

KONJENİTAL AFİBRİNOJENEMİLİ HASTADA KORPUS LUTEUM RÜPTÜRÜNE BAĞLI TEKRARLAYAN MASİF HEMOPERİTONEUM OLGUSU

Özhan ÖZDEMİR, Mustafa Erkan SARI, Aslıhan KURT, Ertuğrul ŞEN, Cemal Reşat ATALAY

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

ÖZET

Konjenital kanama bozukluğu olan kadınlarda, korpus luteum rüptürüne bağlı masif hemoperitoneum nadir görülen ancak cerrahi müdahaleyi, hatta ooforektomi yapılmasını bile gerektirebilecek, hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Konjenital afibrinojenemi, nadir görülen bir konjenital kanama bozukluğudur. Asemptomatik olabileceği gibi, kanamaya meyil artışından, hayatı tehdit eden kanamalara kadar değişen çeşitli klinik belirtileri olabilmektedir. Konjenital afibrinojenemili hastalarda, ovulasyonu takiben intraabdominal kanama oldukça nadir görülmekte olup, korpus luteum rüptürüne bağlı hemoperitoneum tablosu sadece birkaç olguda bildirilmiştir. Biz, 28 yaşında konjenital afibrinojenemi tanısı olan ve ovulasyonu takiben tekrarlayan masif hemoperitoneumu olan olguyu tartıştık. İlk kanama epizodu taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kan transfüzyonu ile tedavi edildi; ikinci kanama epizotunda tanısız laparomiye alınarak rüptüre folikül kisti çıkartıldı; üçüncü kanama epizodu taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kan transfüzyonu ile tedavi edildi; dördüncü kanama epizotunda tanısız laparotomiye alınarak sağ salpingooforektomi yapıldı; beşinci kanama epizodu ise taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kan transfüzyonu ile tedavi edildi. Konjenital kanama bozukluğu olan hastalarda konservatif yaklaşım çok önemlidir. Bu olgu göstermektedir ki; bu hastalarda ovarian fonksiyonların korunması konservatif yaklaşımla mümkün olabilmektedir ve tekrarlayan kanamaların profilaksisinde ovulasyon süpresyonu önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: hemoperitoneum, konjenital afibrinojenemi, rüptüre korpus luteum

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Cilt: 11, Sayı: Sayfa:

RECURRENT MASSIVE HAEMOPERITONEUM ASSOCIATED WITH RUPTURED CORPUS LUTEUM IN WOMEN WITH CONGENITAL AFIBRINOGENEMIA

SUMMARY

Massive hemoperitoneum secondary to ruptured corpus luteum is a rare but serious and life-threatening complication for women with congenital bleeding disorders and may lead to surgical interventions and even oophorectomy. Congenital afibrinogenemia is a rare inherited coagulation disorder. As it can be asymptomatic, its clinical manifestations vary from minimal tendency of bleeding to life-threatening bleedings. Intraabdominal bleeding due to ovulation is very rare in these patients and only a few cases of corpus luteum rupture and hemoperitoneum in afibrinogenemic patients have been described. We report on a 28-year-old woman with congenital afibrinogenemia with recurrent massive intraabdominal bleeding due to ovulation as the presenting clinical sign. The first episode was managed with fresh frozen plasma, cryoprecipitate and blood transfusions; exploratory laparotomy and excision of the ruptured follicle was performed at the second episode; the third episode was managed with fresh frozen plasma, cryoprecipitate and blood transfusions; exploratory laparotomy and right salpingoophorectomy was performed at the fourth episode; fifth episode was managed with fresh frozen plasma, cryoprecipitate and blood transfusions. Conservative management is crucial for patients with congenital bleeding disorders. These case demonstrate that preservation of ovarian function is possible with a conservative approach and recurrent episodes may be prevented by suppression of ovulation.

Key words: Congenital afibrinogenemia, hemoperitoneum, ruptured corpus luteum

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Vol: 11, Issue: Pages:

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özhan Özdemir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Tel: (0505) 225 50 78

e-posta: seyozi@hotmail.com

Alındığı tarih: 22.11.2013, revizyon sonrası alınma: 04.02.2014, kabul tarihi: 21.02.2014, online yayın tarihi: 21.02.2014

