

Protein C Eksiliđi Olgu Sunumu

Dr. Yeřim Oymak

İzmir, SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eđitim ve
Arařtırma Hastanesi



Şanlıurfa'dan bir vaka BÇ. (2011-2012)

- 23 yaşında annenin 2. gebeliğinden NSVY ile 2 yaşayan olarak miadında doğan erkek bebek 2. gününde karın ve bacaklarında koyu kırmızı nekrotik cilt değişiklikleri nedeniyle acil polikliniğe başvurdu.

Soygeçmiş;

- Anne ve baba kuzen
- 1. gebelik kız sağlıklı

Fizik muayene; ateşi yok, ciltteki lezyonlar purpura fulminans ile uyumlu, diğer sistemler olağan

BÇ.

- Klinik izlem
 - Tedavide purpura fulminans kliniği ile TDP ile tedavi edildi.
- Laboratuvar ; Protein C düzeyi <%1 (iki ayrı ölçümde)
- Hastanın lezyonları günlük 3 kez TDP 10 cc/kg'dan verilerek 1 haftada geriledi. Enfeksiyon ile ilişkili bulgu saptanmadı.
- Evden takiplerinde haftada 2 kez → günlük TDP ihtiyacı olacak şekilde nekrotik cilt lezyonları olmaya başladı.

BÇ.

- Anne Protein C düzeyi %42
- Baba Protein C düzeyi % 35
- 1. gebelik 7 yaşında kız Protein C düzeyi % 67

BÇ.

- Hastanın günlük TDP ihtiyaçları devam etti.
- Aile kendi isteği ile hasta 2 aylıkken babasından karaciğer nakli yapıldı.
Transplantasyon sonrası protein C düzeyi %30 idi ve purpura fulminans kliniği tekrarlamadı.

Protein C düzeyleri

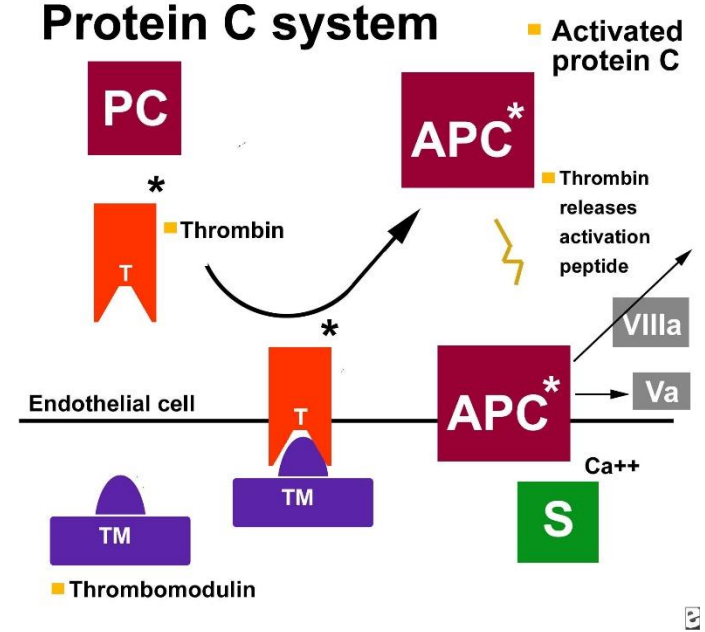
- Preterm infant PC düzeyi; **10-15 IU/dl**
- Normal yenidoğan; **35-40 IU/dl** (akut süreçte anne babaya bakılmalı)
- Bir yaşında erişkin düzeye gelir.
- Adolesan dönemde; 80 IU/dl
- Normal değerler **65-140 IU/dl**
- Erişkin dönemde her 10 yılda bir protein C düzeyi %4 artar.

- PC düzeyinin <%10 IU/dl olması trombozla ilişkili
- Ağır konjenital PC eksikliğinde ise düzey <%2 IU/dl

