

Edinsel Faktör VIII ve IX İnhibitörlerine Bağlı Kanama Diyatezi İle Kendini Belli Eden Bir SLE Olgusu*

Ahmet Tunalı**, Osman Manavoğlu***, Mahmut Yavuz****, Rıdvan Ali*****, Fahir Özkalemkaş*****

ÖZET. Bu çalışmada, kliniğimize Faktör VIII ve Faktör IX'a karşı inhibitörlere bağlı durdurulamayan burun kanaması ile başvuran ve yapılan incelemeler sonunda SLE tanısı konan bir hasta takdim edilerek ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler .SLE .faktör VIII .faktör IX .kanama diatezi.

A Case of SLE Exposing Itself Together With Bleeding Diathesis Resulting From Inhibitors of Acquired Factors VIII and IX

SUMMARY. In this report, a patient who had applied to our clinic with a complaint of unceaseble nose bleeding due to inhibitors against factors VIII and IX and who had SLE diagnosis after clinical and laboratory evaluations had been presented with the literature available being reviewed.

Key Words .SLE .factor VIII and factor IX, bleeding diathesis.

Etyolojisi bilinmeyen ve multisistemik bir hastalık olan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), çeşitli hücrel ve humoral elemanlara karşı gelişen otoantikörlerin varlığı ile karakterize kronik bir immünkompleks hastalığıdır¹. SLE'li hastaların % 5-15'inde pıhtılaşma faktörlerine karşı edinsel inhibitörler gelişir^{2,3,4}. En sık rastlanan inhibitör, lupus antikoagülanı olarak bilinen ve fosfolipidlere karşı gelişen ve dolayısıyla protrombin aktivatörünün (Faktör Xa, faktör V, fosfolipid ve kalsiyumdan oluşan bir kompleks) etkisini inhibe eden inhibitördür³. SLE'de lupus antikoagülanından başka daha

seyrek olarak Faktör II, VIII, IX ve XIII'a karşı inhibitörler de gelişebilir³. Lupus antikoagülanı önemli bir hemostatik defekte neden olmadığı halde, diğer faktörlere karşı (özellikle Faktör VIII ve IX) gelişen inhibitörler ciddi kanamalara neden olabilir^{2,3,4}. Bu çalışmada kliniğimize tekrarlayan burun kanamaları ve bir cerrahi girişim sonrası durdurulamayan kanama şikayetleri ile yatırılan ve yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda lupus antikoagülanı ile birlikte faktör VIII ve IX'a karşı inhibitörler saptanan ve SLE tanısı konan genç bir bayan hasta takdim edilmiş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

* 11-14 Ekim 1989 tarihlerinde İstanbul'da yapılan XXI. Ulusal Hematoloji Kongresi ve I. Ulusal Kemoterapi Kongresinde tebliğ edilmiştir.

** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

*** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

**** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Nefroloji BD.

***** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

Geliş Tarihi: 3.12.1992

Kabul Tarihi: 22.9.1993

Olgu

Ü.S. 18 yaşında, kadın, bekar. Balıkesir doğumlu, ev kızı. 29.3.89 tarihinde durdurulamayan burun kanaması şikayeti ile kliniğimize yatırılan hasta, bir gün önce SSK Bursa Hastanesi KBB kliniğinde "Septum Deviasyonu ve Nazal Polip" tanısı ile ameliyat edilmiş. Ameliyat sonrası kanamanın durma-

ması üzerine anterior ve posterior nazal tampon konulmuş ve 1 ünite kan verilmiş. Bu önlemlere rağmen kanamanın devam etmesi üzerine hasta kliniğimize sevk edilmiş. Hastanın 8 yıldan beri zaman zaman tekrarlayan spontan burun kanamaları olmuştur. 4 yıl önce sırt ağrıları nedeniyle romatizma tanısı konmuş ve antiromatizmal ilaçlar verilmiş. Hastanın ailesinde kanama diyatezi anamnezi yok. Fizik muayenede burunda nazal tampon ve sızıntı tarzında epistaksis mevcut. Sistemlerde belirgin bir patoloji yok. Laboratuvar muayenelerinde Eritrosit 3.480.000/mm³, Hb % 8 gr. Hematokrit % 27, Lökosit: 14.400/mm³ (daha sonraki takiplerde 3.800-4.000/mm³), Trombosit: 210.000/mm³, Lökosit formülünde: Çomak % 17, Parçalı % 80, Monosit % 12, Lenfosit % 1, Eritrosit sedimentasyon sürati 60-115-141 mm, Eritrositlerde hipokromi (+ +), Kanama zamanı 6'30", Pıhtılaşma zamanı 3'30", Protrombin zamanı 14", Protrombin aktivitesi % 72, aktivite PTT: 191" (Kontrol - 40)". Serum demiri 38 (60-140), serum total demir bağlama kapasitesi 300 (150-250), idrar tahlilinde patoloji yok.

