

# Faktör V Leiden, Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz ve FMF Gen Mutasyonu Pozitif Olan Sneddon Sendromu

## Sneddon Syndrome with Factor V Leiden, Methylene Tetrahydrofolate Reductase and FMF Gene Mutations

Murat Terzi<sup>1</sup>, Duran Yazıcı<sup>1</sup>, Emine Sabancılar<sup>2</sup>, Musa Onar<sup>1</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>1</sup>Nöroloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:47-50

### ÖZET

Sneddon sendromu (SNS) livedo racemosa ve inme ile karakterize, genç erişkinlerde görülen nadir bir hastalıktır. Livedo racemosa sınırları belirsiz, menekşe renkli, ağ görünümlü, gövde ve ekstremitelerde yaygın büyük lezyonlardır. Otuz üç yaşındaki kadın hasta baş ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Yaklaşık iki yıldır gövde ve bacaklarında mavi, mor cilt lekeleri varmış. Cilt lezyonları livedo racemosa ile uyumluydu. Öz geçmişinde geçirilmiş sağ hemiparezi öyküsü vardı. Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu heterozigot pozitif. Ayrıca hastada metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve FMF gen analizinde (MEFV) V726A mutasyonları saptandı. SNS gençlerde oldukça nadir görülen inme nedenidir. Biz bu olguyu faktör V Leiden, MTHFR ve MEFV mutasyonlarının her üçünün birlikte bulunduğu literatürdeki ilk SNS olgusu olması nedeniyle bildirmeye değer bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Sneddon sendromu, inme.

### ABSTRACT

## Sneddon Syndrome with Factor V Leiden, Methylene Tetrahydrofolate Reductase and FMF Gene Mutations

Murat Terzi<sup>1</sup>, Duran Yazıcı<sup>1</sup>, Emine Sabancılar<sup>2</sup>, Musa Onar<sup>1</sup>

Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs,  
<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Samsun, Turkey

Sneddon syndrome (SNS), characterized by livedo racemosa and stroke, is a rare disease, especially in young adults. Livedo racemosa are large lesions, widespread on the extremities and the body, that are violet-colored and have a good appearance and ambiguo-

ous limits. A 33-years-old female presented to our clinic for headache. She had a two-year history of blue-purple skin marks on her body and legs. The skin lesions were consistent with livedo racemosa. She had experienced right hemiparesis according to her medical history. Factor V Leiden (G1691A) mutation was heterozygote-positive. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and FMF gene (MEFV) V726A mutations were determined. SNS is the cause of stroke, rarely seen in young adults. We considered this case to be of value since it is the first SNS case having factor V Leiden, MTHFR and MEFV mutations concomitantly.

**Key Words:** Sneddon syndrome, stroke.

## GİRİŞ

Sneddon sendromu (SNS) livedo racemosa ve inme ile karakterize, genç erişkinlerde görülen nadir bir hastalıktır. 1960 yılında Champion ve Rook tarafından ortaya atılmış, birkaç yıl sonra Sneddon tarafından tanımlanmıştır (1,2). Sneddon eş zamanlı olarak arteriyel hipertansiyon, baş ağrısı, antifosfolipid antikor (aPL) pozitifliği ve böbrek işlev bozukluğu bulunabileceğini bildirmiştir (2,3). Livedo racemosa sınırları belirsiz, menekşe renkli, ağ görünümlü, gövde ve ekstremitelerde yaygın büyük lezyonlardır (4). SNS'de tanı cilt biyopsisi ile desteklenen livedo racemosa'nın varlığı, ekstremitelerde güçsüzlüğü, baş dönmesi gibi anormal nörolojik bulgular ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de iskemi varlığı gibi bulgulara dayanır.

Biz cilt bulguları, anamnez, nörolojik muayene ve MRG bulguları ile SNS tanısı alan, cilt biyopsisi livedo racemosa ile uyumlu olan, ayrıca faktör V Leiden, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve FMF gen (MEFV) mutasyonları saptanan bir olgu sunuyoruz.

