

گزارش چندین مورد سقط راجعه به علت کمبود مادرزادی فاکتور XIII

دکتر حمید فرهنگی^۱، دکتر علی قاسمی^۲، دکتر زهرا بدیعی^{۲*}

۱. استادیار گروه اطفال، دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه اطفال، دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۲۶

خلاصه

مقدمه: کمبود مادرزادی فاکتور XIII، یکی از اختلالات انعقادی نادر است که می تواند منجر به سقط مکرر شود. این بیماری به صورت خونریزی خود به خودی و تأخیری در حضور تست های انعقادی طبیعی ظاهر می یابد. زنان مبتلا به این بیماری علاوه بر قاعدگی شدید و طولانی، در معرض خطر عوارض مختلف بارداری از جمله سقط راجعه می باشند. این مطالعه با معرفی سقط های مکرر در دو خواهر سعی در معرفی این بیماری به عنوان علتی نادر برای سقط راجعه دارد.

گزارش مورد: در این مطالعه دو خواهر مبتلا به کمبود شدید فاکتور XIII معرفی می شوند. در خواهر کوچکتر که بعد از ۴ بار سقط در سه ماهه اول بارداری مراجعه کرده بود، تشخیص بیماری روشن شد. پس از جایگزین کردن فاکتور انعقادی، علائم بیماری تخفیف یافت و بعد از ۴ ماه بارداری موفق رخ داد که منجر به تولد نوزاد ترم و سالم شد. خواهر بزرگتر خانم ۳۷ ساله ای بود که پس از ۱۰ نوبت سقط راجعه بیماری تشخیص داده شد، ولی علی رغم جایگزین کردن فاکتور با وجود بهبود علائم خونریزی دهنده باردار نشد.

نتیجه گیری: تشخیص دقیق و به موقع کمبود فاکتور XIII در زنان مبتلا به اختلالات خونریزی دهنده ضروری بوده و با درمان مناسب می توان از خونریزی های مکرر و گاهاً خطیر و همچنین از سقط های مکرر پیشگیری کرد و کیفیت زندگی را بهبود بخشید.

کلمات کلیدی: فاکتور XIII، سقط راجعه

* نویسنده مسئول مکاتبات: زهرا بدیعی؛ دانشیار گروه اطفال، دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۳۱۶۹۷۶۰
پست الکترونیک: badieez@mums.ac.ir

مقدمه

اولین مورد از کمبود فاکتور XIII در سال ۱۹۶۰ گزارش شد. میزان بروز سالیانه بیماری تقریباً ۱ تا ۲ مورد در یک میلیون نفر می باشد (۱). کمبود مادرزادی فاکتور XIII به صورت خونریزی خود به خودی شدید و تأخیری در حضور تست های انعقادی نرمال ظاهر می شود (۱، ۲). فاکتور XIII با اتصال رشته های نازک فیبرین به همدیگر باعث تقویت و تثبیت لخته خون می شود (۱-۴). این بیماری به صورت آتوزوم مغلوب منتقل می شود (۱، ۲، ۵، ۶). در فرم شدید بیماری، سطح سرمی فاکتور XIII کمتر از ۱٪ است (۲، ۷، ۸).

خونریزی از بند ناف در ۸۰٪ از بیماران مشاهده می شود (۱، ۲). دیگر علائم بیماری در فرم شدید به صورت هماتوم، خونریزی در نسوج نرم و اختلال در بهبود زخم هاست (۱، ۲، ۵). خونریزی مغزی به عنوان شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از این بیماری در ۳۰٪ از بیماران مشاهده می شود (۲). زنان مبتلا به این بیماری علاوه بر علائم خونریزی دهنده، در معرض خطر عوارض بارداری به خصوص سقط می باشند. علت دقیق سقط در این بیماران دقیقاً مشخص نیست، ولی برای چسبیدن جفت به اندومتر، فاکتور XIII ضروری است. از این رو با کمبود این فاکتور، جدا شدن جفت از اندومتر و سقط در سه ماهه اول بیشتر مشاهده می شود (۱، ۲، ۷، ۹، ۱۰). احتمال بارداری در زنان مبتلا به کمبود فاکتور XIII حدود ۵۰٪ و احتمال بروز سقط بیش از ۶۰٪ گزارش شده است. سقط راجعه در ۲۵٪ این بیماران مشاهده شده است (۱).

