

BİR KADINDA AKKİZ HEMOFİLİ A

Dr. Özden VURAL (x)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xx)

Dr. Lütü GÖKMEN (xxx)

Dr. Nihat OKÇU (xxx)

ÖZET:

Hemofili vakalarının bir kısmında faktör 8 içeren materyellerin transfüzyonunu müteakip antikorlar oluşmaktadır.

İTP'li bir kadın hastada üç ay süre ile ampisilin grubu ilaç kullanımını takiben akkiz hemofili meydana gelmiş olup bu durum son literatürlerin ışığı altında gözden geçirildi.

GİRİŞ :

Hemofili vakalarının tümü dikkate alındığında % 5 ilâ % 12'sinde, ağır hemofili vakalarının ise % 8 ilâ % 20'sinde Faktör VIII içeren materyellerin transfüzyonunu müteakip antikorların oluştuğu çeşitli araştırmaların yayınlarında bildirilmiştir (1,2,3).

Hemofili olmayan kişilerde de her iki cinste, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda F VIII'e karşı antikorların meydana gelebileceğinin çeşitli yazarlarca gösterilmesine karşın, bu konuda henüz açıklığa kavuşmamış bazı sorular mevcuttur.

Akkiz olarak gelişen hemofilinin hangi fizyolojik ve patolojik durumlarda meydana geldiği, bu durumlarda morbidite ve mortalitenin ne olabileceği, antikorların spontan olarak kaybolup kaybolamayacağı, bu hastalarda tedavi yönteminin tesbiti; kesinliğe kavuşmamış konular olmağa devam etmektedir.

(x) Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hast. Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç.Dr.)

(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanı

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Araştırma Görevlileri

Green ve Lecheer'in ilginç bir yöntemle topladıkları 214 akkiz hemofili vakasının önemli bir kısmı 50 yaşın üzerindeydi. Vakaların % 8'i romatoid artrit olup, % 7'si gebelik esnasında ve postpartum periyotta meydana gelmişti. Bu vakalar arasında penisilin ve ampisilin grubu ilaçların kullanımı ile ilgili olanlar, bronşiyal astım, oto immün hasarlıklar ve maligniteler önemli bir sayı oluşturmaktaydı (1).

VAKA TAKDİMİ:

Vaka G.E. 27 yaşında ev kadını.

Perpura, ekimoz, sublingual kanama ve epistaksis bulguları ile kliniğe yatan hasta üç ay önce İTP tanısı ile hastanede tedavi görmüş, taburcu olduktan son müracaatına kadar prednisolon 20 mg/gün almaya devam etmiş, hastaneden çıktıktan kısa bir süre sonra geçirdiği bir üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle müracaat ettiği hekim tarafından kendisine verilen ampisilin grubu ilacı son müracaatına kadar kullanmaya devam etmişti. Kliniğe müracaatından 5 gün önce dil altında başlayan kanamalar olmuş, bu kanamayı epistaksis ve ekstremitelerde ekimozlar, sırt ve göğüste purpurik döküntüler izlemişti.

FİZİK MUAYENE VE LABORATUVAR BULGULARI:

Genel durumu iyi olan hastada, T.A. 130/70 mmHg, nabız 80/dk. solunum sayısı 22/dk olup, dil ucunda ekimoz ve dil altında purpurik döküntüler tesbit edildi. Her iki memenin üstüne, sırtta, bacaklarda purpura tarzında, sağ bacak diz kapağı üzerinde 2x2 cm çapında, sağ el sırtında 2x2 cm ebadında ekimoz mevcuttu.

Sedimentasyon hızı 1. saatte 20 mm, hemoglobin % 11.1 gram, hematokrit % 38, lökosit sayısı 4400 olup, formülde çomak: % 1, parçalı % 46, eozinofil % 4, monosit % 4, lenfosit % 44 oranında idi. NPN % 25.2 mg. AKS % 94 mg olup, bilirubin % 1.3 mg (direkt % 0.6 mg), alkalen fosfataz 1.8 SGOT 20 Ü, SGPT 22 Ü, Total lipid 628 mg, kolesterol % 164 mg, total protein % 8.1 gr. (albumin % 4.8 gr), kreatinin 1.8 mg % idi.

BULGULAR:

Vakanın rutin kanama testleri tabloda gösterilmişti. Sonuçlar idiopatik trombositopenik purpuraya ve klasik hemofiliye uymaktadır.

