

Protrombin gen mutasyonu olan bir çocukta suçiçeği sonrası derin ven trombozu

Zühre Kaya¹, Ülker Koçak², Türköz Gürsel³

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatrik Hematoloji Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Kaya Z, Koçak Ü, Gürsel T. (Department of Pediatrics, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Deep vein thrombosis following chickenpox in a child with prothrombin G20210 mutation. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 186-188.

Deep vein thrombosis is a rare complication of chickenpox infection. A nine-year-old boy developed left iliofemoral vein thrombosis two weeks after chickenpox infection. Although protein C and antithrombin III were within normal ranges, protein S was found to be lower. Heterozygous prothrombin PT G20210A mutation was also detected in addition to protein S deficiency. Rapid thrombotic vein recanalization was observed with tissue plasminogen activator (tPA) and heparin administration and then low molecular weight heparin was continued for one year. No thrombotic event or postphlebotic syndrome recur red during three years of follow-up. Although previous reports defined acquired protein S deficiency associated with factor V Leiden mutation, to our knowledge, this is the first report of deep vein thrombosis following chickenpox in a child with PT G20210A mutation.

Key words: deep venous thrombosis, PT G20210A mutation, chickenpox.

ÖZET: Derin ven trombozu suçiçeğinin seyrek görülen komplikasyonlarından biridir. Suçiçeği enfeksiyonundan iki hafta sonra sol iliofemoral vende yaygın tromboz gelişen dokuz yaşında erkek çocukta protein C ve antitrombin III düzeyleri normal olduğu halde, protein S düzeyi düşüktü. Protein S eksikliği iki ay devam eden hastada PT G20210A mutasyonu taşıyıcılığı saptandı. Antitrombotik tPA (Actilyse^R) tedavisi ile tromboze vende hızla rekanalizasyon sağladıktan sonra bir yıl düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. Postflebitik sendromu olmayan hastada üç yıllık izlemde tromboz tekrarlamadı. Suçiçeğine bağlı trombozda edinsel protein S eksikliğinin Faktör V Leiden mutasyonu ile birlikteliği daha önce bildirilmiş olup PT G20210A mutasyonu ile birlikteliği ilk kez tanımlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: derin ven trombozu, PT G20210A mutasyonu, suçiçeği.

Çocukluk çağının çoğunlukla iyi gidişli bir enfeksiyon hastalığı olan suçiçeğinin pnömonit, ensefalit, miyokardit ve trombositopeni yanında purpura fulminans ve venöz tromboz gibi ciddi vasküler komplikasyonları da vardır. Tromboembolik komplikasyonların başlıca nedeni, anti protein S gelişmesine bağlı edinsel protein S eksikliğidir^{1,2}. Suçiçeği sonu venöz tromboz gelişen bazı hastalarda FV G1691A mutasyonu tanımlanmıştır^{3,4}. Bu yazıda suçiçeği sonrası derin ven trombozu gelişen bir kalıtsal protrombin gen mutasyonu vakası, daha önce tanımlanmamış olması nedeniyle sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Dokuz yaşında erkek çocuk, sol kalçada bir haftadır süren şiddetli ağrı, yürüyememe ve sol bacakta şişlik yakınması ile başvurdu. Öyküsünden üç hafta önce suçiçeği geçirdiği ve bir yaşında evlat edinilmiş olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, hafif ateş, tüm vücutta yaygın iyileşmekte olan, bir kısmı enfekte veziküller döküntüler ve sol bacakta yaygın şişlik, hassasiyet ve sağa göre 5 cm fark saptandı. Ayak sırtında nabızlar alınıyordu. Doppler ultrasonografide sol eksternal iliak, ana femoral, yüzeyel ve derin femoral, popliteal

