

## Prematüre bebekte bilateral renal ven trombozu

Arzu Akdağ<sup>1,\*</sup>, Fatma Nur Sarı<sup>2</sup>, Ömer Erdeve<sup>3</sup>, Uğur Dilmen<sup>4</sup>

Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Neonatoloji Uzmanı, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>2</sup>Neonatoloji Uzmanı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>3</sup>Pediyatri Doçenti, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>4</sup>Pediyatri Profesörü

\*İletişim: arzuakdag@hotmail.com

**SUMMARY:** Akdağ A, Sarı FN, Erdeve Ö, Dilmen U. (Dr. Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turkey). Renal vein thrombosis in a premature infant. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 31-34.

The incidence of renal vein thrombosis (RVT) was reported as 0.5 per 1000 neonatal intensive care unit admissions. Any underlying predisposing factors, such as asphyxia, sepsis, dehydration, hyperviscosity, maternal diabetes, birth injury, or indwelling intravascular catheters, in combination with inherited prothrombotic risk factors, play a major role in the pathogenesis of neonatal RVT. We report a case of bilateral RVT in a premature infant associated with maternal diabetes and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutation.

**Key words:** renal vein thrombosis, infant of diabetic mother, MTHFR gene mutation.

**ÖZET:** Renal ven trombozu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebekler arasında 0.5:1000 oranında görülmektedir. Protrombotik risk faktörleri ile beraber asfiksi, sepsis, dehidratasyon, maternal diyabet, hiperviskozite, doğum travması, damar içine kateter yerleştirilmesi gibi hazırlayıcı faktörler patogeneizde majör rol oynamaktadır. Bu makalede diyabetik anne bebeği olmasının yanı sıra metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu saptanan bilateral renal ven trombozlu prematüre bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** renal ven trombozu, diyabetik anne bebeği, MTHFR mutasyonu.

Renal ven trombozu (RVT) yenidoğanlarda kateter ilişkili olmayan venöz trombozlar içinde en sık görülen tromboembolik olaydır.<sup>1</sup> Yenidoğanlarda görülen trombozların %10'unu oluşturur.<sup>2</sup> RVT, böbrek kan akımındaki azalma ile birlikte hipervisköz, hiperozmolar ve koagülasyona eğilim oluşturan yenidoğan problemleri sonucu gelişir. Maternal diyabet, perinatal asfiksi, dehidratasyon, şok, polisitemi, konjenital kalp hastalığı ve sepsis varlığında RVT riski yüksektir. RVT'nin erkek cinsiyet ve prematürite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hematüri, proteinüri, trombositopeni, karında kitle ve/veya hipertansiyon ile klinik bulgu vermektedir. Olguların % 29'u bilateraldir.<sup>3</sup> Uzun dönem izlemde böbrek hipoplazisi, tübüler bozukluklar, hipertansiyon veya böbrek yetmezliği gelişebilir.<sup>4</sup>

Bu makalede diyabetik anne bebeği olmasının yanısıra metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu saptanan bilateral

renal ven trombozlu prematüre bir olgu sunulmaktadır.

### Vaka Takdimi

Gebelik yaşı 33 hafta üç gün olan erkek hasta, 34 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden sezeryan ile 2250 gr olarak doğurtuldu. Apgar skoru birinci dakika yedi ve beşinci dakika dokuz olarak değerlendirilen hasta solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Prenatal öyküde, annenin oral glukoz tolerans testi sonrası kan şekeri düzeyinin yüksek olarak saptandığı, ancak diyet uygulanarak kan şekeri düzeylerinin normal sınırlarda tutulduğu ve insülin gereksinimi olmadığı öğrenildi. Annenin ilk gebeliğinden on yaşında sağlıklı bir kız çocuğu vardı. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Hastanın fizik muayenesinde takipne ve karnın sol tarafında 6 cm boyutunda düzgün yüzeyli kitle dışında özellik saptanmadı. Postnatal birinci günde

yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 14 mg/dl, hematokrit %44, lökosit sayısı 14500/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 173.000/mm<sup>3</sup>, kan şekeri <20 mg/dl ve fibrinojen 764mg/dl bulundu. Aynı gün yapılan idrar incelemesinde hematüri izlendi. Karın ultrasonografisinde sol böbrek boyutu (60×29 mm) ve ekojenitesi artmış olarak saptandı. Renal doppler ultrasonografisinde sol böbrek parankiminde ince lineer ekojenite, belirgin perirenal hematoma yanı sıra sol renal vende akım yokluğu, vena cava inferior (VKİ) ve sağ renal vende trombus izlendi. Olgumuzun hastanede kalış süresince kan basıncı değerleri normaldi.

