

KALITSAL PIHTILAŞMA FAKTÖR EKSİKLİKLERİ VE İSKEMİK İNME

Yakup KRESPI, Ebru AYKUTLU, Oğuzhan ÇOBAN, Rezzan TUNCAY, Sara BAHAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., Serebrovasküler Birimi, İstanbul

ÖZET

Pıhtılaşma faktörlerinin yapımının azalmasına neden olan kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları oldukça nadir görülen hastalıklardır. Bu hastalıklar ön planda kanamaya eğilim yaratırken, bazı faktör eksikliklerinin paradoksal olarak tıkaçıcı damar hastalıklarına da yol açabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı İnme Ünitesinde iskemik serebrovasküler hastalık tanısıyla izlenmiş olan ve incelemelerinde faktör VII ve faktör XI eksikliği saptanmış iki olguda klinik spontan kanama öyküsü olmamasına rağmen uygulanan trombolitik ve antikoagülan tedaviler sonrasında ciddi sistemik kanamalar ortaya çıkmıştır. Herhangi bir antitrombotik tedaviye başlamadan önce hastaların aPTT, PT gibi pıhtılaşma faktör eksikliklerine işaret edebilecek rutin hemostaz incelemeleriyle taranması ciddi sistemik kanama komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli basamaktır.

Anahtar Sözcükler: Faktör VII eksikliği, faktör XI eksikliği, pıhtılaşma faktör eksiklikleri, iskemik inme

HEREDITARY COAGULATION FACTORS DEFICIENCIES AND ISCHEMIC STROKE

Hereditary coagulation factors deficiencies are rare and characterized by a tendency to spontaneous bleeding. Some factors deficiencies are thought to lead paradoxically to occlusive vascular events also. In this study we report two ischemic stroke patients with factor VII and XI deficiencies. None of the patients had any spontaneous bleeding episode in their history but they had severe systemic bleeding after thrombolytic and anticoagulant therapy. Although rare, patients should be screened by simple tests such as aPTT, PT for these congenital deficiencies before any antithrombotic therapy in order to prevent bleeding episodes.

GİRİŞ

Kanamaya eğilim yaratan kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları pıhtılaşma proteinlerinin az üretilmesine veya üretilen proteinin bozuk olmasına neden olur. Kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının toplumda görülme sıklığı 1:10.000 ile 1:15.000 arasında değişmektedir. Bunlardan en sık görüleni %1 oranı ile von Willebrand hastalığıdır (1-2). Hemofililer X'e bağlı resesif, von Willebrand hastalığı ve disfibrinojenemi otozomal dominant geçiş gösterirken, diğer kalıtsal faktör eksiklikleri otozomal resesif geçiş gösterirler (1).

Faktör düzeylerine bağlı olmakla birlikte faktör VIII, faktör IX ve von Willebrand hastalığı genellikle spontan kanamalarla karakterizedir. Faktör VII ve faktör XI eksikliklerinde genellikle asemptomatik hastalardan ciddi kanama eğilimi olan hastalara kadar geniş bir klinik yelpaze söz konusudur (1-2).

Bu çalışmada iskemik serebrovasküler hastalık nedeniyle izlenmiş, faktör VII ve faktör XI eksikliği saptanmış iki hastanın klinik özellikleri sunulacak ve ilgili literatür bilgileri gözden geçirilecektir.

OLGU 1:

54 yaşında, sağ elli erkek hasta. İstanbul Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Polikliniğine akut embolik tıkanma nedeniyle başvuran hasta, yapılan anjiyografi sırasında intraarteriyel trombolitik tedavi

uygulanmasından on sekiz saat sonra sağ medyal serebral arter sulama alanına ait iskemik inme bulgularıyla kliniğimize yatırıldı. Geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, atriyal fibrilasyonu, konjestif kalp yetersizliği olan hastanın klinik tablosunun kardiyoembolik inmeye bağlı olduğu düşünüldü. Özgeçmişinde kanamaya eğilim öyküsü olmayan hastada sağ brakiyal artere uygulanan trombolitik tedavi sonrasında geniş subkutan ekimotik alanlar ve bilateral psaos içi hematoma varlığı gözlemlendi. İkincil korunmaya yönelik oral antikoagülan tedavi uygulanması düşünülen hastada tedavi öncesi bakılan protrombin zamanı 19.4 saniye (kontrol 12.9 saniye), INR değeri de 2.13 olarak bulundu. Retrospektif olarak incelendiğinde trombolitik tedavi öncesi bakılan INR değerinin 2.02, protrombin zamanının ise 20.5 saniye olduğu öğrenildi. Her iki tetkikte de parsiyel tromboplastin zamanı normaldi. Ayırıcı tanıda protrombin zamanında uzamaya neden olan K vitamini eksikliği, oral antikoagülan tedavi, parankimal karaciğer hastalığı, faktör II, V, VII, X ve fibrinojen eksiklikleri, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve koagülasyon inhibitörlerinin varlığı gibi olasılıklar düşünüldü. Lupus antikoagülanı negatifti. Hasta tedavi öncesi oral antikoagülan kullanmamaktaydı. Fibrin yıkım ürünlerinin yüksek olmasına (20'den fazla) rağmen fibrinojen değerinin normal olması (314 mg/dl), PT uzunluğuna PTT uzamasının eşlik etmemesi,

