

Çocukluk Çağında Ender Görülen Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri Saptanan Ondört Vakanın Değerlendirilmesi

Mustafa TAŞKESEN *, Nilüfer OKUR **, Nurettin OKUR **, Selahattin KATAR ***, Sultan ECER MENTEŞ *, Murat SÖKER ****

Çocukluk Çağında Ender Görülen Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri Saptanan Ondört Vakanın Değerlendirilmesi

Amaç: Kanama bozukluğuna yol açan ender pıhtılaşma faktör eksiklikleri toplumda 1/500,000-2,000,000 oranında görülmektedirler. Klinik olarak asemptomatik olabildikleri gibi epistaksis, ekimoz, hematoma, mukozal veya intrakraniyal kanama bulgularıyla başvurabilirler. Bu çalışmanın amacı ender görülen pıhtılaşma faktör eksikliği saptanan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını irdelemektir.

Yöntem: Bu çalışmada 2002-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ünitesinde ender görülen faktör eksikliği tanısı ile izlenen 14 vakanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bulguları, fizik muayene bulguları, tam kan, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR değerleri, fibrinojen, faktör düzeyleri ve klinik izlem sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle izlenen vakaların % 4.7'sinde (14/292) ender görülen faktör eksiklikleri bulundu. Hastaların sekizi (% 57) kız, altısı (% 43) erkek, tanı anında yaş ortalaması 40.8 ay idi. Çalışmada 14 vakanın yedisinde (% 50) faktör X, dördünde (% 29) faktör VII, ikisinde (% 14) faktör V, birinde (% 7) faktör XII eksikliği saptandı. Vakaların dokuzunda (% 64) anne baba akrabaydı. Vakaların en sık başvuru yakınmaları ekimoz (% 71) ve burun kanaması (% 43) idi. Faktör X eksikliği olan iki vakada intrakraniyal kanama saptandı.

Sonuç: Ender görülen faktör eksiklikleri ciddi kanama bozukluklarına yol açabilirler. Kanama diyatezi olan hastalarda aile anamnezinin önemli olduğu ve özellikle akraba evliliğinin çok olduğu bölgelerde halkın bilgilendirilmesi ve hekimlerin bu durumu göz önünde tutmaları önemlidir.

Anahtar kelimeler: Ender faktör eksikliği, çocuk, akraba evliliği

Alındığı tarih: 21.07.08

Kabul tarihi: 05.08.08

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç. Dr.

**** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Evaluation of Fourteen Patients With Rare Coagulation Factor Deficiencies in Childhood

Aim: Deficiencies of coagulation factors which are rare, have prevalances in the general population between 1/500,000-2,000,000. The patients with rare factor deficiencies may be asymptomatic or are admitted for epistaxis, ecchymosis, posttraumatic bleeding, hematoma, mucosal bleeding and intracranial haemorrhage. The aim of this study is to evaluate the clinical and laboratory findings of rare coagulation factor deficiencies.

Methods: The records of 14 patients, with rare coagulation deficiencies at the Dicle University Pediatric Hematology Unit between 2002 and 2008 were evaluated retrospectively with respect to demographic findings, physical examination findings, bleeding time, coagulation time, blood cell count, biochemical parameters, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, INR, fibrinogen, coagulation factors and clinical follow up results were noted.

Results: Rare factor deficiencies were diagnosed in 4.7 % of the patients who were followed-up due to coagulation disorders. Eight patients (57 %) were female, six (43 %) were male and mean age of patients were 40.8 months. Factor V deficiency was detected in two patients (14 %), F VII in four (29 %), F X in seven (50 %) and F XII in one (7 %). Nine (64 %) patients had consanguineous parents. Most common symptoms were mucocutaneous bleeding and epistaxis. Intracranial haemorrhage was detected in two patients with factor X deficiency.

Conclusion: Rare factor deficiencies may cause severe bleeding disorders. Family history is important in patients who are diagnosed with bleeding disorders in childhood.

