

Faktör V Leiden Mutasyonu ve Psödoprotein S Eksikliği Olan Arteriyel Embolizmle Seyreden Bir Olgu

A Case of Arterial Embolism in Upper and Lower Extremities in a Patient with Factor V Leiden Mutation and Pseudoprotein S Deficiency

Erdem Akbal

Specialist, M.D.
Department of Internal Medicine
Yıldırım Beyazıt Hospital
erdem_akbal@mynet.com

Dicle Koca

M.D.
Department of Internal Medicine
Yıldırım Beyazıt Hospital

Mustafa Altınbaş

Prof., M.D.
Department of Medical Oncology
Yıldırım Beyazıt Hospital
draltinbas@mynet.com

Özet

Tromboz Virchow triadı olarak bilinen damar duvarı değişiklikleri, kan akımındaki bozukluklar ve kan yapısındaki değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Tromboza eğilim oluşturan durumların çoğu edinseldir. Kalıtsal tromboz nedenlerine ise nadiren rastlanır. Tromboembolik olaylarda en sık rastlanan kalıtsal bozukluk faktör V Leiden mutasyonudur. Kalıtsal risk faktörlerine bağlı komplikasyonlar sıklıkla venöz tromboembolik olaylar olarak gözlenmektedir. Arteriyel tromboembolik olaylara nadiren rastlanır. Bu makalede üst ve alt ekstremitelerde arteriyel tromboz saptanan, faktör V Leiden mutasyonu ve psödo protein S eksikliği olan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: **Emboli; Faktör V Leiden; Mutasyon; Protein S eksikliği.**

Abstract

Thrombosis occurs as a result of factors which is also known as Virchow's triad. Virchow's triad comprises venous stasis, hypercoagulability and endothelial damage. Thromboembolism is mostly due to acquired thrombophilia. However there are a number of hereditary thrombophilias, factor V Leiden mutation being the most common among them. Hereditary thrombophilias leads mainly to venous thrombosis and rarely to arterial thrombosis. We are given below a case with arterial thromboembolism in the upper and lower extremities, congestive heart failure, pseudo protein-S deficiency and factor V-Leiden mutation.

Key words: **Embolism; Factor V Leiden; Mutation; Protein S Deficiency**

This study was presented at XIIIth National Internal Medicine Congress, 16-20 September 2005, Denizli-Turkey.

Submitted : December 17, 2007
Revised : February 18, 2009
Accepted : April 24, 2009

Corresponding Author:

Dr. Erdem Akbal
Department of Internal Medicine
Yıldırım Beyazıt Hospital
Ankara, Turkey

E-mail : erdem_akbal@mynet.com

Giriş

Genç yaşta tromboz gelişen, tekrarlayan venöz trombozu bulunan, tromboz için pozitif aile hikayesi olan, arteriyel tromboz, heparin rezistansı, coumadinle indüklenen deri nekrozu, neonatal purpura fulminans, östrojen kullanımı ve gebelik sırasında tromboz gelişen hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması önerilmektedir. Bu amaçla bu hasta grubunda faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonları, protein C, protein S, antitrombin III ve homosistein, son zamanlarda sıklıkla araştırılmaktadır. Kalıtsal tromboz tanısının doğru konulabilmesi için tetkiklerin çalışılma zamanı ve bunları etkileyen faktörlerin bilinmesi gerekmektedir. Bu makalede tromboza eğilim oluşturan edinsel ve kalıtsal nedenler ile laboratuvar bulgularını etkileyen faktörler tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşında kadın, Yıldırım Beyazıt hastanesi 1nci Dahiliye Kliniğine sağ el 3ncü parmak ve sağ ayak 2nci parmakta siyanoz ve ağrı yakınmaları ile başvurdu. Olgunun öyküsünden yakınmalarının bir ay önce başladığı, bu süre içerisinde parmak uçlarında ülseratif ve nekrotize yara oluştuğu öğrenildi. Özgeçmişinde düşük ve ölü doğum hikayesi, arteriyel ve venöz trombotik olay hikayesi yoktu. Soy geçmişinde özellik yoktu. Hastanın fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: 80/dak, ateş: 36,2°C idi. Solunum sisteminde bilateral akciğer bazallerinde krepitan raller vardı. Ekstremitelerinde sağ elde 3ncü parmakta distal interfalangeal ekleme kadar uzanan nekrotik lezyon, sağ ayak 2nci parmakta distal interfalangeal ekleme kadar uzanan siyanoz tespit edildi. Tüm nabızlar açık bulundu.

