



Nadir Faktör Eksikliklerinde Ayırıcı Tanı

Differential Diagnosis in Rare Coagulation Disorders

Mustafa Bilici¹ , Serap Karaman² 

¹ Uzm. Dr., ²Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: M.B. 0000-0002-2393-1532;
S.K. 0000-0002-7428-3897

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Mustafa Bilici,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk
Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: mustafa.bilici.12@gmail.com

Başvuru/Submitted: 25.10.2019

Revizyon Talebi/Revision Requested: 06.11.2019

Son Revizyon/Last Revision Received: 07.11.2019

Kabul/Accepted: 09.11.2019

Atıf/Citation: Bilici M, Karaman S. (2019):
Differential Diagnosis in Rare Coagulation
Disorders, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar
Dergisi*, 2(3): 126-129. [https://doi.org/10.26650/
JARHS2019-650402](https://doi.org/10.26650/JARHS2019-650402)

Öz

Tüm kanama bozukluklarının %95-98'ini Von Willebrand Hastalığı (1/100.000), hemofili A (1/10000) ve hemofili B (1/30000) oluşturmakta, nadir rastlanan kanama bozuklukları ise trombosit hastalıkları ve “nadir faktör eksiklikleri (NFE)” olup, genel olarak 1/1.000.000 sıklıkta rastlanır. Vaka sayılarının azlığı nedeniyle NFE'nin epidemiyolojisi ve klinik sonuçları hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Ayrıca yine aynı nedenle sınıflandırılması ve tedavisi için rehberler de geliştirilememiştir. Nadir faktör eksikliklerinin iyi bilinen ve sık görülen hemofiliyle benzerlik ve farklılıkları mevcuttur. Bu yazıda epidemiyolojik veriler ışığında NFE'nin farklılıkları üzerinde durulmuş, tedaviye değinilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Nadir faktör eksikliği, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Von Willebrand Disease (1/100,000), Hemophilia A (1/10,000) and Hemophilia B (1/30,000) account for 95-98% of bleeding disorders. Examples of rare bleeding disorders are “Platelet Diseases” and “Rare Coagulation Disorders” (RCD) which generally have a frequency of occurrence of 1/1,000,000. Due to the small number of cases, information on the epidemiology and clinical outcomes of RCDs is limited. For the same reason, it has not been possible to develop guidelines for classification and treatment. Rare factor deficiencies have similarities and differences with more well-known and common haemophilia. In this article, the differences between RCDs in the light of epidemiological data are discussed while treatment is not mentioned.

Keywords: Rare coagulation disorders, differential diagnosis

Giriş

Kanama bozukluklarından en sık görülenler, von Willebrand Hastalığı (1/100.000), hemofili A (1/10000) ve hemofili B (1/30000) hastalığıdır. Tüm kanama bozukluklarının %95-98'ini oluştururlar. En nadir rastlanan kanama bozuklukları ise, trombosit hastalıkları ve “nadir faktör eksiklikleri (NFE)” olup, genel olarak 1/1.000.000 sıklıkta rastlanır[1, 2]. Vaka sayılarının azlığı nedeniyle NFE'nin epidemiyolojisi ve klinik sonuçları hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Ayrıca yine aynı nedenle sınıflandırılması ve tedavisi için rehberler de geliştirilememiştir[3]. 2004 ve 2007 yıllarında Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) ve Avrupa Nadir hastalıklar grubu'nun (EN-RBD) NFE epidemiyoloji, klinik ve laboratuvar tanı, sınıflama ve tedavi seçeneklerini içeren verileri yayınlanmıştır. Nadir faktör eksikliklerinin iyi bilinen ve sık görülen hemofililerle benzerlik ve farklılıkları mevcuttur. Her iki grupta da ortak nokta, kanamanın görülmesidir. FXII eksikliği ise, nadir görülmesine rağmen, klinik olarak kanamaya yol açmaz. Tam tersi tromboza eğilim oluşturması nedeniyle diğer NFE'lerinden farklı bir klinik oluşturur[4]. Bu yazıda epidemiyolojik veriler ışığında farklılıklar üzerinde durulacak, tedaviye değinilmeyecektir. Nadir faktör eksikliklerini hemofiliden ayıran farklılıklar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Nadir Faktör Eksikliklerini Hemofiliden Ayıran Farklılıklar

