

KONJENİTAL FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ: BİR OLGUNUN SUNUMU

Reyhan KÜÇÜKKAYA*, Abdullah HACIHANEFİOĞLU*,
Mehmet TURGUT*, Meliha NALÇACI*

ÖZET

Konjenital Faktör XIII (FXIII) eksikliği nadir rastlanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Tipik bulguları yenidoğanda göbek kordonunda kanama, travma veya cerrahi girişim sonrasında geç dönemde kanama, intrakranyal kanama, kadın hastalarda tekrarlayan düşükler ve yara iyileşmesinde gecikmedir. Genel populasyonda FXIII eksikliğin sıklığı iki milyonda bir olarak tahmin edilmektedir. Bu yazıda FXIII eksikliği olan bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Faktör FXIII eksikliği, kanamaya eğilim.

SUMMARY

Congenital Factor XIII Deficiency: A Case Report. Congenital factor XIII (FXIII) deficiency is a rare autosomal recessive disorder. The typical findings are neonatal umbilical cord bleeding, delayed bleeding, after trauma and surgical procedures, intracranial bleeding, recurrent miscarriages in female patients and defective wound healing. The frequency of FXIII deficiency in general population has been estimated at one patient in two million. Here we present the clinical and laboratory findings of a case with FXIII deficiency.

Key Words: Factor XIII deficiency, bleeding diathesis.

GİRİŞ

Kanamaya eğilim yaratan konjenital hastalıkların varlığı çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Bu hastalıklarda doğumdan itibaren sakatlıklara yol açabilen kanama semptomlarının olması, cerrahi veya travma sonrası ölümlerle sonuçlanabilecek kanama komplikasyonlarının gelişebilmesi nedeniyle erken tanısı ve gerekli zamanlarda replasman tedavisinin yapılması önemlidir. Tanıda hastanın özgeçmişi, aile anamnezi, kanama-pıhtılaşma testleri ve elde edilen sonuçlara göre bakılan pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri yol göstericidir. Kanama semptomlarının şiddeti faktör eksikliğin düzeyi ile yakından ilişkilidir, hafif eksiklikler pıhtılaşma testlerinde belirgin bir uzama yapmayabilir. Bu durum özellikle cerrahi işlemler öncesinde hastanın değerlendirilmesinde önem taşır. Konjenital kanama eğilimi tarif eden

bir hastada kanama ve pıhtılaşma testleri, Faktör VIII ve IX düzeyleri normal bulunduğu daha nadir faktör eksiklikleri aranmalıdır.

Faktör XIII (FXIII) veya diğer adıyla 'fibrini stabilize eden faktör'ün konjenital eksikliği nadir rastlanan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genel populasyondaki sıklığının iki milyonda bir olduğu hesaplanmıştır⁽⁵⁾. FXIII pıhtılaşma sisteminin son basamağında rol oynamaktadır, fibrin molekülleri arasında kovalent bağlar oluşturarak fibrini mekanik ve kimyasal etkenlere karşı dirençli hale getirmektedir. Ayrıca fibrin ile fibronektin ve kollejen gibi proteinleri arasında sıkı bağlar oluşturarak, pıhtının lezyon alanında yerleştirilmesini sağlar^(1,5,6). FXIII eksikliğin kanama eğilimine neden olabileceği ilk kez 1944'de Robbins tarafından belirtilmiştir, ilk vaka ise 1960'da tanımlan-

mıştır (8). Şimdiye kadar literatürde yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir (5).

Bu yazıda polikliniğimize kanama eğilimi anamnezi ile başvuran ve FXIII eksikliği olduğu anlaşılan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

S.H., 57 yaşında erkek hasta, diş çekimi için başvurduğu diş hekimi tarafından anamnezinde kanama eğilimi olması nedeniyle hematoloji polikliniğine gönderilmişti. Hastanın hatırlayabildiği ilk kanama, 6 yaşında sünnnet sonrasında olmuştu ve kan transfüzyonu ile düzelmişti. 1979'da tonsillektomi operasyonu sonrasında, ara ara yapılan diş çekimleri sonrasında kan transfüzyonları ile düzelen kanamalar tarif eden hastanın o yıllarda yapılan incelemelerinde kanama ve pıhtılaşma testlerinin normal bulunduğu öğrenildi. Gençlik yıllarından itibaren aralıklı hematüri atakları olan hasta, 1981 yılında makroskopik sürekli hematüri olması nedeniyle askeri bir hastanede yatırılarak incelenmişti. İntravenöz pyelografide özellik bulunamamış, sistoskopi ile kanamanın sağ böbrekten olduğu görülmüş. ancak yapılan incelemelerde kanamaya neden olabilecek damarsal bozukluk saptanmamıştır. Yine kanama ve pıhtılaşma testleri normal bulunan hastaya anemi nedeniyle kan transfüzyonu yapıldıktan sonra kanamanın durduğu öğrenildi. 1983'de kolesistektomi operasyonu sırasında yoğun kanama nedeniyle operasyon sırasında ve sonrasında kan transfüzyonu yapılmıştı. O dönemde yara iyileşmesinde gecikme olması, yara infeksiyonuna bağlanmıştı. Anne ve babası arasında akraba evliliği olan (anne ve baba amca çocukları) hastanın ailesinde kanama eğilimi öyküsü yoktu. Baba akut lösemi ile, anne 89 yaşında kalp hastalığı ile ölmüşlerdi. Hastanın iki kız kardeşi 12 ve 15 yaşlarında kaybetmişti, ancak ölüm nedenleri bilinmiyordu. Diğer iki kız kardeşi hayat-

