

# Protein C Eksikliğine Bağlı İntrakardiyak Trombüs Oluşumu

Uz. Dr. N. Kürşad TOKEL, Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU, Prof. Dr. Muhsin SARAÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi, Ankara

## ÖZET

*İntrakardiyak trombüs oluşumu çok çeşitli nedenlere bağlı olarak bildirilmiştir. Son dönemlerde protein C eksikliğine bağlı intrakardiyak trombüs olgularına da literatürde rastlanmaktadır. Burada ailesel veya edinisel protein C eksikliği bulunan 4 intrakardiyak trombüs ve 1 serebrovasküler obstrüksiyonlu olgu sunulmuştur.*

*Bir olguda ailesel, 4 olguda sepsis, malinyite ve tüberkülozun neden olduğu edinisel protein C eksikliği belirlenmiştir. Tromboembolik ataklar sırasında dissemine intravasküler koagülopatiyeye benzeyen bir koagülopati tablosu tanımlanmıştır. Stafilokokus aureus sepsisi olan bir olgu kaybedilmiş, diğer olgularda trombüs küçülmüş veya kaybolmuştur.*

**Anahtar kelimeler:** Kalpçi trombüs, protein C eksikliği

Son zamanlara kadar intrakardiyak trombüslerin bebek ve çocuklarda nadir olduğu bildirilirdi (1). İki boyutlu ekokardiyografinin yaygın olarak kullanılması ile daha sık olduğu gösterilmiştir (2-4). Yenidoğan döneminde ve bebeklerde trombüsler genellikle kalbin sağ tarafında yerleşirler (5).

Trombüsler santral venöz kateter kullanımı, polistemi, konjenital kalp anomalileri, respiratuvar distress sendromu, persistant fetal dolaşım, düşük kalp debisi, kardiyomyopati (5-8) ve sağ atriyal dilatasyon gibi çok değişik durumlarla birlikte gelişirler (9). Son yıllarda protein C eksikliğine bağlı olarak gelişen iki olgu bildirilerek etyolojik faktörler arasına bir yenisi eklenmiştir (10-12).

Bu çalışmamızda protein C eksikliği nedeni ile gelişen 4 intrakardiyak trombüslü ve 1 serebrovasküler obstrüksiyonlu (CVO) olgumuzu sunuyoruz.

Alındığı tarih: 7 Aralık 1993

Yazışma adresi: Dr. N. Kürşad Tokel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi, Samanpazarı-Ankara

## MATERYEL ve METOD

1988 Ocak-1993 Mayıs tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bölümünde iki boyutlu ekokardiyografi ile tanısı konulan yaşları 28 gün ile 4 yaş arasında olan 3 erkek, 1 kız intrakardiyak trombüs olgusu ile 12 yaşında kompleks kardiyak anomalisi olup kalp kateterizasyonu sonrası CVO gözlenen toplam 5 protein C eksikliği olgusu sunuldu.

Ekokardiyografik çalışmalar Toshiba SSH-60A ekokardiyografi ve 2.5, 3.75 ve 5 mHz'lik transduser kullanılarak yapıldı. Görüntüler videotape ve polaroid filmlere kaydedildi. Ekokardiyografik inceleme parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk ve subkostal pencerelerden yapıldı. Protein C düzeyi koagülasyon yöntemi ile (Diagnostica Stago, Asnieressur-Seine-France) belirlendi, (Normal değerler % 60-130).

## BULGULAR

Olgularımızın klinik, laboratuvar ve prognozları ile ilgili bilgiler Tablo 1,2,3'de gösterildi. Son olgumuz dışında anatomik defekt belirlenmedi. Bir olguda trombüs kalbin sol tarafında yerleşmiştir. Birinci olgu dışında tüm olguların laboratuvar bulguları hafif DIC'e benzeyen bir tablo gösteriyordu. Birinci olgumuz triküspid kapak miksoması düşünülerek ameliyat edilmiş, patolojik incelemesi sonucunda iyi organize trombüs tanısı almıştır. Protein C eksikliği sonradan belirlenmiştir.