Hastanın plazması ile normal plazma eşit miktarda karıştırıldıktan sonra karışımın PTT'si tayin edilmiş ve hasta plazmasının normal plazmanın PTT'sini uzattığı tesbit edilmiştir. Bu bulgular hasta plazmasında normal plazmanın pıhtılaşma aktaivitesini inhibe eden antikoagulan tabiatında bir madde olduğunun delilidir. Daha önce yapılan tetkikler hastanın pıhtılaşma aktivitesini uzatabilecek

TABLO 1: VAK'ANIN KANAMA TESTLERİ

TESTLER	NORMALİ	HASTANIN
Kanama Zamanı	1-4 dakika	16 dakika
Pıhtılaşma zamanı	6-9 "	28 dakika
Protrombin Zamanı	14 saniye	14 saniye
Trombosit sayısı (mm ³)	150.000-300.000	48.000
Pıhtı büzüşmesi	Normal	Büzüşme olmadı
Englobulin erime zamanı	2-24 saat	120
Fibrinojen (% mg)	200-500	300
Faktör V (%)	80-120	100
Faktör IX (%)	80-120	90
Faktör X (%)	80-120	80
Faktör VIII (%)	80-120	12,5
Faktör XIII	80-140	90

eksikliğin faktör VIII olduğunu gösterdiğine göre, bu antikoagulanın yalnız AHG aktivitesini etkilediğini ve diğer pıhtılaşma faktörlerine-etki etmediğini göstermektedir.

Hasta plazması çeşitli oranlarda normal plazmaya ilave edilerek elde edilen karışımlar 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiş ve bunların PTT'leri tayin edilmiştir. Karışımında hasta plazma miktarı arttıkça PTT'nin uzadığı görülmüştür. Bu bulgular kanda dolaşan bir antikoagulanın varlığını desteklemektedir. Antikoagulan ihtiva eden hasta plazmalarında muhtelif dilüsyonlar yapılarak bunlar eşit miktarda normal plazma ile karıştırılmış ve kısmi tromboplastin zamanı tayin edilmiştir. Bu tayin, karışımlar 5 dakika 37°C'de bekletildikten sonra yapılmıştır. Bu şekilde antikoagulan etkinin dilüsyon nisbetinin çok artmasına rağmen (1/28 dilüsyona kadar) devam ettiği görülmüştür.

TARTISMA:

1940'da Lozner, Jolife ve Taylor'un hemofiliyi andıran hemorajik diatezli bir hastada, dolaşan bir antikoagulanı saptamaları yalnızca klinik önemden değil, teorik ehemmiyetinden dolayı önem taşır (4). Üç yıl sonra, Pohle ve Taylor, daha önce globulin fraksiyonları verilmiş bazı hemofillerin transfüzyonlara refrakter olduğunu bildirmişlerdir (5). Hemofililerdeki transfüzyonlara refrakter durumun nedeni daha sonra Lawrence ve Johnson'un çalışmaları ile açıklığa kavuşmuş, iki araştırmacı bu hastaların kanında bir inhibitör bulduklarını öne sürmüşlerdir (7). Daha sonra yapılan çalışmalar çok çeşitli durumlarda kanda FVIII'e karşı antikorların gelişebileceğini göstermiştir. Bu çalışmaların bir bölümü tablo 2'de özetlenmiştir.

TABLO- 2: KANDA F VIII'E KARŞI ANTİKOR GELİŞEBİLEN DURUMLAR

1- İlaç Allerjileri
-Ampisilin grubu ilaçlar
-At serumu
-Arsenik türevleri
2- Post partum periyot
3- Tüberküloz, büllöz eritem, eritema multiformis, dermatitis herpetiformis
4- Asthma
5- Romatizmal kalb hastalıkları
6- Otoimmün hastalıkları
-Temporal arteritis
-Regional enteritis
-Ülseratif kolitis
7- Maligniteler
-Lenfoma, gastrointestinal maligniteler,

Green ve Lechner'in topladıkları 215 vakada vakaların büyük çoğunluğu 50 yaştan üzerinde olup, kadın/erkek oranı eşit idi. Vakamız 28 yaşında bir kadındır.

