

İskemik Arka Sistem Beyin Damar Hastalığı Tablosu ile Başvuran Genç Hastalarda Faktör V Leiden G1691A Mutasyonu: 3 Olgu / *The Factor V Leiden G1691A Mutation in Young Patients Presented with Ischemic Cerebrovascular Disease of Posterior Circulation System: 3 Cases*

Sultan Çağırıcı, Abdülkadir Koçer, Sevda Koç, Ülkü Türk Börü
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bilimsel Zemin: Faktör V Leiden mutasyonu genç yetişkinlerde inme ve benzeri semptomlara yol açan önemli nedenlerden biridir.

Amaç: Etiyoloji araştırılırken arka sistem tutulumuna bağlı inme tespit edilen genç inme olgularında Faktör V Leiden mutasyonunun göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamak amaçlanmıştır ve klinik pratikte nadir saptanan bir patoloji olması nedeniyle Faktör V Leiden mutasyonu varlığı tespit edilen 3 olgu sunulmuştur.

Bulgular: Hemiparezi sendromu nedeniyle tetkik ve araştırmaları yapılan 3 genç yaş inme olgusunun değerlendirilmesinde arka sistem sulama alanı (arteriyel) patolojisi ve Faktör V Leiden G1691A mutasyonu tespit edildi.

İzlenimler: Faktör V Leiden mutasyonu bilinen en yaygın ailevi trombotik hastalıktır ve genelde serebral venöz tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Arteriyel tromboz daha az sıklıkla bildirilmiştir. Literatürde bildirilen

olgular içinde arka sistem beyin damar hastalığı tablosu oldukça sınırlı sayıdadır. Genç inmeli hastalarda inme nedeni olarak Faktör V Leiden mutasyonunun tespiti, tedavi, prognoz ve ikincil koruma açısından önemlidir.

ABSTRACT

The Factor V Leiden G1691A Mutation in Young Patients Presented with Ischemic Cerebrovascular Disease of Posterior Circulation System: 3 Cases

Background: Factor V Leiden mutation is one of the important causes of stroke and similar symptoms in young adults.

Objectives: Because of Factor V Leiden mutation is a rare condition in clinical practice in young patients who presented with ischemic cerebrovascular disease of posterior circulation system. We were

Key words: Factor V Leiden G1691A mutation, arterial thrombosis, posterior cerebral circulation system, cerebrovascular disease

Anahtar Kelimeler: Faktör V Leiden G1691A mutasyonu, arteriyel tromboz, arka sistem beyin damar hastalığı.

Yazışma Adresi: Dr. Abdülkadir Koçer
Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği İstanbul
Tel: 0216 441 39 00 - 1202 abdukkadirkocer@yahoo.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 11.05.2005
Revizyon İsteme Tarihi/Sent for revision: 15.05.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 18.05.2005

presented three cases to emphasize this pathology in etiology of ischemic disease in young patients

Findings: Factor V Leiden mutation and defect in posterior circulation arterial water shedding was detected in three young patients with who investigated for hemiparesis syndrome.

Conclusions: Factor V Leiden mutation is the most common known familial thrombotic disorder and usually associated with cerebral venous thrombosis unlike the arterial thrombosis which is reported less frequently. There are rare factor V Leiden mutation cases whose presented with posterior circulation stroke reported in literature. It is important to determine factor V Leiden mutation as a cause of stroke in young patients for cure, prognosis and secondary prophylaxis.

GİRİŞ

Genç yetişkinlerde inme ve benzeri semptomlara yol açan birçok neden vardır. Bunlardan biri de kanama ve pıhtılaşma arasındaki dengenin pıhtılaşma yönüne kaymasına neden olan kalıtsal faktör eksiklikleri veya mutasyonlarıdır. Bunlar içinde Faktör V Leiden mutasyonu, bilinen en yaygın ailevi trombotik hastalıktır.⁽¹⁾

