

**OLGU SUNUMU**

**CASE REPORT**

**FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİNE BAĞLI TEKRARLAYAN SPONTAN İNTRASEREBRAL KANAMA**

**Özge ÖCEK\*, Rıfat Reha BİLGİN\*, Oktay BİLGİR\*\*, Muhteşem GEDİZLİOĞLU\***

**\*İzmir Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İZMİR**

**\*\*İzmir Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İZMİR**

**ÖZET**

Primer intraserebral kanama (İSK)'nın en sık nedeni hipertansiyon (HT)dur (1). Bu etkenler içinde hematolojik nedenler oldukça azdır. Hematolojik nedenler içinde de nadir görülen Faktör XIII eksikliğine bağlı İSK geçiren bir olguyu sunmaya değer bulduk. 36 yaşında kadın hasta hastanemize ani gelişen bulantı, kusma, bilinç bozukluğu, sağ hemipleji nedeni ile yatırıldı. Beyin bilgisayarlı tomografisi(BBT)de sol frontoparietal bölgede hematoma izlendi. BT-anjio normaldi. Diğer laboratuvar testleri normal iken FXIII erime testi pozitifiti. Antiödem ve taze donmuş plazma (TDP) tedavisi uygulandı. Motor afazi ve hafif sağ hemiparezi ile taburcu edildi. Hastanın bir ay sonraki nörolojik muayenesi olağandı. 3 ay sonra şiddetli baş ağrısı nedeniyle yapılan BBTde sol parietal bölgede yeni bir hematoma izlendi. Tekrar TDP verildi. Bu kez nominal afaziyle taburcu edildi. Spontan ve tekrarlayan İSK olgularında hematolojik nedenler mutlaka akla getirilmelidir. Hematolojik nedenlerden koagülasyon bozukluklarına bağlı İSKların tedavisi mümkün ve hayat kurtarıcıdır.

**Anahtar Sözcükler:** İntraserebral kanama, koagülasyon bozuklukları, Faktör XIII eksikliği, taze donmuş plazma.

**RECURRENT SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE DUE TO FACTOR XIII DEFICIENCY**

**ABSTRACT**

While hypertension is the most common cause of primer intracerebral hemorrhage, various rare causes can be cited including hematologic diseases. In this report, a case with recurrent intracerebral hemorrhage due to a rare coagulation defect, factor XIII deficiency is presented. Thirty six year old female patient was admitted to the neurology clinic with sudden onset nausea, vomiting, unconsciousness and right hemiplegia. A large hematoma was seen at the left frontoparietal region on computed brain tomography (CT). CT angiography was normal. All the laboratory tests were normal, except factor XIII clot solubility test being positive. Antiedema and fresh frozen plasma therapy (FFP) were given for several days. After stabilization of the clinical picture, the patient was discharged with motor aphasia and slight right hemiparesis. One month later the patient was seen with normal neurological examination. However, three months later she was admitted to the hospital again with severe headache. CT was repeated and in the parietal lobe, a new hematoma was seen. She was treated with FFP in the same way and discharged 2 weeks later with nominal aphasia. In spontaneous and recurrent ICH cases, hematologic causes must be kept in mind albeit very rare, especially in the young. It is important to identify coagulation disorders among hematologic causes as their therapy is possible and life saving.

**Key Words:** Intracerebral hemorrhage, coagulation defect, factor XIII deficiency, fresh frozen plasma.

**GİRİŞ**

Arteriyel veya venöz kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçişi ile ortaya çıkan klinik tabloya intraserebral hemoraji adı verilir. İSK akut inmelerin %8-18'ini oluşturur (2). Ülkemizde İSK sıklığı tam olarak bilinmemektedir. İSK insidansı ABD'de 30.9/100.000, Japonya'da 52/100.000

olarak bildirilmiştir (2,3). İleri yaş, hipertansiyon, tütün kullanımı, aşırı alkol tüketimi, önceden geçirilmiş iskemik inme, düşük serum kolesterol düzeyleri, koagülopatiler ve antikoagülan kullanımı kabul edilmiş risk faktörleridir (3). Primer İSK'nın en sık nedeni hipertansiyondur (1).

