

Pulmoner Tromboembolinin Nadir Bir Nedeni Olarak Faktör VII Eksikliği

Factor VII Deficiency as a Rare Cause of Pulmonary Thromboembolism

Fatih Uzer¹, Tülay Özdemir²

Özet

Kalıtısal faktör VII eksikliği, nadir görülmesine rağmen, kalıtısal faktör eksiklikleri içinde en fazla otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Asemptomatik olabildiği gibi, çoğunlukla mukoza kanaması, eklem ve kas içi kanama, intrakraniyal kanama gibi kanama diatezi bulguları ile seyredebilir. Öte yandan çok ender olarak bu hastalarda arteriyel veya venöz tromboz bildirilmiştir. Kliniğimizde pulmoner tromboemboli tanısı alan bir kalıtısal faktör VII eksikliği tanılı olguyu sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Faktör VII eksikliği, Nadir hastalık, Pulmoner tromboemboli.

Abstract

Hereditary factor VII deficiency is rare recessive autosomal disorder. It may be asymptomatic and typically presents with signs of bleeding diathesis, such as mucosal bleeding, joint and muscle hemorrhage, or intracranial hemorrhage; arterial and venous thrombosis is rare in the literature. Presently described is a case of a patient who had hereditary factor VII deficiency diagnosed with pulmonary thromboembolism.

Key words: Factor VII deficiency, Pulmonary thromboembolism, Rare disease.

RESPIRATORY CASE REPORTS

Konjenital faktör VII (FVII) eksikliği kalıtısal kanama bozuklukları içinde en sık görülen hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterip 1/500 000 oranında görülür. Klinik özellikler hafif muskulo-kütanöz kanamalardan, ölümcül serebral hemorajilere kadar değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalar da asemptomatik kalabilir.

Çok nadir durumlarda arteriyel ya da venöz tromboz görülebilir (1-3). Bu makalede pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı koyduğumuz bir konjenital FVII eksikliği hastamızı literatür eşliğinde sunuyoruz.

OLGU

Parkinson, osteoporoz ve konjenital FVII eksikliği ile takip edilen 74 yaşındaki kadın hasta, bir haftadır olan göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarıyla göğüs hastalıkları polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde tüm sistemler doğal olarak değerlendirildi. D-dimer 1,33 mg/L (referans aralığı 0-0,55) ve posterior anterior akciğer grafisinde (Şekil 1) sağ orta zonda lineer atelektazi olması üzerine, PTE ön tanısıyla yapılan pulmoner perfüzyon sintigrafisinde izlenen her iki akciğerdeki çok sayıda hipoperfüze alanların, ventilasyon sintigrafisinde

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

¹Department of Pulmonary Diseases, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

²Department of Pulmonary Diseases, Marmara University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 19.03.2018 **Kabul tarihi (Accepted):** 09.05.2018

İletişim (Correspondence): Fatih Uzer, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

e-mail: md.fuzer@gmail.com



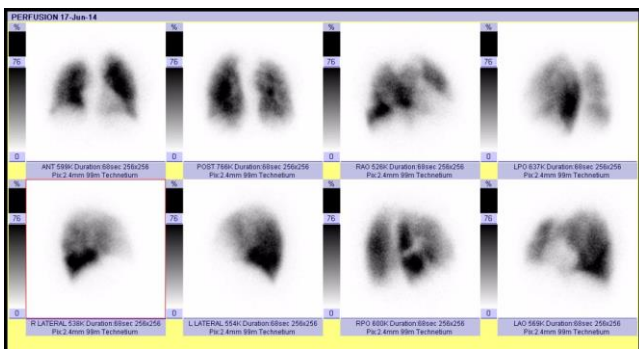
ventile olduğu saptandı (Şekil 2 ve 3). Bilateral alt ekstremitelerde venöz doppler ultrasonda tromboz görülmedi. PTE'ye neden olabilecek herhangi bir cerrahi ya da travma tanımlanmadı. FVII eksikliği tedavisi için rFVIIa uygulaması yoktu. Ailesinde venöz tromboemboli (VTE) öyküsü mevcut değildi.

Laboratuvar tetkiklerinde; PT: 36,78 sn (referans aralığı 10,4-14), APTT:33 sn (referans aralığı 21-36,5) ve INR:3,33 idi.

