

## Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz A1298C ve Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1 4G/5G Polimorfizimli Çocuk Hastada Ölümcül Akut Arteriyel İskemik İnme

Methylene Tetrahydrofolate Reductase A1298C and Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism in a Child with Fatal Acute Arterial Ischemic Stroke

Mey Talip Petmezci<sup>1</sup>, Esra Şevketoğlu<sup>2</sup>, Hasan Serdar Kıhtır<sup>1</sup>, Osman Yeşilbaş<sup>1</sup>, Seda Balkaya<sup>1</sup>, Ebru Kolsal<sup>3</sup>, Figen Palabıyık<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyolojisi, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Akut arteriyel iskemik inme (AAİ) morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla birlikte çocuklarda tanı sıklığı artmaktadır. Bu makalede AAİ tanısı ile takip edilen pediatrik olgu tedavi yaklaşımlarına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Ani gelişen fasiyal paralizi ve hemipleji sonucu AAİ tanısı konulan 15 yaşında erkek hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Hastanın etyolojiye yönelik tetkiklerinde homozigot metilen tetrahidrofolat redüktaz A1298C ve heterozigot plasminojen aktivatör inhibitörü-1 4G/5G polimorfizmi pozitif saptandı. Yoğun bakım ünitesine yatışından kısa süre sonra beyin ödemi gelişen hastaya mekanik ventilatör desteği altında antiödem tedavisi başlandı. Yoğun antiödem tedavisine rağmen tonsiller ve unkal herniasyon gelişen hasta yatışının 19. gününde ani kardiyak arrest sonucu kaybedildi. Tedaviye rağmen kötü prognozu nedeniyle çocuklarda ortaya çıkan ani nörolojik olaylarda AAİ akılda bulundurulmalı ve tedavide geç kalınmamalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut arteriyel iskemik inme, metilen tetrahidrofolat redüktaz, plasminojen aktivatör inhibitörü-1, beyin ödemi

**Geliş Tarihi:** 04.04.2016

**Kabul Tarihi:** 20.05.2016

### ABSTRACT

Morbidity and mortality rate of the acute arterial ischemic stroke (AAIS) disease is high. The incidence of diagnosis in children have recently been increasing with wide use of imaging modalities. In this article, a pediatric case followed with diagnosis of AAIS is presented to draw attention to treatment strategies. 15-year-old male patient was diagnosed as acute arterial ischemic stroke as a result of a sudden onset facial paralysis. In further evaluation for etiology of the patient, homozygous MTHFR A1298C and heterozygous PAI-1 4G/5G polymorphism was detected positively. Shortly after admission of the patient to the intensive care unit, cerebral edema was developed and mechanical ventilatory support and antiedema treatment was started. Although intensive antiedema treatment, uncal and tonsillar herniation developed and in the 19th day of hospitalization, he died the result of a sudden cardiac arrest. **Because of poor prognosis despite the treatment** in pediatric patients with the sudden onset of neurological symptoms; AAIS should always be considered in mind and should not be too late in treatment.

**Key Words:** Acute arterial ischemic stroke, methylene tetrahydrofolate reductase, plasminogen activator inhibitor-1, cerebral edema

**Received:** 04.04.2016

**Accepted:** 05.20.2016

### GİRİŞ

Çocukluk çağı akut arteriyel iskemik inmesi (AAİ) 29 gün ile 18 yaş arasındaki her 100000 çocuktan yaklaşık ikisini etkilemektedir (1). Erişkinlerden farklı olarak altta yatan neden sıklıkla arter anormallikleri, protrombotik bozukluklar, konjenital kalp hastalıkları, enfeksiyonlar, kafa ve boyun travmalarıdır (1-3). Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımıyla çocuklarda AAİ tanısı daha sık konulabilmektedir. Yine de tanı koyma süresi erişkinlere kıyasla pediatrik olgularda daha uzundur (1,2). Bu makalede AAİ tanısı alan, homozigot metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) A1298C ve heterozigot plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) 4G/5G polimorfizmi pozitif saptanan 15 yaşındaki erkek hastayı pediatrik AAİ' de tedavi yaklaşımlarına ve komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