Kan üresi, kreatinin, ürik asit, şeker, elektrolitler, kan bilirubinleri, transaminazlar, alkali fosfataz normal sınırlarda, CRP (-), RF (-) bulundu. Serum protein elektroforezinde Albumin % 57, Alfa-1 % 1.9, Alfa-2 % 70, Beta: % 9.7 ve Gamma globulin % 24.5 (artmış bulundu). Kantitatif immünglobulin tayininde IgG: % 36 mg (92-207), IgA: % 377 üzerinde (54-269), IgM: % 344 (80-322) bulundu. Hastanın anne ve babasında, ailesinde kanama diyatezi olmaması ile hemofili hastalığı ekarte edildi. Hastanın kadın oluşu, sedimentasyon süratinin yüksek ve hipergammaglobulinemisinin oluşu nedeniyle SLE olabileceği düşünüldü. Bunun üzerine araştırılan LE hücreleri üç defa arka arkaya (+), ANA (FANA ile) 1/20 dilüsyonda (+), Anti DNA Latex (-) VDRL (+), Direkt ve İndirekt Coombs Testi (-) bulundu. Bunun üzerine hastada edinsel antikoagülanların olabileceği düşünüldü.

Eşit miktarda hasta plazması ile normal plazmanın karışımının 2 saat inkübasyonundan sonra aktive PTT'nin yine yüksek (129") bulunması ile edinsel antikoagülanların varlığı doğrulandı. Faktör IX aktivitesi % 6.25, Faktör VIII % 30 bulundu. Bu bulguların ışığında hastada SLE'a bağlı olarak Faktör VIII ve IX'a karşı inhibitörler ve lupus antikoagülanı (fosfolipidlere yönelik) bulunduğu ve sadece lupus antikoagülanı kanama diyatezine neden olmadığından, kanamanın F. VIII ve F. IX'a karşı gelişen inhibitörlere bağlı olduğu düşünüldü. Tanı kesinleşinceye kadar hastaya başlangıçta tedavi olarak 30 ml/kg, daha sonra 12 saatte bir 7 ml/kg taze dondurulmuş plazma verildi (toplam 16 ünite). Bu tedavi ile aktive PTT ancak 80" ye kadar indi ve spontan kanama durdu. Tanı kesinleştikten sonra 1

ml/kg prednisolone ve demir eksikliği anemisi için Fersamal 3x2 tablet/günde verilmeye başlandı. Bu tedavi ile kanama tekrarlamadı, hastanın anemisi düzeldi.

20.9.1989'da yapılan son kontrolde hastanın bir yakınması yoktu. Eritrosit: 4.320.000/mm³, Hb % 12.2 gr., Hematokrit % 38, Lökosit 6.200/mm³, Trombosit: 150.000/mm³, Sedimentasyon 2-5-12 mm., Kanama zamanı 7', Pıhtılaşma zamanı 3'30", Protrombin aktivitesi % 84, Aktivite PTT: 45" (kontrolü: 26.4"), Faktör VIII aktivitesi % 30, Faktör IX % 35 olarak bulundu. Hasta halen günde 10 mg prednisolone ve 3x1 adet Fersamal almaktadır.

Tartışma

Kan pıhtılaşma faktörlerine karşı edinsel inhibitörler iki şekilde gelişebilir. Birinci durumda edinsel inhibitörlere, örneğin Faktör VIII ve IX gibi kongenital faktör eksikliği olan ve tekrarlanan replasman tedavileri sırasında eksik faktöre karşı antikör gelişen kişilerde rastlanabilir^{3,5-8}. İkinci durumda ise edinsel inhibitörler daha önceden pıhtılaşma bozukluğu olmayan kişilerde kendiliğinden gelişebilir^{2,3}. Bu inhibitörler spesifik olarak önceden aktive olan ilgili pıhtılaşma faktörünü inhibe ederler. Edinsel inhibitörler genellikle IgG, daha az oranda IgM veya IgA yapısındadırlar³.