taydı ve bilinen bir hastalıkları yoktu. Hastanın dört sağlıklı kız çocuğu vardı. Çocuklarında kanamaya eğilim yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hemogramında hemoglobin 15.9 gr/dl, hematokrit %47.5, ortalama eritrosit hacmi 88 fl, retikülosit %1.8, lökosit 5200/mm³, nötrofil 3100/mm³, lökosit formülü normal, trombosit 196000/mm³ idi. Ivy yöntemiyle bakılan kanama zamanı 5 dakika (normali 4-10 dakika), protrombin zamanı 12.5 saniye (normali 12 saniye), aktive parsiyel trombositin zamanı 33 saniye (normali 32 saniye), trombin zamanı 20 saniye (normali 20 saniye), fibrinojen 354 mg/dl (normali 200-400 mg/dl), fibrin yıkım ürünleri <5 mikrogram/ml (normali <5 mikrogram/ml), Faktör VIII aktivitesi %100 (normali %60-150) ve Faktör IX aktivitesi %100 (normali %60-150) bulundu. FXIII eksikliğini belirlemek için pıhtı stabilite testi yapıldı. Hastadan ve normal sağlıklı bir kişiden 1/9 oranında sitrat içeren tüplere venöz kan alındı. Plazmaları ayrılarak, 0.1 ml'lik örnekler halinde ikişer tüpe konuldu. Kalsiyum klörür ilave edilip 370 C'da 30 dakika inkübe edilerek pıhtı oluşturuldu. Oluşan pıhtı nazikçe yeni tüplere aktarıldı. Hastaya ait tüplerden birine 2 ml izotonik tuzlu su, diğerine 2 ml 5M üre solüsyonu eklendi. Aynı işlem sağlıklı kontrole ait tüplere de uygulandı. Tüpler 370C'da inkübe edilerek saatlik aralarla kontrol edildi. Normal şartlarda gerek hastaya gerekse kontrole ait tüplerde 24 saat boyunca pıhtının stabil kalması beklenmekteydi. Sağlıklı kontrolde ve hastaya ait tuzlu su içeren tüpte pıhtı stabil kalırken, hastaya ait üre içeren tüpte 4. saatin sonunda pıhtının eridiği görüldü. Bu bulgu ile hastada Faktör XIII eksikliği olduğu anlaşıldı. Diş çekimi öncesinde 3 ml/kg taze dondurulmuş plazma verildi. Diş çekimi sonrasında hastanın kanaması olmadı.

TARTIŞMA

Transglutaminazlar ailesinin bir üyesi olan FXIII plazmada iki tane A, iki tane de B parçasından oluşan bir heterotetramer şeklinde dolaşır. A parçası katalitik etkiye sahiptir, B parçası A parçasını taşır ve onu plazmada enzimatik parçalanmadan korur. A parçası başlıca kemik iliği hücrelerinde (megakaryosit-trombositlerde, monosit-makrofajlarda) ve az miktarda karaciğerde bulunur. Hücre içi formu iki adet A parçasından oluşan bir homodimer şeklindedir (5,6,7). Hastalık A veya B parçasının eksikliğine göre iki gruba ayrılmaktadır. Tip I eksikliğinde hem A hem de B parçası yoktur, Tip II eksikliğinde A parçası defektlidir (7).

Plazmada çok az miktarda FXIII bulunması bile fibrin stabilizasyonunu sağlayabilmektedir. Kanama semptomlarının oluşabilmesi için FXIII düzeyi %1'in altında olmalıdır (8). Doğumdan sonra göbek kordonundan kanama olması, sünnnet, travma ve cerrahi işlemlerden sonra geç dönemde kanama olması, kadın hastalarda tekrarlayan düşüklük olması tipiktir. Yara iyileşmesi bozulmuştur. Diğer faktör eksikliklerine kıyasla FXIII eksikliğinde intrakranyal kanamaların sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (2,5,6,7,8). Ayrıca erkek hastalarda oligospermiye neden olabildiği bildirilmiştir (8).

