

## مورد نگاری

# گزارش کمبود مادرزادی فاکتور VII انعقاد در یک خانواده

\* مجتبی طبرستانی<sup>1</sup> Ph.D، محمدرضا کرامتی<sup>2</sup> MD

<sup>1</sup>استاد خون شناسی، <sup>2</sup>استاد یار خون شناسی

تاریخ دریافت: ۸۴/۶/۳۰ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۱/۲۰

### خلاصه

**مقدمه:** کمبود مادرزادی فاکتور VII جزء کمبودهای نادر ارثی انعقاد با انتقال اتوزوم مغلوب می باشد. بیماران معمولاً با خونریزیهای مخاطی مثل خونریزیهای مکرر از بینی مراجعه می نمایند. با توجه به نادر بودن این بیماری و طیف تشخیص های افتراقی آن این مطالعه با هدف گزارش این مورد نادر انجام شده است.

**معرفی بیمار:** بیمار پسر بچه ۴/۵ ساله که با سابقه خونریزیهای مکرر از بینی مراجعه نمود. سابقه خونریزیهای مکرر از بینی در برادر کوچکتر نیز وجود داشت. پدر و مادر بیمار و یک برادر و دو خواهر دیگر او مشکل بالینی خاص نداشتند. پدر و مادر بیمار دختر عمو پسر عمو بودند. در بررسی آزمایشگاهی بعمل آمده زمان پروترومبین (PT) در دو برادر دارای علامت بالینی بیش از دو برابر مقدار کنترل افزایش یافته بود و سطح انعقادی فاکتور VII کمتر از ۱٪ بود. (شکل هموزیگوت) در پدر و مادر بیمار و یکی از فرزندان دختر PT افزایش مختصر داشت و سطح فاکتور VII در محدوده ۵۰-۶۰٪ قرار داشت (شکل هتروزیگوت).

**نتیجه گیری:** بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی فاکتور VII با خونریزیهای مکرر مخاطی بویژه خونریزی از بینی و رحم مراجعه می نمایند. افرادی که سطح فاکتور VII در آنها کمتر از ۱٪ می باشد با علائم بالینی شدیدتری همراه می باشند در حالی که اشکال هتروزیگوت بدون علامت بالینی می باشند. در اشکال هتروزیگوت (ناقلین) سطح فاکتور VII بین ۲۵-۷۵٪ نرمال قرار دارد. اما در اشکال هموزیگوت کمتر از ۲۵٪ است.

در دو بیمار مورد مطالعه فوق که شکل هموزیگوت ابتلا را داشتند، تنها علامت خونریزیهای مکرر از بینی بود. اشکال هتروزیگوت بدون علامت بالینی بودند. از نظر آزمایشگاهی در بیماران مورد بررسی که شکل هموزیگوت ابتلا را داشتند، سطح فاکتور VII کمتر از ۱٪ و در نوع هتروزیگوت بین ۶۰-۵۰٪ بود.

**کلمات کلیدی:** کمبود فاکتور VII، کمبود فاکتورهای انعقاد، فرایند انعقاد

\* مشهد - بیمارستان امام رضا (ع)، آزمایشگاه خون شناسی - نویسنده رابط

تلفن: ۸۵۲۱۴۰۰ - Email: Drkeramati@yahoo.com

#### مقدمه

کمبود مادرزادی فاکتور VII جزء کمبودهای نادر ارثی انعقاد با توارث اتوزوم مغلوب بوده، به طوری که تا کنون کمتر از ۲۰۰ مورد از آن گزارش گردیده است (۱،۲،۳). این نقص می تواند منجر به کمبود کمی و یا کیفی فاکتور VII گردد. علائم شایعی که این بیماران با آن مراجعه می نمایند شامل خونریزی از بینی (اپی ستاکسی)، هماتومهای عمقی زیر جلدی، خونریزیهای دستگاه گوارشی و ادراری-تناسلی و خونریزیهای مفصلی (همارتروز) می باشد (۱،۴). با توجه به نادر بودن بیماری و از آنجا که نقص این فاکتور به علت طیف علائم بالینی و آزمایشگاهی در تشخیص افتراقی بسیاری از ضایعات مادرزادی واکتسابی انعقاد قرار می گیرد و از طرفی با پیشرفتهای درمانی صورت گرفته در صورت تشخیص زودرس، بیماران از پیش آگهی خوبی برخوردار می باشند، لذا این مطالعه با هدف گزارش این مورد نادر انجام گردیده است.