Edinsel inhibitörler, konjenital faktör eksikliği dışında, çeşitli durumlarda gelişebilir. Örneğin penicillin, sulfonamid ve fenitoin gibi ilaçlara karşı oluşan alerjik reaksiyonlardan sonra Faktör VIII inhibitörleri gelişebilir^{2,9-11}. Faktör VIII inhibitörleri ayrıca gebelikte ve doğum sonrasında gelişebildiği gibi, romatoid artrit, ülseratif kolit, multipl myeloma ve makroglobulinemi gibi bazı hastalıklarda da gelişebilir^{2,12-14}. İsoniazid (INH) ile tedavi edilen hastalarda da Faktör XIII, fibrinojen ve Faktör V inhibitörleri, streptomycin ve cephalothin ile tedavi edilen bazı hastalarda ise Faktör V inhibitörleri geliştiği gözlenmiştir^{2,3,15-18}. İlaçlara bağlı olarak gelişen edinsel inhibitörler, genellikle tedavinin bitiminden sonra kaybolurlar³.

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların % 1-15'inde edinsel inhibitörler gelişebilir^{2-4,19,20}. Bu inhibitörler içinde en sık rastlanana lupus antikoagülanı adı verilen ve protrombin aktivatörünü (Faktör Xa, Faktör V, fosfolipid ve kalsiyum kompleksi) inhibe eden antikoagülandır^{3,21}. Lupus antikoagülanına bağlı olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) uzamıştır. Protrombin zamanı da hafifçe uzamıştır, fakat bazen normal bulunabilir. Lupus antikoagülanı çabuk reaksiyona girer ve bu nedenle yarı yarıya normal plazma ile hasta plazmasının karışımının PTT uzamış bulunur ve inkübasyonla daha fazla uzamaz. Lupus antikoagülanının var-

lığı ile biyolojik yanlış pozitif sifiliz serolojik testi arasında bir uygunluk vardır^{2,21,22}. Bizim vakamızda da aktive PTT uzaması ile birlikte protrombin zamanında uzama ve VDRL pozitifliğinin bir arada bulunması hastamızda lupus antikoagülanının varlığını düşündürmektedir.

Lupus antikoagülanı genellikle kanama diyatezine neden olmaz². Buna karşılık lupus antikoagülanı gelişen hastalarda tromboz riskinin arttığı ileri sürülmektedir^{23,24}. Sistemik lupus eritematozus hastalarda, lupus antikoagülanı dışında, daha seyrek olarak Faktör II, Faktör VIII-IX, XI ve XIII'ye karşı inhibitörler de idantifiye edilmiştir^{3,25-27}. Ayrıca SLE'li bazı hastalarda edinsel Von-Willebrand Sendromu da bildirilmiştir²⁸. SLE'de gelişen bu inhibitörlerin büyük bir çoğunluğu klinikte önemli bir kanama diyatezine neden olmaz. Ancak Faktör VIII ve IX'a karşı gelişen inhibitörler önemli kanamalara neden olabilirler³. Bizim hastamızda da Faktör VIII ve IX aktiviteleri düşük bulunmuştur. Fosfolipidlere karşı gelişen lupus antikoagülanı genellikle kanamaya neden olmadığından, hastamızda görülen durdurulamayan kanamanın nedeni Faktör VIII ve IX'a karşı gelişen inhibitörlerdir. Edinsel inhibitörlere bağlı kanamalar kortikosteroidlerle kontrol altına alınabilir³. Nitekim hastamızdaki kanama da kortikosteroid tedavi ile kontrol altına alınmış ve taze dondurulmuş plazma transfüzyonları ile düşmeyen aktive PTT normal düzeylere inmiştir.

Edinsel inhibitörlerin varlığında laboratuvar testlerindeki bozukluklar inhibitörün etki yerine bağlı olarak değişir. Fakat karakteristik olarak bozulmuş olan laboratuvar testi, inhibitör ihtiva eden hasta plazması ile normal plazma karıştırıldığında düzelmez. Hatta karışımın 37°C de 1 saat inkübasyonu, bozukluğu daha da şiddetlendirebilir. Buna karşılık, gerçek faktör eksikliklerinde karışım deneyleri uygulandığında test düzelir³.