Hasta ve annesi protrombotik risk faktörleri açısından değerlendirildi. Annenin lipoprotein a düzeyi 21.3 mg/dl (normali 0-30 mg/dl) bulundu. Hastanın protein C aktivitesi, protein S aktivitesi, antitrombin III düzeyi, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı normal bulundu. Tromboz panelinde MTHFR geninde C677T ve A1298C heterozigot mutasyon saptandı. PAI 4G/4G gösterdi. Faktör V Leiden, Faktör V R2 protrombin factor 13(V34L) normal değerlerde bulundu.

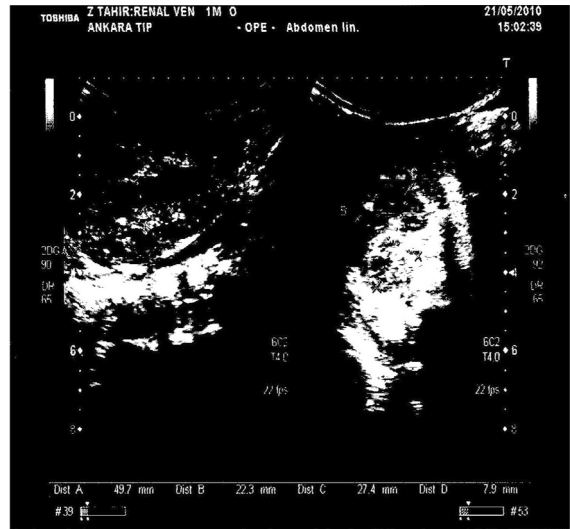
Serbest oksijen tedavisi ile hastanın solunum sıkıntısı postnatal beşinci günde düzeldi. Hastanın hipoglisemisi uygun glukoz konsantrasyonda mayi ile tedavi edildi. Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) tedavisi 4 mg/kg/gün sübkutan iki doz olarak antifaktör Xa izlemi ile başlandı. Tedavinin yedinci günü hematürisi kayboldu. Doppler ultrasonografi iki hafta aralarla tekrarlandı. Tedavinin 15. gününde yapılan Doppler incelemesinde VKİ ve sağ renal vende akım izlendiği ancak son renal venin tromboze olduğu; 36. gününde yapılan sağ böbrekte renal ven açık ve VKİ'de posttrombotik incelmeye ve kalsifikasyon (tromboza ikincil) (Şekil 1), sol böbrekte RVT'ye sekonder atrofi (Şekil 2) saptandı. Hasta postnatal 44. günde enoksaparin tedavisi ile taburcu edildi. Taburculuk sonrası hastanın hematoloji ve nefroloji klinikleri ile izlemine devam edildi. Enoksaparin tedavisi üç aya tamamlanarak kesildi. Hastamızın düzeltilmiş yaşı sekiz olup böbrek fonksiyonları ve kan basıncı düzeyi normal olarak izlemine devam edilmektedir.

### Tartışma

Renal ven trombozu, yenidoğan yoğun



Şekil 1. Sağ renal ven açık, vena cava inferiorde posttrombotik incelmeye ve kalsifikasyon.



Şekil 2. Sol böbrekte renal ven trombozuna sekonder atrofi.

bakım ünitesine kabul edilen bebekler arasında 0.5:1000 oranında görülmektedir.<sup>2</sup> Protrombotik risk faktörleri ile beraber asfiksi, sepsis, dehidratasyon, maternal diyabet, hiperviskozite, doğum travması, damar içine kateter yerleştirilmesi gibi hazırlayıcı faktörler patogeneizde majör rol oynamaktadır.<sup>5</sup> Genetik protrombotik risk faktörleri RVT'li olgularda %43-67 oranında görülmektedir. Yenidoğanlarda RVT için en önemli protrombotik risk faktörleri, faktör V Leiden mutasyonu ve lipoprotein (a) yüksekliğidir.<sup>1,6</sup> Özellikle Faktör V 1691GA (faktör V Leiden) mutasyonu in utero dönemde

gelişen RVT ile ilişkili bulunmuştur.<sup>7</sup>

Kötü kontrollü diyabetik annelerden doğan bebeklerde olasılıkla ciddi polisitemi ve hiperglisemi ve osmotik diürece bağlı intrauterin dehidratasyon nedeniyle tromboza yatkınlık oluşmaktadır. Bizim olgumuzda etiyolojik faktor olarak diyabetik anne bebeği olması yanı sıra MTHFR geninde mutasyon da saptanmıştır.

Olguların çoğu solda olmak üzere %70 i tek taraflıdır.<sup>7</sup> Tromboz, küçük renal venlerde başlar, ana renal vene uzanır ve sonunda VKİ'ye ulaşır. Bizim olgumuzda VKİ'ye uzanan bilateral RVT tespit edilmiştir.