## OLGU

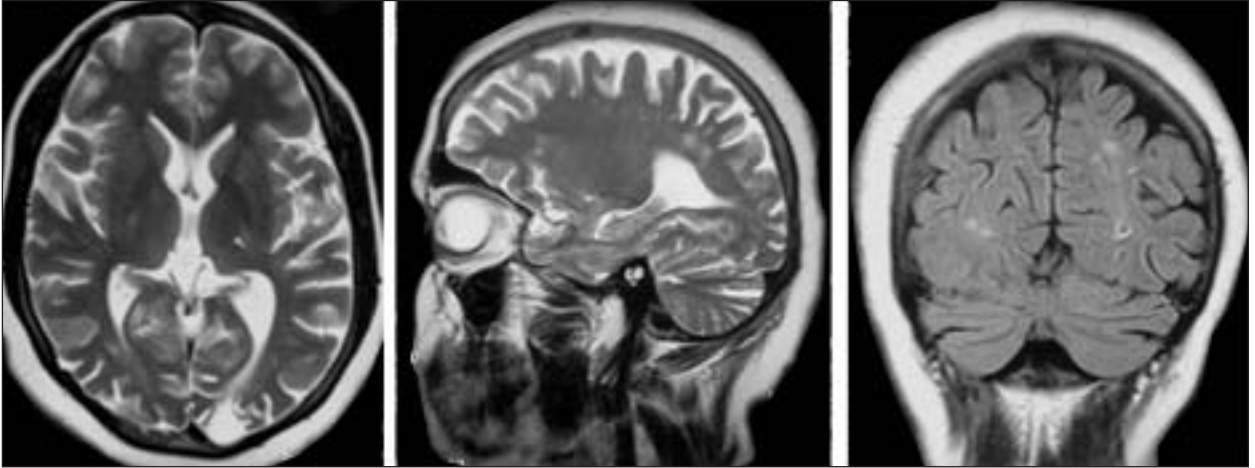
Otuz üç yaşında kadın hasta, yaklaşık iki yıldır gövde ve bacaklarında olan mavi mor cilt lekeleri nedeniyle başvurduğu cildiye polikliniğinden, lezyonların livedo racemosa ile uyumlu olması ve öyküsünde geçirilmiş sağ taraf güçsüzlüğü ve baş ağrısı olması nedeniyle nöroloji kliniği-

mize gönderildi (Resim 1). Hastanın öyküsünden bize başvurusundan yaklaşık dört yıl önce sağ taraf güçsüzlüğü, anlama bozukluğu ve görme azalması şeklinde şikayeti olduğu öğrenildi. Bu klinik bulguları bir yıl içinde tamamen düzelmisti. Öz geçmişinde hipertansiyon ve migren benzeri baş ağrıları vardı. İki çocuk sahibi olup abortus öyküsü yoktu. Soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Hastanın bize başvurduğunda nörolojik muayenesi normaldi. Beyin MRG'de sol oksipital kortikal yüzeyde, sol da kapsula interna düzeyinde ve pariyetal beyaz cevherde T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens, multipl iskemiyle uyumlu görünüm vardı (Resim 2). Hastanın laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili normaldi. Elektrokardiyografi ve karotis-vertebral Doppler ultrasonografi normaldi. Ekokardiyografi (EKO) normaldi. Protein C, S, antitrombin III ve homosistein normaldi. Antinükleer antikor (ANA), aPL, anti-ds DNA, anti-Scl-70, anti-JO-1, anti-ss-A, anti-ss-B, anti-Sm/RNP ve anti-Sm negatifti. Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu heterozigot pozitif. Ayrıca hastada MTHFR (C677T) ve MEFV (V726A) mutasyonları saptandı. Saptanan her iki mutasyon da heterozigot pozitif. Cilt biyopsisinde epitelium doku altında proliferen vasküler yapılar ve vasküler yapılar çevresinde yoğunlaşan mononükleer tipte iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. Bu bulgular livedo racemosa ile uyumlu. Hastaya antiagregan tedavi olarak 300 mg/gün asetilsalisilik asit tedavisi başlandı.



**Resim 1.** Kol ve gövdede yaygın, düzensiz sınırlı, mavi-mor renkte, livedo racemosa ile uyumlu cilt lezyonları.



**Resim 2.** 1.5 Tesla MRG’de, aksiyel ve sagittal T2 incelemede ve koronal FLAIR incelemede, sol oksipitalde kortikal-subkortikal, sol kapsula interna ve bilateral pariyetal bölgelerde hiperintens multipl iskemiyile uyumlu görünüm.

## TARTIŞMA

Seyrek görülen SNS kendini çeşitli nörolojik semptomlar ve klinik tablolarla gösterebilir. Baş ağrısı, nöbet, baş dönmesi, inme, geçici iskemik atak ve kognitif yıkım bunlar arasında sayılabilir (5). Literatürde tremor ile kendini gösteren SNS’li bir olgu bildirilmiştir (6). Hemorajik inme saptanan SNS’li olgular da literatürde vardır (7). Tanıda, olgumuzdaki gibi cilt biyopsisi ile gösterilmiş livedo racemosa ve inme birlikteliği yeterlidir. SNS’de beyin MRG’de daha sıklıkla oksipital ve pariyetalde kortikal-subkortikal infarktlar bildirilmiştir (6). Hastamızda da benzer olarak sol oksipitalde kortikal-subkortikal, sol kapsula interna ve bilateral pariyetal alanlarda multipl infarktlar vardı.

