PROTEİN S EKSİKLİĞİNE BAĞLI POSTPARTUM VERTEBRAL ARTER DİSSEKSİYONU: OLGU SUNUMU *

POSTPARTUM VERTEBRAL ARTERY DISSECTION DUE TO PROTEIN S DEFICIENCY: CASE REPORT

Recep AYGÜL, Hızır ULVİ, Asuman Orhan VAROĞLU, Ayla ÇEVİK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum

*29 Eylül-3 Ekim 2004 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 40. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde kısmen poster bildiri olarak sunulmuştur

Özet

Vertebral arter disseksiyonu (VAD), artan sıklıkla gençlerde strokun bir sebebi olarak kabul edilmektedir ve disseksiyonun gebelik ve puerperiyumla birlikteliği tanımlanmıştır. Yirmiyedi yaşında kadın normal bir gebelikten bir hafta sonra ani başlangıçlı boyun ağrısı ve oksipital ağrı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, sağ Horner belirtisi, trunkal ataksi, sol ekstremitelerde uyuşma sebebiyle bölümümüze kabul edildi. Nörolojik muayene Wallenberg sendromu ortaya çıkardı. Renkli Doppler ultrasonografi sağ vertebral arter okluzyonunu belirledi ve arter disseksiyonu MR anjiografi ile teyit edildi. Manyetik rezonans görüntüleme sağ postero-lateral medulla oblangatada ve sağ serebeller hemisferde infarkt gösterdi. Hematolojik çalışmalar protein S eksikliğini destekledi. Olgu düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine alındı ve daha fazla nörolojik bozulma olmadı. Vertebrobaziller dolaşım alanıyla ilişkili iskemik semptom ve bulgulu her olguda VAD düşünülmelidir. Protein S eksikliği ve gebelikte bu proteinin daha da azalması peripartum dönemde majör trombotik epizotların riskini artırabilir.

Anahtar kelimeler: *Vertebral arter disseksiyonu, Wallenberg sendromu, Gebelik, Protein S*

Summary

Vertebral artery dissection (VAD) is recognized as a cause of stroke in the young with increasing frequency, and dissection has been described in association with pregnancy or puerperium. A 27-year-old female was admitted to our department due to the abrupt onset of pain in her posterior neck and occipital head, right Horner's sign, dysphonia, dysphagia, truncal ataxia and numbness in the left extremities one week after a normal pregnancy. Neurological examination revealed a right Wallenberg syndrome. Color Doppler ultrasonography detected an occlusion of the right vertebral artery and dissection of the artery was confirmed magnetic resonance angiography. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an infarction in the right postero-lateral medulla oblongata and in the right cerebellar hemisphere. Hematological studies confirmed the diagnosis of protein S deficiency. The patient was given low-molecular-weight heparin therapy and had no further neurologic deterioration. VAD should be suspected in every patient with ischemic symptoms or signs related to the vertebrobasilar territory. The combination of protein S deficiency and the further reduction due to pregnancy may enhance the risk of major thrombotic episodes in the peripartum period.

Key words: *Vertebral artery dissection, Wallenberg syndrome, Pregnancy, Protein S*

Giriş

Gebelik ve puerperiyumda ortaya çıkan iskemik strokların sıklık, prognoz ve sebebi yeterince anlaşılamamıştır. Sıklık bir literatürden diğerine değişmektedir. İskemik strokların en sık sebebi olarak eklampsi bildirilmekte, diğer sebebleri VAD, postpartum anjiopati, herediter protein S eksikliği, amniyon sıvısı embolisine bağlı dissemine intravasküler koagülasyon olarak rapor edilmektedir. Çok geniş incelemelere rağmen bazı olgularda etyoloji belirlenememektedir. Vertebral arter disseksiyonu (VAD), gençlerde artan sıklıkla strokun bir sebebi olarak kabul edilmektedir ve gebelik ve puerperiyumla ilişkili olduğu bildirilmektedir (1-3). Bu bildiride, postpartum 4. günde VAD'na bağlı Wallenberg sendromu gelişen bir olgu sunuldu.

