

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE SEREBRAL VENÖZ TROMBOZ

Dr. Ali Bülbül,¹ Doç. Dr. Füsün Okan,¹ Doç. Dr. Yıldız Yıldırım,² Dr. İsmail Caymaz,³
Dr. İlknur Balcı,¹ Prof. Dr. Asiye Nuhoğlu¹

¹ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Şişli, İstanbul

² Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Çocuk Kliniği, Şişli, İstanbul

³ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Şişli, İstanbul

ÖZET

Serebral venöz tromboz çocukluk yaş grubu içerisinde nadiren görülmektedir. Serebral venöz tromboz sıklıkla yenidoğan dönemindeki bebekleri etkilerken, yıllık görülme sıklığı 100.000 çocukta 0,67 olarak tahmin edilmektedir. Serebral venöz trombozun en sık görüldüğü dönem yenidoğan dönemidir, sıklıkla lateral ve yüzeysel lateral sinüsleri tutan perinatal olguların sıklığı 1000 canlı doğumda 0,4 olarak bildirilmiştir. Hastanın şikayetleri ve bulguları özellikle yenidoğan döneminde hastalığa özgül değildir. Yenidoğan döneminde serebral sino-venöz tromboz gelişiminde perinatal sorunlar, dehidratasyon, enfeksiyon, kronik sistemik hastalıklar ve tromboza eğilim yapan hastalıklar risk faktörleridir. Bu çalışmada hastanemize huzursuzluk ve sürekli ağla-

ma şikayetleri ile getirilen ve serebral sino-venöz tromboz tanısı alan 21 günlük erkek bebek sunuldu. Onsekiz yaşındaki annenin ilk gebeliği ve ilk çocuğu idi. Normal vajinal yolla, zamanında, evde doğan bebek anne sütü ile beslenmiş ve doğum sonrası hiç muayene edilmemişti. Başvuru sırasındaki fizik muayenesinde letarji, ağır dehidratasyon ve konvülsiyon saptandı. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve MR anjiyografide serebral venöz tromboz ve intraventriküler kanama görülen bebeğin, serebral sinovenöz tromboz gelişiminde risk faktörleri olarak hipernatremik dehidratasyon ve antitrombin III aktivasyon düzeyinin düşüklüğü saptandı.

• **Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, serebral venöz tromboz, antitrombin III. *Nobel Med 2010; 6(3): 104-107*

NEONATAL CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis in children is rare, and the symptoms and signs are nonspecific especially in the neonatal period. The incidence of cerebral venous thrombosis is estimated to be 0.67 cases per 100,000 children per year. The neonates are the most commonly affected age group and perinatal cerebral sinovascular thrombosis, principally affecting the lateral and superficial lateral venous sinuses, has been reported at 0.4 cases per thousand live births. Risk factors for cerebral venous thrombosis are perinatal complications, dehydration, infection, chronic systemic

disease and prothrombotic disorders. We report a case of a 21 day old-male who was brought to our hospital because of severe crying and irritability. He was born at term to a 18-year-old gravida 1, para 1 mother by spontaneous vaginal delivery at home. In physical examination, lethargy, severe dehydration and seizures were found. Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Angiography revealed cerebral venous thrombosis with intraventricular hemorrhage, and a low level of antithrombin III and hypernatremic dehydration were found as underlying risk factors.

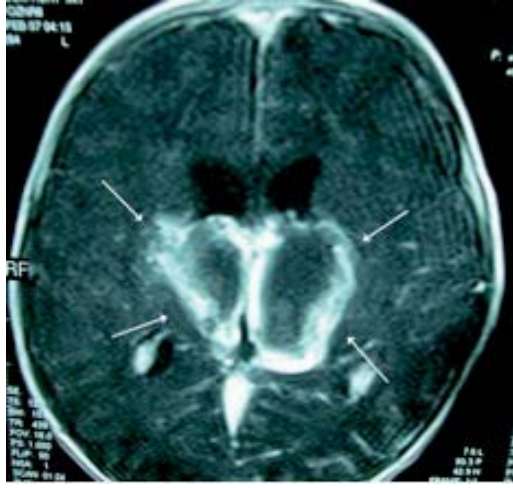
• **Key Words:** Newborn, cerebral venous thrombosis, antithrombin III. *Nobel Med 2010; 6(3): 104-107*