Faktör V genindeki nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan aktif protein C (APC) rezistansı, venöz tromboembolik hastalıklarda en sık rastlanan defektlerden bir tanesidir.^(2,3,4) Faktör V genindeki bu mutasyon FV Leiden ya da FV G1691A olarak tanıdığı gibi R506Q ya da Q506 şeklinde de anılmaktadır.⁽⁵⁾ Bu nokta mutasyonu (G1691A), 506'ncı pozisyonundaki Arginin aminoasidini Glutamin aminoasidine çevirir.^(2,3) Normal hemostaziste APC, Faktör Va ve Villa'nın proteolitik inaktivizasyonuna neden olur.⁽⁶⁾ Faktör V Leiden de, oluşan tek bir nokta mutasyonu APC tarafından tanınan majör proteolitik kesim bölgesini yok ettiğinden, Faktör V APC'ye rezistanslı duruma gelir fakat normal prokoagulan aktivitesini devam ettirir. R506Q değişimi hastaların %80-%90 kadarında APC rezistansından sorumludur.^(3,6)

Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan bireylerde venöz tromboz, periferik damar hastalıkları, beyin damar hastalıkları, tekrarlayan düşük, pulmoner embolizm ve koroner arter hastalığı görülme riski artmaktadır.⁽⁵⁾ Faktör V Leiden mutasyonu penetransı azalmış otozomal dominant kalıtım gösterir.

Biz klinik pratikte nadir saptanan bir patoloji olması

nedeniyle, 45 yaş altında genç arteriyel inmeli hastalarda etioloji araştırılırken bu mutasyonun göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamak, ayrıca tüm olgularımızın da arka sistem arteriyel inme olguları olduğuna dikkat çekmek amacıyla bu 3 olguyu sunduk.

OLGULAR

Olgu 1

43 yaşında erkek hasta, sağ vücut yarısında kuvvet kaybı ve uyuşma yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde herhangi bir sorun yoktu, soy geçmişinde ise annede iskemik serebrovasküler hastalığa bağlı, babada da koroner arter hastalığına bağlı ölüm mevcuttu. Nörolojik muayenesinde, sağda silik hemiparezi, sağda cevapsız taban cildi refleksi ve sağda hemihipoestezi tespit edildi. Rutin kan tetkileri normaldi. Erken dönem beyin tomografisi (BT) normaldi. Bilateral karotis vertebrabasiler doppler ultrasonografik incelemesinde sol vertebral arterde akım izlenmedi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol serebellar hemisferde subakut-erken kronik enfarkt ile sol talamus ve sol hipokampusta subakut-kronik dönem enfarkt alanları mevcuttu. Vaskülit ve hiperkoagülabilitateye yönelik tetkiklerinde ANA, anti-DNA, C₃, C₄, LE hücresi, lupus antikoagülanı, antikardiolipin Ig M ve Ig G, protein C, protein S, anti-trombin III, fibrinojen normal sınırlardaydı. Homozigot Faktör V Leiden G1691A mutasyonu taşıdığı tespit edildi. Hastanın kliniği uygulanan heparin infüzyonu sonrası kumadin tedavisiyle bir haftalık süre içerisinde düzeldi.

Olgu 2

38 yaşındaki erkek hasta bulantı, kusma, sol tarafında kuvvet kaybı, baş dönmesi, hıçkırık yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde son 1 ay içinde 2 defa geçici iskemik atak öyküsü ve 23 yıldır 2 paket/gün şeklinde sigara kullanımı mevcuttu ve soy geçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde konuşma disartrik, disfonik, kranial sinirlerde sol gözde pitozis ve dışa bakış kısıtlılığı, iki yanlı horizontal nistagmus, sol santral fasiyal palsy, vertigo, bulantı, kusma, hıçkırık, yutma refleksinde kayıp mevcuttu. Motor sistem