Hastaya 1 U/kg dozda, günde iki kez, subkutan yolla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. Altı aylık tedavi boyunca herhangi bir kanama ya da tekrarlayan PTE gelişmedi.



Şekil 1: PA akciğer grafisi: Sağ orta zonda lineer atelektazi.



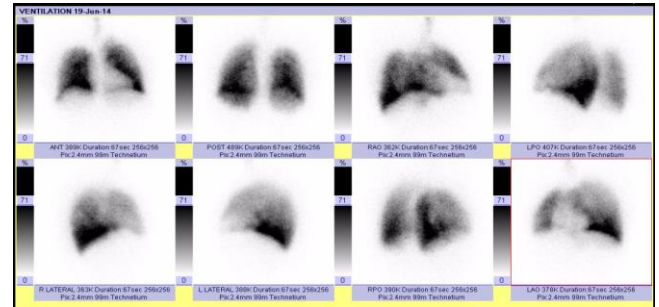
Şekil 2: Pulmoner perfüzyon sintigrafisi: Her iki akciğerde çok sayıda hipoperfüze alanlar.

TARTIŞMA

On üçüncü kromozomun uzun kolunda bulunan gen (13q34) tarafından kodlanan FVII, karaciğerde K vitamini bağımlı olarak sentezlenen ve pıhtılaşma mekanizmasında içinde ekstremsel yolda yer alan bir proteindir (4). İlk defa Alexander ve ark. (5) tarafından 1951 yılında tanımlanan

FVII eksikliği kalıtsal ya da sekonder olarak görülebilir. Kalıtsal eksikliği toplumda 1/500.000 oranında görülür ve otozomal resesif olarak geçer (1,2). FVII eksikliği için 250'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (6). Sekonder eksikliği ise karaciğer yetmezliği, K vitamini eksikliği ve varfarin tedavisi gibi durumlarda görülebilir.

Hastanın kliniği, eksikliğin homozigot ya da heterozigot oluşuna göre değişmektedir. FVII eksikliğinde koagülasyon parametreleri uzadığından kanama beklenmektedir. Heterozigot bireyler tamamen sağlıklı olup, travma sonrasında bile kanama gözlenmeyebilir. Homozigot bireylerde ise hafif semptomatik seyredebileceği gibi, hayatı tehdit edici ağır kanamalara kadar çok farklı şiddette kanama tabloları görülebilir. Hayatı tehdit eden kafa içi ve gastrointestinal sistem kanamaları özellikle yeni doğan döneminde travmatik doğumlar sonrasında gelişmektedir (1-3,6).



Şekil 3: Pulmoner ventilasyon sintigrafisi: Hipoperfüze alanların ventilile olduğu gözleniyor.

Kalıtsal kanama hastalıklarında çok nadir de olsa, paradoksal olarak, bilinmeyen bir mekanizma ile tromboz gelişebilir (6,7). En sık trombotik olayların görüldüğü kalıtsal kanama bozuklukları hemofili A ve B ile von-Willebrand hastalığı olmakla birlikte, FVII eksikliği olan olguların %3-4'ünde venöz tromboz gelişebileceği bildirilmiştir (1,3,7). Bazı yazarlar FVII'nin özel bir alt tipinin tromboza yatkınlık gösterebileceğini raporlamışlardır (3,8). Venöz trombozlar genellikle derin ven trombozu (DVT) ya da PTE şeklinde ortaya çıkabilir. FVII eksikliği sıklıkla venöz tromboz, daha nadir olarak arteriyel tromboz yapmaktadır (3). Literatürde FVII eksikliği ve tromboz ile ilişkilendirilmiş yaklaşık 50 olgu bulunmaktadır. Çoğunlukla alt ekstremitelerde DVT görülmeyle birlikte, ayrıca üst ekstremitelerde, portal ya da retinal ven gibi atipik yerlerde de tromboz saptanmış olgular bildirilmiştir (9). Her ne kadar spontan tromboz meydana gelebilirse de, çoğunlukla cerrahi girişimlerin öncesi ya da sonrasında yapılan rFVIIa ya da derive FXI ile yerine koyma tedavisinden sonra meydana geldiği rapor edilmiştir (8). Girolami ve ark. (7)'nin 11 olguluk serisinde FVII eksikliği olup,

VTE tanısı alan hastaların 6'sının protrombin kompleks konsantrasi, 5'inin ise FVII konsantrasi almış olduğu bildirilmiştir. Bizim hastamızda herhangi bir cerrahi girişim ya da FVII yerine koyma tedavisi yapılmamıştı.

