

## گزارش و ثبت پنج بیمار مبتلا به نقص فاکتور VII در سیستم بین المللی STER

دکتر نرگس بیگم میربهبانی<sup>۱</sup>، اعظم رشیدباغان<sup>۲\*</sup>، دکتر ناصر بهنام پور<sup>۳</sup>

۱- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. ۳- دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

## چکیده

با توجه به نادر بودن نقص فاکتور VII (Factor VII Deficiency: FVII) در میان اختلالات نادر مادرزادی خونریزی دهنده، اطلاعات کاملی در ارتباط با اختلالات انعقادی، ارزیابی روش‌های درمانی و اثرات جانبی آن ثبت نشده است. از این رو یک سیستم ثبت Online با نام (STER) Seven Treatment Evaluation Registry تاسیس شده است که به مطالعه این بیماری به صورت یک طرح بین‌المللی چندین مرکزی مشاهده‌ای آینده‌نگر به منظور فراهم آوردن اطلاعات در ارتباط با تاثیر و ایمن بودن روش‌های درمانی موجود می‌پردازد. در این مطالعه پنج بیمار با نقص فاکتور VII در استان گلستان طی مدت یک سال مورد بررسی و ثبت قرار گرفتند. تمامی پروتکل‌های درمانی به بیماران توضیح داده شد و سپس اطلاعات فردی و اطلاعات مربوط به روند درمان و عوارض آن جمع‌آوری گردید و براساس پروتکل STER در سایت [www.targetseven.org](http://www.targetseven.org) ثبت شد.

کلید واژه‌ها: نقص فاکتور VII، Novoseven، STER

\* نویسنده مسؤول: اعظم رشیدباغان، پست الکترونیکی [rashidbaghan@yahoo.com](mailto:rashidbaghan@yahoo.com)

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، تلفن و نامبر: ۰۱۷-۳۲۳۲۸۵۳۹

وصول مقاله: ۱۳۹۲/۹/۳۰، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۶/۱۷، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۹/۱۰

## مقدمه

در سال ۱۹۵۱ فاکتور VII تحت عنوان «شتاب دهنده تبدیل پروترومبین سرم» یا «پیش مبدل» شناخته می‌شد و نشان داده شد که با ترکیبات منشاء بافتی واکنش می‌دهد و تبدیل پروترومبین به ترومبین را افزایش می‌دهد (۱). در واقع عملی که فاکتور VII طی انعقاد خون انجام می‌دهد؛ ایجاد کمپلکس بین دمین سرین پروتئاز این فاکتور فعال شده با فاکتور بافتی پروتئین غشایی در درون رگ‌های جراحی یافته است و این کمپلکس سبب آغاز لخته شدن خون می‌گردد. نقص فاکتور VII رایج‌ترین بیماری در میان ناهنجاری‌های انعقادی مادرزادی است که به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. محدوده فنوتیپ‌های بالینی بیماری از شرایط بدون علائم، حتی در هموزیگوت‌ها تا بیماری شدید به صورت مختل شدن زندگی عادی و ناتوانی (خونریزی سیستم عصبی مرکزی، معده و روده‌ای همارتروریزس) است که در سنین پایین بروز می‌کند و نیاز به پروفیلاکسی دارد (۲). این نقص در نتیجه ایجاد جهش در ژن فاکتور VII رخ می‌دهد که بر روی کروموزوم ۱۳ واقع شده است. این جهش‌ها به تعداد ۶ الی ۱۱ عدد در دمین سرین پروتئاز است و بیانگر اهمیت نقش دمین کاتالیتیکی