Olgu 3 ancak iki saat kadar tedavi almış ve kaybedilmiştir. Otopside tanı trombüs olarak onaylanmıştır. Olgu 4 ve 5'de 22. ve 16. hafta sonunda protein C eksikliği halen devam etmektedir. Dördüncü olguda aile taraması sonucunda anne ve baba normal bulunmuş, 5. olguda ise aile taraması yapılamamıştır. 4. olguda trombüs 22. hafta kontrolunda kaybolmuştur (Şekil 1). 5. olgunun mektupla yapılan yazışma sonrasında evinde bilinmeyen bir nedenle kaybedildiği öğrenilmiştir.

**Tablo 1.** Prt C eksikliği olan olgularda klinik özellikler

Olgu	Yaş/Cins	Kardiyak durum	Trombüsün yeri	Trombüsün görüntüsü	Ön tanı
1	47 Y, E	Normal	TK*	Organize	Triküspid kapak miksoması
2	28 G, E	Normal	LV**	Organize	Sepsis+trombüs
3	1 Y, E	Normal	RA***	Non-organize	Histiyositoz-X, sepsis, trombüs
4	3 Y, E	Tbc. perikardit	RA	Organize	Konstrüktif, Perikardit+trombüs
5	12 Y, K	Tek ventrikül, BAM, PS, Primum ASD, Tek AV kapak	İntrakranial	--	--

\* TK: triküspid kapak, \*\* LV: sol ventrikül, \*\*\* RA: sağ atrium.

**Tablo 2.** Prt C eksikliği olan hastalarda laboratuvar özellikleri

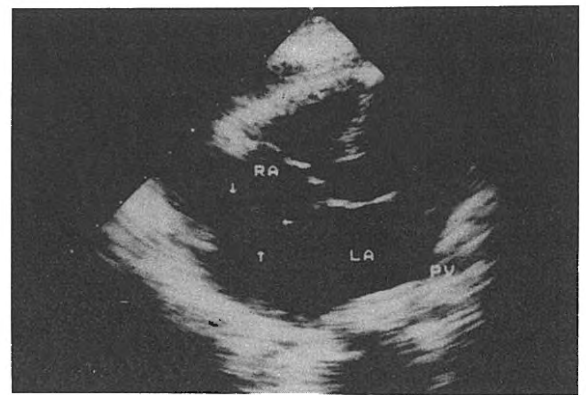
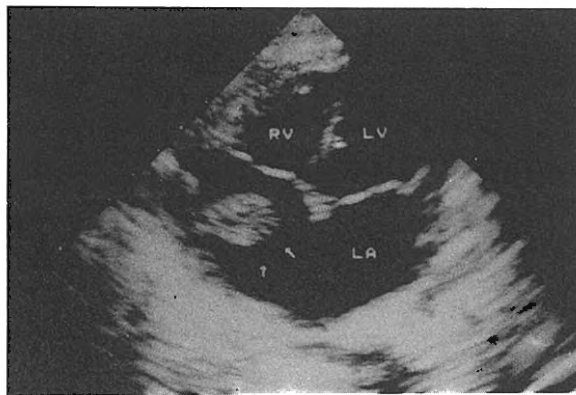
Olgu	SGOT/SGPT	Trombosit	PT (sn)	APTT (sn)	FDP (Ü)	Prt-C (%)*	Prt-S (%)	AT-III
1	N	?	?	?	?	8	N	N
2	2571/978	600000	45	69	40	15	N	N
3	N	1-2'li	20	55	10-40	32	N	N
4	N	4-5'li	17	41	10-40	43/23	N	N
5	N	3-4'li	17	55	10-40	31/6	N	N

\* Protein C normal düzeyi = % 60-130, FDP: fibrin yıkım ürünleri.