GİRİŞ

Konjenital afibrinojenemi, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir kanama bozukluğu olup, tahmini insidansı 1/100.000'dir ve sıklıkla akraba evliliklerinden doğan çocuklarda görülmektedir⁽¹⁾. Fibrinojen, trombinin etkisi ile fibrine dönerek pıhtı oluşumunda önemli bir rol oynayan ve hepatositlerden sentezlenen bir glikoproteindir. Fibrin ise aktive edilmiş trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIB/IIIa'ya bağlanarak trombosit agregasyonunu sağlamaktadır⁽²⁾. Afibrinojenemisi olan hastalarda, klinik olarak en sık epistaksis, hemartroz, kas içerisinde hematoma, gastrointestinal kanama ve menoraji izlenmekte iken, korpus luteum rüptürüne bağlı masif intraabdominal kanama ise sadece birkaç olguda bildirilmiştir⁽³⁻⁷⁾. Konjenital kanama bozukluğu olan kadınlarda, ovulasyon nedeni ile masif intraabdominal kanamanın olması nadir ancak oofektomi yapılmasını bile gerektirebilecek hayatı tehdit eden bir komplikasyondur⁽³⁾. Bizim olgumuzda da beş kez korpus luteum rüptürü nedeni ile intraabdominal hemoraji öyküsü olan ve oofektomi yapılan hasta tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

28 yaşında, bir spontan abortus öyküsü olan hasta, polikliniğimize karın ağrısı, bulantı ve baş dönmesi şikayeti ile başvurmuş olup ilk değerlendirmede hipotansiyon (100/65 mmHg) ve taşikardi (97 atım/dk) tespit edilmiştir. Yapılan batin muayenesinde defans ve rebound tespit edilen hastanın, pelvik muayenesinde ise serviks hareketlerinin hassasiyet dışında bir özellik saptanmadı. Menstruel siklusları düzenli olan hastanın, son adet tarihi 18 gün önce olup özgeçmişinde bebeklik döneminde konjenital afibrinojenemi tanısı aldığı öğrenildi. Over kist rüptürü nedeni ile iki kez laparotomi öyküsü olan hastanın, bir kez sağ over kistektomi ve yaklaşık 4 yıl önce hemostazın sağlanamaması üzerine sağ salpingoofektomi yapıldığı öğrenildi (Tablo I). Operasyon sonrası kombine oral kontraseptif hap kullanması önerilen ancak gebelik planladığı için yaklaşık bir ay önce ilacı bıraktığını belirten hastanın, yapılan transvaginal ultrasonografik değerlendirilmesinde sol overde 32x28 mm çapında, internal ekojinetenin izlendiği hemorajik kist ile uyumlu görünüm ve douglasta en derin yerinde 35 mm derinliğinde olmak üzere tüm pelvisi dolduran, hematoma ile uyumlu yaygın intraabdominal sıvı izlendi. Laboratuvar incelemelerinde ise hemoglobin 9,9 g/dl,

Tablo I: Kronolojik sıraya göre hastadaki kanama epizotları.

Kanama Epizotu	Geliş Hb düzeyi (gr/dl)	Ultrasonografi Bulgusu	Tedavi şekli	Operasyon gözlemi	Transfüzyon
1. Epizot (Ocak 2007)	7,5	Sağ overden kaynaklanan 28*25 mm çaplı hemorajik kist yaygın pelvik serbest mayi.	Ekspektan tedavi	-	4 U ES, 12 U TDP, 4 U Kriyopresipitat
2. Epizot (Mart 2008)	4,8	Sağ overden kaynaklanan 26*23 mm çaplı hemorajik kist ve yaygın pelvik serbest mayi	Sağ Over Kistektomi	Yaklaşık 1500 cc intraabdominal hematoma ve sağ overde aktif kanamalı korpus hemorajikum kisti izlendi	6 U ES 12 U TDP 4 U Kriyopresipitat
3. Epizot (Haziran 2008)	9,8	Sol overden kaynaklanan 35* 27 mm çaplı hemorajik kist ve yaygın pelvik serbest mayi.	Ekspektan Tedavi	-	2 U ES 14 U TDP 4 U Kriyopresipitat
4. Epizot (Eylül 2009)	5,5	Sağ overden kaynaklanan 41*32 mm çaplı hemorajik kist ve yaygın pelvik serbest mayi.	Sağ Salpingoofektomi	Yaklaşık 2000 cc intraabdominal hematoma ve sağ overde aktif kanamalı korpus hemorajikum kisti izlendi. Hemostaz sağlanamaması üzerine salpingoofektomi yapıldı.	6 U ES 12 U TDP 5 U Kriyopresipitat
5. Epizot (Ekim 2013)	9,9	Sol overde 32*28 mm çaplı hemorajik kist ve yaygın pelvik serbest mayi.	Ekspektan Teavi	-	2 U ES 16 U TDP, 5 U Kriyopresipitat

