

گزارش یک مورد کمبود موقت و اکتسابی فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K بدون هیچ گونه پاسخ درمانی به تجویز ویتامین K

وحید نیازی^۱، معصومه شهبازی^۲، سوده مقدسی^۳

چکیده

سابقه و هدف

کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، معمولاً ناشی از بیماری‌های کبدی، سوء جذب و یا مسمومیت با وارفارین می‌باشد. در این گزارش، اهمیت و نقش کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K در منوراژی بررسی شد.

مورد

در یک گزارش مورد، خانم ۴۳ ساله با کاهش اکتسابی سطح ویتامین K سرمی به همراه منوراژی‌های شدید، بدون هیچ گونه بیماری مربوط به زنان بررسی شد. سطح کلیه فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، فاکتور II، فاکتور VII، فاکتور IX و فاکتور X کاهش داشت. بعد از چندین دوز خوراکی و تزریقی ویتامین K، سطح فاکتورهای انعقادی و منوراژی اصلاح نشد.

نتیجه‌گیری

کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K به شکل اکتسابی، جزء موارد نادری می‌باشد که قادر است حیات فرد را تحت تاثیر قرار دهد.

کلمات کلیدی: ویتامین K، منوراژی، فاکتورهای انعقادی

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۲/۱۴

تاریخ پذیرش: ۹۹/۷/۹

۱- مؤلف مسئول: دانشجوی دکترای علوم سلولی کاربردی - دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ولنجک - ایران -

کدپستی: ۱۹۸۵۷-۱۷۴۴۳

۲- دانشجوی دکترای خونشناسی آزمایشگاهی و بانک خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

۳- کارشناس ارشد بیوشیمی عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد - یزد - ایران

مقدمه

خونریزی‌های ماهانه شدید یکی از اولین تظاهرات اختلالات خونریزی‌دهنده در زنان جوان است. شیوع اختلالات خونریزی‌دهنده‌ای که منجر به منوراژی می‌گردند، حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد می‌باشد (۱، ۲). یکی از علل بروز منوراژی در زنان جوان می‌تواند کاهش اکتسابی فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (VKCFs)؛ Vit K- dependent Clotting Factor deficiency باشد. به خوبی مشخص شده است که ویتامین K یک کوفاکتور اساسی برای تولید فاکتورهای انعقادی (II, VII, IX, X, Z) و مهارکننده‌های انعقادی مثل پروتئین‌های C و S است (۳-۵). کمبود ویتامین K در افراد طبیعی بسیار نادر بوده مگر در افرادی که کاهش مصرف روزانه این ویتامین را داشته باشند (۶). فرم اکتسابی کاهش فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، بسیار شایع‌تر از نوع ارثی آن است به طوری که تاکنون تنها چندین مورد از حالت‌های ارثی بیماری گزارش گردیده است. کاهش ارثی این فاکتورها یک بیماری خونریزی‌دهنده اتوزوم مغلوب بوده که در اکثر اوقات با خونریزی‌های شدید در دوران نوزادی نمایان می‌شود، اگر چه ممکن است دوره کوتاهی نیز مخفی بماند. علائم بالینی بیماران نوع ارثی متناسب با سطح فعالیت فاکتورهای انعقادی می‌باشد در حالی که فرم اکتسابی بیماری در چندین حالت هم‌چون؛ بیماری‌های کبدی، مسمومیت با وارفارین، اختلالات دستگاه گوارش و سوء تغذیه ایجاد می‌شود (۷، ۸). افرادی که دچار کاهش فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K می‌شوند، نتایج آزمایش‌های انعقادی زمان پروترومبین (PT)؛ Prothrombin time و زمان پروترومبoplastین نسبی فعال شده (APTT)؛ activated partial thromboplastin time آن‌ها طولانی بوده و معمولاً با تجویز ویتامین K در عملکرد این فاکتورها بهبود مشاهده می‌گردد.

گزارش مورد

بیمار خانمی ۴۳ ساله متأهل و دارای پنج فرزند بود و با علائم منوراژی طولانی مدت و شدید، رنگ پریدگی، ضعف و بی حالی و افت هموگلوبین به یک بیمارستان در شهر تهران مراجعه نمود که به علت شدت خونریزی در

بیمارستان بستری شد. وی دارای سابقه خونریزی از لثه و بینی بوده و سابقه بیماری زمینه‌ای را رد می‌کرد. هیچ داروی خاصی مانند وارفارین و یا آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بود. پدر و مادر بیمار فامیل نبودند و سابقه بیماری خونریزی‌دهنده نداشت. بیمار دارای شش برادر، سه دختر و دو پسر بود که هیچ‌کدام سابقه بیماری خونریزی‌دهنده نداشتند. در معاینات بالینی، رنگ پریده و بی‌حال بوده و از شدت منوراژی گله‌مند بود. سابقه بیماری خاصی هم‌چون بیماری‌های کبدی یا دستگاه گوارش نداشت. جهت مشخص شدن علت خونریزی، از نظر وضعیت کبدی و مجاری صفراوی با سونوگرافی (Mountain View، آمریکا) مورد ارزیابی قرار گرفت که مشکل خاصی گزارش نگردید. آزمایش‌های عملکرد کبدی liver function (LFTs)، آزمایش‌های تیروئید، کلسترول و تری‌گلیسرید نیز چک شد (هیتاچی ۷۲۵۰ - ژاپن) که به جز افزایش تری‌گلیسرید خون، هیچ اختلال دیگری شناسایی نشد (جدول ۱).