با تجویز فاکتور XIII تغلیظ شده در این بیماران، بارداری موفق و تولد فرزند سالم ممکن بوده، لذا در نظر داشتن این بیماری نادر به عنوان یکی از علل سقط مکرر به حفظ سلامت زنان خصوصاً در دوران باروری کمک می کند (۱، ۸، ۹).

گزارش مورد

بیمار اول خانم ۲۵ ساله ای بود که به دلیل سابقه ۴ بار سقط در فاصله ۴۰ تا ۷۰ روزگی پس از آخرین

قاعدگی مراجعه کرده بود (بیمار از کلینیک زنان و نازایی ارجاع شده بود). بیمار در زمان مراجعه، بارداری موفق نداشت و صاحب فرزند نبود. در شرح حال بیمار قاعدگی طولانی مدت حدود ۷ تا ۱۰ روز، تأخیر در بهبود زخم ها، کبودی آسان، خونریزی از لثه و خونریزی قابل توجه به دنبال کشیدن دندان ذکر می شد. بیمار شکایت خاصی از درد در وسط سیکل و یا سابقه ای از خونریزی داخل شکمی و علائم شکم حاد ذکر نمی کرد. همچنین سابقه ای از تأخیر در افتادن بند ناف و یا خونریزی از محل بند ناف در بیمار ذکر نشد. با توجه به اینکه بیمار از کلینیک نازایی ارجاع شده بود، بررسی های ابتدایی از نظر اختلالات هورمونی، بررسی از نظر ترمبوفیلی و اختلالات آناتومیک طبیعی بود. آزمایشات ابتدایی از نظر اختلالات خونریزی دهنده شامل شمارش کامل عناصر خونی (CBC)، زمان پروترومبین (PT)، زمان ترومبوپلاستین (PTT) و زمان خونروش (BT) همگی طبیعی بودند. با توجه به سابقه سقط مکرر و علائم خونریزی دهنده، بررسی از نظر عملکرد فاکتور XIII انجام شد که تست حلالیت اوره غیر طبیعی بود. بیمار تحت درمان با فاکتور XIII به میزان ۱۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن هر ۲ تا ۴ هفته قرار گرفت. علائم کلینیکی بیمار تخفیف یافت و پس از ۴ ماه، بارداری اتفاق افتاد. در دوران بارداری، فواصل مصرف فاکتور به ۲ تا ۳ هفته تقلیل یافت. فرزند پسر با وزن نرمال (۳۶۵۰ گرم) و ترم به روش زایمان طبیعی متولد شد. قبل از زایمان، بیمار یک نوبت فاکتور دریافت کرد. بیمار در دوران بعد از تولد نوزاد خونریزی غیر طبیعی نداشت. پس از ۲ سال پیگیری، فرزند متولد شده علائم اختلال خونریزی دهنده را نشان نداد و در بررسی های انجام شده، به کمبود فاکتور XIII مبتلا نبود.

بیمار دوم، خواهر بزرگ تر بیمار اول بود که به دنبال درمان بیمار اول، به مرکز هموفیلی و اختلالات خونریزی دهنده سرور معرفی شد. این بیمار، خانم ۳۷ ساله ای بود که با شکایت ۱۰ نوبت سقط و نداشتن فرزند مراجعه کرد. سابقه قاعدگی طولانی (مدت ۷ تا

