



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

20 Nisan 2017 Perşembe
Arş. Gör. Dr. Ayşenur BOSTAN





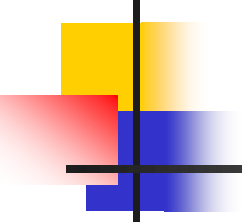
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

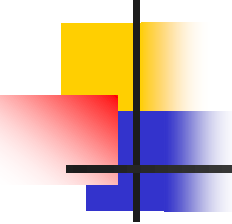
20 Nisan 2017

Arş. Gör. Dr. Ayşenur BOSTAN



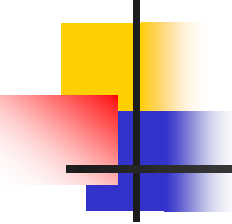
17 Yaşında kız hasta

- Şikayeti: Karın sol alt kadranda kızarıklık, şişlik, ağrı



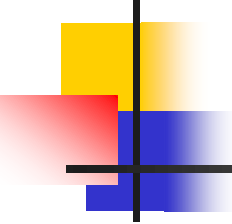
Hikayesi-1

- 05/03/2017 tarihinde bir haftadır devam eden sağ bacak ve ayakta kızarıklık, şişlik, ağrı yakınmasıyla başvurdu.
- Muayenesinde;
 - Yatağa bağımlı, motor ve mental retarde ve görme engelli hasta
 - Her iki bacak ve karında kollateral damarları belirgin
 - Sol kuriris ortası 7 cm sağ kuriris ortası 8,5 cm
Sol femur ortası 13 cm sağ femur ortası 14 cm
- Sol bacakta akut derin ven trombozu, sağ bacakta subakut-kronik derin ven trombozu tanısıyla servisimize yatırıldı.



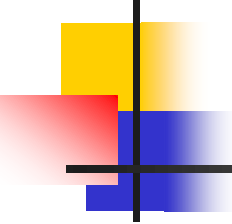
Hikayesi-2

- Heparin infüzyonu başlandı.
- Sol bacak kızarıklığı nedeniyle selülit dışlanamadığı için ampisilin-sulbaktam tedavisi başlandı.
- Tedaviye 2 gün sonra (07/03/2017) coumadin eklendi.
- aPTT ve INR kontrollerine göre ilaç dozları ayarlandı.
- Tedavinin 10. gününde (14/03/2017' de) heparin kesilip coumadin reçete edilerek taburcu edildi.



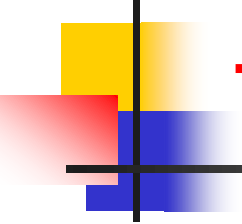
Trombofili

- **Trombofili:** Trombozu sevme ve tromboza eğilim yaratan durumları tanımlamaktadır.
- Edinsel ve kalıtsal çok sayıda faktör tromboz eğilimine neden olur.



Tromboz sıklığı

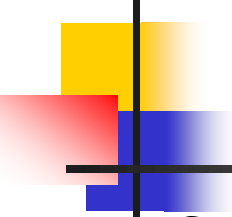
- Hem venöz hem de arteriyel tromboz çocukluk yaş grubunda erişkine göre oldukça nadirdir.
- Çocuklarda en sık tromboz yenidoğan döneminde görülür.
- Derin ven trombozu ve pulmoner emboli sıklığı hastanede yatan çocuklarda 5,3/10.000, toplumda 0,07/10.000' dir.
- Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı 24/10.000 iken toplumda yenidoğanda görülme sıklığı 0,51/10.000'dir.