Key words: Deficiencies of rare factors, child, consanguinity

GİRİŞ

Kalıtımsal pıhtılaşma faktör eksiklikleri içinde en sık görülenler faktör VIII ve IX olup genel popülasyonda yaklaşık olarak her ikisi de 1/10,000 ile 1/50,000 oranında bildirilmektedir⁽¹⁾. Ender görülen pıhtılaşma defektleri içinde fibrinojen, II, V, VII, X, XII,

XIII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kini-nojen en sık tanımlananlardır ⁽²⁾. Kanamaya neden olan ender faktör eksiklikleri (afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, faktör V, V+VIII, VII, X, XI, XIII) klasik hemofililere göre toplumda 1/500,000-2,000,000 gibi düşük oranlarda görülmektedirler ⁽³⁾. Ender pıhtılaşma defektli vakalar klinik olarak asemptomatik seyreder. Epistaksis, mukokutanöz kanamalar, hematoma, intrakraniyal kanama en sık görülen bulgulardır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde kanama diyatezi ön tanısı ile başvuran ve ender görülen pıhtılaşma defektli tanısı konulan vakaların klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ünitesinde 2002-2008 tarihleri arasında ender görülen faktör eksikliği (faktör V, VII, X, XII) tanısı konulan ve takip edilen 14 vakanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, başvuru yakınması, fizik muayene bulguları, aile öyküsü, akraba evliliği, tam kan, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), INR değerleri, fibrinojen, faktör düzeyleri ve klinik izlem sonuçları kaydedildi. Faktör eksikliği tanısı faktör düzeyinin % 50'nin altında olması durumunda konuldu.

BULGULAR

Dosyaları incelenen 14 hastanın sekizi (% 57) kız, altısı (% 43) erkek, tanı sırasında yaş ortalaması 40.8 ay (1.5-120 ay) idi. Akraba evliliği dokuz ailede belirlendi. Üç hastanın ailesinde kanama diyatezi öyküsü vardı. Bu vakalardan birinin erkek kardeşinde faktör VIII (Antihemofilik faktör), birinin kız kardeşinde faktör X eksikliği (Stuart-Prower faktör), diğer hastanın annesinin ciltte kesi durumunda kanamasının uzun sürdüğü ama tetkik edilmediği belirlendi. Başvuru yakınmaları 10 hastada (% 71) ekimoz, altısında (% 43) burun kanaması, üçünde (% 21) kan alma sonrası kanamanın uzun sürmesi, dördünde (% 28) dişeti kanaması, ikisinde (% 14) havale geçirme, birinde (% 7) emmeme, inleme ve uzun süren göbük kanaması, birinde (% 7) operasyon öncesi rutin tetkiklerde bozukluk olması idi. Fizik incelemede hastaların 10'unda ekimoz saptanırken, dokuzunda ağız ve burun içinde kanamaya ait pıhtı, beşinde ciltte solukluk bulundu (Tablo 1). Faktör X eksikliği tespit edilen iki vakada intrakraniyal kanama geliştiği saptandı. Laboratuvar sonuçlarında ortalama trombosit sayısı 325,000/mm³ (141-601,000/mm³), hemoglobin 10.1 (4.6-12.5 g/dL) ve dört hastada anemi saptandı. İki vakada sadece PTZ (N: 9.5-13 sn), 12'sinde PTZ ve aPTT, birinde ise sadece aPTT (N: 25-35 sn) uzun saptandı. Ortalama PTZ 96.3 sn (13.7-348 sn), aPTT 87.3 sn (31-375 sn), INR 9.9 (2-30) bulundu. Vakaların ikisinde (% 14) faktör V

Tablo 1. Vakaların klinik ve hematolojik bulguları.

