

Nadir Faktör Eksikliklerinde Merkezi Sinir Sistemi Kanamaları

Zafer ŞALCIOĞLU *, Arzu AKÇAY **, Deniz TUĞCU **, Hülya SAYILAN ŞEN ***, Selvinaz EDİZER ****, Gönül AYDOĞAN *****, Ferhan AKICI **, Zafer BAŞLAR *****

ÖZET

Amaç: Nadir faktör eksiklikleri otosomal resesif kalıtılan, 500 binde bir ile 2 milyonda bir sıklıklarında karşılaşılan kalıtsal pıhtılaşma faktörü eksiklikleridir. Bu hastalar için en önemli ve yaşamı tehdit eden kanama sorunu merkezi sinir sistemi kanamalarıdır. Çalışmamızda 1990 ile 2009 yılları arasında kliniğimizde izlenen ve tedavi edilen 109 nadir faktör eksikliği olgusu arasında yer alan 14 hastaya ait merkezi sinir sistemi kanamalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hasta kayıtlarından olgulara ait bilgiler geçmişe dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Olguların 69'u erkek 40'i kızdır. Hastaneye başvuru yaşları bir hafta ile 19 yaş arasında değişmektedir. Anne ve babaların akrabalık oranı % 38,9 olarak saptanmıştır. Olgularımız 10'u fibrinojen (% 9.2), 1'i Faktör II (% 0.9), 5'i Faktör V (% 4.5), 73'ü Faktör VII (% 67), 11'i Faktör X (% 10.1), 7'si Faktör XI (% 6.5), 2'si Faktör XIII (% 1.8) eksikliklerinden oluşmaktadır. Olgularımızın tümü göz önüne alındığında cilt ve yumuşak doku kanamaları % 66.8, eklem kanamaları % 22.7, ağız içi kanamaları % 21.2, burun kanamaları % 17.4, MSS kanamaları % 12.8 ve mide bağırsak kanamaları % 9.6 olarak sıralanmaktadır. MSS kanamaları olan hastaların 8'i FVII (% 57.2), 4'ü FX (% 28.6), 1'i FV (% 7.1) ve 1'i fibrinojen (% 7.1) eksikliğidir. Olguların 10'u (% 71.5) 3 ayın altında tanı almıştır. Üç ay ile bir yaş arasında 3 olgu (% 21.4) ve bir yaşın üzerinde 1 hasta (% 7.1) tanı almıştır.

Sonuç: Bildirimizde nadir faktör eksikliklerinin erken dönemde tanınmasının önemi ve profilaktik

tedavi yaklaşımlarının gerekliliği vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: nadir faktör eksiklikleri, merkezi sinir sistemi kanamaları

SUMMARY

Objective: Rare factor deficiencies are autosomal recessively inherited disorders. Their frequency are approximately 1: 1500000 to 1: 2000000 in general population. In this study, we aimed to evaluate central nervous system bleedings of 14 patients with rare factor deficiency. One hundred and nine patients were followed with this diagnosis in our clinic between 1990-2009.

Methods: Patients' data were investigated retrospectively from our archives.

Results: Sixty nine patients were male and 40 were female. Their ages were ranging from one week to 19 years. Familial consanguinity was present in 38.9 % of these patients. Ten patients were diagnosed as fibrinogen deficiency (9.2 %), 5 as factor V (4.5 %), 73 as factor VII deficiency (67 %), 11 as factor X deficiency (10.1 %), 7 as factor XI deficiency (6.5 %), 2 as factor XIII deficiency (1.8 %), one of them as factor II deficiency (0.9 %). The ratio of easy bruising and cutaneous bleeding was 66.8%, whereas the ratios of hemarthroses, oral cavity bleeding, epistaxis, CNS bleeding and gastrointestinal bleeding were 22.7 %, 21.2 %, 17.4 %, 12.8 % and 9.6 %, respectively. Of these patients with CNS bleeding, 8 had factor VII deficiency (57.2 %), 4 (28.6 %) had factor X, one (7.1 %) had factor V and another one (7.1 %) had fibrinogen deficiency. Ten of cases were diagnosed under the age of three months (71.5 %). Three cases (21.4 %) aged between 3 months and 1 year, and 1 patient older than 1 year (7.1 %) had the diagnosis of CNS bleeding.