On beş yaşında önceden sağlıklı erkek hasta egezersiz öncesi başlayan baş dönmesi ve ani bilinç kaybı sonrası götürüldüğü hastanede fasiyal paralizi ve sağ hemipleji nedeniyle beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) görüntülemesi yapıldığı öğrenildi. Beyin BT incelemesinde patolojik bulgu saptanmaması üzerine beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan hastanın sol orta serebral arter bölgesinde infarkt gözlenmesi üzerine hasta şikayetlerinin başlangıcından sekiz saat sonra çocuk yoğun bakım ünitemize sevk edildi. Ünitemize kabulündeki fizik muayenesinde; genel durumu orta, bilinci açık, Glasgow koma skoru (GKS) 10, pupiller izokorik ve ışık refleksi bilateral müspetti. Nörolojik muayenesinde afazik olan hastanın sağ fasiyal paralizi, sağ üst ve alt ekstremitelerinde hemiplejisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Uzm. Dr. Mey Talip Petmezci, Adres: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi B Blok kat 3. Zuhuratbaba mah. Tevfik Sağlam Cad. No:11. Bakırköy/ İstanbul, Türkiye E-posta: meytalip@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

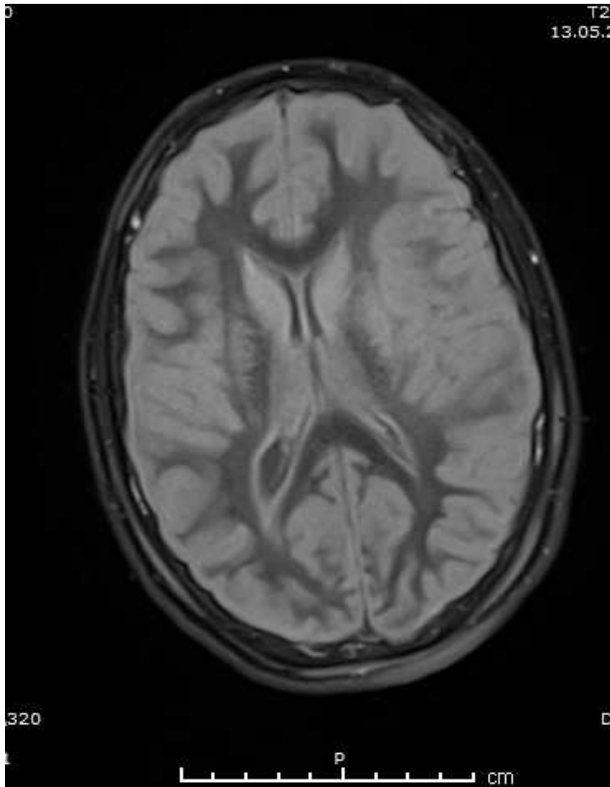
©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.52>

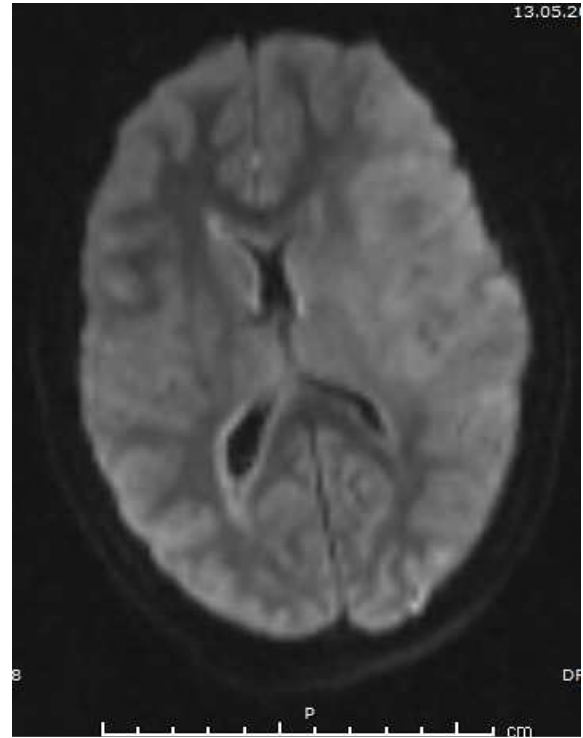
Laboratuvar incelemelerinde (hemogram, biyokimya ve koagülasyon); lökositöz ( $19.200/mm^3$ ) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın elektrokardiyografisi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Etiyolojiye yönelik tromboz paneli tetkikleri gönderilen hastaya enoksaparin ( $12000$  Anti-XA IU/gün 2 dozda) ve asetilsalisilik asit ( $5$  mg/kg/gün) tedavileri başlandı.