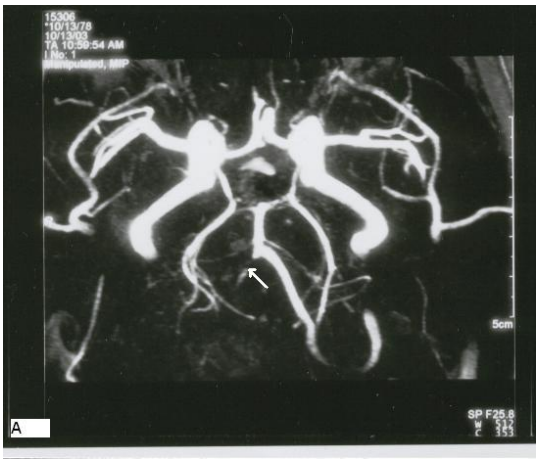
Olgu

Yirmi yedi yaşında evli kadın hasta, oksipital başağrısı ve boyun ağrısı, baş dönmesi, bulantı kusma, sol kol ve bacakta uyuşma yakınmaları ile bölümümüze getirildi. Özgeçmişte 7 gün önce normal bir doğum yaptığı öğrenildi ve şikayetlerinin 3 gün önce akut olarak başladığı ifade edildi. Bu şikayetlerle bir sağlık kuruluşunda yatarak 3 gün tedavi gördüğü ve yattığı gün ses kısıklığı, yutma güçlüğü, sağ gözde kızarıklık ve göz kapağında düşmesinin olduğu öğrenildi. Bu şikayetlerle hastanemize sevk edilen olgunun nörolojik muayenesinde sağda parsiyel horner sendromu, disfoni-disfaji, solda duyu bozukluğu, sağ serebellar sendrom ve gövde ataksisi belirlenerek Wallenberg sendromu teşhisi konuldu. Göz konsultasyonunda konjuktiva hiperemik ve kornea üst kısmında epitel defekti belirlendi. Kardiyolojik değerlendirme normaldi. Ekokardiografisi normal ve EKG'de özellik yoktu. Hastanın tansiyonları (130/80, 140/80, 130/70 mmHg) normal olarak seyretti. Alt ekstremitelerde ödemi yoktu. Doppler B-mod USG'de sağ vertebral arterde renk dolumu izlenmemesi üzerine çekilen MR anjiografide (MRA) sağ vertebral arter intrakranial bölümünde disseksiyon belirlendi. Manyetik rezonans incelemede (MRİ) sağ bulbus ve serebellar hemisfer ile sağ fronto-parietal kontrast tutulumu olan subakut evre enfarkt ve kontrast tutulumu göstermeyen sol parieto-oksipital kronik evre enfarkt belirlendi (Şekil 1). Hemogram normaldi ve trombositleri yeterliydi. Sedimantasyon 13 mm/½ saat-28 mm/saat, ANA: (-), anti ds-DNA: 18 (0-20); PT, aPTT, INR normal ve troid fonksiyon testleri normaldi. BOS: hücre, protein, glukoz, albumin, IgG değerleri özellik arz etmiyordu. İdrar tetkikinde lokositüri mevcuttu. EEG incelemesi normaldi. Diğer rutin biyokimyasal kan tetkikleri normaldi. Plazma serbest protein S değeri (%32) belirgin (N:%65-140) düşüktü. Protein C (%77) normaldi (N:%70-130). Düşük molekül ağırlıklı heparin [Nadroparin kalsiyum= 10000 AXa ICU; Fraxiparine® 0.4 ml, sanofi] tedavisine alındı. 20 gün sonra kontrolde protein S değeri normalin (%63) alt sınırındaydı ve protein C (%115) normaldi. Yakınmalarının gerilemesiyle 22. günde taburcu edildi. Sonraki aylarda hastaya ulaşılamadığı için kontrol doppler USG ve MRA tekrarlanamadı.

