

# Heterozigot Faktör V Leiden Mutasyonlu Yenidoğanda Renal Ven Trombozu

## *Renal Vein Thrombosis in A Newborn With Heterozygous Factor V Leiden Mutation*

Ali Delibaş<sup>1</sup>, Etem Pişkin<sup>1</sup>, Gülay Demircin<sup>1</sup>, Ayşegül Zenciroğlu<sup>2</sup>, Mehmet Bülbül<sup>1</sup>, Kenan Bek<sup>1</sup>, Ayşe Öner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara

### ÖZET

Renal ven trombozu yenidoğan döneminde nadir görülen bir klinik tablo olup, predispozan faktörler arasında dehidratasyon, sepsis, umbilikal venöz kateter ve koagülasyon riskinin arttığı durumlar bildirilmiştir. Bu makalede dehidratasyon ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olan bir yenidoğanda gelişen bilateral renal ven trombozu vakası sunulmaktadır. On bir günlükken emmeme, huzursuzluk, ateş şikayetleriyle başvuran kız hastanın fizik muayenesinde 3. derece dehidratasyon bulguları ve palpe edilebilen büyümüş sağ böbrek saptandı. Laboratuvar incelemesinde anemi (Hb: 8.1g/dl), lökositoz (20 400/mm<sup>3</sup>), trombositopeni (58 000/mm<sup>3</sup>), periferik yaymada seyrek eritrosit fragmentasyonu, renal fonksiyon bozukluğu (BUN 140 mg/dl, kreatinin 4.4 mg/dl), hipernatremi (172 mEq/L), hiperkalemi (5.5 mEq/L) ve makroskopik hematüri saptandı. Abdominal ultrasonografide böbrekler büyük ve hafif hiperekojen bulundu. Bu bulgularla bilateral renal ven trombozu düşünülen hasta, akut böbrek yetmezliği olması nedeniyle periton diyalizi açılarak destekleyici tedavi verildi. Böbrek fonksiyonları düzelen hastanın yedi aylıkken yapılan abdominal ultrasonografisinde sağ böbreğin küçüldüğü, sol böbrek boyut ve ekojenitesinin normale döndüğü görüldü. Renal ven trombozunun etiolojisine yönelik yapılan incelemelerde protein C ve protein S düzeyleri düşük (%56.1 ve %50.2, normalleri %70-140 ve %70-123) bulunan hastada aktive protein C direnci 0.96 (normali>1.10) ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Sonuç olarak renal ven trombozu görülen tüm vakaların alta yatan başka bir predispozan neden bulunsa dahi koagülopati yönünden araştırılması gerektiği vurgulanmak istendi.

**Anahtar kelimeler:** Renal ven trombozu, Faktör V Leiden mutasyonu, Böbrek yetmezliği

### ABSTRACT

Renal vein thrombosis during neonatal period is a rare clinical presentation; dehydration, sepsis, umbilical catheterisation and conditions with increased tendency for coagulation are among the predisposing factors. In this report, a newborn with dehydration and heterozygous factor V Leiden mutation, who developed bilateral renal vein thrombosis is presented. On physical examination of an 11 day old girl who presented with fever, restlessness and inability to suck, 3rd degree dehydration and large palpable right kidney were detected. On laboratory examination; anemia (Hb:8.1g/dl), leukocytosis (20 400/mm<sup>3</sup>), thrombocytopenia (58 000/mm<sup>3</sup>), erythrocyte fragmentation, disturbed renal functions (BUN 140 mg/dl, creatine in 4.4 mg/dl), hypernatremia (Na: 172 mEq/L), hyperkalemia (K:5.5 mEq/L) and macroscopic hematuria were detected. On abdominal ultrasonography the kidneys were large and slightly hyperechoic. Based on these findings, the girl was thought to have bilateral renal vein thrombosis and peritoneal dialysis was initiated as supportive therapy. Peritoneal dialysis treatment was discontinued since renal functions became normal. On ultrasonography performed when the patient was 7 months old, the right kidney was small and the size and echogenicity of the left kidney had returned to normal. In the investigations for the etiology of renal vein thrombosis; the levels of protein C and proteins were low; (56.1% and 50.2% respectively; normal ranges 70-140% and 70-123%) with activated protein C resistance (0.96, >1.10) and heterozygous factor V Leiden mutation.