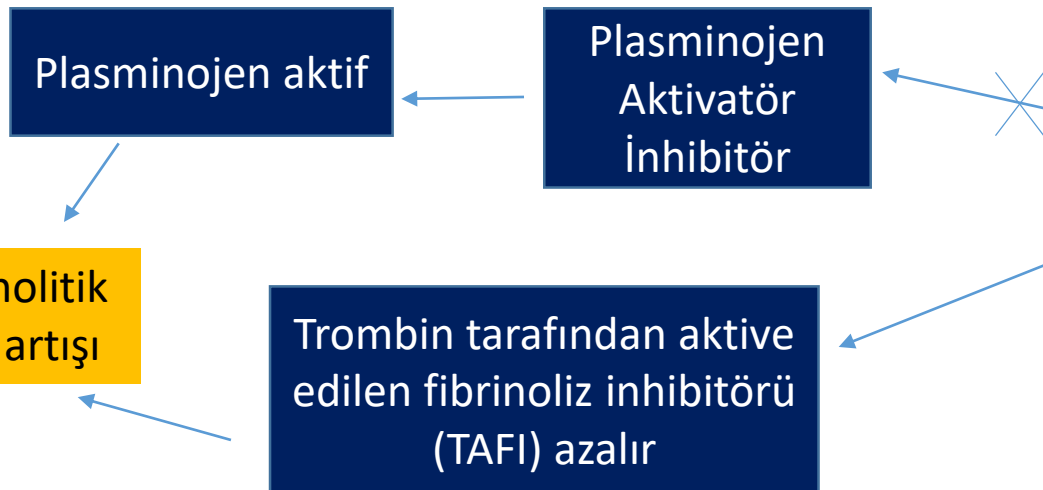
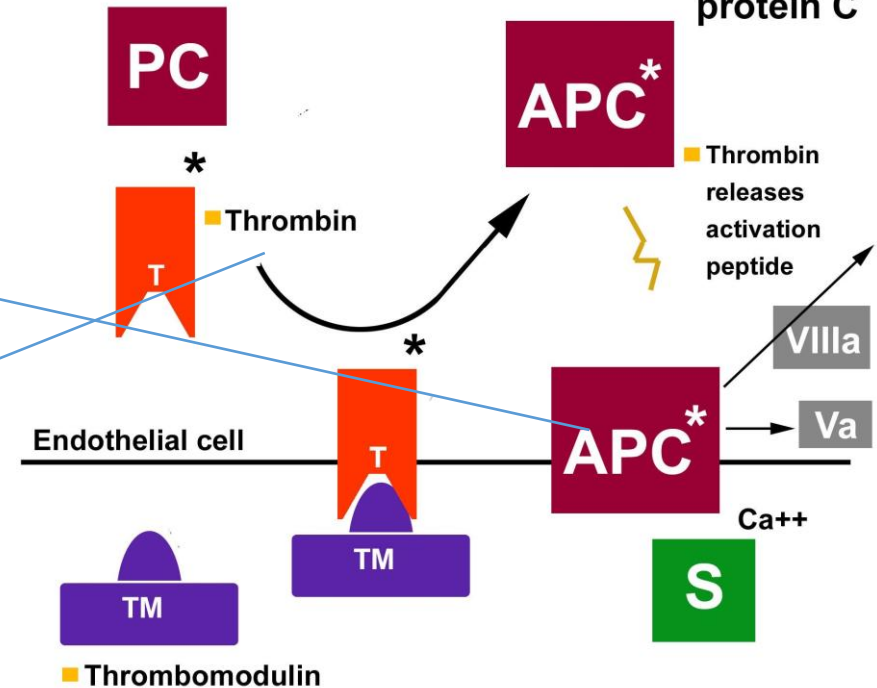
Goldenberg NA. Haemophilia 2008; 14: 1214–1221.
Manco-Johnson MJ. J Pediatr 1991; 119: 793–798

Protein C

- 62-kD
- vitamin K bağımlı glikoproteindir.
- İnaktif zimojen formda Karaciğerden sentezlenir.
- Serin protez benzeri enzim ile aktif hale gelir (aPC)
- Trombin endotelial trombomodüline bağlandığında aktifleşir.

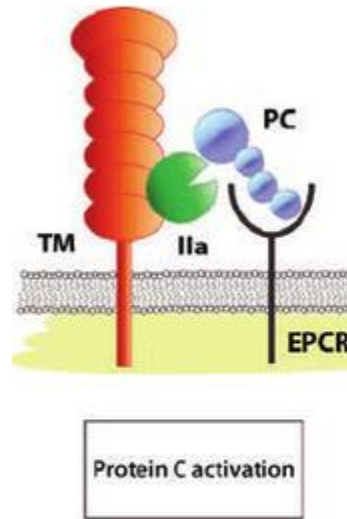


- aPC faktor Va ve VIIIa'nın inaktivasyonu yolu ile etkisini gösterir.
 - faktor Va + VIIIa $\rightarrow$ Faktör X $\rightarrow$ trombin jenerasyonu (inhibe olur)
 - protein S ile aktivitesi artar.
- Protein C system** ■ Activated protein C