Conclusion: The importance of early diagnosis of rare factor deficiencies and the necessity of prophylactic treatments were emphasized in this study.

Key words: rare factor deficiencies, central nervous system bleeding

Alındığı tarih: 02.12.2010

Kabul tarihi: 31.12.2010

* İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Uzm.

** İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Uzm.

*** İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Dr.

**** İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Ass. Dr.

***** İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Uzm., Klinik Şefi

***** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Hematoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Nadir faktör eksiklikleri otosomal resesif kalıtılan, 500 binde bir ile 2 milyonda bir sıklıklarında karşılaşılan pıhtılaşma faktörü eksikliklerini tanımlar. Fibrinojen, FII, FV, FV+ FVIII, FVII, FX, FXI ve FXIII eksiklikleri tüm kalıtsal faktör eksikliklerinin % 3-5'ini oluştururlar ⁽¹⁾.

Akraba evliliklerinin yaygın gerçekleştirildiği; ülkemizin de içinde olduğu Ortadoğu ülkeleri, İran ve Hindistan'da daha sık görülürler ⁽²⁾.

Çok sayıda merkez ve çalışma grubu nadir faktör eksiklikleri ile ilgili bilgileri derlemeye çalışmaktadır. Dünya Hemofili Federasyonu (www.wfh.org) ve Rare Bleeding Disorders Database (www.rbdd.org) bu grupların başında gelir ^(3,4).

Genel olarak nadir faktör eksiklikleri hemofili- lere göre daha hafif belirtilerle seyretmektedir ^(5,6). Hemofili hastalarında eklem kanamaları sorun oluştururken nadir faktör eksikliklerinde mukozal kanamaların sık görüldüğü bilinmektedir. Yine de FX eksikliği ciddi kanamaları ile hemofili A ve B'yi andırabilir. Afibrinojenemi, FVII, FXIII özellikle kadın hastalarda jinekolojik ve obstetrik sorunlara, yenidoğan döneminde göbek kordon kanamaları, merkezi sinir sistemi kanamaları gibi kanamalara neden olabilir ^(2,6). Merkezi sinir sistemi, mide bağırsak ve eklem kanamaları genellikle ciddi kanamalar olarak kabul edilmektedir. Hasta sayılarının az olması prospektif çalışma olanağını kısıtlamaktadır. Literatürde yer alan bildiriler çoğunlukla olgu sunumları ve retrospektif analizlerden oluşmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar açısından da zorluklar göze çarpmaktadır. Ürünlerin çoğunluğu plazma kaynaklıdır ve potansiyel olarak bilinen riskleri taşımaktadır. Fibrinojen, FVII, FX, FXI ve FXIII plazma kaynaklı, FVII rFVIIa olarak piyasada bulunmaktadır. rFXIII-A2 için faz

Tablo 1. Faktör eksikliklerine göre hastalarımızın dağılımı.

Faktörler	Fibrinojen	FII	FV	FVII	FX	FXI	FXIII
Hasta sayısı	10	1	5	73	11	7	2
%	9.2	0.9	4.5	67	10.1	6.5	1.8

Tablo 2. Ender bir faktör eksikliği olgularımızın kanama semptomlarının sıklığı.

Kanama bölgesi	Tüm olgular (%)
Cilt, yumuşak doku	66.8
Eklem	22.7
Ağız içi	21.2
Epistaksis	17.4
MSS	12.8
Mide-bağırsak	9.6
Menoraji	1.8
Hematüri	1.8
Hemotoraks	0.34

Tablo 3. MSS kanamalarının nadir faktör eksikliklerine göre dağılımı.