Hastada digital embolizme neden olabilecek edinsel risk faktörlerinin araştırılması planlandı. Fizik muayenede bilateral krepitan ralleri saptanan hastaya transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Transtorasik ekokardiografide; 1nci derece mitral kapak yetmezliği, 1nci derece aort kapak yetmezliği, 1nci derece triküspit kapak yetmezliği, sol atriyal dilatasyon ve ejeksiyon fraksiyonu %45 olarak bulundu. Transözofageyal ekokardiyografide trombüs ve spontan ekokontrast gölge izlenmedi. Bilateral alt ve üst ekstremitelerinde arteriyel sistem renkli doppler ultrasonografide belirgin stenoza neden olabilecek plak oluşumu saptanmadı.

Olguda tromboembolik olaylara zemin oluşturabilecek edinsel risk faktörleri (Tablo I) klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak dışlandıktan sonra (Tablo

II; hastanın laboratuvar bulguları), tromboza eğilim yaratabilecek kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması planlandı (Tablo III). Faktör V Leiden mutasyonu (G1691A heterozigot) ve protein S eksikliği saptandı.

Faktör V Leiden mutasyonu ve protein S eksikliğinin otozomal dominant kalıtım göstermesi nedeniyle on iki yaşında erkek ve 13 yaşında kız olmak üzere 2 çocuğu bulunan hastamızın çocuklarında da kalıtsal risk faktörleri çalışıldı. Her iki çocukta da faktör V Leiden (G1691A Heterozigot) mutasyonu pozitif bulundu. Diğer kalıtsal risk faktörleri ve protein S normal bulundu. Vakamızdaki protein S düzeyinin düşük olması ve aile taramasında protein S düzeylerinin normal olması nedeni ile serbest protein S düzeyi çalışıldı. Serbest protein S düzeyi normal bulundu.

Tablo 1. Tromboembolik olaylar için edinsel risk faktörleri

Diabetes mellitus,
Hipertansiyon,
Gebelik,
Cerrahi,
Oral kontraseptif kullanımı,
Lösemi,
Myeloproliferatif hastalıklar,
Malignite,
Nefrotik sendrom,
Karaciğer hastalıkları,
Antifosfolipid antikor sendromu,
Kollagen doku hastalıkları

Tablo II. Sunulan olgunun laboratuvar bulguları.

Değişken	Ölçülen	Normal Değer	Değişken	Ölçülen	Normal Değer
Hg (g/dl)	3,2	13,6-17,2	Trigliserid (mg/dl)	128 mg/d	60-200
Hct (%)	40,4 %	39,5-50,3	TSH	128 mg/d	0,4-4,0
Beyaz küre (mm ³)	9020	4300-10,300	INR IU	1,13	0,8-1,2
Trombosit (mm ³)	163000 mm	156000-373000	Pt sn	11,2	10,4-15
Sedimentasyon (mm/saat)	14	<25	Apt sn	27	25-38
Açlık kan şekeri (mg/dl)	109	76-100	HbsAg	negatif	negatif
Üre (mg/dl)	22	10-50	Anti HIV	negatif	negatif
Kreatinin (mg/dl)	0,7	0,5-0,9	Fibrinojen (mg/dl)	3,4	3-6
AST (IU/ml)	45	0-35	cRP (mg/dl)	46,9	0-3
ALT (IU/ml)	35	0-32	RF (IU/ml)	11	0-15
ALP (IU/ml)	124	30-120	Anti sm RNP	negatif	negatif
Na (mEq)	139	135-145	Anti SCL70	negatif	negatif
K (mEq)	4,2	3,5-5,2	ANA	negatif	negatif
Total protein/ alb (g/l)	7,8/4,4	6,4-8,3/3,5-5,4	Anti ds DNA	negatif	negatif
Total kolestreol (mg/dl)	192	Yazınız	Anti Jo1	negatif	< 20 U

Tablo III. Sunulan olguda çalışılan kalıtsal risk faktörlerine ait bulgular.