muayenesinde ise solda silik hemiparezi, solda taban cildi refleksi ekstansör, sağda taban cildi refleksi cevapsız olarak bulundu. Duyu ve serebellar sistem muayenelerinde sağda hemihipoestezi, Romberg pozitifliği, sağda daha belirgin iki yanlı serebellar testlerinde beceriksizlik tespit edildi. Otonom muayenede ise sol yüz yarısında terlemesi azalmıştı. Sola ataksik yürüyordu. Rutin tetkiklerinde hipertrigliseridemi dışında özellik yoktu. Erken dönem çekilen BT normaldi. Bilateral karotis vertebrasiler doppler ultrasonografik incelemesinde, sol vertebral arterde akım 60 ml/dk olarak bulundu. Ekokardiyografisinde sol ventrikül duvar kalınlıklarında artış mevcuttu. Kraniyal MRG'sinde, medulla oblongata sol posterolateral kesiminde ve iki yanlı serebellar hemisferlerde fokal iskemik sinyal değişikliği ve sol vertebral arter distal kesiminde akım kaybı tespit edildi. Kraniyal MR anjiyografisinde sol vertebral arterde ve iki yanlı ön ve arka serebral arter distal dallarında akım izlenmedi. Dört damar beyin anjiyografisinde sol vertebral arterde kısa segment tıkanması bulundu. Vaskülit ve hiperkoagülabiliteye yönelik tetkiklerinde ANA, anti-DNA, C₃, C₄, LE hücresi, lupus antikoagülanı, antikardiolipin Ig M ve Ig G, protein C, protein S, anti-trombin III normal sınırlardayken heterozigot Faktör V Leiden G1691A mutasyonu taşıdığı tespit edildi. Hastanın kliniği uygulanan heparin infüzyonu sonrası kumadin tedavisi ile kısmen düzeldi.

Olgu 3

37 yaşında erkek hasta sol tarafında kuvvet kaybı yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde; 2 yıldır hipertansiyon ve 2 yıl önce geçirilmiş periferik fasiyal paralizi öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde; solda silik hemiparezi mevcuttu, solda taban cildi refleksi lakayt olarak alındı, sol üst ekstremitede serebellar testleri paresisine bağlı beceriksizdi. Rutin kan tetkikleri, EKG si normaldi. Erken dönem çekilen BT normaldi. Ekokardiyografisi, bilateral karotis vertebrasiler doppler ultrasonografik incelemesi normal olarak bulundu. Kraniyal MRG'sinde, sağ serebellar hemisferde venöz anjiyoma ve buna sekonder geliştiği düşünülen kavernom birlikteliği, sağ kapsüla

interna posterior limbik sentrum semiovale boyunca 1 cm çapında akut laküner enfarktla uyumlu görünüm tespit edildi. Vaskülit ve hiperkoagülabiliteye yönelik tetkiklerinde Faktör V Leiden G1691A mutasyonu taşıması dışında anlamlı bir özellik tespit edilmedi. Venöz anjiyom ve kavernomu da olması nedeniyle sadece anti agregan tedavi verilen hastanın kliniği yatışı sırasında stabil seyretti, poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Faktör V Leiden mutasyonunun sıklığı normal popülasyonda ortalama %4–6 olarak bildirilmekle birlikte⁽⁷⁾, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Bu mutasyonun sıklığı ABD için %4–6, Felemenk toplumu için %2–4 ve İsveç toplumu için %7 bulunmuştur.⁽⁶⁾ Sağlıklı Türk popülasyonundaki yüzdesi ise %7.1 olarak bildirilmiştir.⁽⁶⁾ Diğer toplumlardaki sıklığının da yaklaşık bu düzeylerde olduğu sanılmaktadır. Fakat genel olarak beyaz ırkta daha yaygın olarak görülürken Asya ve Afrika toplumlarında daha seyrek görülmektedir.⁽⁶⁾

Faktör V Leiden mutasyonu, yaklaşık %20–40 venöz tromboz olgusunda en yaygın neden olarak ortaya çıkmaktadır.⁽⁵⁾ Genelde venöz trombozlarla ilişkilendirilmiş olup arteriyel tromboz daha az sıklıkta bildirilmiştir.^(9,10) Yapılan çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonunun arteriyel tromboz, miyokard enfarktüsü (MI) insidansını artırıp artırmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.⁽¹¹⁾ Bazı çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonunun koroner arter hastalığı riskini artırdığı tespit edilirken,^(12–15) bazı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır.^(10,16–18) Özellikle sigara içen genç kadınlarda MI riskini artırdığı rapor edilmiştir.⁽¹⁹⁾