**Tablo 3.** Prt C eksikliği olan hastalarda tedavi ve izlem

Olgu	Tedavi	Sonuç	Otopsi ve biyopsi sonucu	Prt C yetmezliğinin tipi
1	Cerrahi	Şifa	Trombüs	Hereditör (Babanın prt-C'si % 10)
2	Heparin ve TDP* (4 gün)	Şifa	--	Edinsel (Prt-C 18. haftada normale döndü)
3	Heparin ve TDP (2 saat)	Exitus	Trombüs	Edinsel
4	Heparin ve TDP (20 gün)	Trombüs kayboldu, aile ameliyatı kabul etmedi	--	Edinsel 14. haftada prt-C % 43, 22. haftada prt-C % 37
5	Heparin 20 gün TDP (4 gün)	Hafif hemiparezi	--	Edinsel? (Aile taraması yapılamadı) 16. hafta prt-C düzeyi % 6

\* TDP: taze donmuş plazma



**Şekil 1.** Sağ atriyumda trombüs bulunan olguda trombüsün tedavi ile küçülmesi. a) Tedavi öncesi sağ atriyum trombüsü. b) 14 hafta tedaviden sonra trombüs küçülmüş ve dansitesi azalmış.

Kısaltmalar; LA: sol atriyum, RA: sağ atriyum, LV: sol ventrikül, RV: sağ ventrikül, PV: pulmoner ven, ↑: trombüs.

## TARTIŞMA

Protein C K vitaminine bağlı bir serin proteazı olup karaciğerde yapılıdır. Koagülasyon sürecinde faktör Va ve VIIIa'yı inhibe eder, fibrinolitik başlatır<sup>(13)</sup>. Konjenital protein C eksikliğinin heterozigot ve homozigot olmak üzere iki formu vardır<sup>(14,15)</sup>. Grup I heterozigot form olup protein C aktivitesi % 30-60 arasında değişir. Bunlarda derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, pulmoner emboli ve mezenterik ven trombozu gözlenir. Genel popülasyondaki sıklığı bilinmemektedir. Heterozigot formların % 80'inde değişik tromboembolik olaylar gözlenir. Homozigot hastaların bir kısmında protein C aktivitesi % 5-16 arasındadır, klinik olarak heterozigotlara benzer, geç bulgu verirler. Diğer bölümünde ise protein C aktivitesi % 0-6 arasındadır. Yaşamın ilk 14 gününde özellikle ilk saatlerinde bulgu verirler<sup>(14-16)</sup>.

Bizim olgularımızdan ilki homozigot grupta idi. Asemptomatik olan babada protein C düzeyi % 10 bulundu. Bu hasta 40 gün önce başka bir hastanede purpura fulminans tedavisi görmüştür. Literatürde purpura fulminans daha çok yenidoğan döneminde bildirilmiştir<sup>(16-18)</sup>. Oysa bizim hastamız 4 yaşında idi. Bu olgunun diğer ilginç bir yönü de hem hastanın hem de babanın ağır protein C eksikliğine rağmen uzun süre asemptomatik kalmaları idi. Bu da defektin klinik geçişini etkileyen diğer başka faktörlerin bulunduğunu düşündürmektedir<sup>(19-20)</sup>.

Edinsel protein C eksikliği DIC, karaciğer fonksiyon bozukluğu, cerrahi girişim sonrası, kalp yetmezliği, RDS, sepsis, malignansi nedeni ile ortaya çıkabilmektedir<sup>(21-24)</sup>. Beş numaralı olgumuzda aile taraması yapılmamakla birlikte edinsel olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber aile taraması bulunmamasına rağmen protein C düzeyinin halen düşük devam etmesi bir mutasyon olasılığı varlığını da düşündürülebilir. İkinci ve 3. olgularda sepsis ve buna bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu protein C eksikliğinin nedenidir.