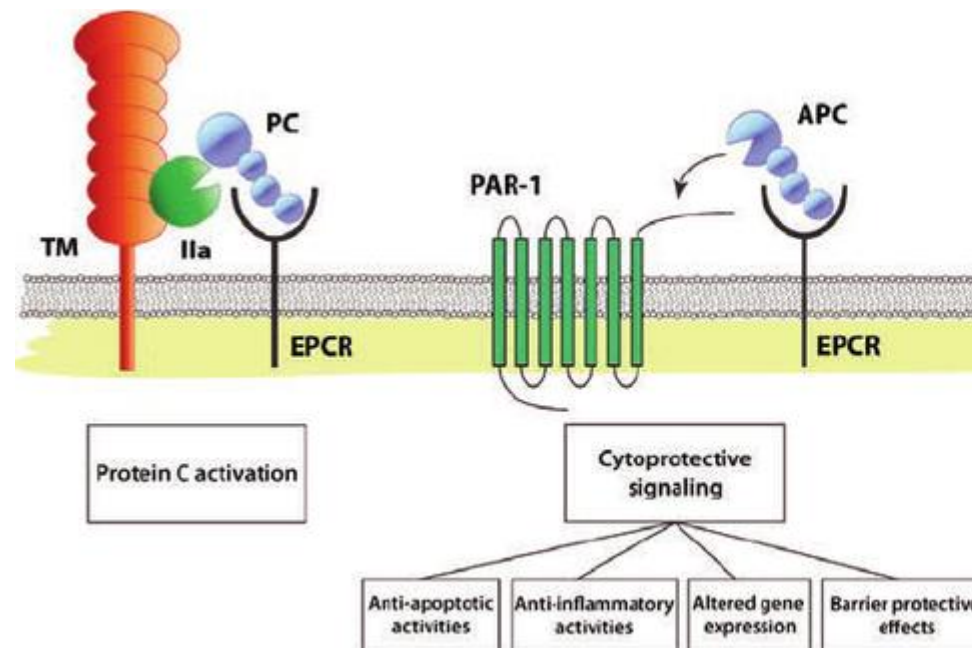
Protein C

- Antikoagülan
- Anti inflamatuvar
- Sitoprotektif
 - Endotelial protein C reseptör ve PAR -1 reseptör (*protease-activated receptor-1*)



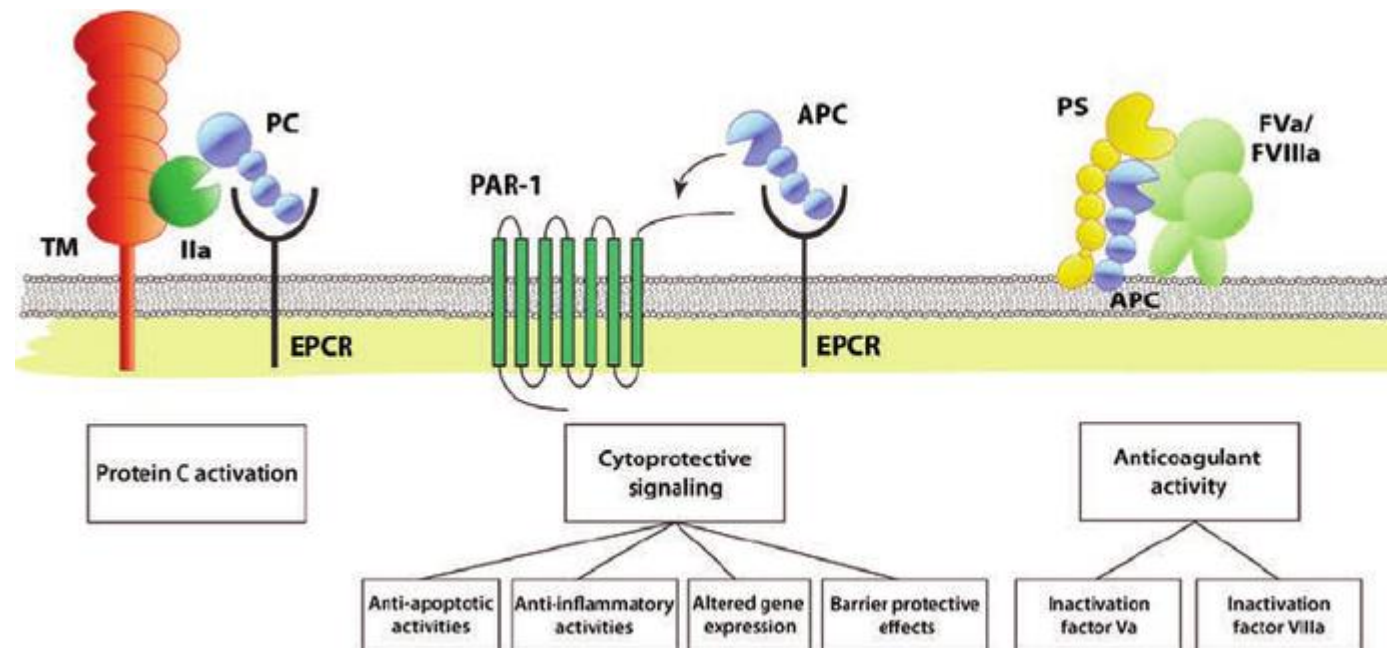
Protein C

- Antikoagülan
- Anti inflammatuar
- Sitoprotektif
 - Endotelial protein C reseptör ve PAR -1 reseptör (*protease-activated receptor-1*)



