Factor V Leiden Mutation Associated with Sneddon Syndrome

Faktör V Leiden Mutasyonu İle İlişkili Sneddon Sendromu

Sneddon Sendromu / Sneddon Syndrome

Hande Sancıoğlu, Eda Gürçay, Özgür Zeliha Karaahmet, Aytül Çakcı
Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Sneddon sendromu (SS); tekrarlayan serebrovasküler ataklar ve livedo retikularis ile karakterize, genellikle genç kadınlarda olan ancak nadir görülen nörodermatolojik bir hastalıktır. Burada tekrarlayan serebrovasküler atakları ve livedo retikülarisi olan, FV Leiden mutasyonu homozigot ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu heterozigot pozitif olan bir SS olgusu ve rehabilitasyon sonuçları sunulmuştur. Kırkiki yaşında kadın hasta, sağ kol ve bacakta güçsüzlük, yürüyememe şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Diffüzyon manyetik rezonans görüntülemede sol serebral supraventriküler alanda subakut enfakt bulguları olan hasta hospitalize edildi. Öyküsünden yaklaşık 10 ay önce sol kol ve bacakta güçsüzlük olduğu, iskemik serebrovasküler olay (SVO) tanısıyla hospitalize edildiği ve fibrotik mitral kapak tespit edildiği için warfarin başlandığı, bulguları düzelmiş olarak taburcu edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde hipertansiyon, vertigo ve bir ölü doğum öyküsü vardı. Soy geçmişinde babası pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmişti. Nörolojik muayenede sağ el, üst ve alt extremiteler Brunstrom'a göre evre V düzeyindeydi. Bilateral üst ve alt ekstremitelerdeki cilt lezyonları livedo retikularis olarak değerlendirildi. Hastanın FV Leiden mutasyonu homozigot, MTHFR mutasyonu heterozigot pozitif saptandı. Eklem hareket açıklığı, denge, bisiklet egzersizleri ve iş-uğraşı tedavisi şeklinde düzenlenen rehabilitasyon programı sonrası, hasta sağ el, üst ve alt extremiteler Brunstrom'a göre evre VI değerleriyle ve bağımsız ambule olarak taburcu edildi. SS nadir olmasına rağmen genç hastalarda görülmesi ve tekrarlayan SVO'ya neden olması bakımından önemlidir. SS tanılı hastalarda tromboz riski oluşturabilecek etkenlere maruziyeti önlemek ve antikoagülan kullanımını yakın takip etmek kadar inme rehabilitasyonunun yapılması optimal sonuç elde etmek anlamında değerlidir.

Anahtar Kelimeler

Sneddon Sendromu; Livedo Retiküleris; Serebrovasküler Olay

Abstract

Sneddon's syndrome (SS) is a rare neuro-dermatological disease characterized by recurrent cerebrovascular lesions and livedo reticularis, and is usually seen in young women. Herein, we present a case of SS with homozygous factor V Leiden and heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations together with the rehabilitation results. A 42-year-old female was admitted to our clinic with complaints of right-sided weakness and inability to walk. The patient was hospitalized with signs of subacute infarction in the left cerebral supraventricular area according to diffusion magnetic resonance imaging. It was learned from her medical history that she had been hospitalized about 10 months before secondary to cerebrovascular disease (CVD), which resulted in left-sided weakness. Warfarin was started due to a fibrotic mitral valve and she was discharged with full recovery. She had hypertension, vertigo, and a history of a stillbirth. Her father had died due to pulmonary embolism. Neurological examination of the hand and upper and lower extremities on the right side was reported as Brunnstrom stage 5. Skin lesions on bilateral upper and lower extremities were evaluated as livedo reticularis. Homozygous factor V Leiden and heterozygous MTHFR mutations were determined positive. After a rehabilitation program that comprised range of motion, balance and bicycle exercises and occupational therapy, the patient was discharged as Brunnstrom stage 6 in the right hand and upper and lower extremities, and she was able to ambulate independently. Although SS is rare, it is seen in younger patients, and recurrent CVD is an important result. In SS patients, the prevention of factors that increase the risk of thrombosis, close follow-up using anticoagulant agents, and implementation of rehabilitation are valuable towards achieving optimal results.

