthalmology. 5th ed. Volume 3. Baltimore: Williams and Wilkins 1998; 3887-3938.
7. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocystinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. Arch Intern Med. 1998; 158 (19): 2101- 2106.
8. Makris M. Hyperhomocystinemia and thrombosis. Clin Lab Haem. 2000; 22: 133- 143.
9. Ann NY. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. Acad Sci. 1997; 811: 48- 58.
10. Boers GH. Hyperhomocystinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. Thromb Haemost. 1997; 78 (2): 520- 522.
11. Quattrone A, Gambardella A, Carbone AM, Oliveri RL, Lavano A, De Marco EV, Civitelli D, Bono F, Zappia M, Pardatscher K, DiMinno G. A hypofibrinolytic state in overweight patients with cerebral venous thrombosis and isolated intracranial hypertension. J Neurol. 1999; 246 (11): 1086- 1089.
12. Rigamonti A, Carriero MR, Boncoraglio G, Leone M, Bussone G. Cerebral vein thrombosis and mild hyperhomocysteinemia: three new cases. Neurol Sci. 2002; 23 (5): 225- 227.
13. Gökçe M, Tatlı M, Aydınlı N, Çalılık M, Özmen M, Hüner G, Ünüvar A. Akut venöz sinüs trombozunda çoklu etyoloji. Türk Pediatri A rflivi. 200; 40 (1): 46-49.
14. Martinelli I, Battaglioli T. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2003; 102 (4): 1363- 1366.
15. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. Br Med J. 1998; 316 (7135): 894- 898.
16. Eggenberger ER, Miller NR, Vitale S. Lumboperitoneal shunt for pseudotumor cerebri. Neurology 1996; 46 (6): 1524- 1530.