

## Nadir görülen birliktelik: Kombine faktör V ve VIII eksikliği

### *A rare combination: Combined factor V and factor VIII deficiency*

Başak Ünver Koluman, Murat Albayrak, Harika Okutan

#### ÖZET

Kombine faktör V (FV) ve faktör VIII (FVIII) eksikliği, nadir görülen ve hafif-orta şiddette kanama ile karakterize faktör eksikliklerinden birisidir. Otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir bozukluktur. Normal trombosit düzeyi; hem PT, hem aPTT'de uzama ile karakterizedir. Tedavi kanama kontrolünün sağlanması şeklinde olur. Bunun için taze donmuş plazma (TDP), desmopressin, spesifik FVIII konsantreleri (plazma kökenli veya rekombinant) kullanılabilir. Genel popülasyonda oldukça nadir görülmesi nedeniyle, kombine FV ve FVIII eksikliği olan bir olguyu sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Nadir faktör eksikliği, tedavi, taze donmuş plazma

#### GİRİŞ

Nadir faktör eksiklikleri, sık görülmeseler de klinik olarak önem teşkil ederler. Kombine faktör V (FV) ve faktör VIII (FVIII) eksikliği, nadir görülen faktör eksikliklerinden birisidir. Hafif-orta şiddette kanama ile karakterize genetik bir bozukluktur [1]. İlk defa 1954 yılında Oeri ve arkadaşları tarafından iki genç kardeşle FV ve FVIII eksikliği olduğu rapor edilmiştir. Takibinde başka vakalar yayınlamıştır [2,3]. Genel popülasyonda oldukça nadir (1/1000 000) görülür [4,5]. Bu yazıda kombine FV ve FVIII eksikliği olan bir olgu, çok nadir görüldüğü için sunuldu.

#### OLGU

Otuz altı yaşındaki bayan hasta, ara ara olan burun kanaması ve uzamış adet kanamaları şikayeti ile hastanemize başvurdu. Özgeçmiş sorgulamasında hastanın daha önce üç kez en son 1999'da olmak üzere spontan vajinal yolla doğum yaptığı, her 3 doğumda da vajinal kanamasının çok olduğu öğrenildi. Hastanın daha öncesine ait bir sistemik hastalığı veya sürekli kullandığı bir ilacı yoktu. Has-

#### ABSTRACT

Combined factor V (FV) and factor VIII (FVIII) deficiency is a rare factor deficiency with mild-moderate hemorrhage. It is an autosomal recessive coagulation disorder. Prolonged prothrombin time and partial thromboplastin time is characteristic, platelet count remains in normal ranges. The main stay of treatment is to control the hemorrhage. Fresh frozen plasma, desmopressin, specific FVIII concentrates (plasma-derived or recombinant) may be used. Being very rare in the general population, we present a case with a combined FV and FVIII deficiency. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (2): 323-325*

**Key words:** Rare bleeding disorder, treatment, fresh frozen plasma

tanının soygeçmişinde önemli bir özellik saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde hemogramda trombosit değeri normal aralıkta bulundu. Periferik yaymada kümeli trombositler görüldü. Hemostaz testleri istendi. INR (International normalized ratio veya uluslararası düzeltme oranı) değeri: 1,97 (0,8-1,2) sn, PT (Prothrombin time veya protrombin zamanı) değeri: 22,42 (10,5-14,5) sn, aPTT (Partial thromboplastin time veya parsiyel tromboplastin zamanı) değeri:87,7 (21-36) sn, fibrinojen: 417,5 (180-350) ve D-dimer: 0,169 mg/dl (0,0-0,55) olarak tespit edildi. Trombin zamanı normal aralıktaydı. Hastadan karışım testi (mixing test) istendi. Karışım testi ile INR, PT ve aPTT'de düzelme kaydedildi. Düzeltme testi ile düzelmediği için hastada faktör eksikliği olduğu düşünüldü. Bunun üzerine hastadan faktör düzeyleri gönderildi. FV düzeyi %3 (50-150), FVIII düzeyi %17 (50-150), VWF %153,7, VWF antijeni %124 (48-234) olarak tespit edildi. Hastaya kombine FV ve FVIII eksikliği tanısı konuldu. Hastaya, hastalığı ile ilgili bilgi verildi. Akut bir kanama olması durumunda hastaya taze donmuş plazma, desmopressin veya spesifik FVIII konsantreleri verilebileceği belirtildi. Adet kanamaları şikayeti nedeniyle kadın-doğum

*Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye*

**Correspondence:** Başak Ünver Koluman,

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye Email: basakunver@yahoo.com

Received: 02.12.2013, Accepted: 04.03.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

bölümü tarafından da değerlendirildi ve şu an için gerek olmamakla birlikte ihtiyaç halinde hastaya oral kontraseptif desteği verilebileceği belirtildi. Bu haliyle hastanın takibi kliniğimizde halen devam etmektedir.