Farklı görülme sıklığı
Farklı genetik geçiş ve cinsiyet
Farklı kanama bulguları ve klinik
Farklı «kanama dışı» klinik bulgular
Etkili hemostaz için farklı bazal değerler
Farklı laboratuvar bulguları ve inhibitör geliştirme riski
Farklı sıklıkta, farklı tedavi seçenekleri (TDP, kriyopresipitat, PCC, plazma/rekombinant ürünler)

Sıklık

Tüm kalıtsal koagülasyon defektlerinin %3-5'ini NFE oluşturur. En sık Faktör VII (~ %39) ve F XI (~%26) eksikliği görülürken, en nadirler ise, F II (protrombin) ve FXIII eksikliğidir[5]. Tablo 2'de NFE ve görülme sıklıkları verilmiştir.

Tablo 2. NFE ve Görülme Sıklıkları

Faktör eksikliği	Sıklık
Fibrinojen (FI)	1/1.000.000
Protrombin (FII)	1/2.000.000
FV	1/1.000.000
FV+VIII	1/2.000.000
FVII	1/500.000
FX	1/1.000.000
FXI	1/1.000.000
FXII	1/1.000.000
FXIII	1/2.000.000
Vit K'ya bağımlı faktörler	1/2.000.000

Genetik Geçiş

Sık görülen kanama bozuklukları, genellikle X'e bağlı resesif geçiş gösterirken (VWF eksiklikleri otozomal kalıtım gösterir), NFE'lerin tümü otozomal resesif geçiş gösterir. Bu nedenle akraba evliliği olan toplumlarda daha siktir Hem kızlarda hem de erkeklerde görülebilir. Missense, nonsense, insersiyon/delesyon tipi mutasyonlar görülür. Çoğu “missense” tipindedir[6, 7]. Tablo 3'te NFE'nin genetik geçişleri ve gen özellikleri verilmiştir.

Tablo 3. NFE ve Genetik Geçiş Özellikleri

Eksik faktör	Genetik geçiş	Gen
Fibrinojen (FI)	OR	FGA, FGB, FGG
Protrombin (FII)	OR	FII
FV	OR	FV
FV+VIII	OR	LMAN1, MCFD2
FVII	OR	FVII
FX	OR	FX
FXI	OR	FXI
FXII	OR, OD	FXII
FXIII	OR	FXIII A ve B
Vit K'ya bağımlı faktörler	OR	GGCX, VKORC1

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant

1. Faktör Düzeyleri ve Klinik

Önceleri NFE'de faktör düzeylerine göre ağır-orta-hafif olarak sınıflama yapılırdı. Ancak aynı düşük faktör düzeyine sahip olan hastaların bir kısmı hiç kanamaz iken, bazılarında ciddi kanama problemleri oluyordu. Faktör düzeyleri ile kanama kliniğinin her zaman uyumlu olmadığı görülünce 2007'de EN-RBD grubu, “**faktör düzeyleri ile kanama ciddiyeti**” arasındaki ilişkiyi araştırdı (11 ülke, 13 merkez, 489 hastanın verisi). Buna göre klinik olarak kanama 4

kategoriye ayrıldı[8]. Kanamanın klinik sınıflaması tablo 4'te, faktör düzeylerinin klinik ile ilişkisi tablo 5'de verilmiştir[8].