Dört numaralı olgumuzda tüberküloz literatürde bugüne kadar neden olarak bildirilmemesine karşın etyolojik faktör olabilir. Ancak bu olasılığın doğrulanması için protein C düzeyinin tüberküloz tedavisi sonrasında normale dönmesi gerekmektedir.

Olgu 2'de rotin C düzeyi 18. haftada normale dönmüştür. İzlemede olan 4 ve 5 numaralı hastalarımızda sırası ile 22. ve 16. haftada protein C düzeyi düşük seyretmektedir. Ancak 4. olguda 22. hafta kontrolünde trombüs kaybolmuştur.

İntrakardiyak trombüs oluşumunda kan dolaşımında staz, kateter uygulaması ve hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkan lokal endotel zedelenmesi gibi faktörler öneme sahiptir<sup>(10,11)</sup>. Son olgumuzda hem siyanotik konjenital kalp hastalığına bağlı hipoksi, hem de kateter işlemine bağlı endotel zedelenmesi gibi risk faktörleri protein C eksikliğine trombüs oluşumu açısından katkıda bulunmuştur. Uysal, Dusser, Wintren ve arkadaşları protein C eksikliğinde serebrovasküler obstrüksiyon olguları bildirmiştir<sup>(25-27)</sup>. Tromboembolik olayı olan genç hastalarda başka neden olmadığı zaman ve birlikte hasta ve/veya ailesinde venöz tromboflebit öyküsü varsa protein C eksikliği araştırılmalıdır<sup>(27)</sup>.

Protein C eksikliğine bağlı trombotik ataklarda ve purpura fulminans seyrinde kompanse bir intravasküler koagülopati tablosu tanımlanmıştır<sup>(14,24)</sup>. Bu tablo trombositlerde, fibrinojende azalma, fibrin yıkım ürünlerinde hafif artma ve PT ve PTT'de hafif uzama ile tanımlanır. Bizim olgularımızdan biri dışında tümünde bu bulgular belirlendi. Favara ve ark.<sup>(1)</sup> 1974 yılında vejetatif kardiyak trombüsle birlikte olan bir koagülopati tablosu tanımlanmıştır. Bu tablonun DIC olmadığını ama DIC'e benzediğini ileri sürmüşlerdir. Biz koagülasyon faktörlerinde bozulma ile seyreden bu tablonun protein C eksikliğine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tedavisi tartışmalı olmakla beraber, trombüs kaybolana dek 8-12 ml/kg/8 saat dozunda taze donmuş plazma (veya protein C konsantreleri) ve 100 Ü/kg/saat heparin verilmesi önerilmektedir<sup>(14,28)</sup>. Bizim olgularımızda da aynı tedavi uygulanmış, eksitus olan ve cerrahi olarak tedavi edilen olgular dışında trombüs küçülmüş veya kaybolmuştur.