Karında kitle, makroskobik hematüri ve trombositopeni klasik tabloyu oluşturmakla beraber oligüri, hipertansiyon, kusma, letarji, anoreksi, ateş ve şok da görülebilir. Renal ultrasonografide büyük, ekojenitesi artmış ve kortikomedüller ayırımının kaybolduğu böbrekler saptanır. Böbreklerden VKİ'ye uzanan kalsifikasyon ve trombüs görülebilir. Ultrasonografi incelemesi, RVT olgularında prognostik değere sahiptir. Winyard ve arkadaşları<sup>8</sup>, böbrek boyutu ile renal sonuçlar arasında negatif ilişki rapor etmişlerdir. Doppler ultrasonografi incelemesinde renal ven veya VKİ'de tromboz izlenir. RVT sonrası radyonüklid inceleme ile böbrekte skarlar ve atrofi gösterilebilir. Olgumuz, karnında kitle ve makroskobik hematüri nedeniyle yapılan Doppler ultrasonografisinde bilateral renal venlerde ve VKİ'de akımın izlenmemesi nedeniyle RVT tanısı almıştır.

Renal ven trombozlu olguların tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Tromboz tek taraflı ise ve VCI'a yayılım yok veya üremi eşlik etmiyorsa hasta yayılım açısından izlenebilir veya üç ay süreyle antikoagülan tedavi verilebilir.<sup>9</sup> Antikoagülan ajan olarak heparin ve tercihen düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir. Beraber tek taraflı RVT olgularında uzun dönemdeki faydası açık değildir. Yapılan bir çalışmada tek taraflı RVT olgularının antikoagülan tedavi almadan spontan iyileştiği ve olguların tek başına antikoagülan ajanlarla veya fibrinolitik ilaçlarla tedavisinin renal sonuçları olumsuz etkilediği gösterilmiştir. VCI trombozunda embolik bir komplikasyon gözlenmediğinden antikoagülan tedavi endikasyonu olup olmadığı açık değildir, ancak tek taraflı tromboz VKİ'ye uzanıyorsa üç ay süre ile antikoagülan tedavi uygulanabilmektedir.<sup>10</sup>

Bilateral RVT olgularında böbrek yetmezliği varsa trombolitik ve antikoagülan tedavinin birlikte kullanılması önerilmektedir.<sup>10</sup> Bilateral RVT olgularında fibrinolitik tedavi ile birlikte heparin kullanımının böbrek yetmezliğini önlediği düşünülmektedir. Bu hastalarda tedavi en kısa zamanda mümkünse ilk 24 saat içinde başlanmalıdır.<sup>9</sup> Tedavide gecikme böbrekte kalıcı zedelenmeye neden olabilmektedir. Trombolitik tedavinin tek taraflı olgularda etkili olmamasına karşın bilateral RVT saptanan iki olguda renal fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir.<sup>9</sup> Bu durum tek taraflı olguların in utero veya doğum sırasında meydana gelmesinden dolayı erken fibrinolitik tedavi başlamak için yeterli zamanın olmamasına bağlı olabileceği, bilateral olguların ise muhtemelen daha erken dönemde tanı aldığından tedaviye yanıtın daha iyi olması ile açıklanmaktadır. Bizim olgumuza bilateral RVT ve VKİ'de tromboz gözleendiğinden üç ay süreyle antikoagülan tedavi uygulanmıştır.

Hastalarda uzun dönemde hipertansiyon, böbrek atrofisi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kronik böbrek yetmezliği gibi kalıcı zedelenme gelişmekte ve bu hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Trombotik böbrek sıklıkla aylar içinde simetrik involüsyona uğramaktadır. Bir çalışmada olguların % 20'sinde hipertansiyon, %3'ünde kronik böbrek yetmezliği izlenmiştir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da kronik süreçte olan sol böbrek tedaviye yanıt vermeyerek atrofiye uğramış ancak VKİ ve sağ renal vende rekanalizasyon gözlenmiştir.

RVT olgularında rekürrens nadirdir ve genellikle altta yatan trombofili sebebi ile ilişkilidir. Risk faktörüne bakılmaksızın renal ven trombozu olan çocuk hastalarda genetik protrombotik faktörler için tarama yapılması önerilmektedir.

RVT görülme sıklığı, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nadirdir. Ancak yenidoğan bebeklerde kateter ilişkili olmayan venöz trombozlar içinde en sık görülen tromboembolik olaydır. Olguların hazırlayıcı risk faktörleri açısından değerlendirilerek gerekli protrombotik faktörlerinin araştırılması ve tedavinin erken dönemde planması uzun dönem komplikasyonların engellenmesi açısından önemlidir.

**KAYNAKLAR**

1. Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004; 104: 1356-1360.
2. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-943.
3. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, et al. Canadian Pediatric Thrombosis and Hemostasis Network. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007; 120: e1278-1284.
4. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, et al. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005; 146: 811-816.
5. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 295-309.
6. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 163-167.
7. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1540-1542.
8. Winyard PJ, Bharucha T, De Bruyn R, et al. Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F273-F278.
9. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J, Smith CM, Sinaiko AR. Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *JavaScript:AL\_get(this, 'jour', 'Pediatrics.');* *Pediatrics* 2006; 118: e1478-1484.
10. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl): 645S-687S.