kanama (2 dakika), ve pıhtılaşma zamanlarının (4 dk 30 saniye) normal olması nedeniyle DIK olasılığından uzaklaşıldı. Lökosit formülü normaldi. İlk kan biyokimya incelemelerinde AST ve ALT yükseklikleri, hiperbilirubinemi saptandı. Bu nedenle bakılan viral hepatit antikorları ile hastanın hepatit B taşıyıcısı olduğu anlaşıldı. Parankimal karaciğer hastalıklarında karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu ile birlikte karaciğerde fibrinojen, albumin, protein S, protein C, antitrombin III yapımı azalır. Diğer pıhtılaşma faktörlerinin (II, V, X) yapım bozukluğuna bağlı olarak hem PT hem de PTT uzar. Portal hipertansiyonun da olması durumunda trombositopeni, ayrıca amonyak seviyesi yükselir (2,15). Hastamızda karaciğer enzim yüksekliklerine (AST:85U/lt, ALT:115U/lt), fibrinojen (288mg/dl), albumin (3.33g/dl), protein C (%104), trombosit düşüklüğü (187.000), kan amonyak seviyesi yüksekliği (0.01), PTT uzunluğu (34.0 saniye) eşlik etmemekteydi. Ayrıca klinik takipte karaciğer enzimlerinin kendiliğinden düşmesi, bu bulguların analjezik kullanımına bağlı toksik hepatitle ilişkili olabileceğini düşündürdü. Karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesine rağmen PT uzaması (19.1 saniye) ve INR yüksekliği (1.68) devam etti. Tüm bu bulgular hastada gözlemlenen PT uzamasının edinsel yada konjenital faktör eksikliğine bağlı olabileceği düşündürmekteydi. Hasta plazma ile normal plazma karıştırılarak yapılan PT karışım testinde spontan INR değeri 1.61 iken ikinci saatte bakılan INR değeri 1.32 bulundu. Hastada INR değerinin normale dönmesi nedeniyle konjenital faktör eksikliği yönünden incelendi. Faktör VII düzeyi %16 (%50-150) olarak saptandı. Bu bulgularla kardiyembolik inmeden korunma amacıyla başlanan antikoagülan tedavinin, riskli olduğu düşünülerek antiagregan tedavi ile izlenmesine karar verildi.

OLGU 2:

70 yaşında, sağ elli erkek hasta. Son üç aydır giderek sıklığı artan sol karotis interna sulama alanına ait geçici iskemik ataklar nedeniyle başvurdu. Boyun Doppler ultrasonografi incelemesinde sol karotis internada %80 oranında aterosklerotik darlık saptandı. Karotis endarterektomisi planlanan hastada cerrahi öncesi bakılan PTT değeri 105.4 saniye olarak bulundu, kontrol değeri 28.5 saniyeydi. Ayırıcı tanıda uzun PTT değerine yol açacak faktör V, VIII, IX, XI, XII'nin konjenital eksiklikleri veya bu pıhtılaşma faktörlerine karşı endojen İnhibitörlerin (faktör VIII, IX, V, XIII, von Willebrand faktörüne karşı inhibitör veya lupus antikoagülanı) varlığı, DIK olasılıkları düşünüldü. Antitrombotik tedavi

öyküsü olmayan hastanın Lupus antikoagülanı negatifti. Hastanın genel durumunun iyi olması, yaygın kanamalarla giden bir klinik tablo olmaması, fibrinojen (325 mg/dl) ve fibrin yıkım ürünlerinin (5mikrogram/dl'den az) normal olması nedeniyle DIK olasılığından uzaklaşıldı. Hasta plazma ile normal plazma karıştırılarak PTT karışım testi yapıldı. Spontan PTT değeri 57 saniye iken, karışım testinin ikinci saatinde bakılan PTT değeri 33 saniye olarak normale döndü. Bu nedenle konjenital faktör eksikliği düşünülerek, faktör VIII, IX, V, XI, XII, XIII tayini yapıldı. Faktör XI düzeyi % 0 (%60-150) olarak saptandı. Hasta hematolojik yönden bilgilendirilip, karotis endarterektomisi önerilerek antiagregan tedavi ile çıkartıldı. Yaklaşık olarak bir ay sonra özel bir klinikte düşük molekül ağırlıklı heparin ile uygulanan antikoagülan tedavi sonrasında yaygın cilt ve cilt altı kanamalarla tekrar acil polikliniğimize başvurdu.