#### معرفی بیمار

بیمار پسر بچه ۴/۵ ساله اهل خراسان ( تربت جام) که با شکایت خونریزیهای مکرر بینی از حدود ۲ سال قبل مراجعه نمود. خونریزیهای بینی بیمار شدید بوده و در طی این خونریزیها تحت درمانهای اشتباه یا ناقص از قبیل تزریق ویتامین K و تامپون بینی قرار گرفته است. بیمار سابقه خونریزیهای زیر جلدی و مفصلی را ذکر نمی کرد.

در تاریخچه فامیلی، بیمار فرزند چهارم خانواده بوده و دارای دو برادر و دو خواهر می باشد.

برای بیمار در طی زایمان مشکل خاصی ایجاد نگردیده و تا حدود ۲ سالگی بدون علامت بوده است. سابقه خونریزیهای مکرر بینی در فرزند پنجم خانواده نیز که پسر بچه ای ۲ ساله بود وجود داشت. پدر و مادر بیمار دختر عمو و پسر عمو بودند ولی دارای اختلال خونریزی دهنده نبودند. پدر بیمار سابقه عمل جراحی فتق اینگوینال داشت که با مشکل خونریزی دهنده در طی عمل روبرو نشده بود. مادر بیمار سابقه خونریزیهای گاهگاهی بینی را در پدر خود (پدر بزرگ بیمار) ذکر

می نمود. در معاینه بالینی بیماران نکته غیرطبیعی مشهود نبود. در بررسی علائم آزمایشگاهی شمارش کل لوکوسیتی  $11.1 \text{ gr/dl}$ ، هماتوکریست  $35\%$ ،  $8700 \mu\text{l}$ ، هموگلوبین  $11.1 \text{ gr/dl}$ ،  $MCV = 74 \text{ fl}$ ،  $MCH = 23/5 \text{ pg}$ ،  $MCHC = 31/7 \text{ gr/dl}$  و پلاکت  $296000 \mu\text{l}$  بود. زمان پروترومین (PT) بیمار افزایش یافته بود  $PT = 33 \text{ sec}$  بیمار و  $PT = 13 \text{ sec}$  طبیعی (کنترل) زمان نسبی ترومبوپلاستین (APTT) طبیعی بود  $APTT = 29 \text{ sec}$  بیمار،  $APTT = 30 \text{ sec}$  (کنترل). زمان سیلان بیمار طبیعی بود  $BT = 4 \text{ sec}$ . پلاسمای بیمار با حجم مساوی از پلاسمای طبیعی مخلوط گردید (تست Mixing PT) و PT، مجدداً روی این نمونه مخلوط انجام شد که با این کار PT بیمار طبیعی گردید. تستهای کبدی بیمار در محدوده طبیعی قرار داشت و بررسی بیمار از نظر هیپاتیت B (HBS-Ag) منفی بود.

در معاینه چشم حلقه کایزر فلشر (بررسی از نظر بیماری ویلسون) دیده نشد.

در اندازه گیری فاکتور VII بر اساس سنجش لخته، سطح فاکتور VII بسیار پایین و کمتر از ۱٪ میزان مرجع بود (میزان مرجع  $70\% - 120\%$ ). سطوح دیگر فاکتورهای انعقادی اندازه گرفته شده به شرح زیر بود:

(میزان مرجع  $100\% - 140\%$ )  $V =$  فاکتور، (مرجع  $60\% - 120\%$ )  $VIII =$  فاکتور، (میزان مرجع  $70\% - 120\%$ )  $X =$  فاکتور، بیمار تحت درمان کنسانتره فاکتور VII قرار گرفت و در طی ۲ سال پی گیری، بیمار مشکل خاصی نداشت.

در آزمایشهای انجام شده از برادر کوچکتر بیمار که او نیز دارای خونریزیهای مکرر بینی بود نتایج زیر دیده شد. همچون برادر بزرگتر مبتلا به یک آنمی هیپوکروم-میکروسیت خفیف بود،  $PT = 28 \text{ sec}$  بیمار (کنترل  $13 =$ ) و  $APTT = 32 \text{ sec}$  بیمار (کنترل  $30 =$ ) بود، سطح فاکتور VII کمتر از ۱٪ (میزان مرجع  $70\% - 120\%$ ) بود.