در عملکرد فاکتور VII است (۳ و ۴). پیامد این جهش‌ها ایجاد یک طیف از شدت بیماری است. این طیف به صورت شدید (۱/۴ درصد= FVIIc، Interquartile Range : ۰/۹-۳/۸)، متوسط (۳ درصد= FVIIc، Interquartile Range : ۱-۲۱/۷) و خفیف (۱۴ درصد= FVIIc، Interquartile Range : ۱-۳۱/۷) است (۵). براساس نقش فاکتور VII به‌عنوان بخشی از کمپلکس آغازکننده مسیر خارجی انعقاد، تشخیص آزمایشگاهی آسان است. زیرا نقص فاکتور VII تنها اختلال مادرزادی خونریزی است که بر اساس مدت زمان طولانی شدن پروترومبین جدا شده، مشخص می‌گردد. تشخیص مولکولی در دسترس است. تظاهرات بالینی بیماری متفاوت بوده و از خونریزی شدید مانند خونریزی‌های مغزی، گوارشی و مفصلی تا خونریزی‌های خفیف متفاوت است (۳). روش‌های درمانی متفاوتی برای این بیماری وجود دارد که عبارت از فرآورده‌های گرفته شده از پلاسما (Fresh Frozen Plasma: FFP)، کنستانتیره کمپلکس پروترومبین (PCC) یا کنستانتیره فاکتور VII گرفته شده از پلاسما و نیز فرآورده‌های نوترکیب (فاکتور VII نوترکیب فعال) است (۳ و ۸-۶). با این وجود فهرست‌های درمانی، دوزهای مناسب و مدت زمان

Novoseven®RT به بیمار تزریق گردید. این بیمار تزریق پروفیلاکسی نداشته است.

#### بیمار سوم

بیمار مردی ۴۰ ساله بود که بیماری FVII (۲۵ درصد) وی در سال ۱۳۸۷ در پی انجام آزمایشات به منظور بررسی چربی خون تشخیص داده شد. پس از آن مشخصات وی با نظر متخصص هماتولوژی در بخش خون‌شناسی بیمارستان طالقانی گنبد ثبت گردید. به علت خفیف بودن بیماری، علی‌رغم داشتن عمل جراحی و کشیدن دندان، از زمان تشخیص نیاز به استفاده از هیچ نوع فرآورده خونی و یا فاکتور VII نداشته است.

#### بیمار چهارم

بیمار مردی ۵۴ ساله بود که بر اثر خونریزی ناشی از جرمگیری دندان و آسیب به لثه در سال ۱۳۷۰ تحت انجام آزمایشات انعقادی قرار گرفت و ابتلا به بیماری FVII (۴۴ درصد) تشخیص داده شد. در این حادثه خونریزی از طریق تزریق FFB و بخیه کنترل گردید. پیش از آن یک مورد عمل جراحی لوزه داشت که از طریق بخیه خونریزی متوقف شده بود. از زمان تشخیص با نظر متخصص هماتولوژی در بخش خون‌شناسی بیمارستان طالقانی گنبد مشخصات او ثبت گردید. از سال ۱۳۸۶ به بعد در نتیجه کشیدن دندان‌ها دچار خونریزی‌های مکرر شدید شده است که مجدداً با انجام بخیه و تزریق آمپول ترانس‌آگزامیک اسید و یا مصرف کپسول ترانس‌آگزامیک اسید تحت درمان قرار گرفته است؛ اما تزریق فاکتور VII نداشته است.

#### بیمار پنجم

بیمار زنی ۲۸ ساله بود که در نتیجه آزمایشات قبل از زایمان در سال ۱۳۹۰، بیماری FVII (۵ درصد) توسط متخصص هماتولوژی تشخیص داده شد. پس از آن مشخصات بیمار در بخش خون‌شناسی بیمارستان طالقانی گرگان ثبت گردید. بیمار پیش از تشخیص بیماری یک عمل سزارین دیگر داشت که بدون خونریزی بوده است. برای عمل سزارین دوم در طول مطالعه تحت پروفیلاکسی قرار گرفت و براساس وزن بدن، فاکتور VII نوترکیب فعال شده با نام تجاری Novoseven®RT به بیمار تزریق گردید. در طول یک سال مطالعه نیز بیمار تحت بررسی بود و مورد دیگری از خونریزی برای وی رخ نداد.

#### بحث

در این مطالعه از داروی Novoseven برای موارد خونریزی و همچنین پروفیلاکسی استفاده شد. Novoseven یک داروی موثر و بی‌ضرر در درمان نقص مادرزادی فاکتور VII است که در حال تبدیل شدن به انتخاب اول محصولات درمانی این بیماری است. rFVIIa (نووسون ۱/۲ mg در ۱/۲ ml؛ نوونوردیسک، دانمارک) مورد

اجرای درمان هنوز به‌طور کامل تعریف نشده است.