Kanama bölgesi	Fibrinojen %	FII %	FV %	FVII %	FX %	FXI %	FXIII %
MSS	12.5	-	20	19	40	-	-

3 çalışmaları sürmektedir. Faktör V ve FV/FVIII eksiklikleri yalnızca taze donmuş plazma (TDP) ile tedavi edilebilmektedir ⁽⁷⁻⁹⁾.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1990 ile 2009 yılları arasında kliniğimizde izlenen ve tedavi edilen 109 nadir faktör eksikliği olgusu içerisinde merkezi sinir sistemi kanaması ile başvuran 14 hastaya ait dosyalar geçmişe dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, kanama zamanı, periferik formül değerlendirmesi gibi başlangıç tetkikleri hastanemiz laboratuvarında, faktör aktivite tayinleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dahili Hematoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Olgularımızın F:Ag ve mutasyon analizleri yapılamamıştır. Hastalara ilişkin özellikler, yaşları, başvuru yaşları, kanama yerleri ve sayıları kay-

Tablo 4. MSS kanaması olan hastaların F:C düzeyleri.

Faktör	F:C % < 5	F:C % 5-30	F:C % > 30
FI			1
FV		1	
FVII	4	4	
FX	4		

Tablo 5. Başvuru yaşlarına göre MSS kanamalarının dağılımı.

Faktör	< 3 ay	3-12 ay	1 yaş - 5 yaş
Fibrinojen		1	
FVII	7	1	
FX	3	1	1
FV			1
Hepsi	10	3	

dedilmiştir. Faktör eksikliklerine göre hastaların dağılımı Tablo 1’de, hastalara ait kanama sıklıkları Tablo 2’de, MSS kanamalarının faktör eksikliklerine göre dağılımı Tablo 3’te, hastaların F:C düzeyleri Tablo 4’te hastaların başvuru yaşlarına göre MSS kanamalarının dağılımı Tablo 5’te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Dünya Hemofili Federasyonu 2007 yılında 105 ülkeden 11.557 nadir faktör eksikliği bildirmiştir. Nadir faktör eksiklikleri için 53 ülkenin ulusal programı bulunmaktadır. Faktör VII eksiklikleri 3.976 (% 34.4) ve FXI eksiklikleri 3.565 (% 30.08) hasta ile ilk sırada yer almaktadır (3).

Rare Bleeding Disorders Database (RBDD) değişik ülkelere 66 merkezin verileriyle 3.230 hasta saptamıştır. Hastaların 904’ü FVII (% 28), 757’si FXI (% 23.4) eksiklikleridir (4).

Sağlık Bakanlığı’nın 2009 sonu verilerine göre 241 FVII, 78 FX, 35 Fibrinojen, 12 FXI, 10 FV, 4 FII, 7 FXIII hastası kayıtlı görünmektedir. Bu hastaların epidemiyolojik verileri, kanama sıklıkları, morbidite ve mortalite sonuçları elimizde

bulunmamaktadır.

Manucci ve ark. (2) 2004’de 750 İranlı nadir faktör eksikliği hastasına ait kanama sıklıklarını sırasıyla; epitaksis % 66, menoraji % 65, eklem kanamaları % 38, doğum ve cerrahi sonrası kanamaları % 50, ağız içi kanamaları % 30, MSS kanamalarını % 8 olarak bildirmiştir.

Kuzey Amerika nadir kanama hastalıkları çalışma grubunun bildirdiğine göre nadir faktör eksikliği olgularında kanama bölgeleri hemofili aksine cilt ve mukozal kanamalar olarak görünmektedir (% 63). Faktör X eksikliğine bağlı MSS kanamalarının oranı % 15’tir. Aynı oran fibrinojen, FII, FV, FVII, FXIII eksikliklerinde % 5-10 arasında değişmektedir (10).