ایران که ازدواج فامیلی زیادتر است شیوع این نقص در مقایسه با کشورهای مثل انگلستان با جمعیت مشابه بیشتر است (۱۰). دو مورد از بیماران مورد این مطالعه حاضر نیز که دچار کمبود این فاکتور به صورت هموزیگوت بودند محصول یک ازدواج فامیلی (پسرعمو، دخترعمو) بودند. از نظر بالینی ارتباط ضعیفی بین سطح فاکتور VII و میزان خونریزی وجود دارد، به طوری که برخی از بیماران با وجود سطوح پایین، علائم بسیار کمی دارند و بر عکس برخی با سطوح بالاتر فاکتور VII علائم خونریزی دهنده قابل توجه دارند (۱۲، ۱۰، ۳). اما در مجموع افرادی که سطح فاکتور کمتر از ۱٪ دارند معمولاً با علائم شدید بالینی همراه می‌باشند و افرادی که سطح فاکتور بالای ۱۰٪ دارند حداقل تظاهرات خونریزی دهنده دارند (۲، ۱). طیف مشکلات خونریزی دهنده در فاکتور VII بسیار متغییر است. بر عکس بیماران مبتلا به هموفیلی A و B، که خونریزی‌های مخاطی نادر بوده و این بیماران بیشتر با خونریزی‌های داخل عضلانی و داخل مفصلی مراجعه می‌نمایند، در کمبود فاکتور VII به ویژه اشکال خفیف و متوسط خونریزی‌های مخاطی به ویژه خونریزی از بینی و خونریزی از رحم (منوراژی) و خونریزی‌های دهانی شایع می‌باشد به نحوی که در زنان مبتلا به کمبودی فاکتور VII منوراژی‌های مکرر و آنمی فقر آهن شایع است. (شبهه بیماران با نقص پلاکتی) (۱۳، ۹، ۳). توضیحی برای این افزایش تمایل خونریزی مخاطی در این بیماران وجود ندارد با این وجود در مواردی افزایش زمان سیلان گزارش گردیده است. در بیماران با کمبود شدید فاکتور VII خونریزی به داخل سیستم عصبی مرکزی به ویژه در حوالی زایمان شایع می‌باشد. خونریزی‌های داخل مفصلی و عضلانی نسبت به بیماران هموفیلی A و B شیوع کمتری دارد (۱۴، ۳). در افراد مبتلا به اشکال هتروزیگوت کمبود فاکتور VII خونریزی خودبخودی نادر است ولی این افراد ممکن است بدنال ضربه یا جراحی دچار خونریزی شوند (۱۵، ۸).

در یکی از خواهان کوچکتر بیمار که دارای علائم بالینی نبود، PT= ۱۵ sec و APTT= ۳۰ sec و سطح فاکتور VII، ۵۰٪ بود. در یک پسر و یک دختر باقیمانده (از ۵ فرزند خانواده) تستهای انعقادی و سطح فاکتور VII در محدوده طبیعی قرار داشتند. در آزمایشات انجام گرفته از پدر و مادر بیمار در هر دو PT=۱۵/۵ sec و APTT=۳۰ sec بود. سطح فاکتور VII در مادر ۵۵٪ و در پدر ۶۰٪ بود. در تمامی مبتلایان با افزایش خفیف یا شدید PT، با انجام تست PT، Mixing، به حالت طبیعی برگشت.

#### بحث

فاکتور VII جزء فاکتورهای وابسته به ویتامین K بوده که در کبد به صورت یک گلیکوپروتئین تک زنجیره ای ساخته می‌شود و در کمپلکس با فاکتور بافتی (TF) مسیر خارجی انعقاد را فعال می‌نماید. اکنون معتقدند که انعقاد در داخل بدن اساساً از طریق راه خارجی شروع می‌گردد و کمپلکس TF/VIIa در نهایت فاکتور X و فاکتور IX را فعال نموده و با فعال شدن راه مشترک انعقاد فیرین تشکیل می‌گردد (۸-۵).

نقص مادرزادی فاکتور VII یک بیماری اتوزوم مغلوب نادر می‌باشد. ژن این فاکتور روی کروموزوم ۱۳ قرار دارد. بیش از ۸۰ جهش مختلف در ژن فاکتور VII گزارش شده که منجر به، یا فقدان این پروتئین یا وجود پروتئین غیر کارکرد (نقص کیفی) می‌گردد (۹، ۸). هر چند از میزان بروز کمبود این فاکتور در ایران اطلاع دقیقی در دست نیست ولی بر طبق برخی از منابع شیوع آن ۳۰۰ مورد تخمین زده می‌شود (۱۰). در آمار ارائه شده از جنوب غربی ایران تعداد افراد مبتلا در این منطقه ۱۴ مورد گزارش گردیده است (۱۱).