Keywords

Sneddon Syndrome; Livedo Reticularis; Cerebrovascular Disease

DOI: 10.4328/JCAM.2006 Received: 06.08.2013 Accepted: 17.08.2013 Printed: 01.09.2013 J Clin Anal Med 2013;4(suppl 1): 57-60
Corresponding Author: Hande Sancıoğlu, Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye. T.: +90 31259620000-2994 E-Mail: hande_snc@hotmail.com

Giriş

Sneddon sendromu (SS); tekrarlayan serebrovasküler olay (SVO) ve livedo retikularis ile karakterize, genellikle üçüncü ve beşinci dekadlar arasındaki kadınlarda görülen, insidansının yılda milyonda dört olduğu tahmin edilen bir otoimmün hastalıktır [1,2]. Beyin ve ciltteki küçük ve orta çaplı arterlerde başlayan endotelyal enflamasyonu takiben oklüzyon ve fibrozisin geliştiği, trombotik bir vaskülopatidir [3]. Hastalık ilk olarak 1960 yılında Champion ve Rook tarafından tanımlanmış [4], 1965 yılında İngiliz dermatolog Sneddon tarafından rapor edilen altı olguluk seriyle SS olarak adlandırılmıştır [5].

Baş ağrısı, vertigo, depresyon, epileptik nöbet, kognitif bozukluklar ve demans gibi nörolojik semptomların yanı sıra tekrarlayan düşük, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, venöz sinüs trombozu, iskemik ve valvüler kalp hastalıkları ve periferik sinirlerin tutulumu hastalığın seyrinde görülebilen diğer bulgulardır [1,6,7]. Livedo retikularis menekşe renkli, ağ görünümlü, daha çok gövde ve ekstremitelerde görülen bir dermatolojik fenomendir, tanı klinik olarak veya cilt biyopsisiyle koyulabilir [1,6,8]. Önceleri patogenezde antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülan ve β-2-Glikoprotein I antikoru ile ilişkili antifosfolipid antikor (AFA) sendromunun olduğu düşünülmekte iken AFA pozitifliğinin ≤%40 bulunması başka faktörlerin de etkili olabileceğini göstermiştir [7,9].

Burada tekrarlayan serebrovasküler atakları ve livedo retikülarisi olan ancak AFA negatif, FV Leiden mutasyonu homozigot ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu heterozigot pozitif olan bir SS olgusu ve rehabilitasyon sonuçları sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Kırkiki yaşında kadın hasta, sağ kol ve bacakta güçsüzlük, yürüyememe şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de sol serebral supraventriküler alanda subakut enfakt bulguları olan hasta rehabilitasyon kliniğine yatırıldı. Öyküsünden yaklaşık 10 ay önce sol kol ve bacakta güçsüzlük olduğu iskemik SVO tanısıyla hastaneye yatırıldığı ve fibrotik mitral kapak tespit edildiği için warfarin başlandığı, bulguları düzelmiş olarak taburcu edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde hipertansiyon, vertigo ve bir ölü doğum öyküsü olup, iki çocuk sahibiydi. Soy geçmişinde babası pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmişti. Fizik muayenede her iki üst ve alt ekstremitede mavi-mor renkli düzensiz sınırlı cilt lezyonları mevcuttu (Şekil 1,2). Nöromuskuler sistem muayenesinde oturma dengesi ve yatak aktiviteleri normaldi, bir kişi desteği ile ayakta durabiliyor adım atabiliyordu. Sağ el, üst ve alt ekstremiteler Brunstrom'a göre evre V düzeyindeydi. Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FBÖ) 105, 6 dakika yürüme testi 150 metre, kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile saptanan VO2max değeri 11 ml/min/kg idi. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili normaldi. Hastanın genç ve tekrarlayan serebrovasküler ataklarının olması nedeniyle vaskülit ve trombofili yönünden tetkikleri istendi; ANA, anti-dsDNA, p-ANCA, c-ANCA, anti-Scl-70, anti-Jo-1, anti-ss-A/B, anti-Sm/RNP, kompleman ¾, AFA, protein C/S, antitrombin III, fibrinojen, homosistein düzeyleri normal sınırlardaydı. FV Leiden mutasyonu homozigot, MTHFR mutasyonu heterozigot pozitif olarak saptandı. Hastanın FV Leiden mutasyonu olması ve warfarin kullanması nedeniyle hematoloji ile konsülte edildi, ömür boyu antikoagülan kullanması ve INR>3 tutulması gerektiği belirtildi. Elektrokardiyografi (EKG), karotis ve vertebral doppler ultrasonografi (USG) normal, ekokardiyografi sonuçları %60 ejeksiyon fraksiyonu ve ikinci derece mitral yetmezlik şeklindeydi. Alt ekstremitelerdeki cilt lezyonları dermatoloji ile konsülte edildi ve livedo retikularis olarak değerlendirildi. Klinikte takip edilirken uykusuzluk, çabuk ağlama ve hayattan zevk almama şikayetleri nedeniyle psikiyatri ile konsülte edildi ve depresyon tanısıyla günde 10 mg essitalopram başlandı. Bilişsel fonksiyonlar mini mental test (MMT) ile değerlendirildi ve skor 24/30 olarak not edildi.