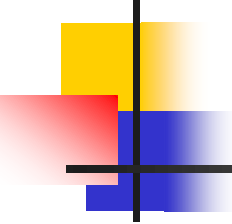
Konjenital protrombotik risk faktörleri:

- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Antitrombin eksikliği
- FV Leiden mutasyonu
- Protrombin 20210 mutasyonu
- Hiperhomosisteinemi
- Lipoprotein a artışı
- Plazminojen eksikliği
- Orak hücre hastalığı, talasemiler

Akkiz trombotik risk faktörleri:



- Santral venöz kateter
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Konjenital kalp hastalıkları ve düzeltilmesi
- Aktive protein C rezistansı
- Travma/cerrahi/immobilizasyon
- Oral kontraseptif kullanımı, hamilelik
- Malign hastalıklar
- İlaçlar (L-asparaginaz, steroid)
- Enfeksiyonlar (Varisella)
- Nefrotik sendrom
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Transplantasyon
- Damar anomalileri
- Obesite



Tromboz tedavisi

- Antikoagulan tedavi

- Heparin:
- LMWH (enoxaparin)
- Warfarin

- Antitrombosit tedavi

- Aspirin, Dipiridamol
(Kalp hastalığı, Kawasaki,
Arteryel tromboz
profilaksisi)

- Trombolitik tedavi

- TPA, Ürokinaz, streptokinaz

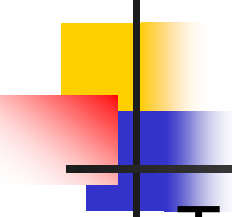
Hangi hastaya:

- Hemodinamik bozukluğa
neden olan pulmoner
emboli
- Organ kaybına neden olan
derin ven trombozları.

Hikayesi-3

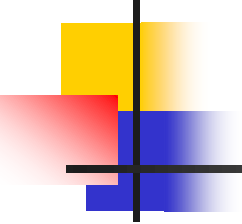
- Trombofili taraması planlanan hasta 1 haftadır evde coumadin 5 mg/gün kullanırken karın sol tarafında kızarıklık ve ağrı ile acil servise geldi.
- Ateş yok, hasta huzursuz.





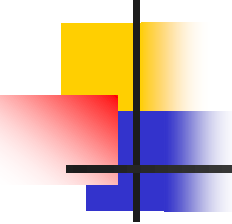
Özgeçmiş

- Term evde doğum, doğumdan sonra ağlamış, anne kanama nedeni hastaneye götürülmüş fakat bebek götürülmemiş. Asfiksi tariflenmiyor. Hikaye net değil.
- Üç aylıkken başını tutmuş, 7 yaşında oturabilmiş, yürüme hiç olmamış.
- Görmediği ve duymadığı düşünülerek çeşitli merkezlere başvurularında bir tanı alamamış.
- Serebral palsili ?, nöbet geçiren yatağa bağımlı olan hasta uzun süredir herhangi bir merkez tarafından takip edilmiyor.
- Ayda 1-2 kere jeneralize tonik nöbeti oluyor, ancak antikonvulzan ilaç kullanmıyor.



Soygeçmiş

- Anne: 40 yaşında sağ sağlıklı
 - Baba: 40 yaşında iş kazasında ölmüş.
- Anne baba arasında akrabalık yok.
1. Çocuk:23 yaşında K sağ sağlıklı
 2. Çocuk:20 yaşında K sağ sağlıklı
 3. Çocuk:Hastamız
 4. Çocuk:11 yaşında K sağ sağlıklı
 5. Çocuk:7 yaşında E sağ sağlıklı

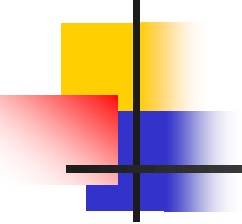


Fizik muayenede patolojik bulgular

- Genel durum: Kötü, huzursuz
- Deri: Tüm vücutta venöz damarlar belirgin
- Gözler: Küçük, derin yerleşimli, göz teması yok, IR+/-+ zayıf, (göz muayenesi:retina normal, katarakt yok, retinitis pigmentosa bulgusu yok).
- Kulak-burun-boğaz: Kulaklar posterior yerleşimli, antevort, orofarinks hafif hiperemik, dişlerde multiple çürükler
- Karın: **Sol alt kadranda zemini eritemli ortası nekrotik lezyon 10x10 cm. Lezyon altında şişlik ele geliyor. Batın hassas.**
- Sinir sistemi: Bilinç açık. İletişim ve çevreye ilgi yok
- İskelet sistemi: Sağ alt ekstremité çapı sola göre 1 cm fazla. Alt ekstremité distal kas kitlesi belirgin az. Pes kavus+