On farklı ülkeden bilgileri derlenen 72 ciddi fibrinojen eksikliği (< % 10 mg) olgusunda MSS kanamaları % 4 olarak bulunmuştur (11). Bu grup içerisinde 19 hastaya profilaktik fibrinojen uygulamıştır. Profilaksi gerekçesi geçirilmiş MSS kanaması ve sık spontan kanamalar olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada fibrinojen düzeyi % 10 mg’ın üstünde bulunan hastalarda MSS kanaması görülmemiştir. Bir hastamızda fibrinojen düzeyi % 30 mg’ın üstünde olmasına karşın MSS kanaması bulunmaktadır.

Faktör X eksikliklerinde MSS kanamaları özellikle yenidoğan döneminde olmak üzere % 9-26 oranlarında bildirilmektedir (12). En erken tanı olarak, in utero 35 haftalık bir olguda MSS kanaması kaydedilmiştir (13).

Lak ve ark. (14) 1988’de FV eksikliği olgularında MSS kanaması oranını % 6 olarak bildirmiştir.

Faktör VII olguları nadir faktör eksikliği olgularımızın içinde en büyük paya sahiptir (% 67). Grubumuzda ikinci sırada % 10.1 ile FX olgula-

rı bulunmaktadır. Olgularımızın tümü göz önüne alındığında cilt ve yumuşak doku kanamaları % 66.8, eklem kanamaları % 22.7, ağız içi kanamaları % 21.2, burun kanamaları % 17.4, MSS kanamaları % 12.8, mide bağırsak kanamaları % 9.6, menoreji ve hematüri % 1.8 olarak sıralanmaktadır.

Merkezi sinir sistemi kanaması olan hastalarımızın % 57'sinin faktör aktiviteleri (F:C) % 5'in altındadır. Bir FV ve dört FVII eksikliği olgusunun F:C düzeyleri % 5-30 arasındadır. FVII eksikliği olgularında kanama belirtileri ile F:C düzeyleri arasında bir ilişkinin bulunmadığı bilinmektedir. Olgularımızın % 71.5'i doğumu izleyen ilk üç ayda kanamış ve tanı almıştır. İlk yılda tanı alan hastalarımızın oranı % 92.9'a ulaşmaktadır. Bu sonuçlar, nadir faktör eksikliği olgularında ciddi kanamaların erken yaşta kendini gösterdiğini desteklemekte ve erken tanının önemi vurgulamaktadır.

Faktör VII eksikliği olgularımızın merkezi sinir sistemi kanamalarının sıklığı % 19 olarak bulunmuştur. Ragni ve ark. ⁽¹⁵⁾ 1981 yılında 75 Faktör VII olgusunun 12'sinde MSS kanaması bulunduğunu bildirmiştir. Peyvandi ve Mannucci 49 hastaya ilişkin kanama sıklıkları arasında MSS kanamalarını % 17, Mariani ve IRF7 çalışma grubu MSS oranını % 7 olarak vermektedir ^(16,17). Herrmann ve ark. ⁽¹⁸⁾ homozigot olgularında MSS kanamalarını % 2 bulurken, heterozigot olgularda MSS kanaması görülmediğini bildirmiştir.

Karimi ve ark. ⁽¹⁹⁾ 126 hastadan oluşan nadir faktör eksikliği grubunda merkezi sinir sistemi kanamalarını 10 (% 7.9) olarak bildirmiştir. Bu hastaların 5'i FVII, 3'ü FXIII ve 2'si FX eksikliğidir.

Hastanemizin doğumevi olması nedeniyle yenidoğan ünitelerinin yakın izlemine bağlı olarak

erken dönemde MSS kanaması olgularının saptanabildiğini düşünmekteyiz. Hastalarımızın tedavileri için TDP, protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) ve aktive rekombinant faktör VII (rFVIIa) kullanılmıştır. Ülkemizde halen bulunmayan FX, FXI ve FXIII preparatlarının temini gerekmektedir.