Değişken	Ölçülen	Normal Değer
Protrombin G20210A mutasyonu	Negatif	
Homosistein (umol/ml)	1,47	5-14
Faktör VIII (%)	88,0 %	70-130
Faktör V (%)	88 %	70-140
Protein S (%)	41,4 %	70-120
Protein C (%)	79,2 %	70-140
Antitrombin III (%)	88,3 %	75-125
Faktör V Leiden mutasyonu (G1691A)	Heterozigot pozitif	
Antikardiyolipin antikor Ig M (U/ml)	7	0-44
Antikardiyolipin antikor Ig G (U/ml)	18,8	0-48

Tartışma

Tromboza eğilim oluşturan durumların çoğu edinsel nedenlerdir. Tek başına heterozigot geçişli genetik bir bozukluk trombotik riskte önemli bir artışa neden olmamaktadır. Bununla birlikte kalıtsal defektler uzun dönemde tromboz için risk oluşturmakta ve edinsel protrombotik bir uyarı tromboz oluşumunu tetikleyebilmektedir (1). Tromboz, çoğunlukla kazanılmış ve kalıtsal risk faktörlerinin her ikisinin etkileşimi sonucu oluşmaktadır.

Tromboembolik olgularda en sık görülen kalıtsal bozukluk faktör V Leiden mutasyonudur (2). Kalıtsal tromboembolik olaylarda % 40-60 sıklığında görülmektedir. Otozomal dominant geçiş gösteren faktör V Leiden mutasyonu

Avrupa nüfusunun yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Türk toplumundaki heterozigot faktör V Leiden mutasyonun sıklığı %4,6-7,1 olarak bulunmuştur (3, 4). Faktör V Leiden mutasyonunda faktör V geninde nokta mutasyonu (arginin –glutamin) vardır. Bu mutasyon faktör V'in 10-20 kat daha yavaş inaktive edilmesine neden olmaktadır (5). Özellikle venöz tromboembolik olayların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Protrombotik etkilere rağmen faktör V Leiden mutasyonu ile arteriyel tromboembolik olaylar arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamaktadır (6, 7). Sık görülen diğer kalıtsal risk faktörleri ise protrombin G20210A mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, hiperhomosistinemidir (2).

Protein S 60 KD büyüklüğünde karaciğerden sentezlenen K vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Aktive protein C nin kofaktörüdür. Protein S eksikliğinde tromboza eğilim oluşmaktadır. Protein S eksikliği genel popülasyonda % 0,3-1,3, venöz tromboembolizm gelişen hastalarda % 3,1 sıklığında görülmektedir. Protein S eksikliğinin tip I, II, III olmak üzere 3 tipi tanımlanmıştır. Tip I de serbest protein S ve total protein S, Tip II de serbest protein S eksikliği vardır. Tip III de serbest protein S eksikliğinde ise serbest ve total protein S düzeyleri normal olmasına rağmen protein S aktivitesinde azalma vardır. Kalıtsal protein S eksikliğinin yanında neonatal dönem, gebelik, karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon, nefrotik sendrom, warfarin, östrojen, L-asparaginaz kullanımı kazanılmış protein S eksikliğine neden olabilmektedir (1). Akut trombotik durumlarda da protein S düzeylerinde azalma olmaktadır. Bu nedenle protein S düzeyleri akut

trombotik olaydan sonra ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alırken çalışılmalıdır. Sunulan olguda protein S düzeyleri akut trombotik olaydan 2 ay sonra ve hasta düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almakta iken çalışıldı.