Çocuk yoğun bakım ünitesine yatışının dokuzuncu saatinden itibaren bilincinde kötüleşme gözlenen hastanın GKS' u yediye geriledi. Kusması, generalize-tonik konvülsiyonu olan ve solunumu yüzeyleşen hasta entübe edilerek midazolam ve remifentanil infüzyonu eşliğinde mekanik ventilatöre bağlandı. Hipotansiyonu ( $71/43$  mmHg) gelişen hastaya dopamin ( $10$  mcgr/kg/dk) infüzyonu başlandı.

Klinik olarak beyin ödemi düşündürülen hastaya baş elevasyonuna ek olarak %3 NaCl ve mannitol tedavileri başlandı. Hedeflenen sodyum düzeyine ulaşıldıktan sonra ( $150-155$  mmol/L) mannitol tedavisi 48. saatte sonlandırıldı, hipertonic tedavisine sodyum düzeyini sabit tutacak şekilde devam edildi. Üçüncü gününden itibaren poliürik ( $6-10$  ml/kg/s) seyreden ve idrar dansitesi düşük ( $1004$ ) olan hastaya diabetes insipidus tanısı konuldu ve desmopressin tedavisi başlandı. Yatışının üçüncü günündeki beyin BT incelemesinde orta hat şiftiyle ( $3.5$  mm) birlikte yaygın beyin ödemi ile beyin sapı, serebral ve serebellar hemisferlerde iskemik bölgeler gözlemlendi. Üç gün sonraki kontrol beyin BT incelemesinde beyin ödemi ve şiftinin antiödem tedavisine rağmen devam ettiği gözlemlendi. Hastanın geç sonuçlanan tetkiklerinde; protein C, protein S, antitrombin-3 aktivitesi, folik asit ve homosistein düzeyi normal iken vitamin B12 düzeyi düşük saptandı ( $163$  pg/ml, normal aralık:  $220-940$  pg/ml). Hastanın tedavisine vitamin B12 eklendi. Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikolları negatifti. Genetik tetkiklerinde faktör V Leiden, protrombin, MTHFR C677T ve faktör VIII V34L gen analizleri normal iken MTHFR A1298C ile heterozigot PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptandı. Aile anamnezinde babanın 46 yaşında koroner by-pass operasyonu geçirdiği öğrenildi ve tüm aile bireylerinden protrombotik gen analizi tetkikleri istendi. Babada ve erkek kardeşinde; heterozigot MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve PAI-1 4G/5G ile annede; homozigot MTHFR A1298C ve PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptandı. Yoğun antiödem ve destekleyici tedavilere rağmen pupil refleksi olmayan hastanın beyin MRG anjiyografi değerlendirilmesinde vasküler dolun izlenmezken beyin MRG'de tonsiller ve unkal herniasyonla birlikte yaygın iskemik bulgular ve ödem gözlemlendi (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Hastanın aksiyel kesit FLAIR görüntüsünde sol orta serebral arter sulama bölgesinde infarkt ile yaygın ödemli görünüm.



Resim 2. Diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde sol orta serebral arter sulama alanına uyan bölgede akut iskemik ile uyumlu difüzyon kısıtlılığı.

Sedasyonları kesildikten sonra pupilleri fiks dilate ve ışık refleksi olmayan hastanın mekanik ventilatör altında spontan solunumunun olmadığı gözlemlendi. Hasta yatışının 19. gününde ani kardiyak arrest sonrasında kaybedildi.

## TARTIŞMA

Alta yatan risk faktörlerinin erişkinlerden farklı olması ve tek bir tedavi yaklaşımı bulunmaması nedeni ile çocukluk çağı AAİİ tanı ve tedavi yönetiminde zorluklar yaşanabilmektedir. İnme bulguları etkilenen bölgeye ve yaşa göre değişmekle beraber çocuklarda sıklıkla hemiparezi, bilinç değişikliği, nöbet ve afazi gözlenmektedir (1,2). En sık 1-5 yaş arasında görülür ve vakaların üçte birinde fokal nörolojik belirtiler vardır. Hastamızda yoğun bakım ünitesine yatışında afazi, fasyal paralizisi ve hemiparezi mevcut iken kısa süre sonra generalize-tonik konvülsiyonu ve solunum baskılanması gelişti.