Derin ven ve serebral venöz enfarkt olgularında Faktör V Leiden mutasyonunun trombotik yapının oluşmasındaki rolü iyi bilinmesine karşın serebral arteriyel enfarktlardaki etkisi de halen tartışmalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda da oldukça farklı sonuçlar bulunmuştur.^(20–35) Literatürde bildirilen olgular içinde arka sistem beyin damar hastalığı tablosu da oldukça sınırlı sayıdadır.^(36–41) Bizim Faktör V Leiden mutasyonu

tespit ettiğimiz olgularımızın her üçünde de dikkati çekecek biçimde hem arteriyel sistem hem de arka sistem tutulumu mevcuttu. Faktör V Leiden mutasyonu, genç yetişkinlerde inme ve benzeri semptomlara yol açan önemli nedenlerden biri olmakla birlikte alışlagelmiş tanı yöntemleri ile tanı koymanın da zor olması nedeniyle ancak akla geldiği zaman araştırılmakta ve birçok vaka atlanabilmektedir. Bu nedenle 45 yaş altında inme nedeni araştırılırken beyaz ırk ve Türk toplumundaki yüksek rastlanma sıklığı da göz önüne alındığında diğer risk faktörleri ile birlikte bu mutasyon varlığına da mutlaka bakılması gerektiğine inanmaktayız. Çünkü mutasyonun tespiti, genç yetişkinlerde iskemik inmenin tedavisi ve prognozu yanında ikincil koruma açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Gilroy J., Basic Neurology; Strokes in children and young adults. Third Edition, International Edition, The McGraw-Hill Comp. 2000:309
- Odawara M, Yamashita K. Factor V Leiden mutation and Japanese NIDDM. Diabetologia. 1997; 40: 1363-8.
- Braun A, Müller B, Rosche AA. Population study of the G1691A mutation (R506Q, FV Leiden) in the human factor V gene that is associated with resistance to activated protein C. Hum Genet. 1996; 97: 263-4.
- Sheppard DR. Activated protein C resistance: the most common risk factor for venous thromboembolism. J Am Board Fam Pract. 2000 Mar-Apr; 13 (2): 111-5.
- Başaran N. Factor V Leiden mutation. Anadolu Kardiyol Derg. 2001 Dec; 1 (4): 246
- Schütt M, Klüter H, Wiedemann GJ, Richardt G. Coexistence of factor V Leiden and primary antiphospholipid syndrome: a patient with recurrent myocardial infarctions and thrombocytopenia. Z Kardiol. 2000; 89: 1067-71.
- Gowda MS, Zucker ML, Vacek JL, et al. Incidence of Factor V Leiden in patients with acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2000; 9: 43-5.
- Gurgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1961 G-A) mutation in Turkey. Turk L Pediatr. 1997; 39: 313-5.
- Zuber M, Toulon P, Marnet L, et al. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. Stroke. 27: 1721, 1996
- Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med. 332: 912, 1995
- Baykan M, Celik S, Ucar F, Kaplan S, Ovali E, Erdol C. Effects of factor V Leiden mutations on prognosis in patients with acute myocardial infarction. Anadolu Kardiyol Derg. 2001 Dec; 1 (4): 242-5; AXIV.
- Lindblad B, Svensson PJ, Dahlback B. Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome and resistance to activated protein C. Lancet. 1994; 343: 917.
- Holm J, Zoller B, Svensson PJ, Berntorp E, Erhardt L, Dahlback B. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. Lancet. 1994; 344: 952-3.
- Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M, Witt I. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. Lancet.1995; 345: 526.
- Kantula K, Yikorkala A, Miettinen H, et al. Arg506Gln factor V mutation (Factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. Thromb Haemost. 1995; 73: 558-60.
- Emmerich J, Poirier O, Evans A, et al. Myocardial infarction, Arg506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance. Lancet. 1995; 345: 321.
- Van Bockxmeer FM, Baker RI, Taylor RR. Premature ischaemic heart disease and the gene for coagulation factor V. Nat Med.1995; 1: 185.
- Ardissino D, Peywandi F, Merlini PA, Colombi E, Mannucci PM. Factor V (Arg 506-Gln) mutation in young survivors of myocardial infarction. Thromb Haemost. 1996; 75: 701-2
- Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz RK, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood. 1997; 89: 18217-21.
- Kim RJ and Becker RC Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J. 2003; 146: 948-57
- Aluçlu MU, Turgul C, Batum S, Handanoğulları D, Kale E. Akut serebral arteriyel infarkt olgularında Faktör V Leiden mutasyonu, P-201 (özet), 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2003, Antalya
- Krespi Y, Öztürk A, Çoban O, Tuncay R, Bahar S, Güney DB, Ünalıtuna NE. Faktör V Leiden Mutasyonu genç kriptojenik iskemik inmeli hastalarda bir risk faktörüdür, S-11 (özet), 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2003, Antalya
- Kozłowska I, Krzystalik A, Rozanski J, Nikodemka I, Kurowski M, Ciechanowski K. Resistance to activated protein C in a patient with multiple myocardial infarctions and stroke-a case report. Kardiol Pol. 2005 Feb; 62 (2): 151-2.
- Duran R, Biner B, Demir M, Celtik C, Karasalioglu S. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. Clin Appl Thromb Hemost. 2005 Jan; 11 (1): 83-8.
- Allroggen A, Dittrich R, Ritter M, Dziewas R, Junker R, Nabavi DG. Homozygosity for factor V Leiden mutation and ischemic stroke: two case-reports and review of the literature. J Neurol. 2004 Nov; 251 (11): 1406-7.
- Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Shanna P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. Arch Neurol. 2004 Nov; 61 (11): 1652-61.
- Szolnoki Z. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke. Methods Mol Med. 2005; 104: 241-50.
- Aznar J, Mira Y, Vaya A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estelles A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost. 2004 May; 91 (5): 1031-4.
- Meseguer E, Llamas P, Fernandez de Velasco J, Garcia A, Echevarria A, Ona R, Rabano J, Tomas JF, Garcia de Yébenes J. Prothrombotic factors in stroke Neurologia. 2004 Apr; 19 (3): 99-105.
- Green D. Thrombophilia and stroke. Top Stroke Rehabil. 2003 Fall; 10 (3): 21-33
- Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L, Bene J, Melegh B. Evaluation of the modifying effects of unfavourable genotypes on classical clinical risk factors for ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Dec; 74 (12): 1615-20.
- Pruissen DM, Kappelle LJ, Algra A. Polymorphisms and Risk of