Öntanılar





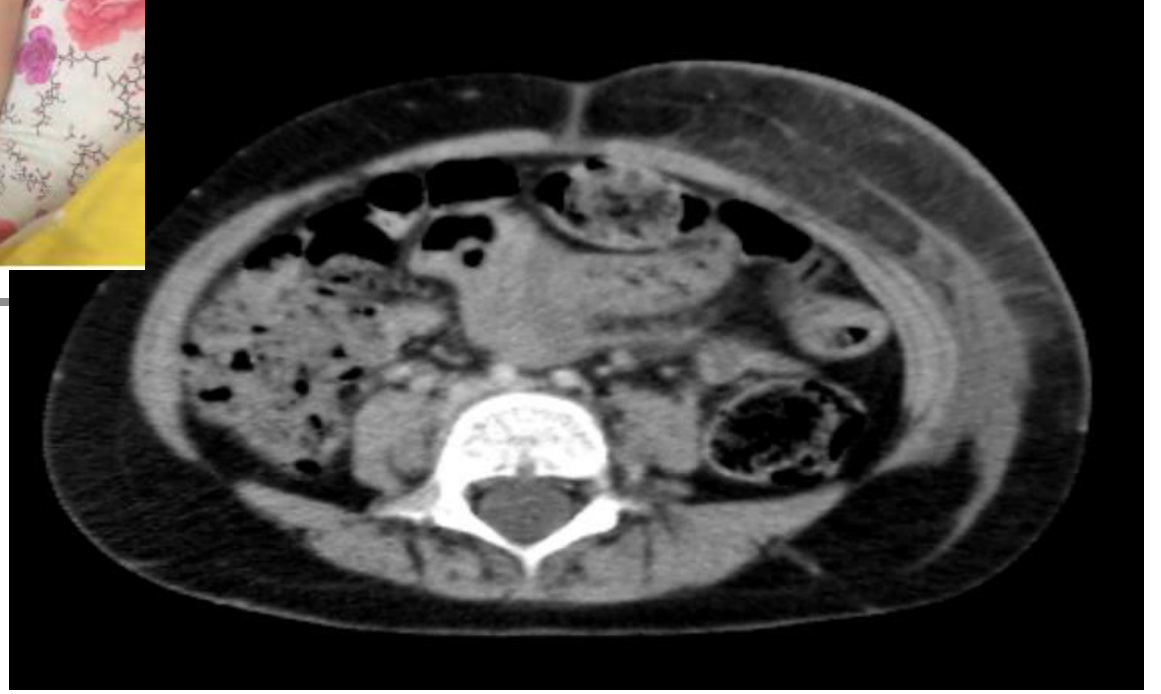
Öntanılar

- Ectima gangrenozum
- Purpura Fulminans
- Coumadin nekrozu

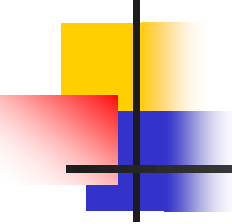
Laboratuvar

Hematolojik Tetkikler		
SEDİMENTASYON	-4	(mm/h)
WBC	5.477	3.6 - 10.2 ($10^3/uL$)
NEU	3.810	1.7 - 7.6 ($10^3/uL$)
NEU%	69.58	43.5 - 73.5 (%)
LYM	1.210	1.0 - 3.2 ($10^3/uL$)
LYM%	22.08	15.2 - 43.3 (%)
MONO	0.337	0.3 - 1.1 ($10^3/uL$)
MONO%	6.16	5.5 - 13.7 (%)
EOS	0.084	0.0 - 0.5 ($10^3/uL$)
EOS%	1.54	0.8 - 8.1 (%)
BASO	0.035	0.0 - 0.1 ($10^3/uL$)
BASO%	0.64	0.2 - 1.5 (%)
NRBC	0.004	0.00 - 0.03 ($\times 10^3/uL$)
NR/W	0.07	0.0 - 0.6 (/100WBC)
RBC	3.688	▼ 4.06 - 5.63 ($10^6/$
HGB	11.61	▼ 12.5 - 16.3 (g/dL)
HCT	35.18	▼ 36.7 - 47.1 (%)
MCV	95.39	73.0 - 96.2 (fL)
MCH	31.47	23.8 - 33.4 (pg)
MCHC	32.99	32.5 - 36.3 (g/dL)
PLT	292.3	152 - 348 ($10^3/uL$)
MPV	8.31	7.4 - 11.4 (fL)
RDW	14.19	12.1 - 16.2 (%)
RDW_SD	49.44	▲ 36.5 - 45.9 (fL)
Türbidometrik Tetkikler		
CRP	1.25	< 0.5 (mg/dl)
Koagulometrik Tetkikler		
PROTROMBİN ZAMANI	28.5	▲ 11.5 - 15.5 (sec)
AKTİVASYON	28	▼ 70 - 100 (%)
INR	2.68	()
APTT	36.0	26.5 - 40.0 (sec)

Rutin Biyokimya		
GLUKOZ(AKS)	100	74 - 106 (mg/dL)
ÜREA	9	▼ 16.6 - 48.5 (mg/dL)
BUN	4.0	▼ 6 - 20 (mg/dL)
KREATİNİN	0.16	(mg/dL)
CKD-EPI (GFR)	207.0	(mL/dk/1.73m ²)
MDRD	605.5	(mL/dk/1.73m ²)
BUN / KREATİNİN ORANI	25.00	▲ 12 - 20 ()
AST (SGOT)	18	(U/L)
ALT (SGPT)	18	(U/L)