Tablo 4. Kanamanın Klinik Sınıflaması

Klinik kanama derecesi	Tanım
Semptom yok	Hiç kanama atağı yok
Sınıf 1	Travma ya da ilaç ilişkili kanama
Sınıf 2	Kendiliğinden gelişen minör kanamalar; çürük, morarma, oral kavitede kanama, epistaksis ve menoraji
Sınıf 3	Kendiliğinden gelişen majör kanamalar; hematoma, hemartroz, SSS, GİS ve göbük kanaması

SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo 5. Faktör Düzeyleri ile Klinik İlişkisi

Eksik faktör	Klinik ile ilişki
Fibrinojen (FI)	Güçlü
Protrombin (FII)	Güçlü
FV	Zayıf
FV+VIII	Zayıf
FVII	Zayıf
FX	Güçlü
FXI	Çok zayıf
FXIII	Güçlü
Vit K'ya bağımlı faktörler	Zayıf

EN-RDB'ye göre "0" kanama için önerilen dip değerler, her bir faktör eksikliği için farklıydı (Tablo 6).

Tablo 6. Kanama Gözlenmemesi İçin Önerilen Eşik Faktör Düzeyi

Faktörün tipi	Önerilen eşik değer
Fibrinojen (FI)	1 g/L
Protrombin (FII)	> %10
FV	%10
FV+VIII	%40
FVII	>%20
FX	>%40
FXI	-
FXIII	%30
Vit K'ya bağımlı faktörler	Faktöre bağlı

2. Kanama Profili

Klinik oldukça değişik ve heterojendir. Kanamalar, kendiliğinden ya da cerrahi/travma sonrası gelişebilir, hafif ya da şiddetli olabilir. Mukokutanöz kanamalardan, hayatı tehdit eden SSS, GİS kanaması gibi ciddi kanamalara kadar geniş bir yelpazede

görülebilir. Bir hastalıktan diğerine değişiklik gösterebileceği gibi, bir hastadan diğerine göre de değişebilir. Aynı faktör düzeyine sahip iki hastadan biri sık kanıyorken, diğeri hiç kanamayabilir. Kanama, homozigot veya "double-heterozigot" olan hastalarda daha sık iken, heterozigot bireyler genellikle kanamamaktadır[9]. Eksik faktörün tipine göre sık rastlanan kanama yerleri, tablo 7'de gösterilmiştir.

Epistaksis, menoraji ve göbük kanaması, NFE'de daha sık gözlenirken, hematüri, hematoma ve hemartroz, SSS kanaması, cerrahi ve doğum sonu kanamaları ve oral kavitede kanamalar, sık rastlanan hemofilili bireylerde NFE'li bireylere göre daha sık görülmektedir.

Tablo 7. Nadir Faktör Eksiklikleri ve Klinik Semptomlar

Eksik faktör	Başlıca kanama yerleri ve klinik semptomlar
Fibrinojen (FI)	Göbük kordonu, eklem, mukozal kanamalar; tekrarlayan düşükler, nadiren tromboz
Protrombin (FII)	Göbük kordonu, eklem, mukozal kanamalar
FV	Mukozal kanamalar
FV+VIII	Mukozal kanamalar
FVII	Mukozal, eklem ve kas kanamaları
FX	Göbük kordonu, eklem ve kas kanamaları
FXI	Posttravmatik kanama
FXII	Kanama beklenmez
FXIII	Göbük kordonu, intrakranial, eklem kanaması; tekrarlayan düşükler, bozulmuş yara iyileşmesi
Vit K'ya bağımlı faktörler	Göbük kordonu ve intrakranial kanama

Kadınlarda, sık rastlanan kanama semptomlarına ek olarak, hamilelik, doğum ve sonrasında ciddi problemler yaşanabilir. Menoraji, spontan düşükler ve doğumda kanama, NFE'li kadınların %20'sinde görülür. Ayrıca hemorajik over kisti, endometriozis, endometrial hiperplazi, polip ve miyom riski normale göre daha fazladır. Bu nedenle hayat kalitesinde bozulma ve iş kaybı sorunları yaşanabilir[9].

Kanamaya Dışı Klinik Bulgular

Faktör eksikliğinin tipine göre, kanama ile birlikte ya da tek olarak tromboz, tekrarlayan düşükler, yara iyileşmesinde gecikme, amiloidoz, kronik karaciğer

hastalığı, gecikmiş aşırı duyarlılık testine azalmış yanıt ve cilt nekrozları, değişen oranlarda eşlik edebilir[10].

