

## Beklenmeyen kanama ile başvuran ve taze donmuş plazma tedavisine yanıtızsız nadir görülen bir kanama diyatezi olgusu: Faktör XIII eksikliği

### *A rare case of coagulation disorder presenting with unexpected bleeding non-responding to fresh frozen plasma replacement: Factor XIII deficiency*

Murat Albayrak<sup>1</sup>, Harika Çelebi<sup>1</sup>, Birgül Öneç<sup>1</sup>, Başak Ünver Koluman<sup>1</sup>, Serra Özbal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

Faktör XIII eksikliği oldukça nadir görülen bir kanama diyatezidir. Bu faktörün eksikliğinde koagülasyon tarama testleri normal olarak bulunur. Genelde spontan kanamaya yol açmaz. Faktör XIII eksikliğinde kanama dışında, yara iyileşmesinde gecikme, anormal skar oluşumu, kadınlarda tekrarlayan spontan düşükler, erkeklerde oligospermi ve infertilite görülebilir.

**Olgu Sunumu:** Faktör XIII eksikliği tanısı ile takip edilen otuz üç yaşındaki erkek hasta evinde düşme sonrası gelişen şiddetli karın ağrısı ile acile başvurdu. Retroperitoneal hematoma ve splenik rüptür saptanması üzerine taze donmuş plazma (TDP) desteği ile operasyona alınarak splenektomi yapıldı. Bu arada bakılan faktör XIII düzeyi: < %1 olarak saptandı. Hastanın operasyon sonrası drenaj kanamasının olması üzerine TDP (15-20 ml/kg) ve kriyopresipitat verilmesine rağmen, insizyon yerinde ve drenaj kanamaya devam etti. Hastaya postoperatif 15. güne kadar yaklaşık olarak 20 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Kanamanın durdurulamaması üzerine yurt dışından temin edilerek haftada bir 20 Ü/kg dozundan (1500 Ü/gün) toplam 3 doz faktör XIII konsantresi verildi. Birinci dozdan sonra kanaması giderek azaldı ve daha sonra tamamen durdu.

Bu olgu; nadir görülen bir kanama diyatezi olması, kanamanın beklenenden daha şiddetli ve uzun sürmesi, beklentilerin aksine TDP ve kriyopresipitat tedavisine yanıt vermemesi, ancak faktör XIII replasmanı ile kanamanın durdurulması nedeni ile sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Faktör XIII eksikliği, taze donmuş plazma, kriyopresipitat

#### ABSTRACT

Factor XIII deficiency is a quite rare bleeding disorder in which detecting tests for coagulation are found in normal ranges. This disorder usually does not cause spontaneous bleeding but other than excessive bleeding after invasive procedures, impaired wound healing, abnormal scar formation, recurrent spontaneous miscarriages in women, oligospermia and infertility in men could be seen.

**Case Report:** A thirty three years old male patient with previously diagnosed as factor XIII deficiency referred to emergency with serious stomachache which began after he fell down at his home. After recognition of a retroperitoneal hematoma and splenic rupture, laparotomic splenectomy with fresh frozen plasma (FFP) replacement was performed. Meanwhile factor XIII levels were detected <1%. Although FFP (15-20 ml/kg) and cryoprecipitate was given postoperatively, bleeding from the incision and surgical drains continued. Until postoperative 15th day approximately 20 units of red blood cells were transfused. Because the bleeding couldn't be stopped, plasma concentrate of factor XIII is brought from abroad and administered at a dose of 20 IU/kg (1500 U/day) weekly, for three weeks (totally three doses). After the administration of the first dose the amount of bleeding decreased progressively and eventually stopped.