LDH	274	(U/L)
DÜZELTİLMİŞ SODYUM	137.8	()
SODYUM	137.8	136 - 145 (mEq/L)
POTASYUM	4.08	3.5 - 5.1 (mEq/L)
KLOR	106	98 - 107 (mEq/L)
KALSIYUM	7.3	▼ 8.6 - 10.2 (mg/dL)
MAGNEZYUM	1.79	1.6 - 2.6 (mg/dL)
İNORGANİK FOSFOR	1.7	▼ 2.5 - 4.5 (mg/dL)
OZMOLARİTE(SERUMDA)	283	275 - 300 (mOsm/L)



- **Yüzeyel doku USG:** Sol alt kadranda cilt altında 7x7x4 cm boyutlarında çevre dokulara uzanım gösteren kas planları seçilemeyen ekojen görünüm izlendi. Nekros-hematoma olabilir.
- **Batın BT:** Ön duvar solunda cilt ciltaltı doku kalınlığı artmış olup heterojen görünümündedir. Ciltaltı hemoraji veya selülit ile uyumlu olabilir. Apse yada kitle formasyonu oluşturan hematoma saptanmadı. Batın içi kanama saptanmadı.



Tedavi

- Coumadin nekrozu ön tanısıyla coumadin kesildi, heparin infüzyonu başlandı. K vitamini uygulandı. Günde 2 kez TDP alması planlandı.
- Ektima gangrenosum ön tanısıyla Pseudomonas aeruginosa' ya yönelik meropenem tedavisi başlandı.
- Yara yeri SF ile temizlendi, mupirosin pomad 3x1 lokal uygulama yapıldı.

Tedavi

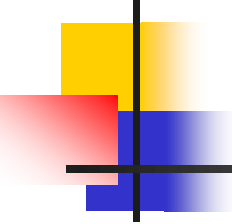
- Hastanın takibinde lezyonda küçülme, lezyon etrafındaki eritemli alanda azalma, lezyonun renginde koyulaşma ve nekrotik alanda bül oluştu. Bül içeriği aspire edildi. Gram boyama ve kültüre gönderildi. Gram boyamada bakteri ve lökosit görülmedi. Kan ve yara kültüründe üreme olmadı.