Akut arteriyel iskemik inmeli çocuklarda en sık sebep arter anomallikleri iken ikinci sık sebep %20-50 oranıyla protrombotik bozukluklardır (1,4). Pediatrik olgularda tromboembolik olayların nadir olmasına ve olgumuzun öyküsünde risk faktörü olmamasına rağmen babasındaki erken yaşta koroner by-pass öyküsü olması bizi kalıtsal tromboz nedenlerine yönlendirdi. Yapılan testlerde homozigot MTHFR A1298C ve heterozigot PAI-1 4G/5G polimorfizmi saptandı.

Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi B12 ve B6 kofaktörlüğünde, homosisteinden metiyonin oluşumunda görevli olup folat metabolizmasını düzenlemektedir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi enzim eksikliğine yol açarak homosistein artışına neden olabilir. Artan homosistein düzeyinin koagülasyonda görevli faktör V, X ve XII' nin aşırı aktivasyonuna neden olarak arteriyel tromboza katkıda bulunduğu belirtilmektedir (5). Metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmi artmış plazma homosistein düzeyi ve % 25 oranında azalan enzim aktivitesi ile beraber iken A1298C polimorfizminin homosistein düzeyini anlamlı olarak etkilemediği belirtilmektedir (6). Lv ve ark'nin 2014 yılında 199 iskemik inmeli ve 241 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada MTHFR A1298C' de varyant alel C ve genotipler AC ve CC nin iskemik inme riskinde önemli bir artışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (7). Hastamızda homozigot MTHFR A1298C olmasına rağmen homosistein düzeyi literatür ile uyumlu olarak yükselmemiştir.

Plazminojenin plazmine aktivasyonu, doku plazminojen aktivatörü aracılığıyla olmaktadır. Oluşan plazmin fibrini parçalayarak intravasküler fibrinolitik sebeptir. Doku plazminojen aktivatörünü PAI-1 inhibe etmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitörü genindeki polimorfizmler PAI-1 düzeyini artırarak plazmin oluşumunu baskılamaktadır (8). Yapılan bir meta-analiz 2492 olguyu PAI-1 genotipi açısından değerlendirilerek PAI-1 4G/4G, 4G/5G, 5G/5G polimorfizminin iskemik inme için risk faktörü olabileceği yönünde sonuçlanmıştır (9). Buna karşılık yapılan başka çalışmalarda iskemik inmede genetik trombofili faktörleri araştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ve inme grubu değerlendirildiğinde MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1 polimorfizmleri ile arteriyel tromboz açısından risk artışı bulunmamıştır (10, 11). Sonuç olarak sağlıklı popülasyonda da gen polimorfizmlerinin bulunması nedeniyle genetik faktörlerin inme etyolojisindeki rolü halen araştırılmaktadır. Olgumuzdaki MTHFR A1298C ve eşlik eden heterozigot PAI-1 4G/5G polimorfizmi birlikteliğinin AAİ riskini arttırmış olabileceği kanaatindeyiz.

Amerikan Kalp Derneğinin "Çocuklarda İnme Yönetimi" yazısı günümüzde AAİ tedavisinde en önemli kılavuzdur. Bildiride düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) unfraksiyone heparine (UFH) göre daha avantajlı olmasına rağmen kısa dönem tedavide her ikisinin de kullanılabilirliği belirtilmektedir. Uzun dönem tedavide DMAH ya da warfarin kullanılabilir. Asetilsalisilik asitin antiagregan dozda kullanımının tekrar riskini azalttığı belirtilmektedir. Doku plazminojen aktivatörünün çocuklarda kullanımı henüz önerilmemektedir. Bununla birlikte sadece 14 yaş ve üzerinde intravenöz olarak semptom başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde, intraarteriyel olarak ise ilk altı saat içinde uygulanabileceği belirtilmektedir (4). Olgumuz sekizinci saatin sonunda çocuk yoğun bakım ünitemize yatırıldığından dolayı trombolitik tedavi şansını kaçırmış idi. Bu nedenle hastamıza DMAH ve antiagregan dozdan asetilsalisilik asit başlandı.