## TARTIŞMA

Nadir görülen faktör eksiklikleri gerek tanı, gerekse tedavi ve takip yönünden hassasiyet gerektirir. Kombine FV ve FVIII eksikliği, genel popülasyonda oldukça nadir görülen bir kanama bozukluğudur [4,6]. En sık olarak Orta Doğu'daki Yahudilerde ve Yahudi olmayan İranlılarda görüldüğü rapor edilmiştir [1,3,7]. İran'da yapılan bir çalışmada 2009-2011 yılları arasında 552 herediter koagülasyon bozukluğu olan hasta tespit edilmiş, bunların 28'inde (%5.8) kombine FV ve FVIII eksikliği saptanmıştır [8].

Kombine FV ve FVIII eksikliği; hem plazma FV ve FVIII düzeylerinde azalma, hem de trombositlerdeki FV düzeyinde azalma ile karakterizedir [1]. FV eksikliği otozomal resesif geçiş gösterirken, FVIII eksikliği X kromozomuna bağlı geçiş gösterir. Kombine FV ve FVIII eksikliğinin otozomal resesif geçiş gösterdiği bilinmektedir [4,9]. Homozigot olanlarda FV ve FVIII düşüklüğü ile beraber ciddi kanama bozukluğu görülürken, heterozigotlarda parsiyel düşüklük veya normal faktör düzeyleriyle karşılaşılabılır [9]. Dolayısıyla hem anne, hem de baba hastalığı transfer etmek için defektif geni taşımak zorundadır [4]. Akraba evliliği olanlarda görülme olasılığı daha fazladır. Kombine FV ve FVIII eksikliği, sadece FV eksikliği veya sadece FVIII eksikliğinden farklıdır ve eş zamanlı düşük seviyede FV ve FVIII seviyeleri (genelde %5-20 arasında) ile karakterizedir [4]. Kombine FV ve FVIII eksikliğinin; hafif hemofili A ve FV'in parsiyel eksikliğinden ayrımı yapılmalıdır.

Son çalışmalarda hastalık ile ilgili olarak 2 gen üzerinde durulmuştur: LMAN-1 geni (kromozom 18;q21) ve MCFD-2 geni (kromozom 2) [1]. LMAN-1 bir transmembran lektin olan ERGIC-53'u kodlarken, MCFD-2 ise EF-hand-containing protein'i kodlar. ERGIC-53/MCFD-2 protein kompleksi, FV ve FVIII'in endoplazmik retikulumdan golgi aparatına transportunu kolaylaştıran Ca<sup>2+</sup> bağımlı bir kargo reseptör olarak etki eder [10, 11]. FV ve FVIII benzer yapıda, benzer post-translasyonel değişiklikler gösteren iki büyük plazma glikoproteinidir. FV; faktör X'un, FVIII; faktör IX'un aktif hale dönüşmesinde görevli olup esansiyel kofaktör olarak etki eder. FV ve FVIII'in A ve C alanları oldukça benzerdir. Fonksiyonel B alanları ise oldukça glikolize

olup çok az benzerlik gösterir. FVIII'in B parçası LMAN-1-MCFD-2 kompleksi ile etkileşim açısından önemli olabilir. LMAN-1 ve MCFD-2, FV ve FVIII'in transportunu kolaylaştırır. Kombine FV ve FVIII eksikliğinde, oluşan mutasyonlar nedeniyle FV ve FVIII'in sekresyonu bozulur. Son çalışmalar erken sekretuar yolağın FV ve FVIII'in in vivo biyosentezinin regulasyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir [1].

Yapılan bir çalışmada kombine FV ve FVIII eksikliği olan 76 ailenin 71'inde LMAN-1 veya MCFD-2 gen mutasyonu saptanmıştır. Mutasyon saptanmayan 3'ünde teşhis yanlışlığı mevcutken, 2'sinde LMAN-1 veya MCFD-2 gen mutasyonu sekanslama sırasında tespit edilememiştir [9,12]. Hindistan'da 9 akraba olmayan hastada yapılan analizlerde MCFD-2 geninde mutasyonların görüldüğü tespit edilmiştir [10].