Hasta No	Yaş (ay)	Cins	Başvuru yakınması	Akraba evliliği	PTZ (sn)	INR	aPTT (sn)	Faktör V (%) (N: 50-150)	Faktör VII (%) (N: 50-129)	Faktör X (%) (N: 50-150)	Diğer (faktör VIII, IX, XI) (%) (N: 50-150)	Komplikasyon
1	108	E	Dişeti kanaması, ekimoz	+	124	10.4	128	3.4	N	N	N	Saçlı deride hematoma
2	30	K	Burun kanaması, ekimoz	+	42	2.6	56	5.6	N	N	N	-
3	96	E	Dişeti, burun kanaması ekimoz	-	348	30	169	N	N	1.6	N	Sol kalçada hematoma
4	6	E	Burun kanaması, ekimoz	+	52	4.7	98	N	N	9.3	N	Intrakraniyal kanama sırtta hematoma
5	6	K	Kan alma sonrası kanamanın uzun sürmesi, havale geçirme, ekimoz	+	346	36	375	N	N	2	N	Hemartroz
6	120	K	Burun kanaması, ekimoz	+	56	4	98	N	N	11.4	N	Sağ bacakta hematoma
7	1.5	K	Emmeme, inleme, uzun süren göbük kanaması, havale geçirme	+	42	2.6	54	N	N	14	N	Intrakraniyal kanama
8	36	K	Dişeti, burun kanaması ekimoz	-	42	2.6	63	N	N	3.2	N	Hemartroz
9	6	E	Kan alma sonrası kanamanın uzun sürmesi	-	25	2.4	93	N	N	28	N	-
10	84	E	Ekimoz	+	23	2	33	N	18.5	N	N	-
11	5	K	Kan alma sonrası kanamanın uzun sürmesi	-	23	2.3	48.4	N	27.3	N	N	-
12	8	K	Burun kanaması, ekimoz	-	66.3	5.3	31	N	1.4	N	N	-
13	60	K	Dişeti kanaması, ekimoz	+	146	25	113	N	33	N	N	Sağ bacakta hematoma
14	6	E	Operasyon öncesi rutin tetkiklerde bozukluk	+	13.7	2	63	N	N	N	Faktör XII: <%10	-

(1 ve 2 nolu hastalar), dördünde (% 29) faktör VII (10, 11, 12 ve 13 nolu hastalar), yedisinde (% 50) faktör X (3, 4, 5, 6, 7 ve 9 nolu hastalar), birinde ise (% 7) faktör XII (14 nolu hasta) eksikliği saptandı (Tablo 1). Pıhtılaşma zamanı faktör XII eksikliği dışında hepsinde uzun, kanama zamanı ve rutin biyokimyasal parametreler ise tüm hastalarda normal değerlerde bulundu. Tedavide kanaması olan vakalarda taze donmuş plazma (TDP) ve ender durumlarda faktör VII konsantresi kullanıldı. İntrakraniyal kanama geçiren iki vakadan biri opere edildi. Diğer vaka spontan olarak düzeldi. Her iki vakaya çok sayıda TDP verildi. Vakaların 12'si takip edilmekte olup iki vaka (9 ve 14 nolu hastalar) izlem dışı kaldı.

TARTIŞMA

Çocuklarda sık görülen konjenital pıhtılaşma bozukluklarından hemofili A, B, von Willebrand hastalığı ve faktör XI eksikliğinin aksine diğer faktör eksiklikleri ender olarak görülmektedirler⁽⁴⁾. Ünitimizde pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle izlenen 292 vakanın 14'ünde (% 4.7) ender faktör eksikliği bulundu. Kuzey Amerika Nadir Pıhtılaşma Bozukluğu Çalışma Grubu tarafından yayınlanan çalışmada ender pıhtılaşma bozukluğu tanısı almış 294 hastada en sık nedenin faktör VII eksikliği, tüm hastalarda en yaygın cilt, mukoza kanamaları ve en ciddi kanama bozukluklarına faktör X ve XIII'ün neden olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Çalışmamızda en sık neden faktör X eksikliği (% 50), burun kanaması ve mukokütanöz kanamalar en sık başvuru yakınmasıydı. İntrakraniyal kanama faktör X eksikliği bulunan iki vakada gelişti.