**Yazışma Adresi:** Dr. Özge Öcek İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İzmir.

**Tel:** 0232-2505050/5241 **E-posta:** ozge\_giray@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 12.01.2013

**Kabul Tarihi:** 10.02.2013

**Received:** 12.01.2013 **Accepted:** 10.02.2013

**Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir:** Öcek Ö, Bilgin R, R, Bilgir O, Gedizlioğlu M. Faktör XIII eksikliğine bağlı tekrarlayan spontan intraserebral kanama. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2014; 20 (1): 24-27. doi: 10.5505/tbdhd.2014.18291.

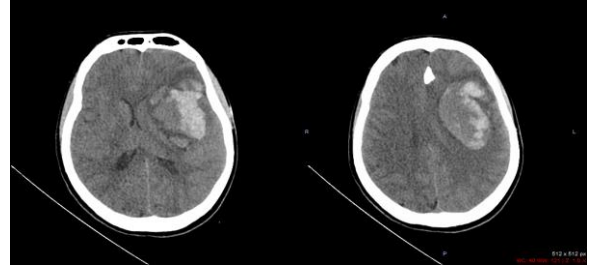
Öcek ve ark.

Kanın pıhtılaşmadaki düzensizlikler veya faktör eksiklikleri tromboza veya kanama eğiliminde artmaya neden olabilir. Faktör eksiklikleri otozomal resesif kalıttır. Fibrinojen, FII, FV, FV+FVIII, FVII, FX, FXI ve FXIII eksiklikleri tüm kalıtsal faktör eksikliklerinin % 3-5'ini oluşturlar (4).

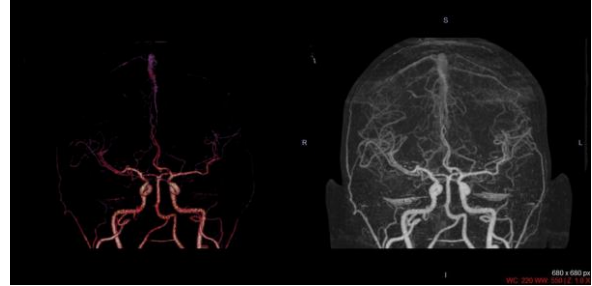
Faktör XIII pıhtılaşmanın son döneminde etkili olan bir zimojendir. Trombin ile kalsiyumun kofaktör etkisi altında aktif şekle dönüşür. Aktif şekli fibrin pıhtısını stabilize eder. Faktör XIII, A ve B subünitleri adını alan iki değişik polipeptidten ibarettir. A subünitinde enzimin katalitik parçası bulunur. B subüniti ise A subünitini stabilize eder ya da A subünitinin kalsiyuma bağlı aktivasyon hızını düzenler (5,6). Faktör XIII eksikliğine bağlı İSK nadir olmakla birlikte, mortalite oranı yüksektir.

## OLGU

36 yaşındaki kadın hasta ani gelişen bulantı, kusma, bilinç bozukluğu nedeni ile acil servise getirildi. Travma tanımlamayan hastanın özgeçmişinden 6 yaşında eklem içi kanama nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda faktör XIII eksikliği saptandığı, 13 yaşında İSK geçirdiği, 2008 yılında batın içi hematoma nedeniyle ameliyat edildiği öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın sistemik bakışı normal olup, kan basıncı:119/80 mmHg idi. Nörolojik muayenede; Glasgow Koma Skoru:9 (V2M5E2), bilinç uykuya eğilimli idi. Ense sertliği yoktu. Sağ hemipleji saptandı, sağ Babinski kanıtı pozitif bulundu. Hemogram ve biyokimyasal testler normaldi. APTT:26,3 sn, PTZ:14,2 sn, INR:1,04 iken; D-Dimer:1167,82 ng/mL (N=0-470), Fibrinojen:601 mg/dL(N=238-498) bulundu. BBTde sol frontoparietal bölgede 44 mm çapında hematoma ve çevresinde ödeme ait görünüm ile beyin orta hat yapılarında 8 mm sağa itilme izlendi (Resim 1a,1b). Hastanın BT anjiosu normaldi (Resim 2a,2b). Yakınları operasyonu kabul etmeyen hasta nöroloji yoğun bakım biriminde izlendi. TSH, fT3, fT4, protein C, protein S, anti trombin 3 antijen düzeyleri normal idi. Faktör analizinde Faktör X:%73(50-150), Faktör XI:%84 (50-150), Faktör XII:%88(50-150) bulundu. Faktör XIII erime testinde 24 saatlik inkübasyon sonrasında pıhtı erimesi gözlemlendi. Kontrol BBTde hidrosefali ve serebral ödemde artış izlendi. (Resim 3) Mannitol 4x100cc ve 12 ünite taze donmuş plazma (TDP)



**Resim 1a, b:** Sol frontoparietal bölgede hematoma ve çevresinde ödeme ait görüntü, soldan sağa hafif şifti izlenmektedir.