Hastalarda kanama zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri düzeyi, faktör VIII ve faktör IX aktivitesi normaldir. Tanıda pıhtı stabilite testi önemlidir. Normal şahıslarda 5M üre solüsyonunda pıhtı kısa zamanda erir. Hastalığın tipinin belirlenmesi plazmada FXIII'ün A ve B parçalarının ölçümüne dayanır. Her iki parçanın da genleri klonlanmıştır (3,4), daha çok A parçasına ait olmak üzere çok sayıda mutasyon bildirilmiştir (1,2,5,6,7).

FXIII eksikliğinin edinsel olabileceğini de bildirmiştir. Nadir olarak bazı ilaçların (izo-

niazid, dilantin, penisilin) kullanımı sırasında, otoimmün hastalıkların seyrinde, monoklonal gamopati hastalarda, Henoch-Schönlein purpurasında, Crohn hastalığında ve kolitis ülserozada edinsel olarak FXIII'e karşı antikorlar oluşabilmektedir (8).

Konjenital FXIII eksikliğinin tedavisinde taze dondurulmuş plazma ve kriyopresipitat kullanılmaktadır. FXIII'ün yarı ömrü uzundur (9-19 gün). Plazmada az miktarda bile olması pıhtının stabilleşmesi için yeterli olabilmektedir. Bu hastalarda intrakranyal kanama riski yüksek olduğundan 4-6 haftada bir 2-3 ml/kg taze dondurulmuş plazma ve kriyopresipitat verilmesi önerilmektedir. Gebe hastalarda bu dozun uygulanması fetüs kaybını engellemektedir. Cerrahi girişimler öncesi tek doz profilaksi genellikle yeterli olmaktadır. Ancak devam eden yara enfeksiyonu, sepsis, ablatio plasenta gibi FXIII ihtiyacının arttığı durumlarda doz tekrarı önerilir (5,8).

Bizim vakamızda bilinen ilk kanama sünnnet sonrasında olmuştu, ardından diş çekimi ve cerrahi işlemlerden sonra kanama öyküsü mevcuttu. Muhtemelen o dönemlerde anemi nedeniyle yapılan kan transfüzyonları ile kanda yeterli FXIII düzeyi sağlanabildiğinden, kanamalar kontrol altına alınabilmişti. Hastamızda kolesistektomi sonrasında yara iyileşmesindeki gecikmenin de FXIII eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bilinebildiği kadarıyla hastanın ailesinde kanama eğilimi mevcut değildi. Hastanın iki kızında bakılabilen pıhtı stabili testi normal sonuçlanmıştı.

Sonuç olarak, özellikle cerrahi girişimler öncesinde rutin kanama-pıhtılaşma testleri normal olsa bile hastaların kanama eğilimi açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanması gereklidir. Konjenital kanama eğilimi tarif eden, FVIII ve FIX düzeyleri normal olan hastalarda, FXIII eksikliğinin olabileceği akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Anwar R, Milozewski KJA, Markham AF: New splicing mutation in the human factor XIIIa gene, each producing multiple mutant transcripts of varying abundance. *Thromb Haemost* 79:1151 (1998).
2. Aslam S, Poon MC, Yee VC, Bowen DJ, Standen GR: Factor XIIIa Calgary: A candidate missense mutation (Leu667Pro) in the beta barrel 2 domain of the factor XIIIa subunit. *Br J Haematol* 91:452 (1995).
3. Ichinose A, Hendrickson LE, Fujikawa K, Davie EW: Amino acid sequence of the A subunit of human factor XIII. *Biochemistry* 25:6900 (1986).
4. Ichinose A, McMullen BA, Fujikawa K, Davie EW: Amino acid sequence of the B subunit of human factor XIII, a protein composed of ten repetitive segments. *Biochemistry* 25:4633 (1986).
5. Mikkola H, Muszberk L, Laiho E, Syrjala M, Hamalainen E, Haramura G, Salmi T, Peltonen L, Palotie A: Molecular mechanism of a mild phenotype in coagulation factor XIII (FXIII) deficiency: A splicing mutation permitting partial correct splicing of FXIII A-subunit mRNA. *Blood* 89:1279 (1997).
6. Mikkola H, Yee VC, Syrjala M, Seitz R, Egbring R, Petriini P, Ljung R, Ingerslev J, Teller DC, Peltonen L, Palotie A: Four novel mutations in deficiency of coagulation factor XIII: Consequences to expression and structure of the A-subunit. *Blood* 87:141 (1996).
7. Takahashi N, Tsukamoto H, Umeyama H, Castaman G, Rodeghiero F, Ichinose A: Molecular mechanism of type II factor XIII deficiency. *Blood* 91:2830 (1998).
8. Williams WJ: Congenital deficiency of factor XIII (fibrin stabilizing factor). In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (ed), *Hematology*, Mc Graw-Hill Publishing Company, 4. Baskı (1991).