Parahemofili olarak da bilinen faktör V eksikliği otozomal resesif geçişli olup, ilk kez Owren ve ark.⁽⁶⁾ tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak daha çok mukokütanöz kanama ve hematoma şeklinde bulgu verir. Hemartroz ve intrakraniyal kanama gibi ciddi komplikasyonlar nadirdir. Lak ve ark.⁽⁷⁾ tarafından yapılan ve faktör V eksikliği tespit edilen 35 hastada klinik bulgu olarak en sık burun kanaması (% 57), ağız içinde kanama (% 57), menoraji (% 50), post-op ve doğum sonrası kanama (% 43) bildirilmiştir. Faktör V ve VIII eksikliği birlikte saptanan 19 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada burun kanaması (9/19), hemartroz (7/19), diş çekimi sonrası uzun süren kanama (12/13) ve kesi sonrası uzayan kanama (11/19) en sık klinik kanama bulguları olarak bildiril-

miştir⁽⁸⁾. İntrakraniyal kanama ve buna bağlı klinik bulgular (subdural hematoma, unilateral subdural hematoma sekonder hidrocefali, emmeme, solukluk, irritabilite) birkaç çalışmada bildirilmiştir^(9,10). Faktör V eksikliği saptanan iki vakamızda en sık başvuru semptomu dişetinde kanama, burun kanaması ve ekimoz idi. Vakaların birinde izlemde saçlı deride travma sonrası hematoma geliştiği belirlendi. Her iki vakanın anne babasının akraba olduğu ve izlemlerinde ciddi kanama komplikasyonu gelişmediği saptandı.

Faktör VII eksikliği ender olarak görülen otozomal resesif geçişli, mukokütanöz kanamalar ve spontan intrakraniyal kanama ile seyredilen bir hastalıktır. Zarina ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yayınlanan çalışmada subdural kanama saptanan yenidoğan bir bebekte nedenin faktör VII eksikliği olduğu bildirilmiştir. Üçsel ve ark.⁽¹²⁾ sepsis tanısı alarak izlenen ve ani intrakraniyal kanama gelişmesi nedeniyle kaybedilen yedi günlük erkek bebekte nedenin faktör VII eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık başvuru yakınmaları ekimoz, burun ve dişeti kanaması idi. Bir vakada izlemde sağ bacakta hematoma geliştiği belirlendi. İki hastanın (% 50) anne babası akraba idi. Dört vakanın izlemlerinde ciddi bir kanama bozukluğu gelişmedi.

Faktör X eksikliği K vitaminine bağımlı bir proteaz olup pıhtılaşma kaskadında önemli rol oynar⁽¹³⁾. Otozomal resesif geçişli, klinik olarak post-travmatik, mukokütanöz kanamalar ile seyreden bir bozukluktur. Faktör X eksikliği asemptomatik olabileceği gibi epistaksis, hematüri, göbek kanaması, gastrointestinal kanama, hemartroz, hematomlarla da seyredebilir⁽¹⁴⁾. İntrakraniyal ve yumuşak doku kanamaları daha enderdir⁽¹⁵⁾. İlk olarak 1956 yılında Tefler ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından tanımlanmıştır. Peyvandi ve ark.⁽¹⁵⁾ konjenital faktör X eksikliği tanısı konulan 32 vakada en sık klinik kanama bulgusunu burun kanaması, hemartroz, göbek kanaması ve hematoma olarak bildirmişlerdir. Anwar ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından konjenital faktör X eksikliği saptanan 20 vakanın değerlendirildiği çalışmada 12 hastada (% 60) akraba evliliği, 16'sında (% 80) post-travmatik uzamış kanama, 14'ünde (% 70) mukozal kanamalar olduğu bildirilmiştir. Gastrointestinal kanama nedeni ile başvuran altı aylık erkek bebekte faktör X eksikliği olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bir başka çalışmada faktör X eksikliği saptanan üç vakada en sık başvuru semptomu

burun kanaması, akraba evliliği ise iki vakada saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Faktör eksikliğine bağlı intrakraniyal kanama çalışmalarında bildirilmiştir^(20,21). Çalışmamızda Faktör X eksikliği saptanan yedi vakanın dördünde anne ile baba arasında akrabalık, burun kanaması ve mukokütanöz kanamaların en sık başvuru semptomu olduğu saptandı. İzlemde iki vakada hemartoz, üçünde hematoma saptandı. Yaşları altı ayın altında olan iki vakamızda intrakraniyal kanama geliştiği saptandı.

