



Yenidoğan döneminde konjenital afibrinojenemi: İki olgu nedeniyle güncel bilgilerin değerlendirilmesi

Congenital afibrinogenemia in neonatal period: Two cases and review of literature

Ali BÜLBÜL*, Füsün OKAN*, Aykut ÇAĞLAR*, Yıldız YILDIRMAK**,
Lida BÜLBÜL***, Asiye NUHOĞLU*

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, *Yenidoğan Kliniği, **1. Çocuk Kliniği
***Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

ÖZET

Konjenital afibrinojenemi (OMİM 202400) nadir görülen ve otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren bir kanama bozukluğu hastalığıdır. Hastalık serum fibrinojeninin olmaması veya belirlenebilecek düzeyin altında olması ile karakterizedir. Hastalığın yaklaşık %20'sinde çeşitli genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. Konjenital afibrinojenemi olgularında en sık görülen klinik bulgu doğumdan sonra saptanan göbek güdüğünden kanamadır. Diş eti kanaması, burun kanaması ve eklem içi kanamalar erken süt çocukluğu döneminde sıklıkla görülürken, hayatı tehdit eden beyin içi kanama ve dalak rüptürü gelişebildiği bildirilmektedir. Kliniğimize göbek güdüğünden kanama şikayeti ile getirilen ve konjenital afibrinojenemi tanısı alan iki olgu sunuldu. **Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, konjenital afibrinojenemi, göbek güdük kanaması

ABSTRACT

Congenital afibrinogenemia is a rare autosomal recessive coagulation disorder characterized by the complete absence of detectable fibrinogen. The causal mutations have been identified in less than 20% of the cases. The most frequently reported and often the first sign of the disorder is umbilical cord bleeding. Gum bleeding, epistaxis, hemarthrosis usually manifest in early childhood and intracerebral bleeding and splenic rupture can occur throughout life. We report two cases with umbilical cord bleeding and diagnosed as congenital afibrinogenemia in the neonatal period. **Key words:** Newborn, congenital afibrinogenemia, umbilical cord hemorrhage

GİRİŞ

Fibrinojen karaciğer dokusundan yüksek oranda sentezlenen ve pıhtılaşma sisteminde son basamak olan fibrin oluşumun prekürsörüdür. Konjenital afibrinojenemi ilk kez 1920'de tanımlanmış, hastalık ile ilgili günümüze kadar yaklaşık 300 vaka bildirilmiştir (1). Hastalığın tahmin edilen sıklığı 1/100 000 - 1/ 1000 000 arasındadır (2,3). Hastalığın yaklaşık %20'sinde çeşitli gene-

tik mutasyonlar tanımlanmıştır (1). Fibrinojen, 4q28-q31 kromozomunda, 50 kb'lık geniş bir yer kaplayan fibrinojen alfa (FGA), beta (FGB) ve gamma (FGG) olmak üzere 3 gen tarafından kodlanmaktadır (1,4). Bu üç gen homolog polipeptid zincir A, B, ve Á proteinlerini sentezleyerek, altılı bir yapıda (A, B,,Á)₂ fibrinojeni oluşturur. Günümüzde en sık FGA geninde olmak yaklaşık 70 mutasyon bildirilmektedir (4,5). Hastaların %50'sinde anne ve baba arasında akraba evliliği mevcuttur (4). Nadir olarak görülen konjenital afibrinojenemi hastalığının ilk bulgusu yenidoğan döneminde göbekten sızıntı tarzında kanamadır. Hastalığın tedavisinde proflaktik fibronojen replasmanı önerilmemektedir. Akut kanamalarda veya cerrahi öncesi durumlarda kriyopresipitat ile zenginleştirilmiş fibrinojen veya

Yazışma adresi:

Ali BÜLBÜL,
Şişli Etfal EAH, Yenidoğan Kliniği, Şişli-İstanbul
Telefon: (0212) 231 22 09/1601
Email: drbulbul@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 17 Temmuz 2008 / July 17, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Ağustos 2008 / August 22, 2008

liyofilize fibrinojen replasmanı ile serum fibrinojen düzeyinin 100 mg/dl civarında tutulması amaçlanır (2,6,7).