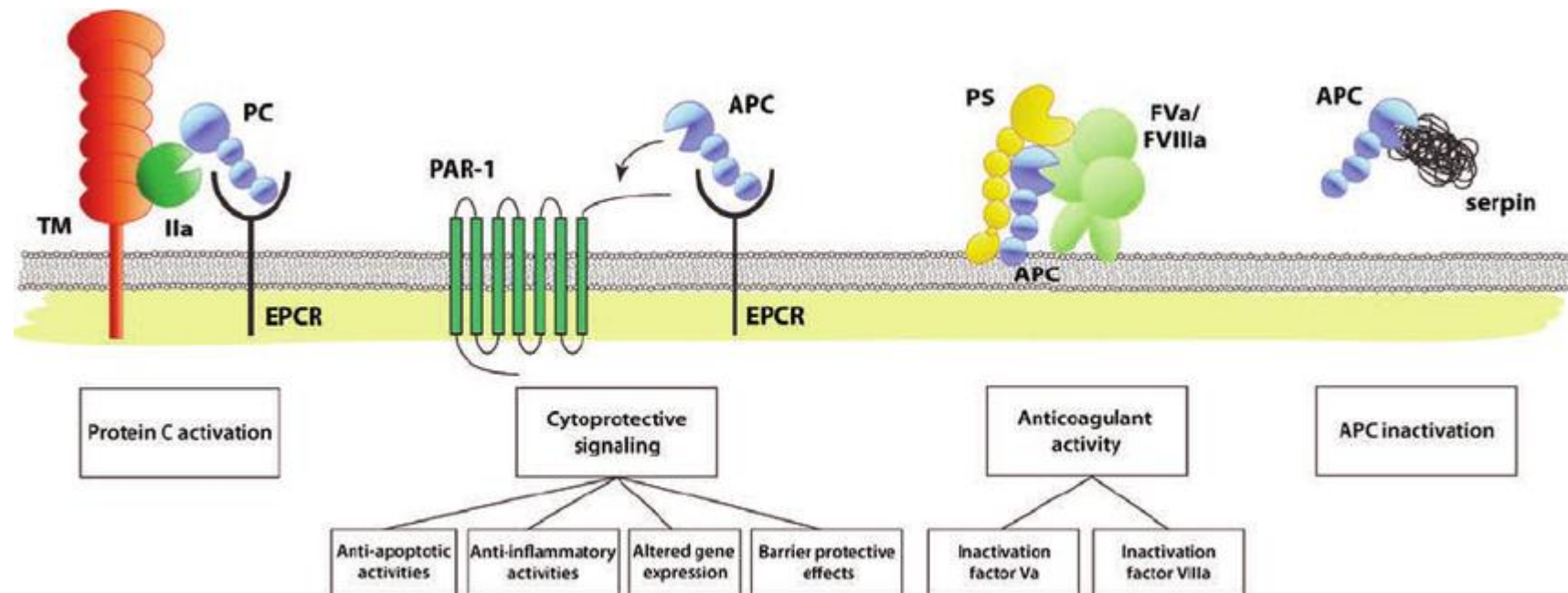
Protein C

- Antikoagülan
- Anti inflammatuar
- Sitoprotektif
 - Endotelial protein C reseptör ve PAR -1 reseptör (*protease-activated receptor-1*)



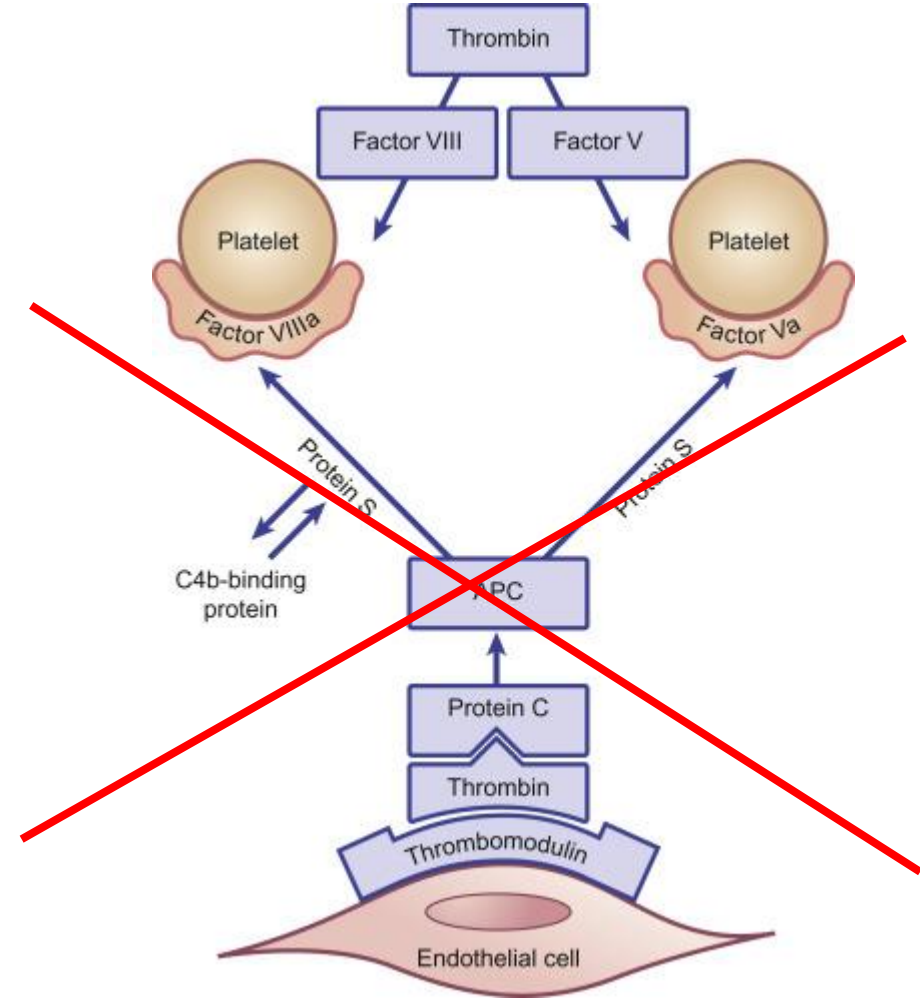
Protein C

- Antikoagülan
- Anti inflamatuvar
- Sitoprotektif
 - Endotelial protein C reseptör ve PAR -1 reseptör (*protease-activated receptor-1*)



