

Homozigot Faktör V Leiden (G1691A) Mutasyonuna Bağlı Tekrarlayan Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Emboli Olgusu

Recurrent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Patient with Homozygous Factor V Leiden (G1691A) Gene Mutation

Nesrin Sarıman

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD., İstanbul, Türkiye

ÖZET

Faktör V Leiden gen mutasyonu Derin Ven Trombozu'nda (DVT) en sık karşılaşılan herediter risk faktörüdür. Faktör V Leiden ve Faktör II protrombin heterozigot gen mutasyonları %5-10 ve %2 oranında (sırasıyla) beyaz ırkta görülmektedir. Daha nadir görülen homozigot mutasyonlar Faktör V için % 0.02 ve Faktör II için % 0.014 olarak bildirilmiştir. Tekrarlayan DVT (3 kez) ve pulmoner emboli (PE) nedeniyle 7 yıldır farklı protokollerde oral antikoagülan ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan 52 yaşında kadın olguda, tedavi uyumundaki sıkıntılar nedeni ile etiyojolojiye yönelik araştırmalarda homozigot faktör V Leiden (G 1691 A) gen mutasyonu saptandı. Tedavi protokolü tekrar gözden geçirilerek komplikasyon ve kontraendikasyon olmadığı sürece oral antikoagülan tedavinin INR:2.0-3.0 arası hedeflenerek ömür boyu uygulanmasına karar verildi.

Anahtar sözcükler: Faktör V Leiden , derin ven trombozu, pulmoner emboli

Geliş tarihi: 10.10.2006

Kabul tarihi: 30.01.2007

ABSTRACT

Factor V Leiden gene mutation is the most common inherited risk factor for deep venous thrombosis (DVT). The prevalence of Factor V Leiden and Factor II prothrombin gene mutations was reported at about 5-10% and 2% (as heterozygous mutations), respectively in whites. Homozygosity for these mutations is less common, with a prevalence of 0.02% for Factor V Leiden and 0.014% for Factor II mutation.

We diagnosed homozygous Factor V Leiden G 1691 A gene mutation in a 52-yr-old female patient taking oral anticoagulation therapy following the diagnosis of Pulmonary Embolism (PE) and recurrent DVT (3 times) for 7 years with different treatment regimens. To date, the underlying etiology was unknown and her compliance with the treatment was poor. The treatment protocol was reviewed and it was decided that the anticoagulation therapy should be lifelong, maintaining INR as 2.0-3.0 unless a contraindication or complication developed.

Key words: Factor V Leiden, deep venous thrombosis, pulmonary embolism.

Received: 10.10.2006

Accepted: 30.01.2007

GİRİŞ

Son yıllarda Venöz Tromboemboli (VTE) etiyojisine yönelik çalışmalarda kalıtsal geçişli trombofililer üzerinde durulmaktadır. Faktör V geninde (G 1691 A) nokta mutasyonu, faktör V geninde (R 506 Q) mutasyonu, faktör II geninde (G 20210 A) mutasyonu DVT'de en sık karşılaşılan kalıtsal geçişli risk faktörleri olarak belirlenmiştir [1-3]. Mutasyonların tanımlanarak taşıyıcıların belirlenmesi, tedavi protokolünün oluşturulması açısından önemlidir.

Bu sunuda tekrarlayan alt ekstremitte DVT ve PE tanıları ile takip edilen 52 yaşında kadın olguda, 7 yıldır tedavi uyumunda yaşanan sıkıntılar nedeni ile kliniğimize başvurusunda etiyojolojiye yönelik araştırmalarda Homozigot faktör V

Leiden gen mutasyonu saptanması üzerine DVT ve PE'ye yönelik profilaktik tedavi yaklaşımları son bilgiler ışığında gözden geçirildi.