Profilaksinin ciddi kanama ile başvuran hastalarda değerlendirilmesi gereken bir seçenek olduğu kanısındayız. Profilaksiye ilişkin elimizdeki bilgiler sınırlı sayıda, kısa süreli ya da cerrahi bir girişim süresini kapsar niteliktedir. Fibrinojen, FVII, FX, FXIII eksiklikleri ile ilgili profilaksi deneyimleri yayınlanmıştır ^(6,20,21). İki faktör VII hastamızdan biri 5 diğeri 2,5 yıldır haftada bir gün 20 mcg/kg dozunda rFVIIa ile, bir FX hastamız 3.5 yıldır haftada iki gün 20 ü/kg dozunda aPCC ya da PCC ile ve bir afibrinogenemi hastamız bir yıldır iki haftada bir 1 g dozunda fibrinojen ile profilaksi almakta ve sorunsuz izlenmektedir ⁽²²⁾.

Tek merkezden bildirdiğimiz 109 hasta en başta şunu göstermektedir: Nadir faktör eksiklikleri ülkemiz için nadir bir hastalık grubu değildir. Hastalarımızın öyküsünde % 38.9 gibi yüksek bir akraba evliliği oranının bulunması bir başına bu tezi desteklemektedir.

Sık karşılaşılan kanama hastalıklarına göre nadir faktör eksiklikleri klinik olarak iyi tanımlanmamış ve tedavileri yeterince belirlenememiştir. Bu hastalar tanı öncesi ve tanı sırasında önemli klinik sorunlara, tanı ve tedavide güçlüklerle ve her ülke için farklı boyutta olmak üzere ekonomik zorluklara yol açmaktadır. Özellikle son birkaç yıldır çok sayıda ülkede ulusal programlar aracılığı ile tek tek ya da tüm nadir faktör eksiklikleri için kayıt çalışmaları başlamıştır. Türkiye'de böyle bir çalışma yoktur.

KAYNAKLAR

1. **Di Paola J, Nugent D, Yuong G.** Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001;suppl 1:16-22.
2. **Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F.** Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243-1252.
3. World Federation of Haemophilia. www.wfh.org.
4. **Spreafico M, Menegetti M, Garagiola I.** Database on rare bleeding disorders (RBDS): Phenotype and genotype analysis on 400 affected patients. *J Thromb Haemost* 2007;5(suppl 2):P-M-207.
5. **Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM.** Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8:308-321.
6. **Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, et al.** The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:1-36.
7. **Kasper CK.** Herediter plasma clotting factor disorders and their management. *WFH*. April 2008. No:4.
8. Rare Bleeding Disorders Database. www.rbdd.org.
9. **Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M.** Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2008;14(suppl 3):202-210.
10. **Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM.** Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248-256.
11. **Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM.** Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;4(7):1634-7.
12. **Brown DL, Kouides PA.** Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1176-1182.
13. **Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M, Abdoullahi M, Zeinali S, et al.** Congenital factor X deficiency: Spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol* 1988;102:626-628.
14. **Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Manucci PM.** Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998;103:1067-1069.
15. **Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Hasiba U.** Factor VII Deficiency. *Am J Hematol* 1981;10:79-88.
16. **Peyvandi F, Mannucci PM.** Rare Coagulation Disorders. *Thromb Haemost* 1999;82:1207-1214.
17. **Mariani G, Hermann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, et al.** Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-487.
18. **Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, et al.** Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia*, 2009;15(1):267-280.
19. **Karimi M, Cohan N, Yavarian M, Ardeshiri Y.** Frequency of intracranial hemorrhage among Iranian patients with rare bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2009;7(suppl 2):Abstract PP-MO-655.
20. **Castaman G.** Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders. *Blood Transfus* 2008;6(suppl 2):39-44.
21. **Peyvandi F.** Rare bleeding disorders. European Symposium on "Optimal Clinical Use of Blood Components" April 24th-25th 2009 Wildbad Kreuth, Germany.
22. **Şalcıoğlu Z, Şen H, Aydoğan G, Akıcı F, Akçay A ve ark.** Nadir faktör eksikliklerinde profilaksi. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, Ekim 2009 (P 035).