ve vena safena magnanın proksimal bir buçuk santimlik kesiminde tromboz ve akım kaybı saptandı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, homosistein, lipoprotein a ve total lipid profili, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, faktör VIII, IX, XII düzeyleri, antitrombin III (AT), protein C (PC) aktivitesi normal, total protein S (PS) aktivitesi %46 (normali %60-120), D-dimer 480 µg/L (normali <250 µg/L), antikardiolipin Ig M, G antikorları ve lupus antikoagulanı negatif idi. Faktör V Leiden mutasyonu (FV G1691A) ve metilen tetrahidrofolat mutasyonu (MTHFR C677T) saptanmadı. Protrombin (PT G20210A) mutasyonu tek allelde heterozigot pozitif bulundu. Ateş ve enfekte veziküller nedeniyle sulbaktam ampisilin 100 mg/kg/gün ve intravenöz heparin, 75 Ü/kg yükleme dozu ardından 20 Ü/kg/saat olarak başlandı. Heparin tedavisinin beşinci gününde tekrarlanan Doppler ultrasonografide akımın olmaması nedeniyle heparin kesilmeksizin tPA (doku plazminojen aktivatörü; Actilyse^R) 0.5 mg/kg/saat dozunda altı saat, 24 saat ara ile iki kez verildi. İkinci tPA dozundan sonra bacadaki ağrı kayboldu, şişlik azalmaya başladı ve ultrasonografide tıkalı venlerde akım görüldü. İkinci haftada bacadaki şişlik belirgin azaldı, iliofemoral trombozda belirgin gerileme gözlemlendi. Heparin tedavisinin yedinci günü 12 saatte bir 1 mg/kg düşük molekül ağırlıklı heparine geçilerek 12 ay sürdürüldü. Seri ultrasonografik incelemeler, trombozun giderek küçülerek 12. ayda kaybolduğunu gösterdi. Üç yıllık izlemde tromboz tekrarlamadı, uzun süre ayakta kaldığında bacadaki 1-2 cm çap farkı oluşması şeklindeki postflebitik sendrom da giderek azaldı ve bir yılın sonunda kayboldu. PS aktivitesi trombozdan sonra, ikinci ayın sonunda normale döndü.

Tartışma

Suçiçeği sonrası komplikasyon gelişimi oldukça seyrek görülen bir durumdur. En sık gelişen komplikasyon olgumuzda da olduğu gibi %44 oranında görülen ikincil deri enfeksiyonlarıdır. Sırasıyla %18 nörolojik, %9 intestinal, %7 respiratuar ve diğer komplikasyonlar izler. Suçiçeği sonrası tromboz gelişimi oldukça seyrek olup daha çok purpura fulminans biçiminde görülmektedir: Derin ven trombozu, pulmoner embolizm, serebral arter ve ven trombozları da bildirilmiştir^{5,8}.

Suçiçeği sonrası gelişen trombozun başlıca nedeni edinsel PS eksikliğidir. Ender olarak edinsel PC eksikliği de görülebilmektedir⁹. PS ve PC eksikliklerinin otoantikör gelişmesine bağlı olduğu, antikörlerin enfeksiyondan sonraki 2-3 ay içinde kaybolması ile birlikte PS ve PC düzeylerinin normale döndüğü gözlenmektedir.

Sunduğumuz bu vakada iliofemoral ven trombozu sırasında edinsel PS eksikliği saptandı. Tromboz sırasındaki PS azalmasının iki ay sonra düzelmesi tromboza ikincil olabileceğini akla getirmekte ise de bu sırada AT ve PC düzeylerinde bir değişiklik olmaması suçiceğine bağlı edinsel PS eksikliği olduğuna işaret etmektedir. Suçiçeğini izleyen tromboz olgularında antikora bağlı PS eksikliği yanında antifosfolipid antikör ve lupus antikoagulanı da saptanması, PS eksikliğinin antifosfolipid antikör sendromunun bir komponenti olarak yorumlanmasına yol açmaktadır¹⁰. Ancak bu olay daha çok yetişkinde olup, çocuktaki edinsel PS eksikliği antiprotein S antikörüne bağlı geçici bir fenomen gibi gözükmektedir.