Yapılan çeşitli araştırmalar akkiz hemofili vakaları dışında, fibrinojene, faktör V, XIII ve IX'a karşı akkiz olarak gelişen inhibitörlerin varlığını göstermektedir (8,9,10,11,12). Faktör VIII'e karşı gelişen antikorlar genellikle IgG sınıfından olup bazı vakalarda IgM tipinde antikorlar da gösterilmiştir (13). Vakamızda F VIII inhibitörü IgG sınıfından bulunmuştur.

Tablo 11'de görüldüğü üzere, değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda, bu arada otoimmün hastalıklarda ve ampisilin grubu ilaçların kullanımını takiben F VIII'e karşı antikorların gelişebileceği gösterilmiştir. Vakamıza daha önce İTP tanısı koyulmuş ve son yatışında bu tanı doğrulanmıştır.

Hastamız son müracaatına dek üç ay ampisilin grubu ilaç kullanmıştır. İTP'li hastamızda ampisilin grubu ilacın kullanılması kanımızca akkiz hemofili oluşmasını kolaylaştırmıştır. Hastamız klinikten ayrıldıktan sonra ikinci yatışına kadar günde 25 mg prednisolon almıştır. Kortizon derivelerinin F VIII düzeylerini artırdığı Cushing'li hastalarda kortizon düzeyleri ile F VIII seviyeleri arasında doğru oranda bir ilişkinin mevcudiyeti bilinmektedir. Hastamız kortizon tedavisi altında iken akkiz hemofilinin gelişimi ilginçtir. Hastamızda AHG düzeyinin % 12.5 den aşağı düzeylere düşmemesinin, bu sürede uygulanan kortikoterapinin sonucu olması muhtemeldir.

Green ve Lechner'in topladıkları 214 vakanın % 46'sında belirli bir neden bulunamamış, ancak diğerlerinde oto immün hastalıklar, penisilin ve ampişilin grubu ilaç kullanımının ön planda olduğu belirtilmiştir (1).

Hastamızda trombosit sayısının azlığı, kanama zamanının uzaması, pıhtı bütüşmesinin izlenmemesi, kemik iliğinde megakaryositlerin bol olmasına karşın çevresinde trombositlerin görülmemesi önceki yatışında konan İTP tanısını doğrulamış, bununla beraber hastada pıhtılaşma zamanının ve PTT testinin uzun bulunması, TGT testinin ise plazma fraksiyonunun defektif çıkışı, İTP yanında F VIII eksikliğinin de varlığını düşündürmüştür. Yapılan koagülasyon faktör düzeylerinde F VIII eksikliğinin saptanması hastada İTP ile birlikte hemofilinin de varlığını düşündürdü.

Bu durumun AHG eksikliğinden mi, yoksa AHG aktivitesini inhibe eden antikoagulan maddelerden mi meydana geldiği araştırılmıştır. Hasta plazması ile normal plazma eşit miktarda karıştırıldığında, karışımın PTT'si tayin edilmiş, hasta plazmasının normalin PTT'sini uzattığı gözlenmiştir. Oysa klasik hemofili plazması eşit normal plazma ile karıştırıldığında PTT'nin normal çıktığı gözlenmiştir.

Bu sonuçlar bir otoimmün hastalık olan ve akkiz hemofili nedenlerinden biri olan İTP'de ampişilin grubu ilaç kullanımını müteakip AHG aktivitesini inhibe eden antikoagulan maddelerin oluştuğunu göstermektedir.

Akkiz hemofili vakalarında çeşitli tedavi metodları önerilmiştir. Spero ve arkadaşları 1-1.5 mg/kg prednisolonla iyi netice aldıklarını belirtmekle birlikte, Slocombe ve arkadaşları intensive plazma exchange yöntemi ile iyi sonuç aldıklarını belirtmektedirler (15). Buchanon ve arkadaşları, Rızza ve arkadaşları immunosupressiflerle tedaviyi desteklemektedir (17). Abilgaard ve arkadaşları, Buchanon ve arkadaşları protrombin kompleks konsantrastlarının tedavide kullanılabileceğini bildirmektedir (15,16,18). Strauss ise akkiz hemofili hastalarda exchange tranfüzyon yapıp F VIII'i replase etmiştir (19).

Kernoff ve arkadaşlarının hemofili tedavisinde önerdiği yöntemin akkiz hemofilide de uygulanmaya değer olduğunu düşünüyoruz (20).