OLGU

İlk kez 7 yıl önce (2000 yılında) ani başlayan göğüs ağrısı ve sol bacakta ağrı şikayetleri ile doktora başvuran 52 yaşında kadın hasta; toraks BT, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (Şekil 1), alt ekstremitte Doppler USG tetkikleri (Şekil 2,3) ile PE ve DVT tanıları almıştır. İdame tedavide INR takibi ile oral antikoagülan tedavi (Warfarin sodyum) başlanmış ancak etiyojolojiye yönelik tetkiklerde kesin neden belirlenememiştir (Şekil 4). Özgeçmişinde 25 paket/yıl sigara öyküsü (7 yıldır içmiyor), 1998-2000 yılları arası amonere nedenli hormon kullanımı, 1981 yılında hipertiroidi (multinodüler guatr) tanısı ile 2 yıl tiroid hormon tedavisi tanınıyordu. 3 yıldır KOAH tanısı ile bronkodilatör tedavi almaktaydı. 2002

Yazışma Adresi: Dr. Nesrin Sarıman, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 216 399 97 50 Faks: +90 216 370 97 19 E-posta: nessariman@yahoo.com

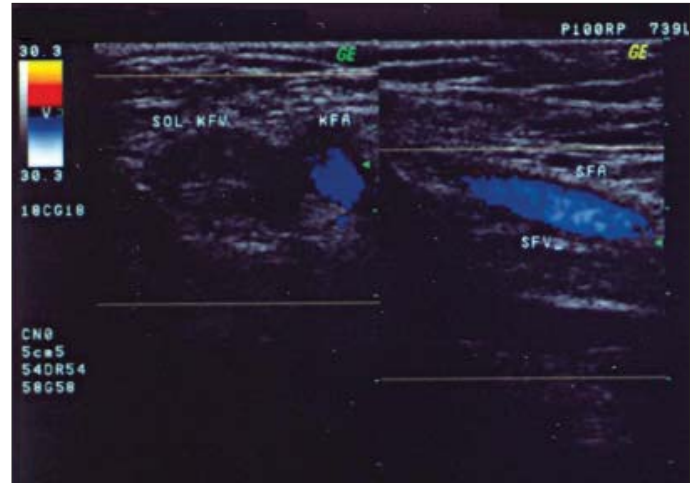
yılında antikoagulan tedaviye rağmen ikinci kez DVT atağı geçirdiği, 2003 yılında tekrarlayan DVT ve şüpheli PE ön tanıları ile tetkik edildiğinde V/Q sintigrafisinde düşük olasılıklı PE ve sol alt ekstremitte Doppler USG tetkikinde DVT saptanarak tedavi aldığı öğrenildi. Aynı dönemde ekşime, yanma, bulantı, kusma şikayetleri ile istenen gastroenteroloji konsültasyonunda gastroskopide reflü ösofajit saptanmıştır. Kusma etiyolojisi açısından Noröloji konsültasyonu ile beyin MR incelemesinde periventriküler, supraventriküler alanda ve sol frontal lobda ak madde içinde milimetrik boyutta iskemik gliotik odaklar görülmüş, serebrovasküler bir patoloji düşünülmemiştir. Kontrol tetkiklerinde (2004 yılında) sol femoral ven bifurkasyon ve popliteal ven düzeyinde-

ki tromboz bulgularında değişiklik gözlenmemiştir. Hastaya dönem dönem oral antikoagulan dönem dönem düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmıştır. 2005 yılında ani başlayan göğüs ve bacak ağrısı şikayetleri ile hastaneye başvurusunda PE ve DVT'ye yönelik tetkikler normal bulunmuştur. 2005 yılında antikoagulan tedaviye antiagregan (Coraspin 300mg tb /gün) eklenmiştir.