With this report we aimed to emphasize that in all renal vein thrombosis cases other factors predisposing to coagulopathy should be investigated; even when an underlying condition –in this case, dehydration- is present.

**Keywords:** Renal vein thrombosis, Factor V Leiden mutation, renal failure

*Nefroloji Dergisi 2004;13 (2) 96-99*

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Ayşe Öner

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 06080 Altındağ, Ankara

Tel: (0312) 317 07 07-297

Faks: (0312) 317 03 53

E-posta: ayseoner99@hotmail.com

### Giriş

Renal ven trombozu (RVT) yenidoğan döneminde nadir görülen, böbreklerde büyüme, hematüri, trombositopeni, hipertansiyon ve renal yetmezlikle ortaya çıkan klinik bir tablodur (1). Dehidratasyon, sepsis, do-

ğumda asfiksi, maternal diyabet, polisitemi, umbilikal venöz kateterizasyon ve koagülasyon riskinin arttığı durumlar predispozan faktörler arasında bildirilmiştir (2). Yenidoğanlarda Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı renal ven trombozu nadiren bildirilmektedir (3,4). Burada dehidratasyon ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olan bir yenidoğanda gelişen renal ven trombozu vakası sunulmaktadır.

## Vaka Sunumu

On bir günlük kız hasta emmeme, huzursuzluk ve ateş şikayetiyle başvurdu. Yirmi beş yaşındaki annenin gebeliğin son haftasında hipertansiyon nedeniyle hastanede yattığı ve bebeğin sezaryenle 3500 g ağırlığında dünyaya geldiği öğrenildi. Anne-baba akrabalığı ve ailede böbrek hastalığı bulunmamaktaydı. Fizik muayenede genel durumu kötü, ağırlığı 2550 grama düşmüş olan hastanın ağır dehidratasyonu mevcuttu ve karında sağda böbrek lojuna uygun bölgede kütle ele geliyordu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 12.7 g/dl, lökosit sayısı 29 400/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 105 000/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada nötrofil hakimiyeti ve eritrosit fragmantasyonu mevcut, direkt Coombs (-), indirekt Coombs (-), PT 16.9, aPTT 38.8, retikülosit sayısı %1,5, haptoglobin 5 mg/dl (normali 30-200 mg/dl), CRP < 3 mg/dl, Na<sup>+</sup> 176 mEq/L, K<sup>+</sup> 5.3 mEq/L, BUN 148 mg/dl, kreatinin 4.5 mg/dl, glukoz 223 mg/dl, Ca 8.9 mg/dl, P 8.7 mg/dl, alkalen fosfat 235 İÜ/L, ürik asit 7.1 mg/dl, total protein 7.5 g/dl, albümin 5.2 g/dl, AST 87 İÜ/L, ALT 69 İÜ/L, total bilirubin 3.1 mg/dl, direkt bilirubin 0.42 mg/dl, kolesterol 128 mg/dl ve trigliserit 130 mg/dl bulundu. İdrar incelemesinde pH 5.5, dansite 1025, protein 1+, glukoz 1+, kan reaksiyonu 4+ ve makroskopik hematüri mevcuttu. Abdominal ultrasonografide (USG) böbrekler hafif hiperekojen ve hafif büyük bulundu. Kranial USG normal olarak değerlendirildi.

Akut böbrek yetmezliği, 3. derece dehidratasyon ve sepsis tanılarıyla yatırılan hastaya intravenöz sıvı, antibiyotik ve destekleyici tedavi verildi. Hastanın takibinde hemoglobin 7.5 g/dl'ye kadar düştü, trombositopeni ve hematüri belirginleşti, böbrek fonksiyonları bozuk seyrettiğinden ve anüri geliştiğinden ikinci gün periton diyalizi açıldı. Destekleyici tedavi olarak eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma verilen hastanın böbrek fonksiyonları ve elektrolit dengesi düzeldi.