Akut arteriyel iskemik inmeli çocuklarda trombolitik veya mekanik trombektomiye destekleyecek kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte deneyimli merkezlerde dikkatli bir şekilde kullanılabilirliği bildirilmektedir (12). Ellis ve ark 2012 yılında yaptığı literatür taramasında 34 çocukta uygulanan endovasküler yaklaşımları özetlemiştir. Gecikmiş tedavilerde (2-18 saat arası, ortalama 14 saat) bile %38 kısmi, %35' inde ise tam rekanalizasyon sağlanabildiği gösterilmiştir. Olguların %23,5' inde işlem sonrası komplikasyon olarak beyin içi kanama gelişmişse de bunların sadece %2,9'unun (bir olgu) semptomatik olduğu bildirilmektedir (13). Ülkemizde pediatrik endovasküler trombektomi deneyimi henüz erişkinlerde yapılan uygulamalarla kıyaslanabilecek ölçüde değildir. Ülkemizde çocuk AAİ olgularına yönelik olarak, pediatrik yoğun bakım ünitesi, pediatrik nöroloji, girişimsel radyoloji, beyin cerrahisi ve fizik tedavi bölümlerinin bir arada bulunduğu ve aynı zamanda erken dönemde invazif trombektomi yapılabilecek merkezler sınırlı sayıdadır.

## SONUÇ

Günümüzde BT ve MRG araçları ülkemizin bir çok yerinde yaygın olarak kullanıma sunulmuştur. Bununla birlikte AAİ tanısı alan çocuk hastalarda tedavinin yönlendirilebileceği deneyimli merkez sayısı son derece kısıtlıdır. Klinik olarak nörolojik belirti ve bulgularla AAİ' den kolaylıkla şüphelenilip görüntüleme yöntemleriyle tanı güçlendirilse de doğru zamanda tedaviye başlanılmayan olgularda prognoz oldukça kötü seyredeceği unutulmamalı ve hastalar en hızlı şekilde uygun merkezlere sevk edilmelidir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

## KAYNAKLAR

1. Bernard TJ, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Amlie-Lefend C, Fullerton HJ. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. *Ann of Neurol* 2008; 63: 679-96.
2. Zimmer JA, Garg BP, Williams LS, Golomb MR. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 171-5.
3. Lee YY, Lin KL, Wang HS, et al. Risk factors and outcomes of childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev* 2008; 30: 14-9.
4. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 2644-91.
5. Gökçeçek Gülyaz F, Tekin Neijmann Ş, Kural A, Alioğlu Kalem E. İnme öyküsü olan hastalarda metilentetrahydrofolat redüktaz C677T gen polimorfizminin ve mutasyonların sıklığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2015; 11: 99-102.
6. Özdemir ÖM, Kılıç İ, Küçüktaşçı K, ve ark. Yenidoğanda konjenital arteriyel tromboz: Olgu sunumu. *Balkan Med J* 2011; 28: 331-4.
7. Lv QQ, Lu J, Sun H, Zhang JS. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2015; 14: 4161-8.
8. Yaroglu Kazancı S, Yesilbas O, Ersoy M, et al. Cerebral infarction and femoral venous thrombosis detected in a patient with diabetic ketoacidosis and heterozygous factor V Leiden G1691A and PAI-1 4G/5G mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1183-6.
9. Cao Y, Chen W, Qian Y, Zeng Y, Liu W. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis in Chinese population. *Int J Neurosci*. 2014;124:874-81.
10. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I, et al. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel (Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, b-Fibrinogen, Factor XIIIa (V34L), Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes. *Neuromol Med*. 2016. DOI 10.1007/s12017-016-8386-x
11. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common Mutations at the Homocysteine Metabolism Pathway and Pediatric Stroke. *Thromb. Res*. 2001;102:115-120.
12. Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K, et al. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial. *Stroke* 2014; 45: 2018-23.
13. Ellis MJ, Amlie-Lefond C, Orbach DB. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: review and recommendations. *Neurology* 2012; 79: 158-64.