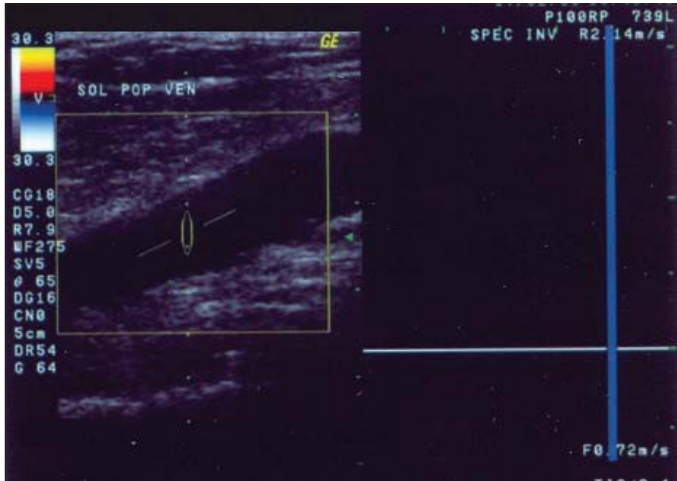
Hasta kliniğimize etiyolojinin belirlenmesi ve tedaviyi sonlandırıp sonlandıramayacağı konusunda yardım üzere başvurdu. Hastanın önceki dönemlerde yapılan DVT ve PE'ye yönelik sedimentasyon, D-Dimer, PT, PTT, INR, fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin III, homosistein, antikardiyolipin antikorlar, C3, C4, antids-DNA, RF, ANA, lupus antikoagulanı, B12, folik asit, rutin biyokimyasal tetkikleri mevcuttu. Dönem dönem D-Dimer ve fibrinojen yüksekliği ve RF pozitifliği dikkati çekmekteydi. Romatolojik hastalıklar ve vaskulitler açısından değerlendirilmek üzere olgu romatoloji bölümü ile konsülte edildi. Anti CCP, protein elektroforezi, ENA profili (IB), Antids-DNA, Antinükleozomlar, Antihistonlar, AntiRib.P-Protein, AMA M2; negatif



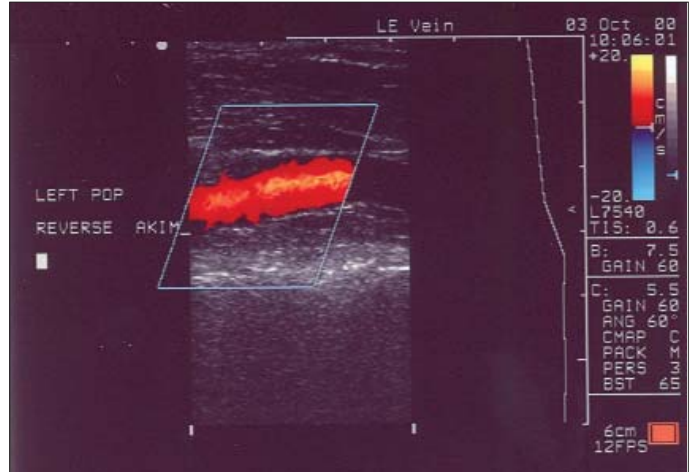
Şekil 1. Pulmoner emboli atağı sırasında çekilen akciğer perfüzyon sintigrafisi: Sağ akciğer üst lob apikal, posterior ve superior segmentlerde belirgin segmenter perfüzyon defektleri.



Şekil 3. Alt ekstremitte Doppler USG: Sol kommon femoral vendede derin ven trombozu



Şekil 2. Alt ekstremitte Doppler USG: Sol popliteal vendede derin ven trombozu



Şekil 4. Alt ekstremitte Doppler USG (10 ay sonra): Sol popliteal vendede kalıntı tromboz

idi.Schirmer testi:normal, D-Dimer: normal idi. Fibrinojen yüksekliği mevcuttu. (4.60; Normal değerler:1.46-3.80). Herediter koagülasyon anormallikleri açısından istenen genetik tetkiklerden Faktör II gen mutasyonu 20210 G>A normal olarak belirlendi. **Faktör V Leiden PCR 1691 G>A Mt/Mt; ise homozigot mutant** saptandı. Olgu mutasyonu her iki allelde taşımaktaydı. Tekrarlayan DVT ve PE ataklarına yol açan etiyolojik faktörün homozigot Faktör V Leiden mutasyonu olduğunun saptanması üzerine oral antikoagulan tedavinin INR:2.0-3.0 hedeflenerek ömür boyu uygulanmasına karar verildi.