OLGU 1

Bebek E, göbek kanaması şikayeti ile acil polikliniğimize getirildi. Anamnezinde normal vajinal yolla, 3600 g doğum ağırlığı ile özel bir hastanede doğduğu öğrenildi. Yaşamın 4. gününde göbek kanaması ve sarılık şikayeti ile özel bir hastaneye götürüldüğü, bebeğe 1 mg K vitamini uygulandıktan sonra eve gönderildiği fakat göbek kanamasının durmaması nedeniyle acil polikliniğimize getirildiği öğrenildi. Soy geçmişinde aralarında birinci derece kuzen akrabalığı olan sağlıklı anne ve babanın ilk çocuğu idi. G1A0P1.

Acil poliklinikte ilk getirildiğinde bebeğin kalp ve solunum fonksiyonlarının olmadığı saptanınca yeniden canlandırma başlandı. Bebeğin ilk değerlendirmesinde, göbekten sızıntı tarzında kanama olduğu ve bebeğin bezinin kan ile dolduğu görüldü. Fizik muayenesinde sağ omuzda 3x4 cm ekimoz alanı dışında ek patolojik bulgusu yoktu. Haricen kız bebeğin tartı, boy ve baş çevresi yaşına göre normal sınırlarda idi. Laboratuvar bulgularında Hb 10.2 g/dl, Htc %32, lökosit 29800 /mm³, trombosit 76000/mm³, Üre, Kreatinin, Na, AST, ALT, LDH, CK ve CK-MB yüksek bulundu. Koagülasyon testlerinde PT: uzun-ölçülemedi, APTT > 150 sn, fibrinojen düşük-ölçülemedi. TEDAVİ ve KLİNİK SEYİR: Yeniden canlandırma uygulanan bebeğin 2. dakikada kalp atımlarının geri dönmesi ile yanıt alınınca mekanik ventilatöre bağlandı. Nabızları alınamayan ve tansiyonu ölçülemeyecek kadar düşük olan bebekte akut kanamaya bağlı hipovolemik şok kabul edildi. Acil olarak serviste bulunan O Rh (-) eritrosit süspansiyonu 15 ml/kg dozunda 3 kez ve O Rh (-) taze donmuş plazma 20 ml/kg dozundan 2 kez verildi. Uygun sıvı ve inotrop ilaçlar ile bebek gelişinin 8. saatinde periferik dolaşımı düzeldi, nabızları alınmaya başlandı ve tansiyonu 53/32 mmHg olarak ölçüldü. İlk alınan kan değerlerinde PT, PTT uzun ve fibrinojen düzeyi düşük saptanınca kanama hastalıklarına yönelik tetkikleri yapıldı. Pıhtılaşma faktör düzeyleri normal bulundu. Taze

donmuş plazma desteğinin kesilerek 48 saat sonra bakılan fibrinojen düzeyi 16 mg/dl saptanınca konjenital afibrinojenemi tanısı konuldu. Anne ve babadan gönderilen fibrinojen düzeylerinde anne de APTT ve PT normal, fibrinojen 118 mg/dl saptandı. Bebek yatışının 18. gününde, tartısı 3800 g, Htc %38 ve nörolojik muayenesi normal olarak çocuk hematoloji polikliniğinden takip edilmek üzere taburcu edildi.