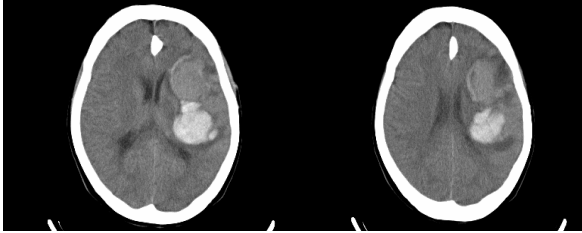
**Resim 2a, b:** Hastanın BT anjiosunun normal olduğu görülmektedir.



**Resim 3:** Hastanın yoğun bakımdaki kontrol BBT sinde hidrosefali geliştiği ve ödemde artış olduğu, soldan sağa doğru şifti gözlenmektedir.

sonrasında, günlük 3X2 ünite TDP ile tedavi düzenlendi. Fibrinojen ve D-dimer düzeyleri takibi ile TDP azaltılarak kesildi. 20. günde taburcu edilen hastanın çıkış muayenesinde motor afazi, sağ üst monoparezi (4+/5) ve sağ nazolabial olukta siliklik saptandı. Hastanın bir ay sonraki nörolojik muayenesinde kas gücünün tam olduğu gözlemlendi. Kontrol BBTde hematoma belirgin rezorbsiyon saptandı. Hasta 3 ay sonra şiddetli baş ağrısı nedeniyle bir kez daha hastanemizin acil

servisine getirildi. BBTde sol parietal bölgede 35mm boyutunda yeni bir hematom izlendi (Resim 4a,4b). 3x2 ünite TDP başlandı. Fibrinojen ve D-dimer düzeyleri takibi ile TDP azaltılarak kesildi. Nominal afaziyle taburcu edildi.



**Resim 4a, b:** Hastanın 3 ay sonraki BBT'sinde sol parietal bölgede 35mm boyutunda yeni hematom görülmektedir.

## TARTIŞMA

İlk kez 1960 yılında Duckert tarafından bildirilen faktör XIII eksikliği, otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Faktör XIII bir transglutaminaz olup, pıhtılaşma sisteminin son basamağında görev almaktadır (5,6,7). Fibrin molekülleri arasında kovalent bağ oluşturarak fibrinin mekanik ve kimyasal etkenlere karşı dirençli hale gelmesinde önemli bir görevi vardır (5,8). Fibrin ile fibronektin ve kollajen gibi proteinler arasında sıkı bağlar oluşturarak pıhtının lezyon alanında yerleştirilmesini sağlar. Yarı ömrü 7-10 gündür. Faktör XIII eksikliği 3 grupta toplanabilir. Tip I'de her iki subünit eksiktir, tip II'de subünit A yoktur, tip III'de ise subünit B eksiktir. En sık görülen şekli subünit A proteini eksikliğidir(6,9). Ayrıca edinsel faktör XIII eksikliği de görülebilir. İzoniazid, penisilin, fenitoin gibi bazı ilaçların alımını izleyerek faktör XIII'e karşı gelişen IgG antikorlarına bağlı olarak edinsel faktör XIII eksikliği gelişebilir. Kronik karaciğer hastalığı, üremi, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıkların seyri sırasında da hafif şiddette akkiz faktör XIII eksikliği görülebilir (6,7).

Faktör XIII eksikliği 1/2.000.000'da görülen ender bir koagülasyon bozukluğudur. Düzeyi %1'in altına düştüğünde kanamalar gelişir (10). Fibrin stabilizasyonu için yapılan testler dışında diğer pıhtılaşma testleri normaldir. Fibrin pıhtısının 5 M üre çözeltisinde erimesi tanı için yeterli bir testtir (11). Faktör XIII düzeyi kantitatif olarak da ölçülebilir, ancak teknik zorluklar nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (11,12). Hastamızda da pıhtı erime testi pozitif olarak bulunmuştur.