Venöz tromboz ile ilişkisi

- Yavaş kan akımı olan venöz damar duvarı
- Prokoagülan proteinler ve plateletlerle uzun süreli temas
- aPC eksikliğinde venöz tromboz ön plandadır.



- Heterozigot protein C eksikliği OD kalıtım gösterir.
- PROC geni 2. kromozom uzun kolunda (2q13.14) yerleşmiştir.
- 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.
- Mutasyon tipine göre
 - Tip I ;kantitatif eksiklik
 - Tip II; fonksiyonel eksiklik

Tip I eksiklik

- Heterozigot vakalarda PC düzeyi normalin yarısı kadardır.
- Homozigot vakalar purpura fulminans şeklinde seyreder.
- Aynı mutasyon sahip aileler arasında klinik farklılıklar mevcut
- Aynı aile içindeki bireylerde de klinik farklı seyredebilir.
- PC mutasyonu dışında kliniği belirleyen özellikler bulunmaktadır.
 - Faktör V leiden mutasyonu eşlik etmesi → ağır klinik

Blood. 1991;78(4): 890-4

Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9(1):85-89

Tip II eksiklik

- Nokta mutasyonları neden olur.
- Tip I'e göre daha nadir.
- Fonksiyonel aktivite azalmıştır.
- Birleşik heterozigot vakalarda neonatal purpura fulminans, intrakraniyal tromboembolizm ve trombozlar görülür.

PC eksikliğinde klinik seyir

- Hiç klinik bulgu vermeyen PC eksikliği vakaları bulunmaktadır (1/200-500)
- Ağır homozigot ya da birleşik heterozigot PC eksikliği ise 1/500 000-750 000 sıklıkta görülür.
- VTE vakalarının da %3-5'inde PC eksikliği gösterilmiştir.

Thromb Haemost 1995; 73(19:87-93
Thromb Haemost 1997; 77(3):444-51
Lab Hematol. 2014; 36 (2):151-5

PC eksikliğinde klinik seyir

Heterozigot Eksiklik

- Asemptomatik taşıyıcılık
- İlk kez VTE atağı (x7 risk artışı)
- Rekküren VTE
- Varfarin kullanımına bağlı cilt nekrozu
- 28. hf'dan önce gebelik kaybı

Daha nadir olarak

- Periferik arter hastalığı ve aort anörizması
- Arter trombozu (nadir)

PC eksikliğinde klinik seyir

- Purpura fulminans
- Vitreal venlerde doğuştan tromboz; doğuştan körlük
- Hidrosefali

Homozigot Eksiklik



Neonatal Purpura Fulminans

- Yenidoğan döneminde hayatı tehdit edici yaygın damar içi trombozla seyreder.
- Yaşamın ilk birkaç gününde ortaya çıkar.
- Arter ve venöz trombozlara hemorajik cilt nekrozu eşlik eder.
- Homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarda PC düzeyi <1



27.02.2020

Seligsohn U. N Engl J Med. 1984; 310(9):559-62

Edinsel Protein C eksikliği

- Akut tromboz
- Varfarin tedavisi
- Karaciğer hastalığı (ör, kronik hepatit -KC fibrozisi liver)
- Vitamin K eksikliği
- Sepsis
- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- L-asparaginaz gibi kemoterapötikler
- Üremi protein C'nin (prt C'ye karşı Ak gelişmesi) antikoagülan aktivitesini azaltır.
- Protein C'ye karşı ak gelişmesi

Edinsel Protein C eksikliği

- Sepsis ve meningokoksemiye sırasında gelişen PC eksikliğinde her yaşta (edinsel) purpura fulminans görülebilir.

Pediatrics 1993; 91(2):418-22
Lancet. 1997; 350(9091):1590-3.
Minerva Anestesiol. 2003; 69(9):691-3

Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke. A Systematic Review and Meta-Analysis

Thita Chiasakul, MD, MSc; Elizabeth De Jesus, BA; Jiayi Tong, BS; Yong Chen, PhD; Mark Crowther, MD, MSc; David Garcia, MD; Chatree Chai-Adisaksopha, MD, PhD; Steven R. Messé, MD; Adam Cuker, MD, MS

Background—Inherited thrombophilias are well-established predisposing factors for venous thromboembolism, but their role in arterial thrombosis, such as arterial ischemic stroke, remains uncertain. We aimed to evaluate the association between inherited thrombophilia (factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, protein C deficiency, protein S deficiency, and antithrombin deficiency) and risk of arterial ischemic stroke in adults.