TARTIŞMA

DVT ve PE tanısı alan hastalarda herediter koagülasyon anormallikleri altta yatan neden olabilir ve araştırılması öngörülen durumlardır. Tanı almış VTE genel popülasyonda 1-2/1000 oranında yıllık insidansa sahiptir [4]. VTE için herediter risk faktörleri; Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör II (protrombin) mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleridir. Edinilmiş risk faktörleri arasında hiperkoagülabilitate; lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorlar, hiperhomosisteinemi, disfibrinojenemi, myeloproliferatif hastalıklar, polisitemi rubra vera yer alır. Bunun yanında; venöz tromboemboli öyküsü, uzun süreli yatış gerektiren durumlar, uzun süreli hareketsizlik, alt ekstremitelere yönelik ortapedi ameliyatları, büyük cerrahi girişimler, obezite, akut MI, iskemik kardiyak hastalık, akut solunum yetmezliği gibi ciddi medikal durumlardır. Farmakolojik dozlarda östrojen kullanımı, hormon replasman tedavisi (özellikle kadın olgularda), oral kontraseptifler, kanser, metastatik adenokarsinom ve 40 yaşın üzerinde olmak diğer risk faktörleridir [5].

Faktör V Leiden mutasyonu ve Faktör II mutasyonu DVT' de en sık karşılaşılan kalıtsal geçişli risk faktörleri olarak belirlenmiştir [1-3]. Faktör V geninde 1691.nükleotidde glutamin (G) – arginin (A) değişimi sık görülen bir mutasyondur ve aktive protein C rezistansına neden olmaktadır. Faktör V ve Faktör II heterozigot mutasyonları %5-10 ve %2 oranında (sırasıyla) görülmektedir. Homozigot mutasyonlar ise daha nadir olup Faktör V için % 0.02 ve Faktör II için % 0.014 olarak bildirilmiştir [6]. Avrupanın değişik popülasyonlarında yapılan çalışmalarda bu mutasyonun sıklığı İngiltere ve ABD için %4-6, Flemenk toplumu için %2-4, İspanya ve İtalya'da %2 civarında, İsveç toplumu için %7, Yunan popülasyonunda %8 bulunmuştur. Mutasyon genel olarak beyaz ırkta daha yaygın olarak görülürken Asya ve Afrika toplumlarında daha seyrek görülmektedir [3,7]. Kafkasyalılarda diğer toplumlardan daha sık rastlanmaktadır [3,8]. Türkiye'de ise Faktör V Leiden prevalansı %10 gibi yüksek bir düzeyde bulunmuştur [9]. VTE geçiren olguların %11-29'unda Faktör V Leiden mutasyonu gösterilmiştir. İzole edildiğinde heterozigot taşıyıcılarda VTE riskinin 3-8 kat fazla olduğu, homozigotlarda ise riskin 80 kat arttığı bildirilmiştir [7,10].

DVT ile PE arasında güçlü bir ilişki olduğu, alt ekstremitelerde venöz tromboz görülen hastaların %50'sinde PE'ye rastlandığı bildirilmiştir. PE olgularının %80'inde ise bir alt ekstremitede DVT gösterilmiştir [1]. Sunulan olguda tanısal tetkiklerin büyük bir bölümü yapılarak, PE ve DVT tanıları konmuş ancak etiyolojiye yönelik tetkiklerden genetik çalışmalar yapılmamıştır. Olgu bir kez PE, 3 kez DVT atağı geçirmiştir. İlk klinik tablo DVT ile birlikte PE'dir. Uygulanan antikoagülan tedaviler ile etiyoloji netleştirilmediğinden, her ne kadar nüks ile seyretmesi nedeni ile sürekli antikoagülasyon önerilse de, hasta uyumu ve efektif INR aralığının korunması yeterince sağlanamamıştır. Olgu nadir görülen Homozigot Faktör V Leiden gen mutasyonuna sahiptir. Olgumuzda Faktör II (protrombin) gen mutasyonuna da bakılmış ; sonuç negatif bulunmuştur. Antitrombin III eksikliği, homozigot protein C veya protein S eksikliği, homozigot Faktör V Leiden, antifosfolipid antikor varlığı veya birden fazla trombofilik anomali varlığı ciddi trombofili olarak tanımlanmakta ve VTE için yüksek risk profilini oluşturmaktadır. Bu grupta, tekrarlayan VTE'de (ACCP'nin VTE'de risk faktörlerine göre antitrombotik tedavi protokollerinde Grup 2A: İki veya daha fazla DVT atağı geçirenler) ve malignite varlığında önerilen antikoagülan proflaksi süresi ömür boyudur [4,11]. Bu olgularda uygulanacak kısa dönem antikoagülan rejimler ölümcül riske sahip olan rekürrensi engellemez. Diğer yandan uzun dönem antikoagülasyon kanama riski ile problem oluşturabilir. Olgumuzda tedavi süresince kanama gelişmemiştir.