Laboratuvar Bulguları

Nadir faktör eksikliği şüphesi olan bir hastada öncelikle tarama testleri yapılmalı; PT, aPTT, trombin zamanı (TT) ve fibrinojen düzeyine bakılmalıdır. Sonuçlar anormal ise, öncelikle karışım testi ile inhibitör varlığı araştırılmalıdır. İnhibitör geliştirme riski, sık görülen kanama bozukluklarına göre daha nadirdir. Karışım testi ile sonuçlar düzeliyorsa, ilgili faktör düzeyleri ve aktivitesi istenmelidir. Tüm laboratuvar testleri normal olan kanamalı bir hastada FXIII eksikliği akla gelmelidir. Tablo 8'de NFE'de tanıda yol gösterici laboratuvar bulguları gösterilmiştir[9].

Sonuç olarak nadir faktör eksiklikleri, heterojen bir grup hastalık olmasına rağmen, faktör eksikliklerinin her biri ayrı ayrı ele alınmalıdır. Kanama dışında tekrarlayan tromboz atakları ve düşüklükler, menoraji, cerrahi ya da travma sonrası kanamanın olması, anamnezde uyarıcı bulgulardır. Tedavi, faktör eksikliğinin tipine göre seçilmelidir[8, 9, 11].

Tablo 8. Nadir Faktör Eksikliklerinde Laboratuvar Bulguları

Kanamama zamanı	Trombosit sayısı	PT	aPTT	Eksik Faktör
Normal / anormal	Normal	Anormal	Normal	FVII
Normal	Normal	Normal	Anormal	FVIII, FIX, FXI, FXII, VWF:Ag, Ricof
Normal / anormal	Normal	Anormal	Anormal	FI, FII, FV, FV+VIII, FX

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım: M.B., S.K.; Veri Toplama- M.B., S.K.; Veri Analizi/ Yorumlama- M.B., S.K.; Yazı Taslağı- M.B., S.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.B., S.K.; Son Onay ve Sorumluluk- M.B., S.K.; Malzeme ve Teknik Destek- M.B.; Süpervizyon- S.K.

Author Contributions: Conception/Design of Study: M.B., S.K.; Data Acquisition- M.B., S.K.; Data Analysis/Interpretation- M.B., S.K.; Drafting Manuscript- M.B., S.K.; Critical Revision of Manuscript- M.B., S.K.; Final Approval and

Accountability- M.B., S.K.; Technical or Material Support- M.B.; Supervision- S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

KAYNAKLAR

- Peyvandi, F., I. Garagiola, and E. Biguzzi, *Advances in the treatment of bleeding disorders*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(11): p. 2095-2106.
- Bolton-Maggs, P.H., *The rare inherited coagulation disorders*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60 Suppl 1**: p. S37-40.
- Peyvandi, F., et al., *Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management*. Semin Thromb Hemost, 2009. **35**(4): p. 349-55.
- Menegatti, M. and R. Palla, *Clinical and laboratory diagnosis of rare coagulation disorders (RCDs)*. Thromb Res, 2019.
- Mannucci, P.M., S. Duga, and F. Peyvandi, *Recessively inherited coagulation disorders*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1243-52.
- Peyvandi, F., T. Kunicki, and D. Lillicrap, *Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases*. Blood, 2013. **122**(20): p. 3423-31.
- Goodeve, A.C., et al., *Genetics of haemostasis*. Haemophilia, 2012. **18 Suppl 4**: p. 73-80.
- Palla, R., F. Peyvandi, and A.D. Shapiro, *Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment*. Blood, 2015. **125**(13): p. 2052-2061.
- Mumford, A.D., et al., *Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology*. Br J Haematol, 2014. **167**(3): p. 304-26.
- Peyvandi, F., M. Menegatti, and R. Palla, *Rare bleeding disorders: worldwide efforts for classification, diagnosis, and management*. Semin Thromb Hemost, 2013. **39**(6): p. 579-84.
- Türk Hematoloji Derneği, Nadir faktör eksiklikleri, Tanı ve tedavi klavuzu*. Eylül 2013.