-
- Ischemic Stroke (POLARIS) study: rationale and design. *Eur Neurol*. 2004; 51 (1): 30-4. Epub 2003 Nov 18
33. Go AS, Reed GL, Hylek EM, Phillips KA, Liu L, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Factor V Leiden and risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Thromb Thrombolysis*. 2003 Feb; 15(1): 41-6.
34. Kahn MJ. Hypercoagulability as a cause of stroke in adults. *South Med J*. 2003 Apr; 96 (4): 350-3.
35. Pongracz E, Tordai A, Csornai M, Bela Z, Nagy Z. Significance of Factor V gene A506G mutation (Leiden) in the pathogenesis of ischemic stroke. *Idegyogy Sz*. 2003 May 20; 56 (5-6): 157-64.
36. Marinella MA, Greene K. Bilateral thalamic infarction in a patient with Factor V Leiden mutation. *Mayo Clin Proc*. 1999 Aug; 74 (8): 795-7
37. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood: Risk factors and recurrence. *Neurology* 2002, Nov 26; 59 (10): 1552-6
38. Alper Y. Etiyolojide Faktör V Leiden mutasyonu saptanan genç mesencephalik infarkt olgusu, P-173 (özet), 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2003, Antalya
39. Wandinger KP, Klingebiel R, Lunemann JD, Zimmer C, Ziemer S, Zschenderlein R. Thalamomesencephalic infarction as a single manifestation of combined factor V Leiden and antiphospholipid syndrome. *J Neurol*. 2002, Oct; 249 (10): 1477-9
40. Verdu A, Cazorla MR, Granados MA, Alonso JA, Casado LF. Basilar artery thrombosis in a child heterozygous for factor V Leiden mutation. *Pediatr Neurol*. 2001 Jan; 24 (1): 69-71.
41. Sameiro-Barreirinho M, Costa E, Moreira A, Barbot J, Barbot C, Santos M. Brain stem ischemia in a boy with resistance to C activated protein and elevated lipoprotein A, *Rev Neurol*. 1999 Jun 1-15; 28 (11): 1061-4.