Faktör XIII eksikliği olan yeni doğanda doğumdan sonra göbek kordonundan uzun süren kanamalar olabilir. Çocukluk çağına başladığında sıkça ekimoz ve hematom oluşumu, travma sonrası uzun süren kanamalarla fark edilir. Kanama çoğu kez travmadan hemen sonra başlar, bazen de 12-36 saat sonra görülebilir. Hasta kadınlarda tekrarlayan spontan düşüklere olabilir (7,12). Karimi ve ark. ender faktör eksiklikleri grubundaki 126 hastadan 10'unda (% 7,9) santral sinir sistemi kanamaları bildirmiştir (8). Bu hastalardan üçünde FXIII eksikliği saptanmıştır (yaklaşık %2,4). Ülkemizde yapılan ender faktör eksikliğine bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) kanamalarının derlendiği 109 olguluk bir çalışmada, en sık neden faktör VII eksikliği (%57,2) iken, faktör XIII eksikliğine bağlı MSS kanaması görülmemiştir (13).

FXIII eksikliğine bağlı İSK'nın tedavisinde TDP ile yerine koyma önerilir (10). Hastamızda TDP ile kısa vadede iyileşme sağlanmıştır. Literatürde 3-4 haftada bir 2-3 ml/kg TDP transfüzyonu ile etkili hemostaz sağlanabileceği bildirilmektedir (7,12). Hastamızda da aylık TDP tedavisi düzenlenmiştir. Faktör XIII'ün yarı ömrü uzun (7-10 gün) olduğu için, önceki yıllarda replasman tedavisi de (Fibrogammin) önerilmiştir. Ancak ilaca ilişkin stabilizasyon sorunu nedeniyle bu tedavi yaygın olarak kullanıma girememiştir (10).

Bu olgu sunumuyla ender görülen faktör XIII eksikliğinin, İSK ile prezente olabileceğini, tedavisinin mümkün ve hayat kurtarıcı olduğunu belirtmek istedik.

## KAYNAKLAR

1. Fieldman E. Intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1991;22:684-691
2. Bornstein NM, Aranowich BD, Karepov VG, et al. The Tel Aviv Stroke Registry. 3600 Consecutive Patients. *Stroke*, 1996; 27(10):1770-1773.
3. Mahmut Edip Gürol. Akut İntraserebral Kanama Tanı ve Tedavisi. *Klinik Gelişim dergisi* 2010; 23(1):19-28
4. Di Paola J, Nugent D, Yuong G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001;7 (suppl 1):S16-S22.
5. Meom Nalçacı, Tanju Atamer, Deniz Sargın ve ark. Bir konjenital Faktör XII eksikliği vakası. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1994; 68-69.
6. Saito M, Asakura H, Yoshida T, et al. A familial factor XIII subunit B deficiency. 1990; 74:290-294.
7. Krumdieck R, Shaw D, Huang S, et al. Hemorrhagic disorder due to an izoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1991; 90:639-645.
8. Karimi M, Cohan N, Yavarian M, et al. Frequency of intracranial hemorrhage among Iranian patients with rare bleeding

Öcek ve ark.

disorders. *Thromb Haemost* 2009;7(suppl 2):S655.

9. Giroiami A, Sartori MT, Simioni P. An updated classification of factor Xili defect, *Br J Haematol* 1991;77:565-569.

10. Olson JD. Mechanisms of hemostasis: Effect on intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1993; 24 (suppl1) S1-S109

11. Hougie C. Screening test for factor XIII deficiency. *Hematology*, 4t h ed. Williams McGraw-Hill Com 1990; 1775.

12. Williams WJ. Congenital deficiency of factor XIII. *Hematology*, 4 t h ed. Williams McGraw-Hill Com 1990; 1491-1493.

13. Zafer Şalcioğlu, Arzu Akçay, Deniz Tuğcu. Nadir Faktör Eksikliklerinde Merkezi Sinir Sistemi Kanamalar. *JOPP Dergisi* 2011;3(1):22-26.