Faktör V Leiden mutasyonunda venöz, arteriyel ve serebral dolaşımda tromboz riskinin arttığına dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Sigara içen genç kadınlarda bu mutasyonun varlığında başka risk faktörü olmaksızın MI riskinin 30 kat arttığı bildirilmiştir [3]. Baykan ve arkadaşları ise akut MI geçiren hastalarda Faktör V Leiden mutasyonunun prognoz üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında reinfarktüs, kalp yetersizliği, angina pectoris ve kardiyak ölüm gibi MI sonrası komplikasyonlarda artış saptamamıştır [12]. Ridker ve arkadaşlarının geniş kapsamlı serilerinde MI geçiren (%6.1) yada serebrovasküler hastalığı olanlar (%4.3) ve serebrovasküler hastalığı olmayanlar (%6) karşılaştırıldığında Faktör V mutasyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır [13]. Olgumuzun norölojik incelemesinde beyin MR tetkikinde iskemik gliotik odaklar saptanmış ancak serebrovasküler patoloji düşünülmemiştir.

Faktör V Leiden mutasyonunu taşıyan bireylerde venöz tromboz, periferik vasküler hastalıklar, felç, tekrarlayan düşük, pulmoner embolizm gibi durumlar ve kalp krizi geçirme riskinin arttığı düşünüldüğünden trombofili için yüksek risk grubunu oluşturan bireylerin taranması, mutasyonların tanımlanarak taşıyıcıların belirlenmesi önemlidir [3,12,14].

Faktör V mutasyon testi yapılmasının mutlak önerildiği durumlar; 50 yaşından önce venöz tromboz geçirenler, herhangi bir yaşta provoke edici bir sebep olmaksızın venöz tromboz geçirenler, tekrarlayan venöz tromboz, alışılmamış bir yerde venöz tromboz (serebral ,mezenterik, portal, hepa-

tik venlerde), gebelik ,loğusalık sırasında venöz tromboz geçirenler, oral kontraseptif yada hormon replasman tedavisi sırasında venöz tomboz geçirenler,ailesinde venöz tromboz öyküsü olanlardır [3].

PE tanılı hastaların, proksimal DVT saptanan olgularla aynı oranda rekürren venöz tromboemboli riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Başlangıçtaki klinik tablo PE olduğunda rekürren VTE ataklarının %60 oranında yine PE şeklinde olduğu; başlangıç DVT ise rekürrens %20 oranında PE olarak karşımıza çıktığı görülmüştür [15].

VTE olgularında USG'de kalıntı tomboz saptanması ve antikoagülan tedavi bırakıldığında D-Dimer düzeylerinin yüksek olması ile rekürrens riskinde artış arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda geniş kapsamlı randomize çalışmalar eksiktir [11]. Olgumuzda tedaviye rağmen Doppler USG ile takiplerde kalıntı tromboz saptanmış ve aynı ekstremitede 3 kez DVT atağı gelişmiştir.