trombosit 341.000/ μ l, fibrinojen 0 ve pıhtılaşma sağlanamadığı için INR, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı ölçülemeyecek kadar uzamış olarak tespit edildi. İki saat sonra bakılan kontrol kan sayımında, hemoglobin düzeyi 7,0 g/dl'e düşmesi, taşikardi ve semptomatik hipotansiyonun olması üzerine 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) ve 6 ünite taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonuna başlandı. Takiben, yakın vital bulgu kontrolü altında hemostaz sağlanana kadar kriyopresipitat, TDP ve ES replasmanına devam edildi. Ekspektan yaklaşım ile hemodinamik olarak stabil hale gelen ve kanaması duran hastanın, ultrasonografi takiplerinde de hemoperitoneum tablosu regrese olduğundan sorunsuz olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Normal kadınlarda ovulasyon sırasındaki intraperitoneal kanama, pelvik ağrı dışında genellikle bir sıkıntıya neden olmazken, konjenital kanama bozukluğu ve antikoagulan ilaç kullanımı olan hastalarda ise hayatı tehdit eden intraperitoneal kanamalara neden olabilmektedir. Konjenital fibrinojen bozukluklarındaki klinik tablo, fibrinojen eksikliğinin düzeyine göre değişmektedir ve konjenital afibrinojenemide ölçülebilecek düzeyde fibrinojen hiç bulunmamaktadır. Hastalarda genellikle neonatal dönemde kanama görülmektedir ve bizim olgumuzda olduğu gibi, hastaların yaklaşık %85'i umbilikal kord kanaması ile tanı almaktadır⁽²⁾. Kanamanın şiddeti ve atak sıklığı ise bireyler arasında farklılık göstermektedir. Afibrinojenemide kanama eğilimi, aynı mutasyona sahip hastalarda bile oldukça değişkenlik göstermektedir ve bundan sorumlu olarak bazı modifiye genler de suçlanmıştır⁽⁸⁾.

Konjenital afibrinojenemide en sık görülen klinik tablo, umbilikal kord kanaması ve mukozal yüzey kanamalarıdır (özellikle menoraji ve epistaksis). Hastaların yaklaşık yarısında ise hemartroz gibi kas-iskelet sistemi kanamaları da izlenmektedir. Daha az sıklıkta ise gastrointestinal, üriner ve intrakranial kanamalar görülmektedir. Spontan kanamalar dışında, minor travma sonrası kanamalar ve girişimsel işlemler sırasında aşırı kanamalar da olabilmektedir⁽⁹⁾.

Ovulasyon sırasında folikül rüptürünü takiben hemoperitoneum ise nadir görülen ancak hayatı tehdit

eden bir durumdur. Literatürde ovulasyon veya korpus luteum rüptürüne bağlı hemoperitoneum nedeni ile laparotomiye alınan, over wedge rezeksiyon hatta ooferektomi yapılan koagulasyon bozukluğu olan olgular bildirilmiştir⁽³⁾. Olgumuzda da hemostazın sağlanamaması nedeniyle ooferektomi yapılmak zorunda kalmış olup, koagulasyon bozukluğu olan hastalarda kanama epizotlarının doğru yönetilmesi, bu hastalardaki gereksiz cerrahi müdahaleyi azaltarak üreme çağındaki bu hastaların fertilesinin korunmasına yardımcı olacaktır.

Afibrinojenemide, paradoksal olarak spontan trombotik komplikasyonlar da bildirilmiştir. Normalde fibrin, protrombin aktivasyonunu azaltarak trombin üretimini engellemektedir. Ancak afibrinojenemili hastalarda ise fibrin olmadığından, antitrombin aktivitesi izlenmez. Bunun sonucunda da protrombin aktivasyonu ve trombin üretimi artar. Ayrıca serbest olarak bulunan trombin, trombositlerden vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona ve intimal hiperplaziye neden olan bir takım büyüme faktörlerinin sentezine neden olmaktadır. Tüm bu anormalliklere bağlı olarak, bu hastalarda trombotik komplikasyonlar da görülebilmektedir⁽¹⁰⁾.