Tartışma

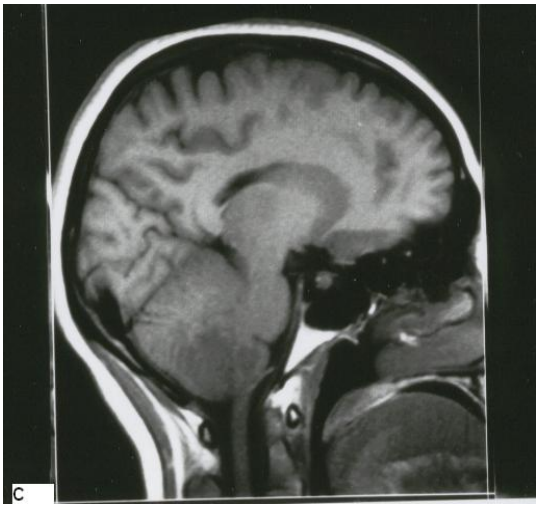
Gebelik ve puerperiyumda serebrovasküler hastalıkların arttığına ilişkin çok sayıda literatür bulunmaktadır. Gebelikte başlıca strok sebebleri eklampsi, kardiyoembolizm, postpartum anjiopati, kalıtsal protein S eksikliği, amniyon sıvısı embolisi, aterotromboz, vaskülit ve hematolojik hastalıklar olarak bildirilmektedir (1, 2). Gebelikte plazma fibrinojeni artar, pıhtılaşma faktörleri (potein C ve S) azalır. Bu değişiklikler hiperkoagülabiteye yol açar. VAD, gebelik ve puerperiyumla birlikteliği tanımlanmış ve gençlerde strokun sık bir nedeni olarak kabul edilmektedir (1, 2). Gerçi gebelik döneminde hemorajik ve iskemik strokların en sık görülen sebebi eklampsi olarak rapor edilmekle birlikte olgumuzun TA takipleri normal, alt ekstremitelerde ödemi ve proteinürisi yoktu. Kardiyolojik değerlendirmesi özellik arz etmiyordu. Bundan dolayı eklampsi tanısından uzaklaşıldı. Klinik değerlendirme ve yardımcı incelemeler eşliğinde kardiyo-embolizm, vaskülit ve aterotromboz dışlandı. Yine genç iskemik stroklarda koagülasyon anormallikleri önemli etyolojik faktörlerdir. Protein C ve kofaktörü olan protein S karaciğerde vitamin K'ya bağımlı olarak sentezlenen glikoproteinlerdir. Pıhtılaşmada rol alan pek çok maddenden birisi de protein-C'dir. Protein-C'nin görevi aktif durumdaki Faktör-V ve Faktör-VIII'i inaktive etmektir. Bu mekanizmada ilk önce trombin trombomodulini aktive eder. Daha sonra protein C trombomodulin ile birleşerek aktive protein C'yi oluşturur. Protein S, aktive protein C'nin negatif yüklü fosfolipidlere afinitesini arttırır. Bu şekilde aktive protein C trombositlerin yüzeyinde protein S ile birleşerek aktif haldeki faktör-V ve faktör-VIII'i yıkar. Böylece antikoagülan etki gelişir. Ayrıca plazminojen aktivatörü inhibitör-1 proteini antogonize ederek fibrinolitik etki gösterirler. Eksikliklerinde kişide pıhtılaşma eğilimi ortaya çıkar (4). Olgumuzda plazma serbest protein S değeri ilk bakıldığında belirgin (%32) şekilde, kontrolde de hafif (%63) düşük, protein C ise normal olarak bulundu.

Şekil 1a. *MR Anjiografide Sağ Vertebral Arter İntrakranial Bölümünde Disseksiyon (ok), MRI'da*

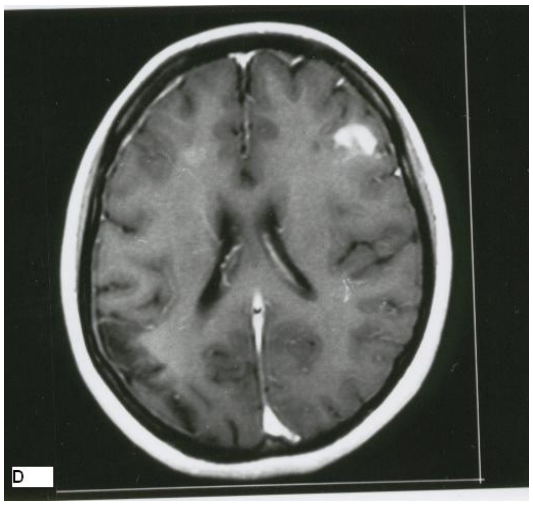


Şekil 1b. *Aksiyal T_2'de*

Şekil 1c. *Sagittal T_1'de Sağ Bulbus ve Serebellar Hemisferlerde Subakut Evre Enfarkt;*



Şekil 1d. *Aksiyal T_1'de Sol Frontal Kontrast Tutulumu Olan Subakut ve Kontrast Tutulumu Göstermeyen Sol Parieto-oksipital Kronik Evre Enfarkt*



VAD'ın klinik prezentasyonu biraz değişkendir. Unilateral oksipital başağrısı ve/veya posterior boyun ağrısı spontan VAD'nın son derece önemli klinik bulguları olarak kabul edilmektedir. Subaraknoid hemoraji görülebilir, olguların %50'den fazlası beyin sapı iskemisiyle ilişkili semptomlar gösterebilir. İntrakranial vertebrobaziller disseksiyona bağlı Wallenberg sendromu sık görülen klinik bir sendrom olup insidansı %26-43 arasında değişmektedir. VAD gelişiminde hipertansiyon, oral kontraseptif kullanımı, migren, fibromusküler displazi gibi pek çok predispozan faktörün olabileceği bildirilmektedir (5-8). Yine minör ve önemsiz travmalar ve boyun hareketlerinin muhtemel rolü olduğu; hareketin direkt olarak vertebral arteri hasarlayabileceği veya sıklıkla gererek disseksiyona sebep olabileceği de ileri sürülmektedir (9). Olgumuzda da oksipital ağrı ve boyun ağrısı yakınmaları vardı ve klinik olarak Wallenberg sendromu belirlendi. Travma öyküsü yoktu.