Akut böbrek yetmezliği, trombositopeni ve anemi bulguları nedeniyle hastada öncelikli olarak diyaresiz, atipik hemolitik üremik sendrom (HÜS) olabileceği düşünüldü. Renal bölgede kütle palpe edilmesi ve ani ge-

lişen anüri varlığı nedeniyle ayırıcı tanıda bilateral renal ven trombozu da düşünüldü. Ancak Doppler USG'de renal arter ve ven trombozunu düşündürecek bulguya rastlanmadı. Yatışının ikinci gününde jeneralize tonik-klonik tarzda konvülsiyonu görülen hastanın tekrarlanan kranial USG'sinde solda subependimal hemoraji ve sol lateral ventriküle bası olduğu tespit edildi. Hemoraji etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde PT ve aPTT normal, Protein C %3 (normali %55-125) ve Protein S %25 (normali %55-160) olarak tespit edildi. Metabolik hastalık yönünden araştırılan hastanın idrar-kan aminoasitleri ile amino asit ve serbest açil karnitin için "tandem mass" profili normal ve idrarda organik asit tetkikleri negatif bulundu. Genel durumu düzelen hasta yatışının 1. ayında kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Kontrollerde genel durumu iyi, fizik-motor gelişimi ve böbrek fonksiyonları normal seyretti. Yedi aylıkken USG'de sağ böbrek küçük ve fibrotik görünümde saptandı. Hastanın iyi olduğu dönemde tekrarlanan protein C (%56.1, normali %70-140) ve protein S (%50.2, normali: %70-123) düzeyleri düşük geldi ayrıca aktive protein C (APC) direnci %0.96 bulundu (<%0.9 rezistans, %0,9-1,10 şüpheli, >%1.10 normal). Babadan gönderilen protein C düzeyi normal (%219), APC direnci normalin altında (%0.73) saptandı. Ayrıca hastada ve babasında heterozigot faktör V Leiden mutasyonu tespit edildi. Hastanın protein C ve protein S seviyelerindeki düşüklüğe sekonder olarak gelişen sağ RVT sonucu sağ böbreğinin hipoplaziye uğradığı düşünüldü.

On dokuz aylık oluncaya kadar herhangi bir sorunu saptanmayan hasta geçirdiği bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında idrar yapmada azalma şikayeti ile tekrar başvurdu. BUN 125 mg/dl, kreatinin 6.4 mg/dl bulunan ve hiperkalemisi saptanan hastaya ABY tanısıyla periton diyalizi açıldı. Takibinde böbrek fonksiyonları düzelen hastanın yapılan USG'sinde sağ böbrek görüntülenemedi ve sol böbrek 66 mm, parankim ekosu hafif artmış (grade 1) olarak izlendi. Tc<sup>99m</sup> DMSA renal sintigrafide sağ böbrek izlenemedi, sol böbrek kortikal fonksiyonları normal tespit edildi. Bu bulgularla hastada hipoplazik sağ böbrek varlığında araya giren enfeksiyon ile akut böbrek yetmezliği geliştiği düşünüldü. Halen 3.5 yaşında olan hasta, fizik-motor-mental gelişimi yaşına uygun ve böbrek fonksiyon testleri normal durumda izlenmektedir.

## Tartışma

Renal ven trombozu nadir görülmekle birlikte yenidoğan döneminde diğer yaş gruplarına göre daha sık gelişmektedir. Yenidoğanlarda tromboz küçük intrare-

renal radikal venlerde başlar ve geniş venlere doğru ilerler. Terminolojik olarak renal ven trombozu denilmesine karşın genelde renal ven tutulmamaktadır. Predispozan faktörler hemokonsantrasyon veya kan akımındaki lokal bozukluktur. Yenidoğan döneminde RVT sıklıkla ağır dehidratasyon sonucu oluşmaktadır. Çevresel ve genetik risk faktörlerinin birlikte etkileştiği bu durumda APC direnci, protein C, protein S eksikliği ve faktör V Leiden mutasyonu gibi protrombotik risk faktörleri de gösterilmiştir (1-6). Herediter trombofili prevalansı 1/2500-1/5000 arasındadır ve trombotik olay görülme insidansı erişkinlerde yaşla birlikte artmaktadır (7). Bebek ve çocukların hemostatik sistemlerinin özellikleri nedeniyle idiyopatik trombotik hastalıklar çocuklarda %5'ten az, erişkinlerde %40 oranında görülmektedir (6).