GİRİŞ

Serebral sinovenöz tromboza (SVT) çocukluk çağında nadir rastlanır, yıllık görülme sıklığı 100,000 çocukta 0,29-0,67 olarak bildirilmektedir.¹ SVT saptanan çocukların %43-61'inin yenidoğan döneminde olduğu ve ortalama görülme zamanının 14 gün olduğu bildirilmiştir.² Tromboz gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ve sinovenöz tromboz kliniği ve komplikasyonlarının belirlenmiş olması serebral trombozun ayırıcı tanıda düşünmesini, dolayısıyla hastalığın görülme sıklığını artırmıştır.³ İnvazif olmayan görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılması ve yoğun bakım tedavi olanaklarının genişlemesi ile daha önceleri kaybedilen hastaların yaşatılabilmesi de, hastalığın görülme sıklığının artmasında etkili olmuştur. Bu çalışmada yenidoğan döneminde ağır hipernatremik dehidratasyon ve kalıtsal trombofili risk faktörleri zemininde gelişen bir serebral sinovenöz tromboz olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi bir günlük erkek bebek, iki gün önce başlayan ağlama, ardından huzursuzluk ve emmeme şikayetleri ile acil polikliniğine getirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan 18 yaşında sağlıklı anne ile 24 yaşında sağlıklı babanın ilk çocuğu idi. Gebelik süresince annenin takipli olmadığı, doğumun beklenen zamanda olduğu, hızlı doğum eylemi nedeni ile doğumun evde gerçekleştiği, bebeğin doğumdan sonra hemen ağladığı, herhangi bir sağlık kurumuna götürülmediği, yaşamının ilk dört gününde inek sütü daha sonra anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 3070 g (<3 p), boy: 51 cm (50 p) ve baş çevresi: 35 cm (25 p) idi. Doğumsal anomalisi bulunmayan bebeğin genel durumu kötü, cilt ve mukozaları kuru ve soluk, turgoru azalmış, periferik nabızları zayıf, kapiller dolum zamanı uzun, ön fontaneli 3x3 cm açık ve bombe, her iki sklerada subkonjoktival kanaması vardı. Solunum ve dolaşım sistemleri ile batın muayenesi normaldi. Nörolojik değerlendirmede letarji, tüm ekstremitelerde tonus artışı ile sol kolda miyoklonik kasılmalar, her iki gözde sola deviasyon ve pupiller dilatasyon, sağda zayıf ışık refleksi saptandı. Ağır dehidratasyon ve intrakraniyal kanama ön tanıları ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeğin laboratuvar bulgularında lökosit 22.600/mm³ (polimorf %52, lenfosit %44 ve çomak %2, eritrosit morfolojisi patoloji saptanmadı), Hb 14,9 g/dl, Hct %45,5, trombosit 531.000/mm³, sodyum: 159 mmol/L, potasyum: 4,2 mEq/L, klorür: 108 mEq/L, üre: 53 mg/dl, kreatinin: 0,3 mg/dl saptandı. Diğer biyokimyasal incelemeler ve koagülasyon testleri normal sınırlarda bulundu. Kan ve beyin-omurilik sıvı kültürleri steril idi. Kraniyal tomografide her iki lateral ve dördüncü ventriküllerde yaygın hemoraji, süperior sagittal sinus



Resim 1. T1 Ağırlıklı kontrastlı MR görüntüleme; her iki talamus periferinde kontrast tutulumu olan ring tarzında hemorajik enfarkt alanları.



Resim 2. MR venografi anterior projeksiyonda; süperior sagittal sinüs, straight sinüs, sol transvers, sol sigmoid ve konflüens sinüs venlerinde trombozla uyumlu dolum defektleri.

trasesi boyunca lineer hemoraji bulguları vardı. Serebral Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme her iki talamusta çevresel halka tarzında hemorajik enfarkt, sagittal sinüs, straight sinüs ve galen ven trasesi boyunca hemoraji/tromboz bulgusu veren sinyal değişiklikleri ve kalibrasyon artışı, her iki lateral ventrikül, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde hemoraji saptandı (Resim 1). MR anjiyografide süperior sagittal sinüs, straight sinüs, sol transvers, sol sigmoid ve konflüens sinüsün tromboze olduğu görüldü (Resim 2). Serebral sinovenöz tromboz risk faktörlerini araştırıldı; DNA analizinde faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu saptanmadı. Antitrombin III aktivitesi %21 düşük (yenidoğan için normal, %48-108), protein C aktivitesi %32 (yenidoğan için normal, %21-65) ve protein S aktivitesi %46 (yenidoğan için normal, %33-93) ise →