Tedavi

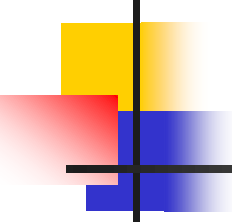
- Nekrotik doku 31/03/2017' de debride edildi.
- Operasyon ile lezyonun nekrotik kısmı çıkarıldı ve postop 3. günde VAC takıldı.
- Hasta enoxaparin ile taburcu edildi.





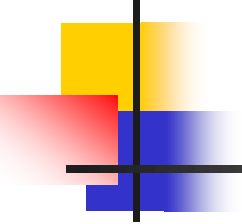
Hastanın tromboz tarama sonuçları

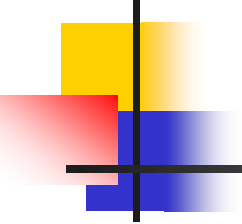
- Faktör V leiden mutasyonu saptanmadı
- Protrombin 20210A mutasyonu saptanmadı
- Protein C:%6 (N:70-140)
- Protein S eksikliği saptanmadı.(%49)
- Antitrombin III (%108)
- Hiperhomosisteinemi yok
- MTFHR mutasyonu: HETEROZİGOT
- Disfibrinojenemi yok
- Antifosfolipid Ab negatif
- Antikardiyolipin Ab negatif
- Lipoprotein a yüksekliği saptanmadı

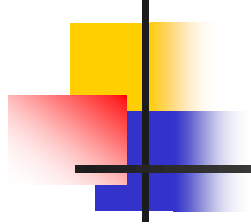


Coumadin nekrozu

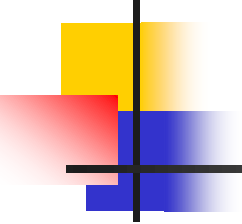
- Coumadin nekrozu, vasküler tıkanmaya bağlı olarak purpura ve nekroz alanlarının geliştirdiği coumadin tedavisinin bir komplikasyonudur.
- Ekstremiteler, göğüsler, gövde veya penis gibi bir veya daha fazla cilt bölgesini etkileyebilir.

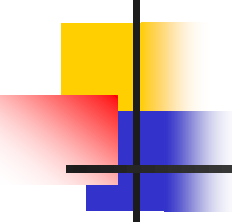
- 
-
- Coumadin kaynaklı cilt nekrozu mekanizması, başlangıçtaki coumadin uygulaması sırasında geçici bir hiperkoagülabilite durumunu içerir ve bu da vasküler oklüzyona ve doku enfarktüsüne ve ardından kanın ekstravazasyonuna yol açar.

- 
-
- Coumadin nekrozundaki cilt lezyonları tipik olarak, coumadin tedavisinin ilk birkaç gününde, genellikle günde 10 mg veya daha fazla coumadin içeren büyük yükleme dozlarında gelişir. Hasta heparin ve coumadin tedavisi alıyorsa lezyonlar heparinin kesilmesi üzerine ortaya çıkabilir.



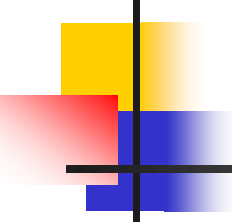
- Protein C içeren bir ürün hızla uygulanmazsa, etkilenen kutanöz bölgeler ödemli hale gelir, merkezi purpurik bölgeler geliştirir ve nihayetinde nekrotik olur.

- 
-
- Coumadin kaynaklı cilt nekrozu protein C eksikliği için patognomonik değildir; Diğer kalıtsal trombofili olan kişilerde (faktör V Leiden mutasyonu, protein S eksikliği) ve protein C seviyelerinin geçici düşüşleri (örn., Kansere ortamında) olan bireylerde tanımlanmıştır.