Faktör V Leiden mutasyonu varlığında VTE'de rekürrens riskinin 4 kat arttığı, tekrarlayan VTE'de %76 oranında bu mutasyonun saptandığı ve nökslerin tamamının standard antikoagülan tedavi kesildikten sonra geliştiği gösterilmiştir [13]. Olgumuzda tedavi aralıkları düzensiz olup, 3 kez DVT ve 1 kez PE atağı geçirmiş, dönem dönem oral antikoagülan dönem dönem düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamaları yapılmıştır.

Oral antikoagülan tedavisine alternatif olarak idame tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamaları da önerilen protokoller arasında yer almaktadır [11,15]. Direkt oral trombin inhibitörü olan Ximelagatran, PE ve DVT tedavisinde bir alternatif olarak ümit verici gözükmemektedir. Başlangıç tedavisi olarak 6 aylık vitamin K inhibitörleri sonrasında uygulanan Ximelagatran'ın (24mg/ günde 2kez) rekürren VTE'yi kanama yan etkileri oluşmaksızın %84 oranında azalttığı gösterilmiştir [15]. Sabit oral dozda, kalıcı antikoagülasyon etkisi ve koagülasyon monitorizasyonuna gereksinim duyulmaması avantajlarıdır [16].

Antikoagülasyonun devamlılığı ve optimal süresi hastadaki risk faktörlerine göre bireysel olarak belirlenmelidir [11]. Kombine heterozigot trombofilik risk faktörü saptanan veya tek bir heterozigot trombofilik risk faktörü ve tekrarlayan (iki veya daha fazla) embolisi olan olgularda trombofilik için yüksek risk grubunda olduklarından ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir [4,11].

Sonuç olarak olgumuz ilk atağı PE ve DVT olan ve sonrasında tekrarlayan DVT ile takip edilen homozigot

Faktör V Leiden mutasyonuna sahiptir. Tetikleyici faktör olarak öyküde hormon kullanımı ve sigara saptanmıştır. Tekrarlayan DVT'de ve Homozigot Faktör V Leiden mutasyonu olan olgularda profektik antikoagülan tedavinin ömür boyu INR:2.0-3.0 arası hedeflenerek sürdürülmesi gereklidir [4,11]. Hasta aynı zamanda MI, inme, serebral vasküler olaylar ve oral antikoagülasyon tedavisinin yan etkileri açısından da takip edilmelidir. Koagülasyon monitorizasyonu gerektirmeyen yeni ilaçların üretimi ve kullanımı gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism. *Chest* 2000;118:1405-11.
2. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca B, et al. Venous thromboembolism in young women. Role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *European Heart Journal* 2002;23:984-90.
3. Silan F, Zafer C. Faktör V Leiden mutasyonu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;1:33-6.
4. Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoğlu N. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2003;51:60-9.
5. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Venous thromboembolism: pathophysiology , clinical feat prevention. *BMJ* 2002;19:887-90.
6. Meinardi JR, Pelsma PM, Koning H, et al. Double – homozygosity for factor V Leiden and the prothrombin gene G 20210 A variant in a young patient with idiopathic venous thrombosis (Letter). *Blood* 1999;94:1828-29.
7. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden . *Lancet* 1995;346:1133-4.
8. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305-7.
9. Akar N, Akar E, Dalgın G, et al. Frequency of factor V (1691-> A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1527-8.
10. Okumuş G, Kıyan E, Arseven O, et al. Inherited thrombophilic risk factors in venous thromboembolism: Factor V Leiden and prothrombin 20210 A. *Turkish Respiratory Journal* 2004;5:82-5.
11. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP (American College of Chest Physicians) conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401-28.
12. Baykan M, Çelik Ş,Uçar F, ve ark. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda faktör V Leiden mutasyonunun prognoz üzerine etkisi. *Ana Kar Der* 2001;1:242-5.
13. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Int Med* 1997;127:895-903.
14. Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelik ve kalıtsal trombofilik. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6:43-50.
15. Kearon C. Long term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(Suppl I):10-8.
16. Colwell C, Mouret P. Ximelagatran for the prevention of venous thromboembolism following elective hip or knee replacement surgery. *Semin Vasc Med* 2005;5:266-75.