OLGU 2

Bebek N, erkek bebek, yaşamının 10. gününde göbekte kanama şikayetiyle acil polikliniğimize getirildi. İlk incelemelerinde koagülasyon parametrelerinin ölçülememesinden dolayı pıhtılaşma bozukluğu ön tanısı ile ileri tetkik ve tedavi amacı ile yenidoğan kliniğine yatırıldı. Bebeğin 3500 doğum tartısı ile normal vajinal yolla özel bir hastanede sorunsuz olarak doğduğu öğrenildi. Soy geçmişinde birinci derece kuzen akrabalığı olan sağlıklı anne ve babanın yaşayan tek çocuğuydu. G4A3P1. Annenin ilk üç gebeliğinin intrauterin exitus nedeniyle düşük ile sonuçlandığı öğrenildi. Aileden intrauterin ölümler için genetik araştırma yapıldığı ve bir sorunun saptanmadığı belirtildi. Bebeğin fizik muayenesinde genel durumu iyi, göbek güdüğü düşmüş ve göbek üzerinde sızıntı şeklinde kanaması vardı. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Laboratuvar bulgularında kan sayımı ve biyokimya normal, PT >120 sn, APTT > 240 sn, fibrinojen 28 mg/dl, D-Dimer 2 ng/ml saptandı. Kanama hastalıklarına yönelik incelenen pıhtılaşma faktör düzeyleri normal idi. Bebekte 3 kez bakılan fibrinojen düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük saptandı. Fibrinojen düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük ve D-dimer düzeyinin normal olması nedeniyle bebeğe konjenital afibrinojenemi tanısı konuldu. Göbek güdüğünden kanaması devam eden bebeğe, fibrinojen konsantresi bulunamadığı için doz taze donmuş plazma verildi. Yatışının ikinci gününde göbek kanamasının devam etmesi nedeniyle tek doz liyofilize fibrinojen 30 mg/kg dozunda verildi. Takibinde göbek kanaması durdu. Konjenital afibrinojenemi nedeniyle anne ve babanın koagülasyon testleri bakıldı. Annenin ko-

agülasyon parametreleri; PT: 18 s, APTT 26 s, INR 1,61 ve fibrinojen 123 mg/dl saptanırken, babanın PT 17 s, APTT 29 s, INR 1,44 ve fibrinojen 136 mg/dl bulundu. Anne ve babanın taşıyıcı oldukları görüldü. Bebek yatışının 12. gününde 3600 g tartı ve %34 hematokrit ile çocuk hematoloji polikliniğinden takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde konjenital afibrinojenemi hastalığı çok nadir görülmekte, günümüze kadar yaklaşık 300 olgu bildirilmiştir (1). Bu olgularda bildirilen en sık ve ilk bulgu yenidoğan döneminde göbek kanamasıdır (1,4). Daha sonraki dönemlerde diş eti kanaması, burun kanaması, ciltte ekimoz, hemartroz ve mukozalardan özellikle gastrointestinal kanalda kanama görüldüğü bildirilmektedir (2,4). Klinik olarak ileri yaşlarda üreme çağındaki kadınlarda düşüklere sebep olabildiği bilinmektedir (7). Her iki olgumuz göbekten kanama şikayeti ile getirilmeleri ve ikinci olgumuzda annenin üç düşük sonrasında yaşayan tek ve ilk çocuğu olması literatür bilgileri ile uyumlu idi.

Konjenital afibrinojenemi hastalığı homozigot kalıtım göstermekte iken hipofibrinojenemi heterozigot olarak kalıtım ile geçiş göstermektedir. Bildirilen olguların %50'sinde anne ve baba arasında akraba evliliği mevcuttur (4). Olgularımızdan ilkinin annesinde, ikincisinin ise anne ve babasında hipofibrinojenemi saptanması ve her iki olguda birinci derece kuzen akrabalığı olması tanımımızı destekliyordu.