normal bulundu. Bu testlerin yapıldığı sırada bebekte tromboz bulunması nedeniyle, antitrombin III aktivitesinin tüketime bağlı düşük bulunma ihtimali bulunduğundan, 2 hafta sonra antitrombin III aktivitesi tekrar ölçüldü ve %30 olarak yine düşük bulundu. Aile taramasında, annenin antifosfolipid antikorları negatif, protein S aktivitesi %63 (normal erişkin, %60-124), protein C aktivitesi %61 (normal erişkin, 64-128) ile erişkin için tanımlanmış normal değerlerin alt sınırında, antitrombin III aktivitesi ise %26 (normal erişkin, 79-131) olarak normalden düşük bulundu. İntravenöz sıvı ve elektrolit tedavisi ile hipernatremik dehidratasyonu düzeltilen hastanın miyoklonik nöbetleri fenobarbital ile kontrol altına alındı. Bebeğe düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoxoparin) ile antikoagülan tedavi başlandı. Antikoagülan tedavinin 2 ve 4. haftasında yapılan serebral MR görüntüleme superior sagittal sinüsün kısmen açıldığı, diğer alanlarda trombozun devam ettiği belirlendi. Antikoagülan tedavinin 3 aya tamamlanmasına karar verildi. Klinik takipte tromboz gelişmesinde tekrarlamama olmadı. Bir yaşında antitrombin III aktivitesi %25 (normal aralık 84-124) ve Protein C aktivitesi %44 (normal aralık 37-81) saptanınca kalıtsal trombofilisi tanısı konuldu. On sekiz aylık iken yapılan nöromotor değerlendirmede motor ve dil gelişim fonksiyonları 9 ay ile uyumlu bulundu.

TARTIŞMA

Perinatal serebral SVT'nin primer olarak yüzeysel sinüslerde (sagittal ve lateral) geliştiği, erkek bebeklerde daha sık görüldüğü ve 1.000 canlı doğumda 0,4 bebekte rastlandığı bildirilmektedir.^{1,4} Hastalığın mortalite oranı %10'dan az, tekrarlamama oranı ise %13 olarak bildirilmiştir.¹ Tromboz gelişiminde rol oynayan risk faktörleri yaşa göre değişmektedir. Serebral SVT küçük çocuklarda genellikle baş ve boyun bölgesindeki enfeksiyonlar, büyük çocuklarda bağ dokusunun kronik hastalıklarına ikincil olarak ortaya çıkmakta; yenidoğan döneminde ise erken membran rüptürü, koriyoamnionit, ablasyo plasenta, gestasyonel diyabet gibi anneye ait komplikasyonlar, hipoksik/iskemik beyin hasarı, dehidratasyon, neonatal enfeksiyonlar ve dissemine intravasküler koagülopati başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır.^{1-3,5} Pıhtılaşma eğilimini artıran kalıtsal trombofilik hastalıklar çocukluk ve erişkin çağlarında olduğu gibi yenidoğanlar için de tromboz gelişiminde risk faktörü olmaktadır.^{1,3} SVT saptanan çocukların %30'unda pıhtılaşma sistemi ile ilgili çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır. En sık tanımlanan protrombotik bozukluklar protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, faktör V G1691A (Leiden) ve protrombin G20210A mutasyonlarıdır.³ Annede antifosfolipid antikorlarının (antikardiolipin antikor, lupus antikoagülanı ve anti- β 2-glikoprotein-1 antikor) bulunması sık rastlanan bir edinsel trombofilisi nedenidir. Annede ve plasentada trombozlara, fetal ölüme ve

antikorların plasentadan geçmesiyle neonatal tromboza neden olabilmektedir.³ Ülkemizde yapılan bir çalışmada semptomatik neonatal trombozu olan 24 yenidoğanın risk faktörleri incelendiğinde, bebeklerin %46'sında protrombotik bir risk faktörü (faktör V G1691A ve protrombin G20210A mutasyonları) tanımlanmış, %69'unda ise tromboz gelişmesinde altta yatan bir hastalık bulunmuştur. Başka bir çalışmada da neonatal trombozu olan yenidoğanların %70'inde risk faktörü bulunmuş, kalıtsal risk faktörü olarak en sık faktör V G1691A mutasyonuna rastlanmıştır.^{6,7} Olgumuzda tanımlanan protrombotik risk faktörü antitrombin III düzeyi düşüklüğü iken, eşlik eden diğer risk faktörü ise hipernatremik dehidratasyon idi. Bebeğin zamanında doğmuş olması intraventriküler kanama olasılığını azaltırken, doğum sonrası K vitamini uygulanmaması olması yenidoğanın hemorajik hastalığı riskini artırıyordu. Ancak koagülasyon testlerinin normal bulunması, serebral enfarkt ve ventrikül içi kanamanın K vitamini eksikliğine ikincil olarak gelişmediğini, serebral SVT zemininde geliştiğini düşündürmekteydi. Bir yıl sonraki kontrolde anne ve bebekte antitrombin III düzeyinin düşük olarak sebat etmesi, hastada heterozigot antitrombin III eksikliğini tanısını kesinleştirdi. Yenidoğan dönemi dışındaki çocukluk çağlarında serebral SVT'nin klinik bulguları erişkinlerde tanımlanan bulgulara benzemektedir. Şuur bulanıklığı ile birlikte genellikle baş ağrısı, hemiparezi veya kafa sinirlerinin paralizisi gibi lokal nörolojik bulgular vardır.^{3,5} Yenidoğanlarda ise sıklıkla letarji ve konvülsiyon gibi yaygın nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır.^{3,5,8} Hastamızda ilk muayene bulgularında saptanan konvülsif nöbetler serebral SVT bulunan yenidoğanların 2/3'ünde, letarji ise yarısından biraz fazlasında bulunmaktadır.^{5,8} Bu nörolojik bulguları olan yenidoğanların ayırıcı tanısında serebral SVT'nin düşünülmesi, hastalığın erken tanısı için gereklidir. Hastalığın tanısının konulmasında doppler ultrasonografi, kontrastlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi invazif olmayan yöntemlerin yaygın olarak kullanılması önemli ilerlemeler sağlamıştır. Serebral SVT tanısında MR görüntüleme en güvenilir yöntemdir.^{1,9} İnvazif olarak uygulanan serebral anjiyografi ise kesin tanı konulması, yüzeysel ve derin kollateral venlerin tutulumunun belirlenmesinde uygulanmaktadır.³ Günümüzde MR anjiyografi serebral SVT tanısının doğrulanması, girişim uygulama kararı verilmesi ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılan en etkili invazif olmayan metod olarak kabul görmektedir.^{3,9}