Faktör V, prokoagülan aktivitesi APC tarafından inhibe edilen önemli bir kan koagülasyon faktörüdür. Faktör V mutasyonu ile APC tarafından yapılan yıkımın azalması sonucu hiperkoagülasyon durumu ortaya çıkmaktadır. Trombotik olaylarda herediter APC direnci %17-60 arasında görülmekte ve bu durum tromboz riskini 5-10 kat artırmaktadır (3,8). Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olanlarda venöz tromboz riski 7 kat, homozigot olanlarda 80 kat artmaktadır (8). Almanya'da çok merkezli bir çalışmada 159 sağlıklı çocukta ve 125 trombozlu hastada faktör V Leiden mutasyonu araştırılmış ve normal popülasyonda bu oran %12 bulunurken, trombozu olan hastalardan 0-6 aylık bebeklerde %26, 6 ay ile 10 yaş arasında %13 ve 10-18 yaş çocuklarda %30 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tromboembolik olayların yenidoğan döneminde daha büyük çocuklara oranla daha fazla tespit edildiği görülmektedir. Bunun nedeni olarak da yenidoğan döneminde faktör V ve faktör VIII ile daha düşük düzeylerde bulunan protein C ve S düzeyleri arasındaki denge-sizlik gösterilmektedir (6).

Renal ven trombozunda erken klinik bulgular ani başlayan makroskopik hematüri ve büyük olarak palpe edilen böbreklerdir. Çoğu vakada trombositopeni tanısı desteklemektedir. Bizim vakamızda olduğu gibi hematüri, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği ve palpe edilen böbreklerle kendini gösteren bilateral renal ven trombozunda mikroanjyopatik hemolitik anemi de sık görülebildiğinden hemolitik üremik sendromla ayrıncı tanısı zorlukla yapılmaktadır. Ultrasonografi tanıda önemlidir. Ultrasonografi bulguları trombotik durumun evre ve ciddiyetine göre farklılık gösterir. Başlangıçta büyümüş böbrekler ve ödemle kanamaya sekonder olarak artmış diffüz ekojenite görülmektedir. İzleyen 1-2 hafta içinde böbrek ekojenitesi azalır, heterojen bir

hal alır ve kortikomedüller ayırımı yapılamaz. Takipte hücrel infiltrasyon ve fibroz gelişirken parankimde, renal vende veya inferior vena kavada kalsifikasyonla birlikte değişik boyutlarda böbrekler görülebilir. Renkli Doppler USG'de venöz akımın yokluğu ve arteriyel diastolik akımın geriye dönüşü saptanabilir. Fakat bu durum yenidoğan döneminde her zaman gösterilemeyebilir (9). Bu nedenle vakamızda da olduğu gibi Doppler USG'nin normal bulunduğu durumlarda renal ven trombozu tanısı hemen ekarte edilmemelidir. Akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği vakalarda Doppler USG'nin normal olması HÜS ile RVT ayrıncı tanısının yapılmasını oldukça güçleştirmektedir. Bu nedenle bu tip vakalarda sık aralıklarla normal ve renkli Doppler USG yapılmalıdır.

Renal ven trombozunda genelde destekleyici tedavi yapılmaktadır. Acil tedavi yaklaşımı uygun sıvı ve elektrolit tedavisiyle dehidratasyonu düzeltmektir. Venöz trombozun tedavisi farklılıklar göstermektedir. Yenidoğan döneminde kullanılacak trombolitik ilaçlarla bunların dozları, kullanım süreleri ve yan etkileri konusunda henüz bir birlik sağlanamamıştır. Özellikle bilateral renal ven trombozu vakalarında kronik renal yetmezliğe gidişi önlemek açısından akut evrede heparin veya fibrinolitik ajanlar önerilmektedir. Sıklıkla yüksek doz heparin tedavisi kullanılsa da son yıllarda rekombinan doku plazminojen aktivatörü (r-TPA) ve ürokinaz gibi trombolitik ajanların başarı ile uygulandığı yayınlar vardır (1,2). Bir çalışmada heparinin renal fonksiyonları korumada tam etkili olmadığı ileri sürülmüş ve r-TPA'nın antijenik olmaması, yarı ömrünün kısa olması ve etkisinin hızla geri dönmesi, ayrıca fibrine olan afinitesinin güçlü ve spesifik olması nedeniyle yenidoğanlarda tercih edilebileceği belirtilmiştir (10).