Methods and Results—We searched PubMed, EMBASE, and Cochrane Library Databases from inception to December 31, 2018. We included case-control or cohort studies of adults reporting the prevalence of inherited thrombophilias in those with arterial ischemic stroke and subjects without arterial ischemic stroke. Two reviewers (T.C., E.D.) independently searched the literature and extracted data. Pooled odds ratios (ORs) and 95% CIs were calculated using random-effects model. We identified 68 eligible studies, which collectively enrolled 11 916 stroke patients and 96 057 controls. The number of studies reporting factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, protein C deficiency, protein S deficiency, and antithrombin deficiency were 56, 45, 15, 17, and 12, respectively. Compared with controls, patients with arterial ischemic stroke were significantly more likely to have the following inherited thrombophilias: factor V Leiden (OR, 1.25; 95% CI, 1.08–1.44; $I^2=0\%$), prothrombin G20210A mutation (OR, 1.48; 95% CI, 1.22–1.80; $I^2=0\%$), protein C deficiency (OR, 2.13; 95% CI, 1.16–3.90; $I^2=0\%$), and protein S deficiency (OR, 2.26; 95% CI, 1.34–3.80; $I^2=8.8\%$). Statistical significance was not reached for antithrombin deficiency (OR, 1.25; 95% CI, 0.58–2.67; $I^2=8.8\%$).

Conclusions—Inherited thrombophilias (factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, protein C deficiency, and protein S deficiency) are associated with an increased risk of arterial ischemic stroke in adults. The implications of these findings with respect to clinical management of patients with ischemic stroke require further investigation. (*J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012877. DOI: 10.1161/JAHA.119.012877.)

Protein C düzeyinin ölçülmesi

- İmmünolojik ölçüm (ELISA, RIA, Elektroimmunoassay)
- Fonksiyonel ölçüm
- (Agkistrodon contortrix= Protac)
- Normal PC değeri geniş aralıkta
- Gri zon mevcut
- %50'nini altı eksiklik
- Heterozigot eksiklikte düzey %55-65 civarında olabilir. Fonksiyonel ölçüm önerilmektedir.



Tedavi

VTE

- PC eksikliğinde VTE rekürens riski yüksek (%60)
- Uzun süreli antikoagülan kullanılması gerekir.
- Kumadin kullanımı sırasında cilt nekrozu gelişebilir.
- LMWH ve diğer oral antikoagülanlar da erişkinlerde başarılıdır.

Tedavi

Purpura fulmi

- 1983 PC eksikliğine bağlı Purpura Fulminans tanımlandı ve TDP ile tedavi
- 1988 'de ilk kez PC konsantresi ile Purpura Fulminans tedavisi yapıldı

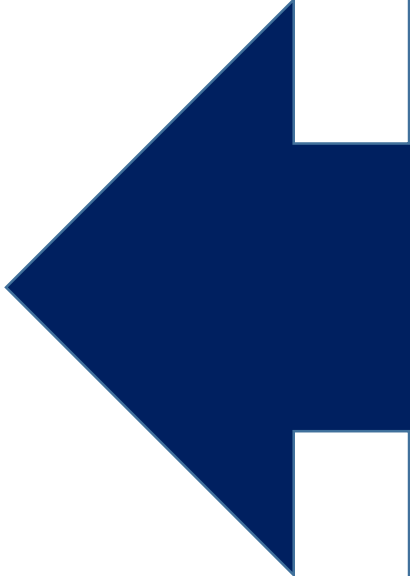
Lancet. 1983;2:1165–8.

Br J Haematol. 1988;70:435–40.

- Taze donmuş plazma
- Protein C konsantresi
- Akut dönem geçtikten sonra antikoagülan tedavi ile devam edilmesi
- Antikoagülan olarak kumadin seçimi yapıldıysa öncesinde cilt nekrozundan korumak üzere protein C konsantresi uygulanması
- Antikoagülan tedavi alırken tromboz (breakthrough) gelişirse protein C konsantresi (her 3 günde bir sc uygulama)
- Canlı donörden karaciğer nakli (kür)

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

Summary of the evidence. We found 1 case series and 4 case reports that described anticoagulation ($n = 21$) or protein C replacement ($n = 11$) for congenital purpura fulminans. There were also 13 case reports that described a combination of anticoagulation and protein C replacement therapy ($n = 11$) and 5 case reports of liver transplant for homozygous protein C deficiency. The panel considered that treatment consists of long-term maintenance therapy, as well as therapy required for acute exacerbations. Most case reports included the use of protein C replacement in the form of protein C concentrate or fresh-frozen plasma for management of acute exacerbations, independent of the long-term maintenance therapy being used. There were no relevant indirect data from adults. The evidence profiles and EtD frameworks are available online for Recommendation 24, Recommendation 25, and Recommendation 26.