Hipertansiyon, baş ağrısı, böbrek ve karaciğer anormallikleri, nöbet ve demans SNS’ye eşlik edebilir (6,7). SNS kadınlarda daha sık görülmekte ve bu hastalarda ikinci trimester abortuslara sıkça rastlanılmaktadır (1,2). Olgumuzda abortus öyküsü yoktu. aPL pozitifliği iskemik inme için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, aPL hastaların önemli bir kısmında bulunmaz (5,6). Bu durum SNS’de nörolojik bulguların aPL varlığından bağımsız olarak gelişebileceğini gösterir. Hastamızda da aPL negatifti. SNS genellikle 40 yaş altında görülmektedir. Hastamızda da genç yaşta geçirilmiş iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü ve beyin MRG’de iskemiyile uyumlu görünüm vardı. Bu olguda iskemik inme nedeninin SNS’ye bağlı olduğu düşünülmekle birlikte SNS’ye eşlik edebilecek olası diğer genç inme nedenlerinden bazıları da araştırıldı. ANA ve diğer vaskülit taraması hastamızda negatifti. Protein C, S, antitrombin III, homosistein düzeyleri normaldi. EKO ve karotis-vertebral Doppler ultrasonografi normaldi. Hipertansiyon öyküsü olan hastamızın takiplerinde tansiyon yüksekliği gözlenmedi. Genç iskemik inme etyolojisinde yeri olan ve inme için belirgin etyolojik faktör bulunamayan hastalarda, olgumuzda da olduğu gibi MEFV ve MTHFR mutas-

yonu bakılabilir. Bununla birlikte bu gen mutasyonları daha çok derin ven trombozu ile ilişkili olup arteryel iskemilerde araştırılması rutin bir zorunluluk değildir (2,5). MEFV analizi, hastalarda FMF kliniği olmadığı sürece rutin bakılmamaktadır. Bununla birlikte tipik FMF kliniği olmasa bile MEFV analizinde anormallik olan olgularda, olgumuzun beyin MRG’lerindeki anormalliklere benzer görünüm nadiren de olsa görülebilmektedir (8).

Hastamızda faktör V Leiden mutasyonu heterozigot pozitif idi. Literatürde SNS ile faktör V Leiden mutasyonu birlikteliği oldukça nadirdir. Besnier ve arkadaşlarının yaptığı 53 hastadan oluşan bir çalışmada faktör V Leiden mutasyonu bulunan altı hasta bildirilmiştir (9). Bildirilmiş olguların hepsinde aPL negatif saptanmış ve mutasyon heterozigot pozitif olarak bulunmuştur. Olgumuzda da benzer olarak aPL negatif ve faktör V Leiden mutasyonu heterozigot pozitif bulundu. Nakhle ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 26 aPL negatif SNS’li hastada protrombotik faktörler araştırılmış, dört hastada faktör V Leiden heterozigot, bir hastada da MTHFR (C677T) homozigot pozitif saptanmıştır (10). Hastamızda MTHFR heterozigot pozitif idi. İnme ve MTHFR ilişkisi bilinen bir durumdur. Literatürde livedo racemosa ve MTHFR (C677T) mutasyonu homozigot pozitif olan bir olgu bildirilmiştir (11). Ancak bu hastada SNS yoktu. Hastamızın bir başka önemli özelliği ise MEFV (V726A) heterozigot pozitif mutasyonunun olmasıydı. Literatürde livedo racemosa ve MEFV mutasyonunun birlikteliği de bugüne kadar bildirilmemiştir. Hastamız her üç mutasyonun birlikteliği açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte MEFV mutasyonuna Türk toplumunda sık rastlanılmaktadır (8). E148Q, M680I, M694V ve V726A en sık karşılaşılan dört mutasyondur (8). Olgumuzda da V726A heterozigot mutasyonu bulunmuştur. MEFV mutasyonunun toplumda sık görülmesi, hastamızdaki her üç mutasyonun birlikteliğinin birbirinden bağımsız ve tesadüfi olabileceğini akla getirmektedir.