Faktör XII eksikliği klinik olarak kanama bozukluğuna neden olmaz. Laboratuvarında aPTT uzaması ile karakterizedir⁽²⁾. Faktör XII bulunan bir hastada operasyon öncesi rutin tetkiklerde aPTT uzaması nedeniyle başvurduğu belirlendi.

Sonuç olarak hastalarımızda saptanan ender faktör eksiklikleri otozomal resesif geçişli olup, bölgemizde akraba evliliğinin fazla olması açısından önemli bir sorundur. Kanama diyatezi olan hastalarda aile öyküsünün ve özellikle akraba evliliğinin çok olduğu bölgelerde halkın bilgilendirilmesinin önemli olduğu ve faktör düzeyi ile kanamanın ciddiyeti arasında doğru orantı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle sütçocukluğu döneminde pıhtılaşma bozukluğu saptanan vakalarda nadir faktör eksikliklerinin etiyolojide rol oynayabileceği ve ciddi kanama bozukluklarına neden olabilecekleri düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Mannucci PM, Tuddenham EGD.** The hemophilias: from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344:1773-9.
2. **Casella JF, Pelidis MA.** Disorders of coagulation factors. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). *Oski's Pediatrics: Principles and Practice* 3rd ed. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 1999: 1485.
3. **Peyvandi F, Mannucci PM.** Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82:1380-1.
4. **Girolami A, De Marco L, Dal Bo Zanon R, Patrassi G, Capellato MG.** Rare quantitative and qualitative abnormalities of coagulation. *Clinics in Hematol* 1985; 14:385-411.
5. **Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM.** Rare bleeding disorder registry: deficiencies of factor II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2:248-56.
6. **Owren PA.** Parahaemophilia: haemorrhage diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. *Lancet* 1947; i: 446-8.
7. **Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Manucci PM.** Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Hematol* 1998; 103:1067-9.
8. **Mansuritorgabeh H, Rezaieyazdi Z, Pourfathollah AA, Rezaei J, Esamaili H.** Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in North-Eastern Iran. 2004; 10:271-5.
9. **Ehrenforth S, Klarmann D, Zabel B, Scharrer I, Kreuz W.** Severe factor V deficiency presenting as subdural haematoma in the newborn. *Eur J Pediatr* 1998; 157:1032-8.
10. **Salooja N, Martin P, Khair K, Liesner R, Hann I.** Severe factor V deficiency and neonatal intracranial hemorrhage: a case report. *Haemophilia* 2000; 6:44-6.
11. **Zarina L, Hamidah A, Rohana J, et al.** Congenital factor VII deficiency: a case report. *Malays J Pathol* 2004; 26:65-7.
12. **Uçsel R, Savaşan S, Coban A, Metin F, Can G.** Fatal intracranial hemorrhage in a newborn with factor VII deficiency. *Turk J Pediatr* (abstract) 1996; 38:257-60.
13. **Uprichard J, Perry DJ.** Factor X deficiency. *Blood reviews* 2002; 16:97-110.
14. **Kouides PA, Kulzer L.** Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2001; 7:220-3.
15. **Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M, et al.** Congenital factor X deficiency: Spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; 102:626-8.
16. **Telfer TP, Denson KW, Wright DR.** A new 'coagulation' defect. *Br J Haematol* (abstract) 1956; 2:308-16.
17. **Anwar M, Hamdani SN, Ayyub M, Ali W.** Factor X deficiency in North Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16:1-4.
18. **Bozaykut A, Karaman S, Seren LP, Uygur N, İpek İÖ, Atay E.** Konjenital faktör X eksikliği: vaka sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37:55-6.
19. **Kumar A, Mishra KL, Kumar A, Mishra D.** Hereditary coagulation factor X deficiency. *Indian Pediatrics* 2005; 42:1240-2.
20. **Çıtak A, Uçsel R, Karabocuoglu M, Unuvar A, Uzel N.** A rare cause of intracranial hemorrhage: Factor X deficiency. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17:349-50.
21. **Sumer T, Ahmad M, Sumer NK, Al-Mouzan MI.** Severe congenital factor X deficiency with intracranial haemorrhage. *Eur J Pediatr* 1986; 145:119-20.