Klinik ve laboratuar bulgularıyla SS düşünülen olgu rehabilitasyon programına alındı. Program KPET ile belirlenen aerobik kapasiteye göre düzenlendi. Hastaya 20 dk süre ile 50/rpm, 20



Şekil 1. Üst ekstremitelerde livedo retikularis görünümü



Şekil 2. Alt ekstremitelerde livedo retikularis görünümü

watt, 5 gün/hafta bisiklet egzersizi, eklem hareket açıklığı, denge ve mobilizasyon egzersizleri ve iş-uğraşı tedavisi uygulandı. Klinikte yatışının 3. haftasında sol kol ve bacağında uyuşma, 30 dk kadar süren güçsüzlük tarif eden hasta nöroloji ile konsülte edildi, tekrar yapılan difüzyon MRG'de eski enfarkt alanı dışında bulgu saptanmadı. Hastanın geçici iskemik atak geçirdiği düşünüldü, takibinde uyuşma ve güçsüzlük şikayeti olmadı. Hastanın 6 haftalık rehabilitasyon programı sonrası nöromuskuler sistem muayenesinde sağ el, üst ve alt ekstremiteler Brunstrom'a göre evre VI düzeyindeydi ve desteksiz ambule olabiliyordu. FBÖ skoru 126 iken, 6 dk yürüme testi 210 metre olarak değerlendirilen hasta bu bulgularla taburcu edildi.

Tartışma

SS nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen klinik ve laboratuvar bulguları iyi tanımlanmış ancak etiyopatogenezi henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Öncelikle livedo retikülaris ve serebrovasküler lezyonların birlikteliği, ayrıca iç organların (böbrekler, kalp, gözler ve periferik sinirler) etkilendiği, birçok olguda sistemik hipertansiyon ve tekrarlayan düşüklerin eşlik ettiği bir klinik durumdur. Hastalığın yavaş ve progresif klinik seyri, nörolojik problemlere ve eşlik eden komplikasyonlara bağlı olarak aktivite limitasyonu veya ölüme neden olabilir [1,7].

Olguların çoğunda hastalığın ilk semptomları 20-40 yaş arasındaki doğurganlık dönemindeki kadınlarda görülürken, hastalık aktivitesi menapoz ile stabilize olma eğilimindedir. Literatürde çok nadir de olsa erken ya da ileri yaş kadınlarda ve erkeklerde bildirilen olgular vardır. Bizim olgumuz 42 yaşında tanı alan kadın hastaydı [1,6,8]. SS'de ikinci trimestır da abortuslara sıkça rastlanılmaktadır [4,5]. Olgumuzda abortus öyküsü yok iken bir ölü doğum öyküsü vardı.

SS'nin etiyopatogenezi bilinmemektedir ancak literatürde etiyopatogenez ile ilişkilendirilen ve klinik seyri bozan bazı faktörler rapor edilmiştir [1,10]. Kadın seks hormonlarının rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmuş, oral kontraseptif kullanımının hastalığı arttırabileceği, sistemik arteriyel hipertansiyonun merkezi sinir sistemi (MSS) hasarının progresyonuyla korele olduğu belirlenmiştir [11]. En çok üzerinde durulan ve çelişkili sonuçları olan konu ise AFA'lardır. Bazı yayınlarda SS'li olgularda AFA'lar (özellikle IgG) yüksek bulunmuş, hatta bazı yayınlar SS'yi, AFA sendromu ana başlığı altında değerlendirmiştir [1,12]. Bazı SS yayınlarında ise AFA'lar normal düzeylerde bulunmuş ve tanı için AFA'ların yüksek olmaması gerektiği bildirilmiştir [1,13]. Bu nedenle SS ile AFA sendromu arasındaki ilişki halen netliğe kavuşmamıştır [7,9]. SS için spesifik bir biyolojik belirteç yoktur. Rutin laboratuvar değerlendirmeler genellikle normaldir. Romatoid faktör, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm ve anti-RNP antikorlar negatiftir. Bununla birlikte anti-nükleer antikor (ANA), kriyoglobulinler ve AFA'lar pozitif saptanabilir [9,11]. Bizim hastamızda AFA'lar ve ANA ve diğer vaskülit taramaları negatif, protein C/S, antitrombin III ve homosistein düzeyleri normal olarak belirlenmiştir. Literatürde SS ile faktör V Leiden mutasyonu birlikteliği oldukça nadirdir. Terzi ve ark. [14] faktör V Leiden, MTHFR ve ailevi akdeniz ateşi gen analizi mutasyonlarının her üçünün birlikte bulunduğu bir SS olgusunu rapor etmişlerdir. Besnier ve ark. [15]. 53 hastanın 6'sında faktör V Leiden mutasyonunun heterozigot pozitif ve AFA'nın negatif olduğunu rapor etmişlerdir. Olgumuzda AFA negatif ve faktör V Leiden mutasyonu homozigot pozitif olarak not edilmiştir. Nakhle ve ark. [16] yaptığı çalışmada 26 AFA negatif SS'li hastada protrombotik faktörleri araştırmış, dört hastanın faktör V Leiden heterozigot, bir hastanın MTHFR homozigot pozitif olduğunu saptamıştır. Literatürde bildirilmiş bir durum olan inme ve MTHFR ilişkisi bizim hastamızdaki MTHFR heterozigot pozitifliğiyle bir kez daha gösterilmiştir.