Çocukluk çağı trombozları çoğunlukla birden fazla risk faktörünün etkisi ile gelişmektedir. Suçiçeği sonrası gelişen tromboz olgularında FV G1691A mutasyonu tanımlanmıştır^{3,4}. Bizim vakamız ise heterozigot olarak PT G20210A gen mutasyonu taşımaktadır. Bu birliktelik, bildiğimiz kadarıyla suçiceği trombozu olgularında ilk kez tanımlanmaktadır. Protrombin geninin 3' kısmında 20210. pozisyonundaki guanin yerine adenin nükleotidi gelmesi ile oluşan mutasyon varlığında tromboz riski 2-3 kat artmaktadır¹¹.

Derin ven trombozunda, trombozun ilerlemesini durdurmak ve pulmoner embolizmi önlemek için heparin tedavisi uygulanmaktadır. Pulmoner emboli ve arteriyel trombozlarda kullanılan trombolitik tedavi ise ender olarak yaygın derin ven trombozlarında da uygulanmaktadır ve postflebitik sendromun (PFS) görülme sıklığını azaltmada heparinden dört kat daha etkindir^{12,13}. Çocuklarda fibrinolitik aktivitenin daha yavaş olması nedeniyle PFS, yetişkinden daha sık olup vena cava inferior trombozlu çocukların % 30'unda görülmektedir^{14,15}. Suçiçeği sonrası yaygın venöz trombozlu vakalarda ürokinaz ve tPA kullanılmıştır^{2,6,10}. Vakamızda trombozun vena kava inferiorundan popliteal vene kadar uzaması nedeniyle uygulanan tPA tedavisi ile

görülen hızlı düzelme, yaygın trombozlarda bu tedavinin gecikmeden uygulanmasının yararlı olacağını göstermektedir.

Sonuç olarak çocukluk çağında suçüçeği büyük oranda komplikasyonsuz olarak geçirilmekte ise de vakamızda olduğu gibi ender olarak edinsel protein S eksikliğine bağlı ciddi tromboembolik olaylar görülebilmektedir. Altta yatan kalıtsal trombofilinin tromboz riskini daha da artıracağı göz önünde tutulmalı, tromboz belirtileri yönünden hasta yakın izlenmeli ve yaşamı tehdit eden veya kalıcı organ disfonksiyonu riski taşıyan trombozlarda trombolitik tedavi gecikmeden uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complication. *J Infect Dis* 1995; 172: 706-712.
2. Nguyen P, Reynaud J, Pouzol P, Munzer M, Richard O, Francois P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and S deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 646-649.
3. Moussalem M, Sacy R, Hakime N, Sfer N, Schvedjf JF. Post varicella thrombosis and factor V Leiden mutation. *Arch Pediatr* 2001; 8: 961-964.
4. Cappelli R, Masotti L, Zanelli G, Battistini S, Forconi S. Deep vein thrombosis during varicella in a child with factor V Leiden mutation and familial deficiency of protein S. *Thromb Haemost* 2001; 85: 370-372.
5. Konrad D, Kuster H, Hunziker UA. Pseudotumour cerebri after varicella. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 904-906.
6. Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995; 127: 355-363.
7. Gogos CA, Apostolidou E, Bassaris HP, Vagenakis AG. Three cases of varicella thrombophlebitis as a complication of varicella zoster virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 43-45.
8. Padmakumar B, Sun J, Satchithanathan G, Sills JA, Alwaidh MA. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following chickenpox. *Ann Trop Pediatr* 2004; 24: 271-274.
9. Canpolat C, Bakır M. A case of purpura fulminans secondary to transient protein C deficiency as a complication of chickenpox infection. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 148-151.
10. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996; 128: 319-323.
11. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' -untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
12. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176-193.
13. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Hirsh J. Tissue plasminogen activator (tPA) vs heparin in deep vein thrombosis: results of a randomized trial. *Chest* 1990; 97: 172-175.
14. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-1257.
15. Hausler M, Hubner D, Delhaas T, Muhler EG. Long term complications of inferior vena cava thrombosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 228-233.