We reported this case because, besides factor XIII deficiency is a rare form of bleeding disorder; this patient had more severe and prolonged bleeding than expected and did not responded FFP or cryoprecipitate therapy. So unexpected bleeding could not be stopped until plasma concentrate of factor XIII was administered, though to be worth for attention. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(1): 123-126

**Key words:** Factor XIII deficiency, fresh frozen plasma, cryoprecipitate

**Correspondence:** Dr. Murat Albayrak

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye E-mail: muratalbayrak71@yahoo.com

Received: 14.07.2011, Accepted: 10.09.2011

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

## GİRİŞ

Faktör XIII (FXIII), koagülasyon kaskadının son basamağında fibrin stabilizasyonundan sorumlu bir transglutaminaz enzimidir.<sup>1</sup> Faktör XIII eksikliği plazmadaki fibrin monomerlerinin çapraz bağlanmasında yetersizlikle sonuçlanmaktadır.<sup>2</sup> İlk FXIII eksikliği olgusu 1960 yılında tanımlanmış ve 2000'li yıllara kadar 200' ün üzerinde olgu rapor edilmiştir.<sup>2,3</sup>

Ciddi faktör XIII eksikliği, yaklaşık olarak 1/3-5000.000 görülen nadir kanama bozukluklarından biridir. Herediter bir hastalık olup otozomal resesif geçer.<sup>4</sup> Bütün ırklarda görülebilir ve FXIII eksikliği olan ailelerde akrabalık hikayesi sıktır. Akraba olmayanlarda birleşik heterozigotluk insidansı daha fazladır.<sup>5</sup> FXIII A için günümüze kadar 67 mutasyon tanımlanmıştır.<sup>6</sup>

Faktör XIII; plazma, vasküler matrix, trombosit, endotelial hücreler ve monositlerdeki birçok proteinle etkileşime girer. Plazmada FXIII bir protransglutaminaz (FXIII-A2B2) olarak dolaşır. FXIII-A2B2, iki katalitik A subünit ve iki nonkatalitik B subünitten oluşur. Bu iki subünit kovalen olmayan bağlarla bağlanırlar.<sup>6</sup> Faktör XIII eksikliği olan olguların çoğunda bu faktörün A subünitini kodlayan gende defekt saptanırken vakaların çok az bir kısmında ise B subünitinde defekt sözkonusudur.<sup>7</sup>

Genellikle travmadan 12-36 saat sonra kanama, zayıf yara iyileşmesi ve %25-30 oranlarında intrakranial kanamaya neden olabilir. Ayrıca FXIII eksikliği, doğumdan hemen sonra göbük kord kanaması, gecikmiş kord ayrılması, sünnet sonrası ciddi kanamalara da neden olabilir.<sup>2</sup>

Bu olgu; kanamanın beklenenden daha şiddetli ve uzun sürmesi, beklentilerin aksine TDP ve kriyopresipitat tedavisine yanıt vermemesi, ancak FXIII replasmanı ile kanamanın durdurulması nedeni ile sunuldu.

## OLGU

Faktör XIII eksikliği tanısı ile takip edilen otuz üç yaşında erkek hasta, acile evinde düşme sonrası gelişen şiddetli karın ağrısı ile başvurdu. Hastada akut batın tablosu mevcuttu. Hastaya acil batın tomografisi çekildi. Dalakta akut kanama varlığını gösteren kontrast sızıntısı ve 9x8 cm boyutlarında hematoma görüldü (Resim 1). Splenik rüptür saptanan hasta taze donmuş plazma (TDP) desteği ile operasyona alınarak splenektomi yapıldı. Yapılan laboratuvar