Hastamızda ayırıcı tanıda "serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar lökoensefalopati (CADASIL)" düşünülebilir. CADASIL'da auralı migren öyküsü mevcuttur. Beyin MRG'de SNS'de kortikal-subkortikal tutulum görülürken CADASIL'da subkortikal tutulum yoktur ve livedo racemosa bulunmaz (12). Hastamızda sol oksipitalde kortikal, kapsula interna ve bilateral parietalde multipl infarktlar mevcuttu. Olgumuzda migren benzeri baş ağrıları vardı ancak nöroradyolojik bulgular CADASIL için yetersizdi. Ayrıca, hipertansiyon da CADASIL'da beklenmez. SNS'li olguların %60'ında bizim olgumuzdaki gibi hipertansiyon saptanmıştır (13,14). Hastamızın radyolojik bulguları ayırıcı tanıda Binswanger hastalığını düşündürülebilir. Binswanger hastalığı seyirinde periventriküler beyaz maddenin kronik hipoperfüzyona bağlı ilerleyici gliozisi sonucu gelişen doku kaybı sıklıkla sessiz infarktlar şeklinde olabilir (14). Hastamızın klinik bulguları Binswanger hastalığı ile uyumlu değildir. Ayrıca beyin MRG'sindeki lezyonlar difüz bir tutulum ve birleşme eğilimi göstermiyordu. Ayrıca CADASIL'da olduğu gibi, Binswanger hastalığında da livedo racemosa beklenen bir bulgu değildir. aPL'nin pozitif veya negatif olması tedavi açısından önem taşımaktadır. aPL varlığında tedaviye varfarin ile başlanıp, antiagregan tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir. aPL yokluğunda ise hastamızda olduğu gibi antiagregan tedavi yerlidir (15).

SNS gençlerde oldukça nadir görülen iskemik inme nedenidir. Olgumuz faktör V Leiden, MTHFR ve MEFV mutasyonlarının her üçünün birlikte bulunduğu SNS olgusu olması nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. *Proc R Soc Med* 1960;53:961-2.
2. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965;77:180-5.
3. Uysal H, Gül G, Inan L, Yurdakul M. Sneddon syndrome (three case reports). *T Klin J Dermatol* 1995;5:38-41.
4. Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965;77:167-79.
5. Adair JC, Digre KB, Swanda RM, Hartshorne MF, Lee RR, Constantino TM, et al. Sneddon's syndrome. A cause of cognitive decline, in young adults. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:197-204.
6. Karagulle AT, Karadag D, Erden A, Erden I. Sneddon syndrome: MR imaging findings. *Eur Radiol* 2002;12:144-6.
7. Serrano-Pozo A, Gomez-Aranda F, Franco-Macias E, Serrano-Cabrera A. Cerebral haemorrhage in Sneddon's syndrome: Case report and literature review. *Rev Neurol* 2004;39:731-3.
8. Tüzün A, Dursun A, Ateş Y, et al. The results of analyses for common MEFV gene mutation in 110 patients in whom FMF was considered and their correlation with clinical findings. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46:238-41.
9. Besnier R, Frances C, Ankrı A, Aiach M, Piette JC. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus* 2003;12:406-8.
10. Nakhle A, Gaetan E, Stephane B, Claudine S, Jean-Charles P, Camille F. Protein Z deficiency in antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome. *Stroke* 2004;35:1329-32.
11. Cardoso R, Goncalo M, Tellechea O, Maia R, Borges C, Silva JA, et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol* 2007;46:431-4.
12. Da Silva AM, Rocha N, Pinto M, Alves V, Farinha F, Correia AP, et al. Tremor as the first neurological manifestation of Sneddon's syndrome. *Mov Disord* 2005;20:248-51.
13. Boesch SM, Plörer AL, Auer AJ, Poewe W, Aichner FT, Felber SR, et al. The natural course of Sneddon syndrome: Clinical and magnetic resonance findings in a prospective six year observation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:542-4.
14. Chawda SJ, De Lange RPJ, Hourihan MD, Clair DS. Diagnosing CADASIL using MRI: Evidence from families with known mutations of Notch 3 gene. *Neuroradiology* 2000;42:249-55.
15. Flöel A, Imai T, Lohmann H, Bethke F, Sunderkötter C, Droste DW. Therapy of Sneddon syndrome. *Eur Neurol* 2002;48:126-32.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Murat Terzi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

55160 Kurupelit, Samsun/Türkiye

**E-posta:** mterzi@omu.edu.tr

geliş tarihi/received 09/06/2009

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 05/08/2009