- 
- Kanıta dayalı bilgi sınırlı !
 - 1 vaka serisi ve 4 case report
 - 21 hastada antikoag kullanımı
 - 11 hastada PC replasmanı
 - Panel akut purpura fulminans atağı ve idame tedavisi üzerine ortak görüş oluşturmuş.

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

24. Should protein C replacement vs anticoagulation be used in pediatric patients with congenital purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency?

Purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency

Recommendation 24. The ASH guideline panel *suggests* using protein C replacement, rather than anticoagulation, in pediatric patients with congenital purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○). **Remarks:** The panel determined that the long-term effectiveness of protein C replacement was superior to that offered by anticoagulation and also did not have the adverse bleeding risk of anticoagulation. However, protein C is expensive, and cost may be prohibitive.

Düşük kanıt derecesi ile ASH önerisi

- PC konsantresi kullanılmasını önermekte
- Uzun dönem PC konsantresi kullanılması kanama gibi yan etkiler görülmemesi nedeniyle antikoagülana üstün
- Ancak pahalı tedavi

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

25. Should anticoagulation plus protein C replacement vs anticoagulation alone be used in pediatric patients with congenital purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency?

Düşük kanıt derecesi ile ASH önerisi

Akut süreçte antikoag
+
PC konsantresi

Recommendation 25. The ASH guideline panel *suggests* using anticoagulation plus protein C replacement, rather than anticoagulation alone, in pediatric patients with congenital purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○). **Remarks:** This recommendation applies in an acute setting (acute episode of purpura fulminans) in which the intervention of protein C replacement plus anticoagulation is considered a better option than anticoagulation alone. For long-term treatment, when recommendation to fully supplement with protein C cannot be followed for pragmatic or cost reasons, the use of combined protein C replacement and anticoagulation, rather than anticoagulation alone, may reduce the required intensity of anticoagulation and, hence, reduce the bleeding risk.

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

26. Should liver transplantation vs no liver transplantation (anticoagulation or protein C replacement) be used in pediatric patients with congenital purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency?

Recommendation 26. The ASH guideline panel *suggests* using either liver transplantation or no liver transplantation (anticoagulation or protein C replacement) in pediatric patients with congenital purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○). **Remarks:** Liver transplantation is

curative of protein C deficiency but has its own acute and chronic risks and burden of care. The panel agreed that long-term maintenance on protein C replacement becomes increasingly expensive and difficult as the child grows and that long-term anticoagulation at the intensity required has significant bleeding risks. Hence, the optimal therapy depends on the values and preferences of the family, as well as local health service factors. Given the historical outcomes for children with this severe condition,

discussion of potential pathways of care should be determined early before progressive organ damage has been sustained.

ASH her ikisini de öneriyor;

- Karaciğer nakli küratif , çocuk büyüdükçe PC kullanımının maliyeti giderek artmakta
- Ancak nakile bağlı akut ve kronik komplikasyonlar mevcut.
- Organ hasarı gerçekleşmeden yapılmalı.
- Anitkoag için kanama riski var.

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

Benefits. The cases that received protein C replacement or protein C replacement and anticoagulation had no mortality, pulmonary embolus, bleeding, or skin necrosis compared with rates of 5%, 38%, 14%, and 14%, respectively, in children who received anticoagulation alone. In the 5 transplanted children, transplant took place at 6 months to 8 years of age. All patients survived with normal levels of protein C. None had major bleeding. Overall, the certainty in these estimated effects is very low owing to the risk of bias, including selection bias, and important imprecision of the estimates.

Harms and burden. Anticoagulation is associated with a major bleeding rate of 14%; no major bleeding was reported in patients treated with protein C alone or with protein C and anticoagulation.

Purpura fulminans tedavisi/homozigot PC eksikliği

- 12 saatte bir 10-20 ml/kg TDP
- PC bulunabiliyorsa akut dönemde 100 Ü/kg bolus takiben 6 saatte bir 20-60 ü/kg (1A)
- İdame olarak 1-3 günde bir 30-50 Ü/kg PC konsantresi
- Replasman tedavisine 6-8 hf devam edilmesi önerilir
- PC ile birlikte LMWH 1-1.5 mg/kg 2x başlanır
- İnvaziv girişimlerde aynı dozlarda PC konsantresi kullanılması önerilmektedir.

Purpura fulminans /homozigot PC eksikliği;tedavi

- Akut süreçte PC düzeyini 25 IU/dl'de tutacak şekilde ayarlanır.
 - Trombozu önleyen dip değer
- Yarılanma ömrü 6-16 saat
- 250 ü/kg
 - İv. uygulamadan 1 saat sonra koruyucu düzey sağlanır
 - 12 saate kadar pik düzey idame eder

Dreyfus M. Semin Thromb Hemost. 1995; 21(4):371–381
Dreyfus M. N Engl J Med. 1991;325(22):1565–1568
Minford AMB. Br J Haematol. 1996;93(1):215–216

- Akut süreçte 120 IU/kg yükleme dozundan sonra 6 saat ara ile 60 IU/Kg PC konsantresi
- İdame doz 2x 60 IU/Kg PC nekrotik lezyonlar düzelene kadar