در بررسی‌های اولیه آزمایشگاهی، هر دو آزمایش زمان پروترومبین و زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده که با دستگاه کواگولومتر (استاگو - فرانسه) انجام شد، غیر طبیعی بود. با این حال زمان خونریزی (BT)؛ bleeding time به روش IVY (سنجش BT روی ساعد) و شمارش پلاکت طبیعی بود. آزمایش مخلوط (mixing test) برای بیمار انجام شد. نتایج آزمایش‌های PT و APTT طبیعی شد که نشان‌دهنده کمبود فاکتورهای انعقادی بوده و حضور مهارکننده بر علیه فاکتورها را رد می‌کند. بررسی سطح فعالیت فاکتورهای انعقادی انجام شد و نشان داد سطح فعالیت فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K پایین می‌باشد (جدول ۲). به خاطر شدت خونریزی، دوز بالای ویتامین K (روزانه ۱۵ میلی‌گرم) به صورت خوراکی و تزریقی تجویز و سطح فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K بعد از ۲ هفته مجدداً اندازه‌گیری شد اما هیچ تغییری در سطح فاکتورها مشاهده نگردید و خونریزی ادامه داشت. برای بیمار FEIBA (Factor Eight Inhibitor By-passing Activity) (باکستر - اتریش) با دوز ۵۰ U/kg و PCC (Prothrombin Complex Concentrate) (باکستر -

سنجش سطح فعالیت فاکتورهای انعقادی برای پدر او مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار PT و APTT پدر طبیعی اما سطح VKCFs در حد پایین محدوده طبیعی قرار داشت. بیمار به طور پیوسته تحت پی گیری و ارزیابی قرار گرفت و بعد از سه سال، سطح فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K در وی به حالت طبیعی برگشته و منوراژی های طولانی مدت نیز بدون دلیل خاصی برطرف گردید.

اتریش) با دوز ۵۰ U/kg به جهت کنترل خونریزی تجویز شد. در شرایط مشابه معمولاً از FIBA به تنهایی استفاده می شود (۹). به خاطر حضور برخی هماتوم ها، بیمار برای فاکتور ۵ لیدن با روش مقاومت به پروتئین C فعال شده (activated protein C resistance) مورد ارزیابی قرار گرفت که نتیجه مثبت و نشان دهنده حضور فاکتور ۵ لیدن در او بود. به این دلیل که بیمار هیچ نشانه یا علامتی که نشان دهنده حالت اکتسابی کاهش VKCFs باشد را نداشت،

جدول ۱: نتایج آزمایش های بیوشیمی و هورمون های تیروئید بیمار

آزمایش	نتایج آزمایش های بیمار در زمان مراجعه	نتایج آزمایش های بیمار سه سال بعد از مراجعه	محدوده طبیعی
آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) (IU/L)	۲۵	۳۰	۵-۴۰
آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) (IU/L)	۳۰	۳۳	۵-۴۰
آلکالین فسفاتاز (ALP) (IU/L)	۲۵۰	۲۶۲	۶۴-۳۰۶
تری گلیسرید (mg/dL)	۱۳۰۰	۱۲۰۰	۱۵۰-۱۹۹
کلسترول (mg/dL)	۴۵۰	۵۰۰	<۲۰۰
بیلی روبین توتال (mg/dL)	۰/۴	۰/۶	تا ۱/۴
بیلی روبین مستقیم (mg/dL)	۰/۲	۰/۱	تا ۰/۵
TSH (μIU/ml)	۳/۳۴	۲/۵۱	۰/۵۵-۴/۷۸
T4 (μg/dl)	۷/۷۱	۱۰/۸۱	۴/۶-۱۲
T3 (ng/dl)	۷۰/۴۲	۱۲۱/۴۵	۶۰-۱۸۱
ANA	منفی	منفی	-
anti-dsDNA	منفی	منفی	-
ACLA	منفی	منفی	-
APLA	منفی	منفی	-

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ANA: antinuclear antibody, Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA, ACLA: anti cardiolipin antibodies, APLA: anti phospholipid antibodies, TSH: thyroid stimulating hormone, and T4: thyroxine

جدول ۲: مقادیر آزمایش های انعقادی بیمار و پدر بیمار

آزمایش	نتایج آزمایش های بیمار در زمان اولین مراجعه	نتایج آزمایش های بیمار سه سال بعد از اولین مراجعه	نتایج آزمایش های پدر بیمار	محدوده طبیعی
زمان پروترومبین (PT) (ثانیه)	۷۰ (INR: >۷)	۱۳/۵	۱۳	۱۱/۷-۱۴/۲
زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (APTT) (ثانیه)	۱۲۰<	۴۱	۳۸	۲۹-۴۰