Radyolojik olarak serebral SVT'de en sık sagittal ve transvers (lateral) sinüsler, daha az sıklıkta straight sinüs tutulur ve hastaların %50'sinde birden fazla sinüs tutulumu bulunmaktadır.^{1,2,5} Yenidoğan döneminde %40-60 oranında hemorajik enfarkt görüldüğü, sıklıkla santral ven ve straight sinüs trombozuna bağlı olarak talamusun etkilendiği ve beraberinde intraventriküler →

kanama geliştiği bildirilmiştir.^{2,5,8} Olgumuzda her iki talamusta hemorajik enfarkt ile birlikte sol transvers, straight sinüs ve sol sigmoid venlerinde tromboz bulunması özellikleriyle bildirilen çalışmalarla uyumlu idi.

Antikoagülan tedavinin çocukluk çağında serebral SVT kliniğinde ve sonuçlarında önemli bir değişiklik yarattığı gösterilmemiştir.^{1,3} Kanama riski ile trombozun büyüme ve tekrarlamaya riski tartılarak antikoagülan tedaviye başlama kararı alınır. Yenidoğan dönemi içinde tromboz tedavisinde heparin sodyum veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulaması kesin olarak kabul edilmemiştir ve etkinlikleri konusunda tartışmalar devam etmektedir.^{1,2,8} Antikoagülan tedavinin güvenli olarak verilebileceği, tedavinin kanama alanlarını artırmadığı ve nörolojik bulgular üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Uzun süreli kullanımı gösteren kontrollü çalışma sayısı ise azdır.^{1,8} Günümüzde erişkin ve adolesanlarda serebral SVT tedavisinde oral antikoagülan ve fibrinolitik tedavi

kullanılmakta ancak yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde güvenli kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.³ Hastalığın uzun dönem sonuçlarında çocuklarda %38-67'sinde serebral paralizi, motor gerilik, kognitif fonksiyon geriliği, konuşma ve görme bozuklukları gibi nörolojik bozuklukların saptandığı, %13'ünde trombozun tekrarladığı bildirilmiştir.^{2,3,8} Yenidoğan çağında serebral SVT tanısı olanların 2 yıllık izleminde, bebeklerin %75'inin nörolojik olarak normal olduğu bildirilmiştir.¹

SONUÇ

Sonuç olarak SVT yenidoğan döneminde nadir rastlanan bir hastalık olup, görüntüleme yöntemlerini yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile görülme sıklığı artmıştır. Yenidoğan döneminde dehidratasyon, hipoksik doğum, perinatal sorunların ve pıhtılaşmaya eğilim yaratan koagülasyon sistemi bozukluklarının SVT gelişiminde risk faktörleri oldukları bilinmelidir.



i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Ali Bülbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, Şişli, İstanbul drbulbul@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 19 / 12 / 2008 • KABUL TARİHİ: 19 / 03 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423.
- 2 Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405-409.
- 3 Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A. Cerebral Venous Thrombosis. In: Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A, eds. *Surgical Neuroangiography*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2006, 537-557.
- 4 Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, et al. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol* 2004; 19: 493-497.
- 5 Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol* 2008; 23: 26-31.
- 6 Atasay B, Arsan S, Günlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-634.
- 7 Gurgey A, Tekinalp G, Cinar A, Cakmak F. Symptomatic thrombosis in Turkish neonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 417-420.
- 8 Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-489.
- 9 Medlock MD, Olivero WC, Hanigan WC, Wright RM, Winek SJ. Children with cerebral venous thrombosis diagnosed with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 1992; 31: 870-876.