برای به‌دست آوردن دانش درمان بیماران مبتلا به نقص مادرزادی فاکتور VII و اخذ تصمیمات درمانی براساس مدارک محکم بالینی، پایگاه اطلاعاتی ثبت online با عنوان Seven Treatment Evaluation Registry (STER)، به ثبت بیماران دارای این نقص می‌پردازد. در حقیقت این مطالعه یک طرح کوهورت بین‌المللی بیماران مبتلا به نقص فاکتور VII در ارتباط با شناسایی روش‌های درمانی است که توسط IF7SG، گروه بین‌المللی مطالعه فاکتور VII صورت می‌گیرد (۶). پیش از این برنامه ثبت دیگری تحت عنوان Registry on Congenital Factor VII Deficiency (IRF7) وجود داشت که به مطالعه سیستم ثبت STER پرداخته است (۹).

این مطالعه به منظور ثبت بیماران مبتلا به نقص مادرزادی فاکتور VII موجود در استان گلستان در سیستم ثبت STER به منظور شرکت جستن در مطالعه کوهورت جهانی و افزودن بر اطلاعات آنها در این زمینه در جهت کمک به انتخاب بهتر روش‌های درمانی برای این بیماران انجام گردید. سطح فاکتور VII کمتر از ۵۰ درصد به عنوان نقص مادرزادی فاکتور VII در نظر گرفته شد.

#### گزارش بیماری

##### بیمار اول

بیمار پسری ۲ ساله بود که با عارضه خون‌دماغ توسط والدین به بخش خون‌شناسی مرکز آموزشی - درمانی طالقانی گرگان در تابستان ۱۳۸۹ مراجعه نمود. پس از انجام آزمایشات انعقادی PT، PPT، BT، TT و سطح ۹۰ درصدی فاکتور VII، نقص مادرزادی فاکتور VII توسط متخصص هماتولوژی تشخیص داده شد.

پس از آن بیمار به دلایل متفاوت ضربه به سر یا زمین خوردگی مراجعات مکرری به خاطر خونریزی و خون‌دماغ داشت. در یک مورد نیز به دلیل انجام عمل ختنه تحت پروفیلاکسی قرار گرفت. بیمار طی یک سال (طی ۹۰-۱۳۸۹) تحت بررسی بود. در هر مراجعه براساس وزن بدن، فاکتور VII نوترکیب فعال شده با نام تجاری Novoseven®RT به بیمار تزریق گردید.

##### بیمار دوم

بیمار پسری ۱۸ ساله بود که به علت خونریزی از دندان در سال ۱۳۸۲ مشکوک به اختلالات خونریزی‌دهنده بود و آزمایشات انعقادی برای او توصیه و انجام شد. براساس آزمایشات بیماری FVII (۲ درصد) توسط متخصص هماتولوژی تشخیص داده شد. پس از آن در موارد خونریزی به بخش خون‌شناسی مرکز آموزشی - درمانی طالقانی گرگان مراجعه نمود. این بیمار به الینیسیم نیز مبتلا بود. به‌طور عمده حوادث خونریزی در طول یک سال تحت بررسی و پیش از آن، در ناحیه دهان و لثه و بینی بود. در هر مراجعه براساس وزن بدن، فاکتور VII نوترکیب فعال شده با نام تجاری

آنان ۱۱/۱ سال بود. از ۳۴ بیمار یک نفر نسبت به درمان با فاکتور VII تولید مهارکننده داشت که پیش از ثبت در سایت تشخیص داده شده بود. ۲۱ بیمار فاکتور VII نوترکیب فعال شده، ۳ نفر فاکتور VII گرفته شده از پلاسما و ۹ بیمار دیگر FFP دریافت نموده بودند (۱۱).