Prof. Dr. Ahmet TUNALI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Hematoloji BD Başkanı
Tel: 4428185
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Budman DR and Steinberg AD: Hematologic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. Current Concepts. Ann. Intern. Med, 86: 220, 1977.
2. Furie B: Acquired anticoagulants in Hematology. Editors: Williams WJ, Beutler E, Ersev AJ and Lichtman MA, 3rd Edition. Mc Graw - Hill Book Company, New York, 1983, p. 1424.

3. Kessler CM and Bell WR: Coagulation Factors In: Fundamentals of Clinical Hematology. Editor: Spivak JL, Second Edition, Philadelphia 1984, p. 367.
4. Lee SL and Micotti AB: Disorders of hemostatic function in patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 4: 241, 1975.
5. Brinkhous KM, Roberts HR and Weiss AE: Prevalence of inhibitors in hemophilia A and B. Thromb Diath Haemorrh (Suppl), 51: 315, 1972.
6. Kasper CK: Incidence and course of inhibitors among patients with classic hemophilia. Thromb Diath Haemorrh. 30: 263, 1973.
7. Biggs R: Jaudice and antibodies directed against factor VIII and IX in patient treated for haemophilia or christmas disease in the United Kingdom, Br J Haematol, 26: 313, 1974.
8. Strauss HS: Acquired circulating anticoagulants in haemophilia A, N Engl J Med, 281: 866, 1969.
9. Klein KA, Parkin JD and Madaras F: Studies on an acquired inhibitor of factor VIII induced by penicillin allergy, Clin Exp Immunol, 26: 155, 1976.
10. Vera JC, Herzig EB, Sise HS and Brauer MJ: Acquired circulating anticoagulant to factor VIII, JAMA, 232: 1038, 1975.
11. Ratnoff OD and Rabaa MS: Autologous antibodies to AHF and phenytoin, Blood, 51: 768, 1978.
12. Roberts HR, Scales MB, Madison JT, Webster WP and Penick GD: A clinical and experimental study of acquired inhibitors to factor VIII. Blood, 26: 805, 1965.
13. Glueck HI and Hong R: A circulating anticoagulant in Gamma-1A Multiple myeloma, J Clin Invest, 44: 1866, 1965.
14. Brody JI, Haider ME and Rossman RE: A hemorrhagic syndrome a waldenstrong macroglobulinemia secondary to immunoadsorption of factor VIII. N Engl J Med, 300: 408, 1979.
15. Otis PT, Feinstein DI, Rapaport SI and Patch MJ: An acquired inhibitor of fibrin stabilization associated with isoniazid therapy. Clinical and biochemical observations. Blood, 44: 771, 1974.
16. Coots MC, Muhleman AF and Glueck HI: Hemorrhagic death associated with a high titer factor V inhibitor. Am J Hematol, 4: 193, 1978.
17. Feinstein DI, Rapaport SI and Chong MMY: Factor V inhibitor report of a case with comments on a possible effect of streptomycin. Ann. Intern Med, 78: 385, 1973.
18. Nilsson IM, Hednir U, Ekberg M and Denneberg T: A circulating anticoagulant against factor V Acta Med Scand, 195: 73, 1974.
19. Meacham G and Weisburger A: Unusual manifestations of disseminated lupus erythematosus. Ann Intern Med, 43: 143, 1955.
20. Regan MG, Lackner H and Karpatkin S: Platelet function and coagulation profil in lupus erythematosus. Ann Intern Med, 81: 462, 1974.
21. Schleider MA, Nachman R, Jaffe EA and Coleman M: A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood, 48: 499, 1976.
22. Lechner K: Acquired inhibitors in nonhemophilic patients. Haemostasis, 3: 65, 1974.
23. Mueh JR, Herbst KD and Rapaport SI: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. Ann Intern Med, 92: 156, 1980.
24. Colako CB and Elkon KB: The lupus anticoagulant, Arthritis Rheum, 28: 67, 1985.

25. Gibbi F and Stefanini M: Circulating anti-AHF anticoagulant in a patient with lupus erythematosus disseminatus, *Acta Haematol* 28: 155, 1962.

26. Largo R, Sigg P, Von Felton A and Straub PW: Acquired factor IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. *Br. J. Haematol*, 26: 129, 1974.

27. Castro O, Farber IR and Clyne LP: Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 77: 543, 1972.

28. Ingrah GIC, Kingston PJ, Leslye J and Bowie EJW: Four cases of acquired von Willebrand's syndrome. *Br J Haematol*, 21: 189, 1971.