SS'de livedo retikülaris lezyonları persistan, mavi-mor renkli, düzensiz ağ görünümdedir ve özellikle gövdeden (gluteal bölge ve belin alt kısmı) ekstremitelere (uyluk, kolların dorsal yüzü) doğru yayılır. Livedo retikülaris genellikle MSS semptomları başlamadan birkaç yıl önce bazen de birkaç dekad önce ortaya çıkar. Tanı genellikle MSS semptomları ile koyulduğu için tanı yaşı 5. dekadı bulur. Bu lezyonlar progresif olup nörolojik atağın akut döneminde alevlenir [1,5,7,17]. Bizim olgumuz nörolojik bulguları nedeniyle araştırılırken alt ekstremitelerdeki livedo retikülarise ait lezyonları dikkatimizi çekmiş, hikayesinden bu lezyonların 16 yaşında başladığı, SVO atakları sırasında aktive olduğu öğrenilmiştir.

SS'li bazı hastalarda hipertansiyonun bulunduğu ve benign seyir gösterdiği ancak hastalığın semptomlarının oluşmasında tetikleyici rol oynayabileceği bildirilmiştir (5). İskemik veya valvüler tip kalp tutulumu görülebileceğinden kardiyak değerlendirmenin yapılması önerilmektedir. Valvüler tip tutulumda genellikle mitral kapak etkilenir (18,19). Bizim hastamızda da hipertansiyon ve ikinci derece mitral yetmezlik olduğu belirlenmiştir.

SS'de ileri dönemlerde bilişsel bozulma (konsantrasyon bozukluğu gibi), ciddi entellektüel bozulma (demans) ya da emosyonel bozukluklar (depresyon, emosyonel labilite gibi) gelişebilir [1,8]. Demansın yaygın iskemiye bağlı vasküler demanstan kaynaklandığı düşünülmektedir [20]. Bizim olgumuzda da ilk atak sonrası başlayan depresyon bulunurken kognitif değerlendirme normal olarak not edilmiştir.

SS için etkili veya kesin bir tedavi tanımlanmamıştır. Hiçbir ilaç hastalığın seyrini kontrol etmez. Hastalığın optimal tedavisinde yaygın olan görüş oral antikoagülan kullanımını (warfarin, INR>3) tavsiye etmektir. Eğer hastalar warfarin kullanamıyorlarsa klopidogrel gibi antitrombotik ajanlar kullanılabilir [8,21,22]. Olgumuza da hematoloji tarafından ömür boyu warfarin kullanması önerilmiştir.

Hastalarda MSS patolojisi olarak genellikle geçici iskemik atak ve/veya iskemik SVO gözlenir ve yaklaşık %75'inde tekrarlayıcıdır [1]. İlk SVO sonrası sekelsiz iyileşebilen hastalarda, tekrarlayan ataklarla prognoz kötüleşebilmekte ve kalıcı defisitler oluşabilmektedir. Hastamızda ilk SVO 10 ay önce gelişmiş, sekel bulgusu kalmadan klinik iyileşme sağlanmıştır. Tekrarlayan SVO nedeniyle hospitalize ettiğimiz hastada optimal fonksiyonel bağımsızlığı elde etmek için altı haftalık rehabilitasyon süreci gerekmiştir.