۱۰ روز) و خونریزی به دنبال کشیدن دندان وجود داشت. نسبت فامیلی بین والدین گزارش نشد. بیمار سابقه ۵ نوبت سقط داشت که نیازمند کورتاژ بود. در سال ۱۳۸۶ به دنبال کورتاژ، خونریزی شدیدی رخ داده بود که به گفته بیمار، ۸ واحد گلبول قرمز فشرده دریافت کرده و با تزریق پلاسما تازمانجمد، خونریزی بیمار قطع شده بود. همچنین در سابقه بیمار عمل جراحی حذف آپاندیس در سال ۱۳۷۶ وجود داشت که علی رغم خونریزی شدیدتر از معمول، بیمار نیازمند مصرف گلبول قرمز فشرده و پلاسما تازمانجمد نبود. با توجه به شرح حال فامیلی پس از بررسی، تشخیص کمبود فاکتور XIII برای وی روشن شد. بیمار در زمان مراجعه، رنگ پریده بود و هموگلوبین ۸/۶ گرم در دسی لیتر داشت که با توجه به خونریزی ماهانه شدید، از کم خونی فقر آهن رنج می برد. همچنین بهداشت دهان و دندان خوب نبود چون به دنبال مسواک زدن، خونریزی از لثه رخ می داد و اقدامات دندانپزشکی نیز به سختی برای بیمار ممکن بود. نتایج سایر بررسی ها از نظر نازایی طبیعی گزارش شد. با توجه به منوراژی و نداشتن فرزند، شوهر پس از ازدواج مجدد، بیمار را ترک کرده و وی به تنهایی زندگی می کرد و از نظر اجتماعی با مشکلات فراوانی روبرو بود. بیمار تحت درمان با فاکتور XIII قرار گرفت و علائم بالینی بیمار از نظر خونریزی بهبود یافت، ولی پس از ۲ سال پیگیری، بیمار هنوز باردار نشده است.

بحث

سقط مکرر، یکی از مشکلات شایع مامایی است و زنان فراوانی را در جوامع مختلف مبتلا می سازد. بر اساس اطلاعات موجود، علل سقط مکرر شامل: اختلالات کروموزومی در ۷٪ موارد، اختلالات آناتومیک در ۱۰٪ موارد، بیماری های آندوکراین در ۱۵٪ موارد، علل غیر قابل توضیح و ناشناخته در ۶٪ موارد و اختلالات سیستم انعقاد و پلاکت ها در ۵۵ تا ۶۲٪ موارد می باشد. اکثر اختلالات سیستم انعقاد که منجر به سقط مکرر می شود، در گروه بیماری های با استعداد به ترمبوز

(ترمبوفیلی) قرار دارند. اختلالات خونریزی دهنده که منجر به بروز سقط مکرر می شوند، به ندرت مشاهده می شوند. از این گروه کمبود فاکتور XIII از بقیه بیماری ها بیشتر مورد توجه بوده است (۶).

خونریزی شدید قاعدگی، شایع ترین علامت بیماری است که در ۳۵ تا ۶۴٪ بیماران گزارش شده است (۱، ۲، ۵، ۱۱).

هر دو بیمار منوراژی و قاعدگی شدید داشتند. بیماران مبتلا به کمبود فاکتور XIII در ۲۰٪ موارد، خونریزی در زمان تخمک گذاری را تجربه می کنند که می تواند منجر به علائم شکم حاد، درد شکم، هماتوم لگن و کیست هموراژیک شود. در این موارد بهتر است تا حد امکان از مداخلات جراحی که معمولاً منجر به آسیب بیشتر می شود، خودداری کرد و از درمان های طبی از جمله جایگزین نمودن فاکتور سود برد (۱).

سقط مکرر، یکی دیگر از مشکلات این بیماران بوده و در برخی مطالعات این احتمال تا ۶۰٪ گزارش شده است. البته سقط در تمام بیماران بروز نمی کند و گزارشات مختلفی از بارداری موفق و تولد فرزند سالم بدون جایگزین کردن فاکتور در دوران بارداری وجود دارد (۱، ۷، ۱۲).

به طور طبیعی در دوران بارداری فاکتور XIII در جفت وجود دارد. این فاکتور به عنوان یک پروتئین چسبنده در زمان نفوذ سیتوتروفوبلاست ها به اندومتر عمل می کند. عملکرد این فاکتور در سه ماهه اول بارداری حیاتی بوده و در صورت کمبود این فاکتور، خطر سقط در بیماران افزایش می باید. تقریباً تمامی موارد سقط در این دو بیمار نیز در سه ماهه اول بروز کرده بود. به منظور پیشگیری از عوارض خونریزی دهنده و همچنین پیشگیری از عوارض بارداری، بهتر است همه بیماران مبتلا به کمبود فاکتور XIII در بدو تشخیص، تحت درمان جایگزین به عنوان درمان پیشگیرانه (پروفیلاکسی) با فاکتور XIII قرار گیرند (۱، ۲، ۴، ۸).