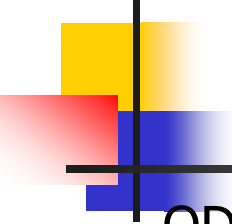
Tedavi

- Coumadin kesilir.
- K vitamini (iv)
- Fraksiyonsuz heparin (terapötik doz)
- Protein C konsantresi veya Taze Donmuş Plazma gibi bir protein C kaynağı



Tedavi

- Bazı vakalarda, cilt lezyonları doku enfarktüsü nedeniyle bu müdahalelere rağmen ilerlemeye devam edebilir. Terapiler sürdürülmelidir; Bir dermatolog ve/veya cerrahın dahil olması da gerekebilir.



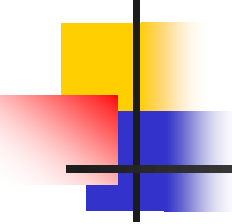
Protein C eksikliği

- OD geçişlidir.
- Sağlam popülasyonda sıklığı %0,2-0,5
- 2 tip eksiliği vardır. Tip I (homozigot) de PC azalmış, Tip II (Compound heterozigot) de PC miktarı normal ama fonksiyonu bozuk.
- PC aktivitesi normalde %70-140 dır.
- Heterozigot PC eks %50nin altında, homozigotta %5'in (bazı kaynaklar %20) altındadır.
- Ayrıca; tromboz sonrası akut dönemde, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, DIC de, oral antikoagulan kullananlarda, antifosfolipid antikor sendromunda düzeyleri düşüktür.

Homozigot protein C eksikliği

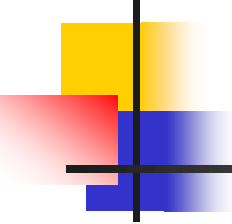
- Doğumdan birkaç saat-gün sonra purpura fulminans görülür.
- Özellikle subkutan yağ dokusu olmak üzere kapiller ve post kapiller venoz tromboz gelişir.
- Eritrositlerin cilde ekstravaze olması ile ağrılı kırmızı tipik görünüm ortaya çıkar.
- Sonra ciltte endurasyon gelişir ve nekrozla sonuçlanır.





Purpura fulminans

- Yaygın cilt lezyonları DIC ile birlikte.
- Trombosit düşer, PT/INR uzar, D-dimer artar, hipofibrinojenemi olur.
- Tedavide DIC varsa antikoagulan ve protein C birlikte kullanılır (Türkiye için TDP)
- Protein C çok düşük olgularda arteriyel (iskemik infarkt), venöz tromboz (renal ven trombozu, pulmoner emboli) olabilir.



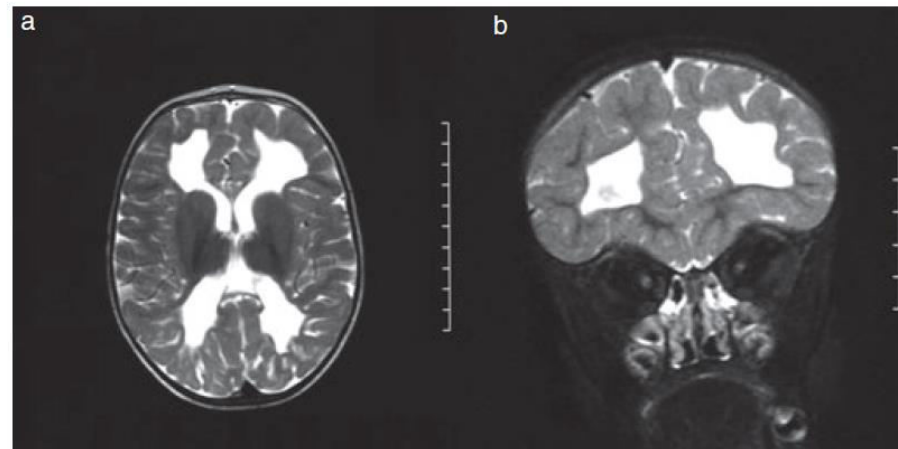
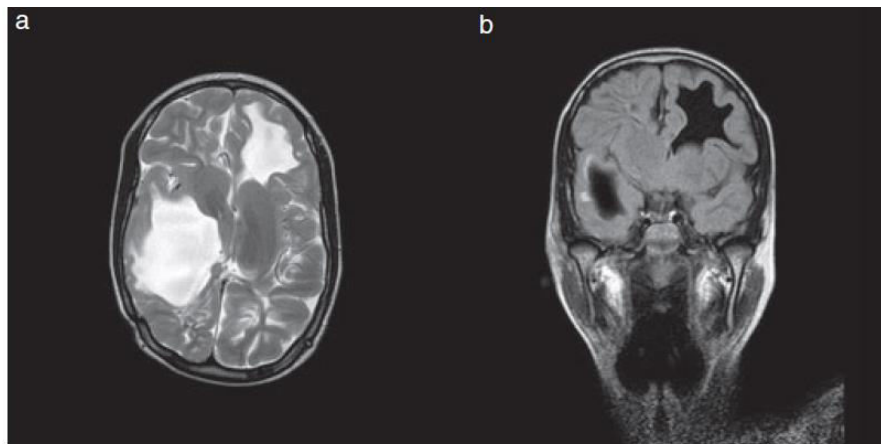
Prenatal tromboz