Afibrinojenemi hastalarında saptanan kanamalar hemofili hastalarına oranla daha az şiddetlidir (4). Bu durumun trombositlerde normal düzeylerde olan gpIIb – IIIa reseptörlerinin von – Willebrand faktör tarafından bağlanarak agregasyona katkıda bulunması böylece kanamanın daha

az şiddetli olmasını sağladığı sanılmaktadır. Her iki hastamızda uzun süreli göbekten sızıntı tarzında kanama olması bu bilgiyi destekliyordu. Hastalarımızdan alınan koagülasyon testlerinde APTT ve PT değerlerinin uzamasına ek olarak fibrinojen düzeyi ölçülememekte idi. Hastalığın ayırıcı tanısında disfibrinojenemi ve edinsel afibrinojenemi yer alır. Protrombin zamanında uzamaya yol açan disfibrinojenemide fibrinojen düzeyi normal saptanırken, edinsel afibrinojenemi ise ağır karaciğer hasarı ile birlikte görülür. İki olgumuzda incelenen karaciğer fonksiyon testleri ve batin ultrasonunda karaciğere ait patoloji saptanmazken, fibrinojen düzeyi her iki olguda ölçülemeyecek kadar düşük saptanması nedeniyle bu iki hastalık dışlandı.

Konjenital afibrinojenemi olguların akut kanama tedavisinde taze donmuş plazma (TDP) ya da fibrinojen konsantreleri kullanılmaktadır. Kanamanın durdurulması amacıyla ilk olgumuzda TDP, ikinci olgumuzda ise TDP ve fibrinojen konsantresi kullanıldı. Konjenital afibrinojenemi tanılı bebeklerde fibrinojen profilaksisi uygulanması durumunda tromboz gelişme riski arttığı, bu nedenle TDP ve fibrinojen konsantresi ile profilaksinin uygulanmaması önerilmektedir (2,6). Akut kanamalarda veya cerrahi uygulama öncesinde kriyopresipitat ile zenginleştirilmiş fibrinojen veya liyofilize fibrinojen replasmanı ile serum fibrinojen düzeyininin 100 g/dl civarında tutulması önerilmektedir (2,6,7).

Konjenital afibrinojenemi genellikle yenidoğan döneminde göbek güdüğü kanaması ile bulgu veren, genellikle sızıntı tarzında kanama gözlenirken, tanı konulamaması durumunda aşırı kanama nedeni ile ölüme neden olabilen ve ender rastlanan bir hastalıktır. Yazımız kanama bozukluğu ile gelen yenidoğan bebeklerde hemofili hastalıkları ve faktör eksiklikleri yanında ayırıcı tanıda konjenital afibrinojeneminin yer aldığı bildirilmesi amacıyla sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Spena S, Asselta R, Duga S, Malcovati M, Peyvandi F, Mannucci PM, Tenchini ML. Congenital afibrinogenemia: intracellular retention of fibrinogen due to a novel W437G mutation in the fibrinogen Bbeta-chain gene. *Biochim Biophys Acta*, 15:87-94, 2003.
2. Neerman-Arbez M, Vu D, Abu-Libdeh B, Bouchardy I, Morris MA. Prenatal diagnosis for congenital afibrinogenemia caused by a novel nonsense mutation in the FGB gene in a Palestinian family. *Blood*, 101:3492-3494, 2003.
3. Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Mutations in the fibrinogen gene cluster accounting for congenital afibrinogenemia: an update and report of 10 novel mutations. *Hum Mutat*, 28: 540-553. 2007.
4. Pati S, Kombogiorgas D, Anwar A, Price RF. Spontaneous extra-axial intracranial hemorrhage followed by thrombosis in congenital afibrinogenemia: perioperative management of this rare combination. *Surg Neurol*, 2008 [Epub ahead of print].
5. Chun R, Poon MC, Haigh J, Seal D, Donahue B, Royston D. Case 1-2005: cardiac surgery in congenital afibrinogenemia with thrombo-occlusive disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 19: 109-117, 2005.
6. Vu D, Bolton-Maggs PH, Parr JR, Morris MA, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital afibrinogenemia: identification and expression of a missense mutation in FGB impairing fibrinogen secretion. *Blood*, 102: 4413-4415, 2003.
7. Simsek I, de Mazancourt P, Horellou MH, Erdem H, Pay S, Dinc A, Samama MM. Afibrinogenemia resulting from homozygous nonsense mutation in A alpha chain gene associated with multiple thrombotic episodes. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 19: 247-253, 2008.