TARTIŞMA

Faktör VII eksikliği müköz membranlardan kanamaya yol açan nadir bir kalıtsal hemokoagülasyon bozukluğudur. Uzamış protrombin zamanı, azalmış faktör VII aktivitesi, normal parsiyel tromboplastin zamanı ile karakterizedir (3). Genetik olarak otozomal resesif geçiş gösterir (4). Fenotipik ve moleküler heterojenite dikkati çeker (5). Hastaların çoğunda kanama öyküsü yoktur. Heterozigot hastalarda faktör VII düzeyi %20'den fazladır. Orta derece faktör eksikliğinde faktör düzeyi %2-20 arasındadır. Heterozigot veya homozigot olabilirler. Ağır faktör eksikliğinde faktör düzeyi %2'nin altındadır. Bu hastalarda kalıtsal bozukluk homozigot olup; genellikle frameshift mutasyonu tarzında genetik defekt sonucu ortaya çıkar. Faktör düzeyinin %5-15 olduğu vakalarda spontan kanama olmadığı bildirilmiştir (4). Homozigot, faktör düzeyinin %2'nin altında olduğu hastalarda ciddi kanama eğilimi mevcuttur (5). Faktör XI eksikliği 1953 yılında Rosenthal tarafından ortaya konmuş, Hemofili C olarak tanımlanmıştır (6). Faktör XI, pıhtılaşma mekanizmasının intrinsek yolunda anahtar komponenttir. Diğer mekanizmalarla oluşmuş pıhtının stabilizasyonunda yer alır (7). Otozomal resesif geçişli olan bu faktör eksikliğinde üç majör mütasyon tanımlanmasına rağmen daha sonra toplam on üç mütasyon bildirilmiştir (8). Spontan kanamalar nadirken travma ve cerrahi girişim sonrası siktir. Bunun sebebinin, bu alanlarda artan fibrinolyze bağlı olduğu bildirilmiştir (9).

Bizim olgularımızda da spontan kanama öyküsü yoktu. Birisinde trombolitik tedavi, diğerinde antikoagülan tedavi gibi kanamaya

eğilim yaratacak tedaviler sonrasında yaygın kanamalar ortaya çıkmıştı. İlk olgumuzda trombolitik tedavi öncesinde bakılmış olmasına rağmen uzun PT değeri göz ardı edilmişti. Diğerinde ise faktör XI eksikliği saptanıp, kaydedilmiş olmasına rağmen başvurduğu bir başka klinikte muhtemelen bazal hemostaz incelemeleri yapılmadan veya sonuçları yeterince değerlendirilmeden antikoagölan dozda düşük moleköl ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmıştı. Kalıtsal koagölasyon faktör eksiklikleri nadir ve genellikle asemptomatik olmalarına rağmen kanmaya eğilim yaratabilecek medikal tedaviler veya cerrahi öncesinde mutlaka tanınmalıdır. Rutin olarak bakılan bazal protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) incelemeleri ile bu olasılık kolayca araştırılabilir. Bu incelemelerde saptanan PT ve/veya PTT uzaması olası bir faktör eksikliği açısından mutlaka şüphleyle karşılanmalı ve etiyolojik ayırıcı tanıya gidilmelidir (9).