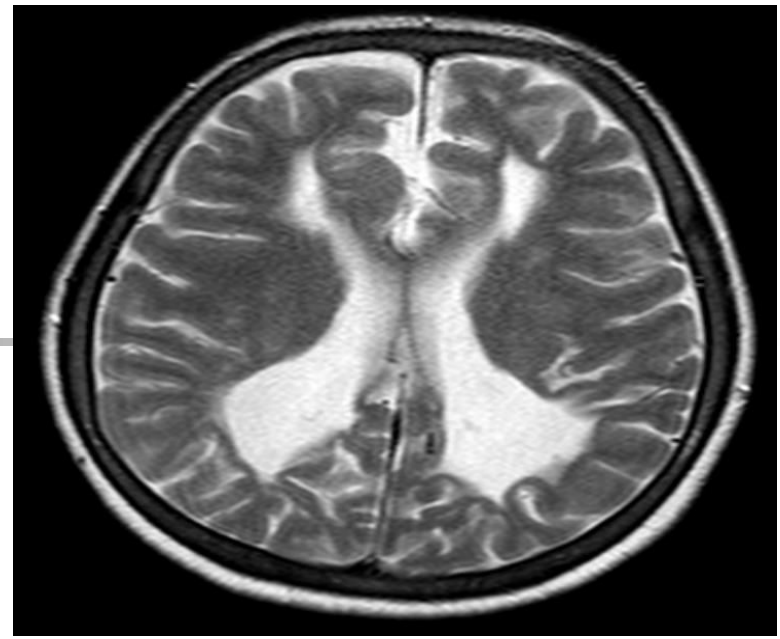
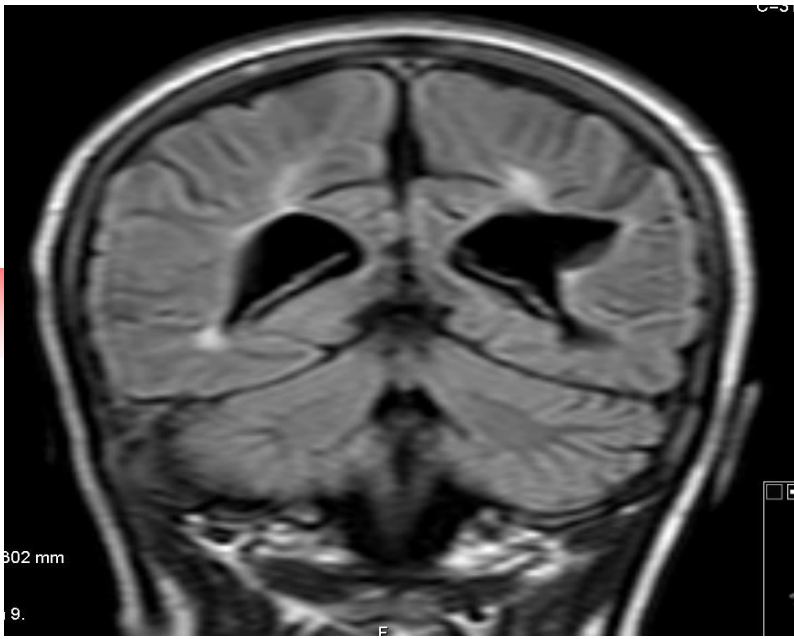
- Homozigot protein C eksikliğinde intrauterin tromboza bağlı beyin, gözler ve renal venler etkilenebilir.
- İntrauterin tromboz geliştiğinin en önemli belirtisi retinal damarların trombozuna bağlı körlüktür.
- Hatta SSS etkilenmesi hipoksik iskemik ensefalopati sekeline benzer beyinde atrofiye neden olur.

Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C

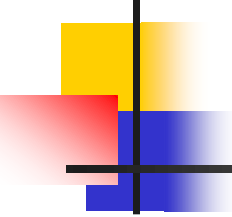
CHOONG YI FONG¹ | ANDREW D MUMFORD² | MARCUS J LIKEMAN³ | PHILIP E JARDINE¹

We report two sisters with extensive bilateral periventricular haemorrhagic infarction (PVHI) causing cerebral palsy (CP). The older sister presented at 20 months with cortical visual blindness, spastic diplegia, and purpura fulminans. The younger sister presented aged 3 days old with apnoeas and multifocal seizures. She subsequently had global developmental delay, cortical visual blindness, spastic quadriplegia, epilepsy, and purpura fulminans at age 2 years. Neuroimaging of both siblings showed bilateral PVHI consistent with bilateral cerebral intramedullary venous thrombosis occurring at under 28 weeks' gestation for the older sister and around time of birth for the younger sister. At latest follow-up, the older sister (13y) has spastic diplegia at Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level II, and the younger sister (10y) has spastic quadriplegia at GMFCS level IV. Both sisters showed partial quantitative reduction in plasma protein C antigen and severe qualitative reduction in plasma protein C anticoagulant activity. They were heterozygous for two independent mutations in the protein C gene (*PROC*). There was no other risk factor for CP. To our knowledge, this is the first family reported with compound heterozygous *PROC* mutations as the likely genetic cause of familial CP. This report adds to the list of known monogenic causes of CP.





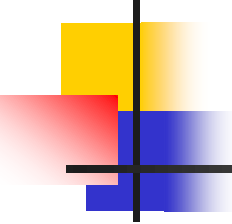
- 11.03.2017 Kranial MRI: bilateral lateral ventriküllerde oksipital hornlarda daha belirgin olmak üzere dilatasyon, ventriküllerin konturlarında trabekülasyon . Periventriküler gliosis. Bulgular perinatal dönemdeki şiddetli hipoksiye bağlıdır. Arteriyel sistem doğaldır.



Aile taraması

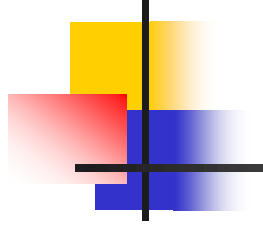
Olgu/yaş	Protein C (%)	klirik
Hasta /17 y	6	CP, epilepsi, körlük, DVT
Anne/40 y	66	1 adet 4-4,5 aylık düşük
1 çocuk kız/23 y	11	Asemptomatik
2 çocuk kız/20 y	78	Normal
4 çocuk kız/11 y	91	Normal
5 çocuk erkek/7 y	51	Asemptomatik

Protein C: Normal=> %70-140



Protein C eksikliğinde antikoagulan tedavi

- Coumadin antikoagulan olarak kullanılabilir.
- Ancak hasta heparinize edildiğinde eş zamanlı coumadin verilmemeli, coumadin kesildikten sonra yükleme yapmadan coumadin başlanmalı.
- Protein C ile etkileşmeyen fondaparinux bu hastalarda öneriliyor.



Teşekkürler...