در مشهد نیز طبق مدارک موجود در مرکز بیماریهای خاص ۳ مورد گزارش نشده وجود دارد. در کشورهای مثل

با استفاده از روش اول در افراد هموزیگوت سطح فاکتور VII کم می باشد (کمتر از ۰.۲۵٪) اما افراد هتروزیگوت (ناقل ها) سطح فاکتور VII بین ۰.۷۵-۰.۲۵ میزان طبیعی قرار دارد. در دو موارد از بیماران ما که به شکل هموزیگوت بیماری مبتلا بودند سطح فاکتور VII کمتر از ۰.۱٪ بود و مواردی که اشکال هتروزیگوت بیماری را داشتند سطح فاکتور بین ۰.۶۰-۰.۵۵ میزان طبیعی قرار داشت.

تشخیص افتراقی های اصلی بیماران با کمبود مادرزادی فاکتور VII که با افزایش PT همراه می باشند شامل موارد زیر می باشند: ۱- نقایص اکتسابی کمبود ویتامین K بویژه ثانویه به بیماریهای کبدی و مصرف داروهایی همانند وارفارین ۲- به ندرت وجود مهارت کننده های اکتسابی فاکتور VII (۳). تستهای کبدی انجام گرفته در بیماران مورد مطالعه طبیعی بودند.

علاوه بر این در کمبود ویتامین K سطح سایر فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (از جمله فاکتور X) پائین می آید. در یکی از بیماران مورد مطالعه که به شکل هموزیگوت کمبود فاکتور VII مبتلا بود، سطح فاکتور X نیز اندازه گیری شد که میزان آن طبیعی بود.

### نتیجه گیری

در صورت وجود مهار کننده اکتسابی فاکتور VII با انجام تست Mixing، علاوه بر اضافه کردن پلاسمای طبیعی به پلاسمای بیمار، زمان پروترومبین (PT) طولانی باقی می ماند در صورتی که چنانچه کمبود فاکتور VII ناشی از مهار کننده انعقاد نباشد، با انجام این آزمایش، PT به حالت طبیعی بر می گردد (۵). در بیماران مورد مطالعه فوق نیز با انجام تست Mixing، زمان پروترومبین (PT) طبیعی شد. یعنی افزایش PT ناشی از وجود مهار کننده فاکتور VII نمی باشد.

درمانهای رایج برای بیماران با کمبود مادرزادی فاکتور VII شامل مهار کننده های فیبرینولیتیک، پلاسمای تازه منجمد (FFP)، کنسانتره کمپلکس پروترومبین، کنسانتره فاکتور VII و فاکتور VII باز ترکیب می باشد (۱۷، ۱۶، ۳).

در دو مورد از بیماران مورد این بررسی که مبتلا به شکل هموزیگوت کمبود فاکتور VII بودند (سطح فاکتور کمتر از ۰.۱٪) خونریزیهای مخاطی به صورت خونریزیهای مکرر بینی مشهود بود. این خونریزیهای مکرر در هر دو منجر به یک کم خونی خفیف هیپوکروم میکروسیتیز گردیده بود که CBC آنها بیشتر با یک آنمی فقر آهن ناشی از خونریزیهای مکرر مطابقت داشت. (CBC در پدر و مادر و دیگر برادر و خواهران بیمار طبیعی بود). بیماران مورد این مطالعه سابقه خونریزیهای مفصلی و عضلانی را ذکر نمی کردند. والدین بیمار و یکی از خواهران بیمار که شکل هتروزیگوت مبتلا به این بیماری را داشتند (سطح فاکتور ۰.۶۰-۰.۵۰٪) بدون علامت بودند. پدر خانواده علی رغم سابقه عمل جراحی و مادر خانواده علاوه بر زایمانهای مکرر سابقه مشکل خونریزی دهنده را ذکر نمی کردند.