değerlendirmesinde hemostaz tetkikleri (PT, aPTT, İNR) normal bulundu. Hemogramda trombosit değeri: 358000 / $\mu$ L idi. Bakılan in vitro kanama zamanı da (kollajen ADP ve kollajen epinefrin) normal idi. Bu arada bakılan faktör XIII düzeyi: < %1 saptandı. Hastanın operasyon sonrası drenaj kanaması oldu. TDP (15-20 ml/kg) ve kriyopresipitat verilmesine rağmen, insizyon yerinde kanaması vardı ve drenaj kanaması devam ediyordu. Bu arada sol inguinal hematoma gelişti. Faktör XIII'ün yarılma ömrü uzun olmasına rağmen (6-10 gün) yaklaşık olarak her gün kriyopresipitat verildi (10 kiloya 1 torba şeklinde). Hasta tekrar operasyona alındı. Ancak vasküler bir patoloji saptanmadı. Kanayan damarlar koterize edildi. Hastaya pelvik arteriografi yapıldı. Sol inferiör epigastrik arterde kanama saptandı. Bunun üzerine embolizasyon yapıldı. Abdominal tomografi çekildi. Sol rektus abdoministe 13x5.5 cm boyutlarında hematoma ve sol posteriyör pararenal alanda kolleksiyon görüldü (Resim 2). Halen drenaj ve insizyon yerinden kanaması devam ediyordu. Bu arada postoperatif 15. güne kadar yaklaşık olarak 20 ünite eritrosit süspanasyonu verildi. Kanamanın durdurulamaması üzerine yurt dışından faktör XIII istemi yapıldı. Haftada bir 20 Ü/kg dozundan (1800 Ü/gün) toplam 3 doz pastörize insan plazma faktör XIII konsantresi verildi. Birinci dozdan sonra kanaması giderek azaldı ve daha sonra tamamen durdu. İnsizyon yeri iyileşen ve kanaması duran hasta taburcu edildi. Halen takip ve tedavisi devam ediyor.



**Resim 1.** Dalakta akut kanama varlığını gösteren kontrast sızıntısı ve 9x8 cm boyutlarında hematoma izlenmektedir (preop)



**Resim 2.** Splenektomi sonrası sol rektus abdoministe 13x5.5 cm boyutlarında hematoma ve sol posteriyör pararenal alanda kolleksiyon görülmektedir (postop)

## TARTIŞMA

FXIII ilk defa Robbins tarafından 1944 yılında keşfedilmiş ve "fibrin stabilize edici faktör" yada 'FSF' olarak adlandırılmıştır.<sup>2</sup> FSF yokluğunda oluşan fibrin unstabildir. FXIII aktivitesi olmayan hastanın pıhtısı, sadece iyonik bağlarla kuşatılmış basit bir fibrin polimerinden ibarettir. Bu faktör standart koagülasyon testleri olan protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ile tayin edilmez ve eksikliği sadece direkt faktör XIII düzeyinin saptanması ile gösterilebilir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da bütün koagülasyon testleri normal olarak bulundu.

FXIII eksikliğinde ciddi kanamalar, spontan intrakranial kanamalar, yara iyileşmesinde gecikme, spontan düşüklükler görülebilir. Ağır konjenital FXIII eksikliğinde, FXIII düzeyi genelde %1'den düşüktür. Heterozigot olgularda ise FXIIIA ve FXIIIB düzeyleri azalmıştır ve bu olgularda genelde herhangi bir bulgu ve semptom görülmez.<sup>6</sup>

FXIII eksikliği olan olgulara genelde neonatal dönemde görülen göbek bağı kanamaları ile tanı konulur.<sup>2</sup> Bu olgularda intrakranial kanama insidansı %25-30 civarındadır (hemofili A ve B'ye göre daha yüksek). Faktör XIII eksikliğinde pıhtı oluşumu normaldir. Ancak fibrinin çapraz bağlantısı zayıf olduğu için genelde 24-48 saat sonra pıhtı kırılır ve kanama başlar.<sup>6</sup>

FXIII hemostaz yanında anjiogenezde de rol oynar. Bu nedenle eksikliğinde yara iyileşmesi ve doku tamiri bozulur.<sup>9</sup> FXIII eksikliğinde plasentanın erken ayrılması ve 1. trimesterde düşük riski, doğum sonrası uterin kanama riski artar.<sup>9</sup>

Faktör XIII eksikliğinde PT, aPTT, fibrinojen, trombosit sayısı, kanama zamanı normaldir. Pıhtı

solubilité testi çok düşük FXIII seviyeleri (0 veya 0'a yakın değerler) için duyarlıdır. Ancak %1-3 arası FXIII değerleri için normal olabilir.<sup>2</sup> Plazmada normal FXIII seviyesi %50 ile %220 arasında değişir. %5-30 arasındaki düzeyler spontan kanamayı önlemek için yeterlidir.<sup>6</sup>