Disseksiyonu göstermede konvansiyonel anjiyografi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, MRA'nin akut ve subakut disseke vertebral arterde sinyal anormalliklerini %94 oranında belirlediği bildirilmiştir

(5,6,10). Olgumuzda MRA sağ vertebral arter intrakranial bölümünde disseksiyonu belirlendi. Kranial MRİ'de sağ bulbus ve serebellar hemisfer ile sol fronto-parietal kontrast tutulumu olan subakut evre enfarkt ve kontrast tutulumu göstermeyen sol parieto-oksipital kronik evre enfarkt belirlendi. MRİ'nin iskemik lezyonları %95 gösterdiği ileri sürülmektedir. Bu olguda olduğu gibi multipl infarktlarda pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği de hatırlanmalıdır.

VAD'da tedavi, hiç ilaç verilmemesinden antiplatelet ajanlar, antikoagülan kullanımı ve disseksiyon yerine arter proksimalinden girişimsel balon anjiyoplasti'ye kadar farklılık göstermektedir. (11). Heparinle tedavide iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir (12). Düşük molekül ağırlıklı heparin bazı avantajlarından dolayı sürekli heparin infüzyonuna veya oral antikoagülan kullanımına tercih edilebilir (13). Düşük molekül ağırlıklı heparinin subkutan uygulaması sürekli heparin infüzyonundan daha elverişli ve efektiftir. Heparinin bu formu yüksek biyoyararlanım, daha uzun etki süresi ve daha az yan etkiye sahiptir. Ayrıca olgumuzda protein S düşüklüğü nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almasının uygun olabileceği düşünüldü. Tedavi süresince ciddi bir yan etki gözlenmedi.

Genç-orta yaşlarda vertebrobaziller semptomlarla gelen olgularda VAD düşünülmelidir. Özellikle postpartum iskemik stroklarda etyolojik bir faktör olarak protein S eksikliği de hatırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Sharshar T, C. Lamy C, Mas JL. Incidence and Causes of Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium. Stroke 1995; 26: 930-936
2. Jean-Louis Mas JL, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. J Neurol 1998; 245: 305–313
3. Touzé E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: A multicenter study. Neurology 2003; 61: 1347-1351
4. Yücemen N. Hematolojik hastalıklar ve viskositenin SVO'daki önemi. Türk Beyin Damar hastalıkları dergisi 2001; 7: 135-141
5. Auer A, Felber S, Schmidauer C, Waldenberger P, Aichnera F. Magnetic resonance angiographic and clinical features of extracranial vertebral artery dissection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 474-481
6. Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. Stroke 1999; 30: 1083-1090
7. Hosoya T, Watanabe N, Yamaguchi K, Kubota H, Onodera Y. Intracranial vertebral artery dissection in Wallenberg syndrome. Am J Neuroradiol 1994; 15: 1161-1165
8. Garcia-Monco JC, Canton GF, Beldarrain MG. Bilateral Vertebral Artery Dissection in a Patient with Afibrinogenemia. Stroke. 1996; 27: 2325-2327
9. Michaud TC. Uneventful upper cervıcal manıpulatıon in the presence of a damaged vertebral artery. J Manipulative Physiol Ther 2002; 25: 472-483
10. Bloem BR, Lammers GJ, Van Buchem MA. Magnetic resonance imaging and vertebral artery dissection. Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 691-692
11. Khurana DS, Bonnemann CG, Dooling EC, Ouellette EM, Buonanno F. Vertebral artery dissection: Issues in diagnosis and management. Pediatr Neurol 1996; 14: 255-258
12. Iorowitz IN, Niparko NN. Vertebral artery dissection with bilateral hemiparesis. Pediatr Neurol 1994; 11: 252-254
13. Dündar SV. Postoperatif tromboz proflaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler. Hacettepe Tıp Dergisi 1996; 27: 23-27

Yazışma Adresi:
Yrd. Doç. Dr. Recep AYGÜL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum
Telefon: 0 442 2361212 / 1678
Belge geçer: 0 442 2361301
e-posta: raygul@atauni.edu.tr