Karaca ve arkadaşları akkiz hemofilili hastalara 60 mg/gün kortizon verilmesini önermektedirler (21). Biz de vakamıza günde 60 mg prednisolon verdik ve bir hafta içinde kanama diyatezinin azaldığını saptadık. Ancak vaka kendi arzu ve ısrarı üzerine taburcu edildi. Tekrar kontrole da gelmedi.

SUMMARY:

ACQUIRED HEMOPHILIA IN A WOMAN

It is known that anticors occur in 7-10 % of hemophilia cases folowing transfüsion of substances which contain factor VIII. In non hemophilic persons, anti-

cors against factor VIII also occur under the various physiological and physio-pathological conditions.

We established that an acquired hemophilia developed in a 27 years old woman with ITP, when ampicina was administered for three months.

This rarely observed case was discussed under the light of recent findings in the literature.

KAYNAKLAR:

- 1- Green, C., Lechner, E., Klaus, F.: A saurvey of 215 noni hemophilic patients with inhibitors to F VIII. :
Thrombos Haemostas-45, 200-203, 1981.
- 2- Kavanogh, M. L., Wood, C. N., Davidson, j.F.: The immunological characterization of human antibodies to factor VIII.
Thrombos Haemostas-45, 60-64, 1981.
- 3- Allain, j., Frommel, D.: Antibodies to factor VIII.
Blood, 47, 973-982, 1982.
- 4- Lozner, E., joliffe, L. S., Taylor, F.H.L.: Hemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant Am. j. Med. 199, 318, 1940.
- 5- Pohle, F. j., Taylor, F.H.L.: The coagulation defect in hemophilia patients on the refractor, phase following repeated injection human plasma in hemophilia.
- 6- Lawrence j. S., johnson, j. B.: The presence of circula ing anticoagulant in a male member of hemophilic family.
Tr. Am. Clin. Atol. 8 C 57, 223, 1942.
- 7- Munro, F. L., Munro, M.P.: Electrophoratic isolation of a circulating anti coagulant. j. Clin. Invest. 25. 814, 1946.
- 8- Bildvell, E.: Acquired inhibitors of coagulant. Ann. Rev. Med. 20. 63. 1969.
- 9- Feinstein, D.L.: F-5 anticoagulant.
j. Clin. Invest. 49, 1578, 1970.
- 10- Levis, j. H., Szeto, F.: An acquired inhibitor to coagulation factor I313. Hop. Med. 120, 401, 1947.
- 11- Mc Dewitt N. B.: An acquired inibitor to factor XIII.
Arch. Int. Med. 130: 772-1972.

- 12- Mc Lester, W. D.: Use of an immunosorbant technique in the study of a PTC inhibitor.
j. Lab. Clin. Med. 66. 682, 1965.
- 13- Shapiro, SS.: The immunologic character of acquired inhibitors of AHG and the kinetics of their interection with F VIII. j. Clin. Invest. 46: 147, 1967.
- 14- Spero, j. A., Lewis, j. H.: Corticosteriod therapy for acquired F VIII: C inhibitors. Br, j. Hem. 48-635-42, 1982.
- 15- Abilgaard, CF, Britton, M.: Prothrombin-complex concentrates in treatment of hemophiliac patients with F VIII inhibitors. j. Ped. 88-200, 205.
- 16- Buchananon, G.R., Kevy, S.V.: Use of protrombin complex concentrates in hemophiliacs.
Ped. 62. 767, 774.
- 17- Rizza, C. R. et al.: The treatments of patient shaving spontaneously occurring antibodies to antihemophilic F VIII.
Thrombosis et Diathesis Haem. 28. 120-28, 1972.
- 18- Dormandy, K.M., Sultan, Y.: The supression of factor VIII antibodies in hemophilia. Pathologie et Biologica. 23.17-23.
- 19- Strauss, H.S.: Acquired circulating anticoagulant in hemophilia. New Engl. j. Med. 28. 866-873, 1969.
- 20- Kernoff, P. B. A., Thomas, ND. et al.: Clinical experience with polyelectrolyte fractioned porcine F VIII concentrates.
Br. j. Med. Hem. 49, 131. 1981.
- 21- Karaca, M., Kartaroğlu, N., Kabakçı, T., Koçbay, A., Akaoğuz, Ö.: Bir kanda akkiz hemofili A. Türk hematoloji kongesi, 1970.