FXIII eksikliği ciddi kanamalara yol açmasına rağmen, etkili hemostaz için %2-5 gibi düşük FXIII düzeyinin yeterli olması ve FXIII'ün yarılanma ömrünün uzun olması (5-11 gün) tedaviyi kolaylaştırmaktadır.<sup>10</sup> Tedavide FXIII içeren üç tip ürün vardır. Pastörize edilmiş insan plazma FXIII konsantresi, kriyopresipitat ve TDP. Tedavide ilk basamakta eğer temin etme güçlüğü yoksa TDP veya pastörize edilmiş plazma FXIII konsantresi tercih edilmelidir. Akut kanama durumlarında 2-3 ml/kg dozundan tek doz TDP uygulaması FXIII düzeyini %5'in üzerine çıkarır ve acil hemostaz sağlanmış olur. Daha sonra ki replasman tedavisinde ise; TDP (20-30 günde bir) 15-20 mL/kg veya plazma FXIII konsantresi (Fibrogammin) 10-20 U/kg (20-30 günde bir) veya her 10 kiloya 1 torba kriyopresipitat (20-30 günde bir) verilebilir. Profilaksi bütün hastalarda önerilmektedir.<sup>11,12</sup> Bizim olgumuzda ise beklentilerin aksine kriyopresipitat ve TDP tedavisine yanıtız idi ve kanama ancak yurt dışından getirilen pastörize edilmiş insan plazma FXIII konsantresi ile durdurulabildi.

FXIII eksikliğinde hayat boyu kanama riski olmasına rağmen prognoz oldukça iyidir. TDP veya kriyopresipitat tedavisine cevap vermeyen nadir durumlarda plazma kökenli FXIII konsantresi verilebilir. FXIII'ün yarı ömrünün uzun olması nedeni ile ağır kanama öyküsü olan hastalarda bile profilaksi kolayca uygulanabilmektedir. İnhibitör gelişme riski de oldukça düşüktür.<sup>6</sup>

Sonuç olarak bütün koagülasyon testlerinin normal olduğu kanama diyatezlerinde FXIII eksikliği akla gelmelidir. FXIII eksikliği, faktörün yarılanma ömrünün uzun olması ve koagülasyon için düşük faktör düzeylerinin yeterli olması nedeniyle genelde TDP tedavisine yanıt verir. Bu olgu; nadir görülen bir kanama diyatezi olması, kanamanın beklenenden daha fazla olması ve uzun sürmesi, TDP ve kriyopresipitat tedavisine yanıt vermemesi, ancak FXIII replasmanı ile tedavi edilebilmesi nedeni ile sunuldu.

## KAYNAKLAR

1. Bezirgan U, Barlas M, Yağmurlu A, Azık F. Faktör XIII eksikliği. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004; 57 (1): 53-6.
2. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. Br J Haematol 1999;107(3):468-84.

3. Birben E, Oner R, Oner C, Gümrük F, Altay C, Gürgey A. Mutations in coagulation factor XIII A gene in three Turkish patients: two novel mutations and a known insertion. *Br J Haematol* 2002;118 (1):278-81.
4. Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJA. Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev* 1993;7(4):229-42.
5. Koseki S, Souri M, Koga S, et al. Truncated mutant B subunit for factor XIII causes its deficiency due to impaired intracellular transportation. *Blood* 2001;97 (9): 2667-72.
6. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14(6):1190-200.
7. Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* 2001;86 (1):57-65.
8. Inbal A, Dardik R. Role of coagulation factor XIII (FXIII) in angiogenesis and tissue repair. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35 (1-2):162-5.
9. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62 (4):255-60.
10. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, 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.
11. Gootenberg JE. Factor concentrates for the treatment of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol* 1998;5(6):372-5.
12. Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA, et al. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2009;49 (4):765-70.