Kanada'da RVT'li 23 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada uzun dönemli prognozda renal fonksiyon bozulmasının heparin almayanlarda %100, heparin alanlarda %33 olduğu ve hiçbir hastanın diyaliz ihtiyacının olmadığı gösterilmiştir (11). Son 30 yıldır RVT'in uzun dönem prognozu ile ilgili küçük yapılan çalışmaların derlenmesi sonucunda böbreklerdeki atrofi oranı destekleyici tedavi alanlarda %65, heparin verilenlerde %68 bulunmuştur (5). Vakamızda intrakraniyal kanama olması ve Doppler USG ile trombozun gösterilememesi nedeniyle heparin veya trombolitik tedavi uygulanmamış, sadece destekleyici tedavi yapılmıştır.

Herediter trombofilisi olduğu bilinen bebeklerin uzun dönem tedavisi önemli bir klinik problemidir. Profilaktik antikoagülan tedavi halen tartışmalıdır. Multipl

neonatal tromboz oluşturan herediter trombofililerde eğer baskın bir predispozan faktor mevcut değilse tedbir olarak sütçocukluğu oral antikoagülan tedavi uygulanması düşünülebilir (1,2,5).

Sonuç olarak venöz tromboz görülen yenidoğanlar, eşlik eden başka bir yatkınlık oluşturuca neden bulunsa bile, yineleme riski nedeniyle genetik pıhtılaşma bozuklukları yönünden sistemik olarak araştırılmalıdır. Akut dönemde antikoagülan tedavi prognoz açısından önemlidir. Trombolitik tedavinin etkililiğini değerlendirmek için kontrollü, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu vakada olduğu gibi yenidoğan döneminde RVT geçiren hastaların böbrek fonksiyonları normal seyretse de rezerv kapasitelerinin çok azalmış olabileceği ve araya giren en ufak bir strese akut böbrek yetmezliği gelişebileceği göz önünde tutularak hastalar bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidir.

### Kaynaklar

1. Andrew ME, Managle P, deVeber G, Chan AKC. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;358-374.
2. Schmidt B, Andrew ME. Neonatal thrombosis report of prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-943.
3. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-1508.
4. Pohl M, Zimmerhackl LB, Heinen F, Sutor AH, Schneppenheim R, Brandis M. Bilateral renal vein thrombosis and venous sinus thrombosis in a neonate with factor V mutation (F.V Leiden). *J Pediatr* 1998;132:159-161.
5. Bökenkamp A, Von Kries R, Nowak-Göttl U, Göbel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994; epidemiology, treatment and outcome. *Eur J Pediatr* 2000; 159:44-48.
6. Aschka I, Aumann V, Bergmann F, et al. Prevalence of factor V Leiden in children with thrombo-embolism. *Eur J Pediatr* 1996; 155:1009-14.
7. Mannuci PM, Tripodi A. Laboratory screening of inherited thrombotic syndromes. *Thromb Haemost* 1987;57:247-51.
8. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatnick JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr* 1998;133:777-81.
9. Argyropoulou MI, Giapros VI, Papadopoulou F, et al. Renal venous thrombosis in an infant with predisposing thrombotic factors: color Doppler ultrasound and MR evaluation. *Eur Radiol* 2003;13:2027-30.
10. Giordano P, Laforgia N, Di Giulio G, Storelli S, Mautone A, Iolascon A. Renal vein thrombosis in a newborn with prothrombotic genetic risk factors. *J Perinat Med* 2001;29:163-6.
11. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000;35:1540-2.