Sonuç olarak tüm intrakardiyak trombüslerde protein C eksikliği ve protein C eksikliği olan hastalarda da ekokardiyografi ile intrakardiyak trombüs araştırılması gerektiğini vurgulamak ve normal endotelial yüzeylerde de trombüs oluşabileceğini belirtmek istiyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Favara BE, Franciosi RA, Butterfield LJ: Disseminated intravascular and cardiac thrombosis of the neonate. *Am J Dis Child* 127:197, 1974
2. Rosenzweig MS, Nanda NC: Two dimensional echocardiographic detection of circulating right thrombi. *Chest* 87:804, 1987
3. Manno BV, Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Ross J: Two dimensional echocardiographic detection of atrial thrombi. *Am J Cardiol* 51:615, 1988
4. Özkutlu S, Özbarlas N, Özme Ş, Saraçlar M, Göğüş S, Demircin M: Intracardiac thrombosis diagnosed by echocardiography in childhood: Presposing and etiologic factors. *Int J Cardiol* (in press), 1993
5. Kadar K, Hartyanzky I, Kiraly L, Bendig L: Right heart thrombus in infants and children. *Pediatr Cardiology* 12:24, 1991
6. Hauslee HJ, Schneider P: Inferior vena cava thrombus in infants. *Pediatr Cardiology* 13:240, 1992
7. Salim M, McCrindle B: Development of a left atrial ball thrombus in a woman with complex congenital heart disease including congenital mitral valve stenosis. *Pediatr Cardiology* 13:173, 1992
8. Ryan AC, Sodar CM, Eli Zalzein, Human D: Left ventricular thrombus following repair of truncus arteriosus. *Pediatr Cardiology* 11:57, 1990
9. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F, et al: Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 62:26, 1989
10. Özkutlu S, Saraçlar M, Atalay S, et al: Two dimensional echocardiographic diagnosis of tricuspid valve non-infected endocarditis due to protein C deficiency. *Japanese Heart J* 32:139, 1991
11. Özkutlu S, Özbarlas N, Saraçlar M, Öztunç F: Left ventricular thrombosis due to acquired protein C deficiency diagnosed by two dimensional echocardiography. *Japanese Heart J* 33:253, 1992
12. Özkutlu S: Cardiac thrombi-plasma protein C deficiency as a possible risk factor. *Pediatr Cardiol* 14:65, 1993
13. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathway. *Science* 235:1348, 1987
14. Marlar RA, Montgomery RR, Broekman AW and the Working Party: Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* 114:528, 1989
15. Reitsma PH, Poort SR, Allaart CF, Briet E, Bertina RM: The spectrum of genetic defects in panel of 40 Dutch Families with symptomatic protein C deficiency type I: Heterogeneity and founder effects. *Blood* 78:890, 1991
16. Tarras S, Gadra C, Meister L, Roldan E, Georgories BJ: Homozygous protein C deficiency in a newborn. *Arch Neurol* 45:214, 1988
17. Marcinlak E, Wilson HD, Marlar RA: Neonatal purpura fulminans: A genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 65:15, 1985
18. Sils RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande MD, Humbert JR: Severe homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* 107:15, 1984
19. Tripodi A, Franchi F, Krachmainicoff A, Mannucci PM: Asymptomatic homozygous protein C deficiency. *Acta Haematol* 83:152, 1990
20. Melissari E, Kakkar W: Congenital severe protein C deficiency in adults. *Br J Haematol* 72:222, 1989
21. Griffin JH, Mosher DF, Zimmerman TS, Kleis AJ: Protein C, an antithrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation. *Blood* 60:261, 1982
22. Mac Donald PD, Walker ID, Galea P, Alroomi LG: Acquired transient protein C deficiency in neonatal cardiac failure. *Arch Dis Child* 65:158, 1990
23. Mannucci PM, Vigano S: Deficiencies of protein C an inhibitor of blood coagulation. *Lancet*; ii 463, 1982
24. Sheth SB, Carvalho AC: Protein S and C alternations in acutely ill patients. *Am J Hematol* 36:14, 1991
25. Uysal S, Anlar B, Altay C, Kirazlı S: Role of protein C in childhood cerebrovascular occlusive accidents. *Eur J Pediatr* 149:216, 1989
26. Dusser A, Boyer-Neumann C, Wolf M: Temporary protein C deficiency associated with cerebral arterial thrombosis in childhood. *J Pediatrics* 113:849, 1988
27. Wintzen AR, Broekmans AW, Bertina RM, Briet E, Zecha A, et al: Cerebral haemorrhagic infarction in young patients with hereditary protein C deficiency: evidence for "spontaneous" cerebral venous thrombosis. *Br Med J* 290:350, 1985
28. Majer RV, Chisholm M, Hicktom MC: Replacement therapy for protein C deficiency using fresh frozen plasma. *Br J Haematol* 72:475, 1989