Kombine FV ve FVIII eksikliği normal trombosit düzeyi; normal kanama zamanı; hem PT, hem aPTT'de uzama ile karakterizedir [4,5]. Hafif-orta kanama bozukluğu ile karakterizedir. Semptomları arasında ekimoz, epistaksis, menoraji, diş çekimi, travma, cerrahi veya doğum sonrası kanama, hemartroz, kas içi hematoma sayılabilir. Bu hastalarda hemostatik bozukluk dışında başka önemli bir bozukluk saptanmamaktadır [1,13]. Bizim olgumuzda da vajinal kanama ve aralıklı olan burun kanaması şikayetleri vardı.

Tedavi daha çok kanamanın şiddeti ve FV ve FVIII seviyelerine bağlıdır. FV'in yarı ömrü ortalama 36 saatken, FVIII'in yarı ömrü 10-14 saat arasındadır. Tedavi kanama kontrolünün sağlanması için, taze donmuş plazma (TDP) ve desmopressin uygulanması şeklinde olur. FV'in preparatı yoktur. Ancak spesifik FVIII konsantreleri (plazma kökenli veya rekombinant) mevcuttur [4,14]. Kombine FV ve FVIII eksikliği olan hastalarda profilaksiye ihtiyaç yoktur. Yine de tekrarlayan ciddi hematoma veya hemartrozu olan vakalarda profilaksi verilebilir [4].

Minör kanama söz konusuysa FVIII hedef düzeyi 30-50 IU dL-1, daha ciddi kanamalarda 50-70 IU dL-1 olmalıdır [4,15]. FV düşüklüğü olan hastalarda, FV düzeyi 25 IU dL-1 olacak şekilde TDP verilmelidir. Cerrahi işlemler için FVIII düzeyini 50 IU dL-1 üzerinde tutacak şekilde 12 saatte bir FVIII konsantratları ve FV'i en az 25 IU dL-1 tutacak şekilde 12 saatte bir TDP (yara iyileşmesi olana kadar) önerilmektedir [15].

Gebelikte FV seviyesinde çok değişiklik olmazken, FVIII'in seviyesinde artış izlenir. Bu nedenle doğum sırası ve sonrasında olan kanama daha çok

FV düzeyine bağlı olacaktır. 3. trimester'de FV ve FVIII düzeylerine bakılmalıdır. Doğum için FVIII seviyesi 50 IU dL-1' in üzerine, FV ise 15 IU dL-1'in üzerine çıkarılmalıdır. FV seviyesi 15 IU dL-1' in altında olanlarda sezaryen yapılacaksa yara iyileşmesi olana kadar FV replasmanına devam edilmesi gereklidir. FVIII seviyesi 50 IU dL-1' in üzerinde, FV ise 15 IU dL-1'in üzerindeyse epidural yapılabilir [4,15].

## SONUÇ

Kombine FV ve FVIII eksikliği oldukça nadir görülmesinin yanında, patogeneziyle de farklı ve kendine özgü bir hastalık olma özelliği taşımaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar diğer hemostatik bozuklukların tanı ve tedavisindeki gelişmelere de ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

- Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII. *B J Haematol* 2009;145:15-23.
- Oeri J, Matter M, Isensehmid H, et al. Congenital factor V deficiency (parahemophilia) with true hemophilia in two brothers (In German). *Bibl Paediatr* 1954;58:575-578.
- Seligsohn U, Zivelin A, Zwang E. Combined factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Eng J Med* 1982;307:1191-1195.
- Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1201-1208.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243-1252.
- Albayrak M, Çelebi H, Öneç B, ve ark. Beklenmeyen kanama ile başvuran ve taze donmuş plazma tedavisine yanıtız nadir görülen bir kanama diyatezi olgusu: Faktör XIII eksikliği. *J Clin Exp Invest* 2012;3:123-126.
- Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, et al. Bleeding symptom in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and VIII. *Br J Haematol* 1998;100:773-776.
- Mansouritorghabeh H, Manavifar L, Banihashem A, et al. An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in north-eastern Iran. *Blood Transfus* 2013;11:233-240.
- Seligsohn U, Ginsburg D. Deciphering the mystery of combined factor V and factor VIII deficiency. *J Thromb Haemost* 2006;4:927-931.
- Jayandharan G, Spreafico M, Viswabandya A, et al. Mutations in the MCFD gene are predominant among patients with hereditary combined FV and FVIII deficiency (F5F8D) in India. *Haemophilia* 2007;13:413-419.
- Zheng C, Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:613-620.
- Zhang B, McGee B, Yamaoka JS, et al. Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutations in either LMAN1 or MCFD2. *Blood* 2006;107:1903-1907.
- Yılmaz C, Başarslan F, Güven AS, ve ark. Lomber ponksiyon sonrası paraparezi ile belirti veren Hemofili A olgusu. *Dicle Med J* 2011;38:511-513.
- Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2011;7(Suppl 1):16-22.
- 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;10:593-628.