برای جایگزینی این فاکتور در دوران بارداری توصیه شده که ۲۵۰ واحد به صورت هفتگی تا هفته ۲۲ بارداری و سپس ۵۰۰ واحد به صورت هفتگی تا پایان

ایجاد نمود. بنابراین این دو شرح حال تأکیدی بر تشخیص به موقع و درمان بیماری های نادر است.

نتیجه گیری

تشخیص دقیق و به موقع کمبود فاکتور XIII در زنان مبتلا به اختلالات خونریزی دهنده ضروری بوده و با درمان مناسب می توان از خونریزی های مکرر و گاهاً خطیر و همچنین از سقط های مکرر پیشگیری نمود. همچنین نمی توان از تأثیر عمیق اختلالات مزمن بر روی ابعاد مختلف زندگی فردی، اضطراب و افسردگی، خشونت و مشکلات اجتماعی چشم پوشی کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی همکارانی که در انجام این طرح ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می شود.

این دوران، فاکتور تجویز شود. در زمان زایمان نیز یک دوز ۱۰۰۰ واحد تجویز می شود. همچنین تجویز فاکتور XIII به صورت ۱۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۴ هفته قبل از بارداری و هر دو هفته در طی بارداری نتایج موفق را نشان داده است (۱، ۲، ۷، ۸).

در خواهر کوچک تجویز ۷۵۰ واحد فاکتور هر ۳ هفته با موفقیت همراه بوده و عارضه خاصی را نشان نداد. تشخیص به موقع در این بیمار نه تنها به بارداری موفق و تولد فرزند سالم منجر شد، بلکه کیفیت زندگی فرد نیز بهبود یافت و نگرانی نداشتن فرزند در مادر نیز برطرف شد. از طرف دیگر در خواهر بزرگتر به دنبال تأخیر در مراجعه و تشخیص درست، این مسئله نه تنها منجر به کاهش کیفیت زندگی فردی و زناشویی بیمار شد، بلکه همچنین مشکلات اجتماعی فراوانی را برای خانواده (متارکه و منازعه خانوادگی)

منابع

- Sharief L, Kadir R. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013; 19(6):e349-57.
- Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. *Semin Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4):426-38.
- Kerlin B, Brand B, Inbal A, Halimeh S, Nugent D, Lundblad M, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor XIII at steady state in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. *J Thromb Haemost* 2014; 12(12):2038-43.
- Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(4):255-60
- Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6):1190-200
- Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11(1):1-13
- Pasquier E, De Saint Martin L, Kohler H, Schroeder V. Factor XIII plasma levels in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Thromb Haemost* 2012; 10(4):723-5
- Naderi M, Eshghi P, Cohan N, Miri-Moghaddam E, Yaghmaee M, Karimi M. Successful delivery in patients with FXIII deficiency receiving prophylaxis: report of 17 cases in Iran. *Haemophilia* 2012; 18(5):773-6
- Padmanabhan L, Mhaskar R, Mhaskar A, Ross C. Factor XIII deficiency: a rare cause of repeated abortions. *Singapore Med J* 2004; 45(4):186-7
- Inbal A, Muszbek L, editors. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(2):171-4.
- Al-Sharif FZ, Aljurf MD, Al-Momen AM, Ajlan AM, Musa MO, Al-Nounou RM, et al. Clinical and laboratory features of congenital factor XIII deficiency. *Saudi Med J* 2002; 23(5):552-4.
- Dossenbach-12. Glaninger A, Trotsenburg M, Oberkanins C, Atamaniuk J. Risk for Early Pregnancy Loss by Factor XIII Val34Leu: The Impact of Fibrinogen Concentration. *J Clin Lab Anal* 2013; 27(6):444-9.