Faktör V Leiden mutasyonu ile protein S eksikliğinin kalıtsal olarak birlikte taşınması çok nadiren olmaktadır. Literatürde yalnızca 8 hastada compound faktör V Leiden mutasyonu ve protein S eksikliği tanımlanabilmiştir.¹⁰ Faktör V Leiden mutasyonu ile protein S eksikliğinin bir arada bulunması daha çok faktör V Leiden mutasyonunun, protein S yıkımına dirençli faktör V molekülünü oluşturarak, protein S aktivitesinde belirgin düşmeye yol açmasıyla olmaktadır. Bu nedenle faktör V Leiden mutasyonuna eşlik eden protein S eksikliğinin (psödo protein S eksikliği) yanlış tanı olabileceği belirtilmektedir.

Bizim vakamızda faktör V Leiden mutasyonu ve protein S eksikliği saptanmıştır. Olgumuzda serbest protein S düzeylerinin ve hastanın çocuklarında çalışılan protein S düzeylerinin normal oluşu, protein S düşüklüğünün nedeninin faktör V Leiden mutasyonuna bağlı psödo protein S eksikliği olduğu düşünülmüştür.

Faktör V Leiden mutasyonunda arteriyel embolizmin gelişimi tam olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalarda faktör V Leiden mutasyonuna sahip arteriyel tromboembolizmi olan hastaların önemli bir bölümünde aterosklerotik hastalığın bulunmaması, distal tromboembolizmin iskemik olayların nedeni olabileceği hipotezinin oluşmasına neden olmuştur.¹⁰ Bu makalede sunulan olguda gözlenen distal iskeminin sebebinin konjestif kalp yetmezliği zemininde gelişen distal tromboembolizm olabileceğini düşünmekteyiz.

Arteriyel ve venöz tromboembolik olaylara eğilim yaratan kalıtsal koagülasyon bozukluklarının tanısı ve tedavisi halen önemli bir sorun olarak görülmektedir. Kırk beş yaşından daha önce tromboz gelişmesi, rekürren yada idiopatik venöz trombozun bulunması, tromboz için pozitif aile hikayesinin olması, arteriyel tromboz, heparin rezistansı, coumadinle indüklenen deri nekrozu, neonatal purpura fulminans, östrojen kullanımı ve gebelik sırasında tromboz gelişmesi durumunda hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması önerilmektedir. Semptomatik koagülasyon bozukluğu olan hastalarda antikoagulan tedavi uygulanmalıdır. Fakat tromboemboli için kalıtsal risk

faktörü bulunan, asemptomatik bireylerde antikoagulan tedavinin yararlı olup olmadığı halen tartışmalıdır. Aynı zamanda protein S eksikliği tanısı koymadan önce gerçek ve psödo protein S eksikliği ayrımı yapılmalıdır. Protein S eksikliği tanısı aile taramasıyla doğrulanmalı veya serbest protein S testleri yapılmalıdır (11).

Kaynaklar

1. Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest* 1994; 94:923-927.
2. Oner F, Kaya A, Dogan R, Numanoglu N. Genetic risk factors of venous thromboembolism. *Tüberküloz Toraks* 2003; 51:60-69.
3. Irdem A, Devecioglu C, Batun S, Soker M, Sucakli IA. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutation. *Saudi Med J* 2005;26:580-583.
4. Gurgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 313-315.
5. Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (arg506gln). *Br J Haematol* 1996; 95:579-586.
6. Donmez Y, Kanadasi M, Tanriverdi K, et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004; 45:505-512.
7. Bontemto FA, Hassett AC, Faruki H, Steed DL, Webster MW, Makaroun MS. The factor V Leiden mutation: spectrum of trombotic events and laboratory evaluation. *J Vasc Surg* 1997; 25:271-276.
8. Almawi WY, Tamim H, Kreidy R, et al. A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:189-196.
9. Curvers J, Thomassen MC, Rimmer J, et al. Effects of hereditary and acquired risk factors of venous thrombosis on a thrombin generation-based APC resistance test. *Thromb Haemost* 2002; 88:5-11.
10. Gemmati D, Serino ML, Verzola I, Mari R, Moratelli S, Ballerini. Resistance to activated protein C and low levels of protein S activity in nine thrombophilic families: a correct diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8:118-123.