SS nadir olmasına rağmen genç hastalarda görülmesi ve tekrarlayan inmeye neden olabilmesi bakımından önemlidir. SS tanılı hastalarda tromboz riski oluşturabilecek etkenlere maruziyeti önlemek ve antikoagülan kullanımını yakın takip ederek koruyucu tedavi sağlamak kadar inme rehabilitasyonunu uygulamak optimal klinik sonuçları elde etmek anlamında değerlidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D et al. Sneddon's syndome. A long-term follow-up of 21 Patients. Arch Dermatol 1993;129:437-47.
2. Abraheem A, Morcos BA. Sneddon's Syndrome Unusual Features and Associations Eur J Gen Med 2011;8:240-2
3. Geschwind DH, FitzPatrick M, Mischel PS, Cummings JL. Sneddon's syndrome is a thrombotic vasculopathy: neuropathologic and neuroradiologic evidence. Neurology 1995;45(3 Pt 1):557-60.
4. Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. Proc R Soc Med 1960;53:961-2
5. Sneddon IB (1965) Cerebro-vaskular lesions and livedo retikülaris. Br J Dermatol 1965;77:180-5.
6. Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, Erdogan H, Akyol M, Akyuz A. Acta Med Okayama. Sneddon's syndrome: clinical and laboratory analysis of 10 cases. 2004;58:59-65.
7. Valtchev V, Simeonova V, Gospodinov D, Yordanova I, Dimitrova V, Pavlova V et al. Sneddon's syndrome. J of IMAB 2008;14:3-5.
8. Arslan E, Dirican AC, Ertem DH, Altunkaynak Y, Baybaş S, Özkan Y. Otoantikorları Negatif Sneddon Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi Nöropsikiyatri Arşivi 2013;50:180-2
9. Baleva M, Chauchev A, Dikova C Stamenov B, Nikoevski N, Tzankov N et al. Sneddon syndrome: echocardiographic, neurological and immunological findings. Stroke 1995;26:1303-4.
10. Levine SR, Langer SL, Alberts JW, Welch KMA. Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? Neurology 1988;38:798-800.
11. Sempere AP, Martinez B, Bermejo F, Tahoces MF, Cabello A. Sneddon's syndrome: its clinical characteristics and etiopathogenic factors. Rev Clin Esp 1992;191(1):3-7.
12. Lockshm MD. Antiphospholipid antibody syndrome. In: Mc Cune WJ, ed. Rheumatic disease clinics of North America 1994;20:45-59.
13. Otoyama K, Katayama I, Suzuki Y Tone T, Nishioka K, Nishiyama S. A case of Sneddon's syndrome with positive ANA and Anti-cardiolipin antibodies: Primary anti- phospholipid syndrome? J Dermatol 1990;17:489-92.
14. Terzi M, Yazıcı D, Sabancılar E, Onar M. Faktör V Leiden, Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz ve FMF Gen Mutasyonu Pozitif olan Sneddon Sendromu Turk Norol Derg 2010;16:47-50
15. Besnier R, Frances C, Ankri A, Aiach M, Piette JC. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. Lupus 2003;12:406-8.
16. Nakhle A, Gaetan E, Stephane B, Claudine S, Jean-Charles P, Camile F. Protein Z deficiency in antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome. Stroke 2004;35:1329-32.
17. Yiğit A, Erdem H, Aydın N, Mutluer N. Sneddon sendromu. Yeni Tıp Dergisi 1994; 11:61-64.
18. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, Usman VB, Prudnikova LZ, Kovaljov VU et al. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. Clin Exp Rheumatol 1991;9:357-61
19. Akbal A, Kurtaran A, Selçuk B, Ersöz M, Akyüz M. A rarely seen syndrome in rehabilitation of hemiplegia: antiphospholipid antibody-negative Sneddon's syndrome. Rheumatol Int. 2010;30:1489-91.
20. Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, Sepp N, Birbamer GG, Fritsch PO et al. Sneddon's Syndrome: Diagnosis by Skin Biopsy and MRI in 17 Patients. Stroke 1993; 24:685-90.
21. Yaman M, Gök S, Kulaç M, Değirmenci B, Albayrak R, Yılmaz Ö. Sneddon sendromu; Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Tıp Araştırmaları dergisi. 2007;5:49-51.
22. Flöel A, Imai T, Lohmann H, Bethke F, Sunderkötter C, Droste DW. Therapy of Sneddon syndrome. Eur Neurol 2002;48:126-32.

How to cite this article:
Sancıoğlu H, Gürçay E, Karaahmet ÖZ, Çakcı A. Factor V Leiden Mutation Associated with Sneddon Syndrome. J Clin Anal Med 2013;4(suppl 1): 57-60.