Afibrinojenemili hastalardaki kanama epizotlarının tedavisinde temel yaklaşım, fibrinojen, kriyopresipitat ve taze donmuş plazma gibi kan ürünleri ile uygun replasmanın yapılmasıdır. Spontan kanamaların yönetiminde, hemostaz sağlanana kadar önerilen hedef fibrinojen düzeyi >1g/L'dir. Afibrinojenemili hastalarda, replasman tedavisinde ilk seçenek fibrinojen konsantresi olmalıdır. Diğer transfüzyon ürünleri ile karşılaştırıldığında, viral olarak inaktif olması, infüzyon hacminin düşük olması ve daha az allerjen olması avantaj sağlamaktadır. Kriyopresipitat ve taze donmuş plazma ise fibrinojen konsantresinin temin edilemediği acil durumlarda alternatif olarak tercih edilmelidir⁽¹¹⁾. Olgumuzda, kanama epizotlarının acil yönetiminde fibrinojen temin edilemediği için, TDP ve kriyopresipitat kullanılmak zorunda kalmıştır. Afibrinojenemili hastalarda, replasman tedavisini takiben derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi trombotik komplikasyonlar bildirilmiştir ve bu risk diğer koagulasyon faktörlerini de içerdiğinden dolayı, kriyopresipitat kullanımında daha yüksektir. Bu nedenle bazı yazarlar, replasman tedavisi sırasında düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi de önermektedir⁽¹²⁾.

Proflaktik fibrinojen konsantresinin kullanımı,

tromboz riski, viral enfeksiyon bulaş riski ve anti-fibrinojen antikör oluşma riskinden dolayı tartışmalıdır ve profilaktik replasman bireyselleştirilmelidir⁽¹³⁾. Bu hastalarda, menoraji profilaksisi için kombine oral kontraseptif kullanılabilir. Ayrıca oral kontraseptifler, folikül rüptürüne bağlı hemoperitoneumun önlenmesinde de etkilidir ancak tromboz riskini de arttırmaktadırlar⁽⁶⁾. Olgumuzda bir ay öncesine kadar kombine oral kontraseptif hap kullanım öyküsü mevcut olup, gebelik planı olduğundan dolayı ilaca ara vermesini takiben ilk ay ovulasyona bağlı kanama görülmüştür.

Gebelikte ise abortus, dekolman ve postpartum kanama riskini azaltmak için replasman önerilmektedir. Plasental implantasyonda fibrinojenin rolü olduğundan dolayı, replasman almayan afibrinojenemili olgularda gebeliğin ilk 6-8. haftalarında spontan abortus riski artmıştır. Replasman alan hastalar da bile plasenta dekolmanı riski yüksek tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Sonuç olarak, konjenital afibrinojenemi gibi kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda, ovulasyonu takiben masif intraabdominal kanamalar nadir de olsa görülebilmektedir ve bu kanamaların kontrolünde, fertilitenin korunabilmesi için konservatif yaklaşım çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastalarda, tekrarlayan kanamaların önlenmesi için ise kombine oral kontraseptiflerle ovulasyon süpresyonu önerilebilecek bir yaklaşım olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tziomalos K, Vakalopoulou S, Perifanis V, Garipidou V. Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:843-8.
2. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia* 2008;14(6):1151-8.
3. Cetinkaya SE, Pabuccu EG, Ozmen B, Dokmeci F. Recurrent massive hemoperitoneum due to ovulation as a clinical sign in congenital afibrinogenemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(2):192-4.
4. Schneider D, Bukovsky I, Kaufman S, Sadovsky G, Caspi E. Severe ovarian hemorrhage in congenital afibrinogenemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60(4):431.
5. Bottini E, Pareti FI, Mari D, Mannucci PM, Muggiasca ML, Conti M. Prevention of hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptives in women with type III von Willebrand disease and afibrinogenemia. Case reports. *Haematologica* 1991;76(5):431-3.
6. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Congenital afibrinogenemia: successful prevention of recurrent hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptive. *Am J Hematol* 1995;49(4):363-4.
7. Koussi A, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Intra-abdominal haemorrhage due to a ruptured corpus luteum cyst in a girl with congenital afibrinogenemia. *Eur J Pediatr* 2001; 160(3):196.
8. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Treatment of congenital fibrinogen disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(7):979-92.
9. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999;107(1):204-6.
10. Oruc N, Tokat Y, Killi R, Tombuloglu M, Ilter T. Budd-Chiari syndrome in an afibrinogenemic patient: a paradoxical complication. *Dig Dis Sci* 2006;51(2):378-80.
11. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10(5):593-628.
12. Haberer JP, Obstler C, Samama CM, Darnige L, Szwebel TA, Meyer A, et al. Postoperative deep venous thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia treated with fibrinogen concentrates. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(6):519-21.
13. Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, Asahina T, Terao T. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. *Br J Haematol* 2000;109(2):364-6.