### نتیجه‌گیری

ثبت بیماران در سایت STER و گزارش وضعیت و نحوه درمان آنان، اطلاعات خوبی را فراهم آورده و می‌تواند در درمان آنان موثر باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان بخش تالاسمی بیمارستان طالقانی گرگان خانم‌ها مریم کیانی و معصومه قربانی به خاطر همکاری در جمع‌آوری داده‌ها نهایت سپاس خود را اعلام می‌داریم.

### References

- Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD, Addelson E, Wilson C. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest*. 1951; 30(6):596-608.
- Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):400-6.
- Lapcorella M, Mariani G; International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*. 2008 Nov; 14(6):1170-5.
- Mota L, Shetty S, Idicula-Thomas S, Ghosh K. Phenotypic and genotypic characterization of Factor VII deficiency patients from Western India. *Clin Chim Acta*. 2009 Nov; 409(1-2):106-11.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost*. 2005 Mar; 93(3):481-7.
- Mariani G, Lapcorella M, Dolce A. Steps towards an effective treatment strategy in congenital factor VII deficiency. *Semin Hematol*. 2006 Jan;43(1 Suppl 1):S42-7.

پذیرش‌ترین گزینه درمانی برای نقص مادرزادی فاکتور VII در خونریزی خودبه‌خود و خونریزی ناشی از عمل جراحی است که استفاده از آن در اروپا و آمریکا مجاز است (۱۰و۸).

به منظور بررسی ابعاد بالینی متعدد نقص مادرزادی فاکتور VII، گروه STER یک مطالعه بین‌المللی چندین مرکزی مشاهده‌ای آینده‌نگر را طراحی نموده است (۳). این گروه در جهت فراهم آوردن اطلاعات در ارتباط با اثر و ایمنی روش‌های درمانی موجود از طریق داده‌های آماری فعالیت می‌کند (۳). در همین راستا همه بیماران تحت درمان مطالعه حاضر در سایت STER ثبت شدند. در مطالعه Napolitano و همکاران ۳۴ بیمار مبتلا به نقص مادرزادی فاکتور VII از ۱۳ مرکز (۱۱ کشور) که پروفیلاکسی دریافت نمودند؛ در STER ثبت شده‌اند. از این تعداد ۲۱ نفر مونث و بخش عمده آنها سفیدپوست (۱۹ نفر) بود. بقیه بیماران از نژاد آسیایی (۱۲ نفر) و لاتین (۳ نفر) بودند و میانگین سن شروع پروفیلاکسی در

- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998 Feb;351(9101):485-9.
- Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII -- a critical appraisal. *Haemophilia*. 2006 Jan;12(1):19-27.
- Mariani G, Herrmann FH, Bernardi F, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J. Clinical manifestations, management, and molecular genetics in congenital factor VII deficiency: the International Registry on Congenital Factor VII Deficiency (IRF7). *Blood*. 2000 Jul; 96(1):374.
- Brenner B, Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematology*. 2007 Feb;12(1):55-62.
- Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica*. 2013 Apr; 98(4):538-44.

## Report and registry of five patients with factor VII deficiency in STER system

Mirbehbahani NB (M.D)<sup>1</sup>, Rashidbaghan A (M.Sc)<sup>\*2</sup>, Behnampour N (Ph.D)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Children, Pediatric Hematology and Oncologist, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>2</sup>Ph.D Candidate in Cellular and Molecular Biology, Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. <sup>3</sup>Assistant Professor, Department of Biological Static, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

---

### Abstract

There is not comprehensive information available about the control, complications and treatment methods of factor VII deficiency. Online registry system called seven treatment evaluation registries (STER) has been created which investigated the disease as an international multi-center prospective observational project in order to provide information about the effect and immunity of available therapies. In this report, five patients with factor VII deficiency were diagnosed and registered in Golestan Province, Northern Iran, during 2010-11. All treatment protocol, demographic characteristic of patients were collected and registered in [www.targetseven.org](http://www.targetseven.org) on the basis of STER's protocol.

**Keywords:** Congenital FVII deficiency, Novoseven, STER, Iran

---

\* **Corresponding Author:** Rashidbaghan A (M.Sc), E-mail: [rashidbaghan@yahoo.com](mailto:rashidbaghan@yahoo.com)

Received 21 Dec 2013

Revised 8 Sep 2014

Accepted 1 Dec 2014