İlk bakışta paradoksal görünebilse de her iki hastamızda da inme ileri derecede faktör eksiklikleri varlığında ortaya çıkmıştır. Ancak bu ileri derecede faktör eksikliklerinin yanı sıra tıkayıcı vasküler olaylara eğilim yaratacak şekilde birinci hastada kalpte yüksek riskli emboli kaynağı, ikinci hastada ise semptomatik ileri karotis interna darlığı vardı. Genel olarak kalıtsal faktör eksikliklerinin hastaları tromboembolik komplikasyonlardan ne kadar koruduğu iyi bilinmemektedir. Bazı kalıtsal koagölasyon faktör eksikliklerinin paradoksal şekilde trombotik olaylara eğilim yarattığı da öne sürölmektedir. Literatürde tek olgu bildirimini şeklinde Faktör VII eksikliğine eşlik eden derin ven trombozu veya pulmoner emboli olguları bildirilmiştir (11,12,13). Kalıtsal koagölopatiler içinde en fazla faktör XII eksikliğinin tromboza yatkınlık oluşturduğu öne sürölmektedir. Ciddi faktör XII eksikliğine hemorajik tablolar dışında miyokard enfarktüsü veya derin ven trombozu eşlik edebilmektedir (1). Fibrinoliz sürecindeki yetersiz aktivasyonunun trombotik olay gelişme riskini arttırabileceği düşünölmektedir(1). Ancak konjenital faktör XII eksikliğinde tromboembolik komplikasyon sıklığının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışma yukarıdaki varsayımları desteklememektedir. Bu çalışmada on iki aileden 65 vaka izlenmiş ve çalışmanın sonucunda ciddi bir faktör XII eksikliğinin bile trombofilik bir durum oluşturmadığı bildirilmiştir (10). Günümüzde elimizdeki bu literatür verileriyle nadir görölen Faktör VII veya Faktör XII

eksikliklerinin trombotik olaylara yatkınlık yarattığını söylemek zordur. Bu konuda daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının nasıl tedavi edilmesi gerektiği iyi bilinmemektedir (11). Eksik olan faktörün yerine konması sırasında özellikle yaşlı hastalarda tıkayıcı damar hastalıkları bildirilmiştir (4). Ancak hayat kurtaracak önemli cerrahi girişimler öncesi faktör replasman tedavileri yapılabilir (14). Kalıtsal faktör eksikliği ile birlikte tıkayıcı damar hastalığı olan hastalara kesinlikle antikoagölan veya trombolitik tedavi uygulanmamalıdır. Bu hastalarda antiagregan tedavinin güvenirliliği de tartışmalıdır. Ancak bizim hastalarımızda olduğu gibi tekrarlayıcı inme riski yüksek olan hastaların en azından antiagregan tedavi ile dikkatli bir şekilde izlenmeleri önerilebilir (11).

KAYNAKLAR

1. Vintrobe's Clinical Hematoloji Cilt 1, 1681-1733
2. İç Hastalıkları ders kitabı (İstanbul Tıp Faköltesi) 566, 576-586
3. Ianello S, Prestipino M, Belfiore F. Genetik deficiency of factor VII and hemorrhagic diathesis. A case report and literatür review. Panminerva Med. 1998 Sep; 40 (3): 226-238
4. Ingerslev J, Kristensen HL. Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. Haemophilia 1998 Jul; 4(4): 689-696
5. Mariani G, Lo Coco L, Bernaldi F, Pinotti M. Molecular and clinical aspects of factor VII deficiency. Blood Coagul. Fibrinolysis. 1998 Mar; 9 Suppl 1: s 83-88
6. Nasanova VA, Korotaeva TV. Rosenthal's Syndrome (Hemophilia C) in a patient with psoriatic arthritis. Ter Arkh 1997; 69 (5): 77-78
7. Gailani D. Advances and dilemmas in factor XI. Curr. Opin Hematol. 1994 Sep; 1(5) 347-353
8. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency. Bailliere Clin Haematol 1996 Jun; 9(2):355-368
9. Jay B. Brodosky, MD, George E. Burgess III, MD. Pulmonary embolism with factor XI deficiency. JAMA Dec 15, 1975-Vol 234: 1156-57
10. Zeerleder S, Schloesser M, Redondo M, Wuillemin WA, Engel W, Furlan M, Lammler B. Reevaluation of the incidence of thromboembolic complications in congenital factor XII deficiency-a study on 73 subjects from 14 Swiss families. Thromb Haemost. 1999 Oct;82(4): 1240-1246
11. Jean-Jacques Lefrere, Marie Pierre Chaunu, Jacqueline Conard, Marie-Helene Horellou, Mayer Samama. Congenital factor VII deficiency and cerebrovascular stroke. The lancet, November 2. 1985; S 1006-1007
12. Gershwin E, Gude JK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in congenital factor VII deficiency. N. England J Med. 1973; 228: 141-142
13. Shifter T, Macrey I, Creter D. Thromboembolism in congenital factor VII deficiency. Acta Haematologica 1984; 71: 60-62
14. Brunken R, Follette D, Wittig J. Coronary artery bypass in hereditary factor XI deficiency. Ann Thorac Surg 1984 Oct; 38 (4): 406-408
15. Harrison's Principles of internal medicine. Coagulation disorders in liver diseases. Chapter 288, 1509.