از نظر آزمایشگاهی کمبود فاکتور VII با افزایش PT همراه بوده اما APTT طبیعی می باشد. زمان سیلان و تستهای کارکرد پلاکتی نیز طبیعی است. در اشکال هموزیگوت، PT ممکن است تا دو برابر مقدار طبیعی افزایش یابد در حالیکه در اشکال هتروزیگوت فقط چند ثانیه افزایش در PT ممکن است دیده شود (۸).

در دو بیمار مورد این مطالعه که دچار کمبود هموزیگوت این فاکتور بودند، PT به بیش از دو برابر مقدار طبیعی افزایش یافته بود. در پدر و مادر بیمار و یکی از فرزندان که شکل هتروزیگوت ابتلاء را داشتند PT فقط ۲-۳ sec نسبت به PT کنترل افزایش نشان می داد، زمان سیلان نیز در تمام مبتلایان طبیعی بود.

اثبات کمبود فاکتور VII، نیاز به روشهای اختصاصی بررسی سطح فاکتور VII دارد از جمله: ۱- بررسی فعالیت انعقادی فاکتور VII (FVIIc) که یک روش عملکردی می باشد ۲- روشهای ایمونولوژیک که سطح آنتی ژنی فاکتور VII (F VII:Ag) را با استفاده از روشهای چون الایزا<sup>۱</sup> اندازه گیری نماید (۱۰).

<sup>1</sup>ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

**References:**

- 1- Friedman KD, Rodger GM. Inherited Coagulation disorders. In: Greer JP, foerster J, et al. **wintrobe's clinical Hematology** 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: lippincott williams and wilkin; 2004. 1644-56.
- 2- Sanghvi Jagruti P, Muranjan Mamta N, et al. Congenital factor VII deficiency. **The Indian journal of pediatrics** 2004; 71: 441-443.
- 3- Perry DJ. Factor VII deficiency. **Blood coagulation and fibrinolysis**. 2003;14: 547-554.
- 4- Roberts H, Hoffman M. Other clothing factor deficiency. In: Hoffman R, et al. **Hematology Basic principles and practice**. 3<sup>rd</sup> ed. New yourk: churchill livingstone; 2000. 1915-17.
- 5- Van cot EM, Laposata M. Coagulation and fibrinolysis and hypercoagulation. In: Henry JB. **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders company; 200: 642-59.
- 6- Mariani G, Lo Coco L, Bernardi F, Pinotti M. Molecular and clinical aspects of factor VII deficiency. **Blood Coagul Fibrinolysis** 1998; 9(1): 583-8.
- 7- Ziedins KB, Orfeo T, et al. Blood Coagulation and fibrinopysis. In: Greer JP, foerster J, et al. **wintrobe's clinical Hematology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: lippincott williams and wilkin; 2004. 1: 693-4.
- 8- Nizzi FA, Sapatnekars S, Bick RL. Hereditary coagulation protein defects. In: Bick RL. **Disorders of thrombosis and hemostasis, clinical and laboratory practice**, 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: lippixcott williams and Wilkins; 2001. 120-1.
- 9- Perry D. Factor VII Deficiency. **British Journal of Haematology** 2002; 118: 689-700.
- 10- Perry D. Factor VII deficiency. **Blood coagulation & fibrinolysis**, 2003; 14: 547-554.
- 11- Karimi M. Inherited coagulation disorders in southwest iran,international symposium of hemostasis and thrombosis, shiraz university of medical science, Iran, 2003 Nov: 4-6.
- 12- Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adreani C, Schved JF. Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can biological tests predict the bleeding?. **Haematologica** 2004; 89(6): 704-9.
- 13- Ingerslev J, Kristensen HL. Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency, **Haemophilia** 1998; 4(4):689-96.
- 14- Seligsohn U, whit GC. Inherited deficiency of coagulation factor II, V, VII, IX and XIII. In: Beutler E, Lichtman MA, et al. **Williams Hematology** 6<sup>th</sup> ed. New york: McGraw-hill; 2001.1619-27.
- 15- Bhavnani M, Evans DI. Carriers of factor VII deficiency are not always asymptomatic. **Clin Lab Haematol** 1984; 6(4): 363-8.
- 16- Tchong WY, Donkin J, Konzal S, Wong WY. Recombinant factor VIIa prophylaxis in a patient with severe congenital factor VII deficiency. **Haemophilia** 2004; 10(3): 295-8.
- 17- Lloyd JV, Joist JH. Recombinant factor VIIa: a universal hemostatic agent? **Curr Hematol Rep** 2002; 1(1):19-26.