Mancho-Johnson MJ. Thromb Haemost. 2016 Jul 4;116(1):58-68

Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency

Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida Kanazawa H, Sakamoto S, Ohta M, Nakazawa A, Ishige M, Mizuta living domino liver transplantat
Pediatr Transplant, 19: E70–E74

Abstract: PC is produced in the catalyzing active factors V and blood clotting that is difficult to Four reports of PC deficiency tr however, no report of DLT as a We describe a case of a 23-mont compound heterozygous PC def She developed intracranial lesio fulminans. Both her parents had and were excluded as living dono priority on the waiting list of dec performed living DLT using the Activated PC concentrate safely supported the perioperative period. After DLT, she maintained normal PC activities and BCAA levels. This is the first case of PC deficiency successfully treated by living DLT with MSUD. We propose that DLT using liver from patients with MSUD is a treatment option for PC deficiency.

- Domino karaciğer
- MSUD'lu hastaya KC tx yapılırken hastadan çıkan karaciğer bizim hastamız gibi PC eksikliği olan bir hastaya tx ediliyor.
- Domino KC'i alan bizim hasta MSUD olmuyor . Çünkü bizim hastada protein intoleransı gelişmiyor. Nedeni de MSUD olmayan birinde dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz enziminin %60'ının kasta bulunması !!!

Masatoshi Matsunami¹, Akira Ishiguro²,
Akira Fukuda¹, Kenji Sasaki¹, Hajime
Hiroyuki
to¹, Motoki
ko
a⁵, Mika
Mure

enter
an, ²Divi
d Health and
ment of
al Science,
ogy and
d Health and
n of Clinical
Health and
ment of
Medicine,
Tokyo, Japan, ⁷Department of Transplant Surgery,
Jichi Medical University, Tochigi, Japan

Key words: protein C deficiency – protein C
concentrate – domino liver transplantation –
neonatal purpura fulminans – maple syrup urine
disease

Domino liver transplant
Yapılan 23 aylık PC
eksikliği vakası
PC Düzeyi <%5
Postop 4. günde PC
sentezi başlamış.
PC konstantresi pre ve
postop kullanılmış.

KC tx endikasyonu ;
Hastanın tekrarlayan
tromboz olayının olması
TDP ve PC konsantresi
ile sıvı yüklenmesi ve
enfeksiyon riski olması

Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban A case report.

Watanabe K^{1,2}, Arakawa Y¹, Yanagi M¹, Isobe K¹, Mori M¹, Koh

Author information

1 Department of Hematology/Oncology, Saitama Children

2 Department of Pediatrics, The University of Tokyo, Tokyo

- PC aktivitesi < 10% (N:70–140%).
- Birleşik heterozigot , PC eksikliği
- 1 mg/kg edoxaban dozu günde 4 kez verilmiş
- Edoxaban sonrası PC düzeyi %17 ve purpura ø

Abstract

A male patient diagnosed with severe congenital protein C (PC) deficiency during the neonatal period was treated with long-term warfarin but frequently developed purpura fulminans and bleeding. At four years of age, edoxaban was initiated (direct oral anticoagulant [DOAC]). His d-dimer and fibrin/fibrinogen degradation product levels were closely monitored. His PC activity increased from below the sensitivity range to 17%; this increase was thought to be due to a reduction in PC consumption during edoxaban therapy. After edoxaban introduction, he experienced just one episode of purpura fulminans over two years without any adverse events. Thus, DOAC may be a promising alternative for the management of congenital PC deficiency.

Non Activated Protein C Supplementation in Septic Pediatric Hematological Patients

- APC yolağı sitokin üretimini azaltarak aktif anti inflamatuvar ve anti apoptotik rol oynar .
Ayrıca APC lökosit adezyonun ve ekstrasvazasyonunu azaltır.

(endothelial protein C receptor= EPCR)

Sepsiste PC kullanıma bağlı düşer. Tromboza eğilim ve inflamasyonda artış meydana gelir.

inflamatuvar sitokinler trombomodülinin azalmasına yol açarak
APC'nin azalmasına yol açar

- Bu çalışmada pediatrik hematolojik tanıli sepsis hastalarında PC kullanılmış ve mortalitenin daha düşük olduğu yoğun bakım ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiş. !!!

intravenously, every twenty-four hours. No drug-related adverse event was observed. The observed sepsis-related mortality rate in our cohort was 9%. PC supplementation in our cohort appeared to be safe, and, probably due to prompt PC administration, we observed an overall mortality that was much lower than

Son olarak

- Akut süreçlerde
 - PC eksikliği homozigot eksiklikte(purpura fulminans) PC kullanılması tek başına antikoagülan kullanımına göre daha üstün.
 - PC konsantresi kullanıldığında antikoagülan ihtiyacı azaldığı için kanama riski azalır.
- İdame tedavide
 - Yaşam boyu düşünüldüğünde maliyet yüksek
- Karaciğer nakli PC eksikliğinde kür sağlayan tedavidir. Ancak nakile bağlı akut ve kronik sorunlar da hesaba katılması gerekmektedir.