PTE tanısı almış FVII eksikliği hastalarının tedavisinde hangi antikoagulan ajanın kullanılması gerektiği bilinmemektedir. Bu hastalarda bazal INR yükselmiş olduğundan, vitamin K antagonisti ilaçlarla izlem zor olabilir. Arellano-Rodrigo ve ark. (11), iki olgularında, oral vitamin K antagonistinin bir yandan FVII düzeyini düşürürken, bir yandan suboptimal antikoagülasyon sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Öte yandan FVII'den ziyade Faktör II düzeylerinin vitamin K antagonisti alanlarda antitrombotik korumayı sağladığı da bilinmektedir. Gerek anfraksiyone heparin ve gerekse DMAH de tedavide önerilmektedir. DMAH kullanılan olgularda optimal antitrombotik tedavi indikatörü olarak anti Xa aktivitesinin izlenmesiyle göreceli olarak güvenilir olarak kabul edildiği rapor edilmiştir (12,13). Biz de olgumuzda antikoagulan tedavi ajanı olarak DMAH'ı tercih ettik.

Sonuç olarak; yüksek riskli durumlarda FVII eksikliği tromboza karşı koruyucu olamaz. Operasyon geçirmiş olan, hareketsiz ya da yerine koyma tedavisi alan FVII eksikliği hastaları dikkatle değerlendirilmeli ve gerekirse antikoagulan profilaksisi verilmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - F.U., T.Ö.; Tasarım ve Dizayn - F.U., T.Ö.; Denetleme - F.U., T.Ö.; Kaynaklar - F.U., T.Ö.; Malzemeler - F.U., T.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme - F.U.; Analiz ve/veya Yorum - F.U., T.Ö.; Literatür Taraması - F.U.; Yazıyı Yazan - F.U., T.Ö.; Eleştirel İnceleme - T.Ö.

KAYNAKLAR

1. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:400-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Ramdass SK, Loh KP, Howard LM. Thrombosis in a bleeding disorder: case of thromboembolism in factor VII deficiency. *Clinical Case Reports* 2017; 5:277-9. *eCollection* 2017 Mar. [\[CrossRef\]](#)
3. Girolami A, Berti de Marinis G, Vettore S, Girolami B. Congenital FVII deficiency and pulmonary embolism: a critical appraisal of all reported cases. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19:55-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Kara M, Şule Yıldırım Ş, Güçlü O, Dereköy S. Faktör 7 eksikliği olan bir olguda cerrahi: Adenoidektomi tecrübesi. *KBB-Forum* 2015;14.18-20.
5. Gershwin ME, Gude JK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in congenital factor VII deficiency. *N Engl J Med*. 1973; 288:141-2. [\[CrossRef\]](#)
6. Carter SG, Chibisov I. Factor VII deficiency. *The institute for transfusion medicine. Coagulation update. Issue* 7. 2013.
7. Girolami A, Bertozzi I, Rigoni I, Muzzolon R, Vettore S. Congenital FVII deficiency and thrombotic events after replacement therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32:362-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Girolami A, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Associated prothrombotic conditions are probably responsible for the occurrence of thrombosis in almost all patients with congenital FVII deficiency. *Critical review of the literature. J Thromb Thrombolysis* 2010; 30:172-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Marty S, Barro C, Chatelain B, Fimbel B, Tribout B, Reynaud J, et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. *Haemophilia* 2008; 14:564-70. [\[CrossRef\]](#)
10. Ruiz-Saez A. Occurance of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:684-92. [\[CrossRef\]](#)
11. Arellano-Rodrigo E, Gironella M, Nicolau I, Vila M. Clinical management of thrombosis in inherited factor VII deficiency: a description of two cases. *Thromb Haemost*. 2009; 101:402-4. [\[CrossRef\]](#)
12. Watala C, Golanski J, Kardas P. Multivariate relationships between international normalized ratio and vitamin K-dependent coagulation-derived parameters in normal healthy donors and oral anticoagulant therapy patients. *Thromb J* 2003; 1:e7. [\[CrossRef\]](#)
13. Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, Batorova A, Wulff K, Etro D, et al. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2153-8. [\[CrossRef\]](#)