زمان خونریزی (BT) (دقیقه)	۳	۳	-	۲-۷
فیبرینوژن (mg/dl)	۳۰۰	۳۴۰	-	۲۰۰-۴۰۰
فاکتور II (%)	۳	۹۰	۸۵	۷۰-۱۲۰
فاکتور V (%)	۱۲۰	۸۰	-	۷۰-۱۲۰
فاکتور VII (%)	۸	۷۵	۸۳	۷۰-۱۲۰
فاکتور VIII (%)	۱۸۰	۸۵	-	۷۰-۱۲۰
فاکتور IX (%)	۱۱	۱۲۰	-	۷۰-۱۲۰
فاکتور X (%)	۱	۱۱۰	۸۵	۷۰-۱۲۰
فاکتور XI (%)	۱۰۰	۹۰	-	۵۰-۱۱۰
فاکتور XII (%)	۱۰۰	۱۰۵	-	۵۰-۱۲۰
پروتئین C (%)	۴۳	۱۱۰	-	۷۰-۱۳۰
پروتئین S (%)	۳۵	۹۵	-	۵۰-۱۲۳

APTT: activated partial thromboplastin time; PT: prothrombin time; BT: bleeding time

بحث

خونریزی‌های شدیدی که در قاعدگی اتفاق می‌افتد معمولاً به خاطر اختلالات خونریزی‌دهنده بوده و به طور نادر به بیماری‌های سیستمیک یا جراحات‌های خاص مربوط می‌شود. ویتامین K به عنوان کوفاکتور واکنش گاما-کربوکسیلاسیون، ایفای نقش کرده و موجبات ساخت فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K را فراهم می‌آورد (۱۰). کمبود ویتامین K، باعث کاهش عملکرد فاکتورهای مربوطه گشته و این مهم باعث افزایش PT و APTT و منجر به خونریزی‌های شدید می‌شود که در حالت عادی با ویتامین K درمانی، این پارامترها اصلاح می‌گردند (۱۱). دو نوع ارثی و اکتسابی از بیماری VKCFD وجود دارد. حالت ارثی آن، به علت کمبود در آنزیم‌های دخیل در متابولیسم ویتامین K در کبد بوده که اختلالی بسیار نادر با توارث اتوزوم مغلوب می‌باشد و تاکنون تنها ۳۰ مورد از آن در کل دنیا گزارش شده است (۱۲). اما حالت اکتسابی آن در مواردی هم‌چون بیماری‌های مزمن کبدی، سوء تغذیه، به طور موقت در دوران نوزادی، سوء جذب و یا در مصرف افراطی داروی وارفارین تظاهر پیدا می‌کند (۱۳، ۱۴). فرم اکتسابی در موارد دیگری چون تغذیه طولانی مدت از طریق تزریق مواد مغذی و استفاده طولانی مدت از آنتی‌بیوتیک‌های

وسیع‌الطیف خوراکی مشاهده می‌شود (۱۳). در بدن انسان مقادیر زیادی از ویتامین K ذخیره نمی‌شود لذا هر عاملی که جذب یا مصرف آن را مختل نماید، می‌تواند باعث فقر آن در بدن شود (۱۵). الدوری و همکاران نوزاد ۴ ماهه‌ای را گزارش کردند که به علت خونریزی‌های زیر جلدی مراجعه کرده و با حذف دلایل اکتسابی کمبود VKDCFs، احتمال ژنتیکی بودن بیماری برایش مطرح شد و بعد از بررسی توالی‌های ژنی، حضور جهش مرتبط با نقص آنزیم گلوتامیل کربوکسیلاز (GGCX) را اثبات نمودند (۱۰). در این مطالعه، بیمار در ابتدا مورد معاینه و ارزیابی برای اختلالات اکتسابی قرار گرفت. از آنجایی که همه یافته‌های مورد نظر طبیعی بود، احتمال اکتسابی بودن بیماری رد شد. با وجود عملکرد طبیعی کبد و وضعیت سالم سیستم گوارشی، کاهش شدیدی در VKCFs مشاهده گردید. بیمار در زمان خونریزی یا قبل از آن هیچ دارویی مصرف نکرده بود. وی دارای سطح تری‌گلیسرید بالایی بود. در برخی موارد گزارش شده است که تغییر در سطح لیپیدهای خون اعم از کلسترول و تری‌گلیسرید، می‌تواند سطح VKCFs را تحت تاثیر قرار دهد (۱۶). ماکالو و همکارانش مشاهده کردند که سطح پروتئین‌های C و S به شکل قابل توجهی در افرادی که کلسترول و تری‌گلیسرید بالایی دارند تغییر می‌کند (۱۶، ۹). مطالعه دیگری نشان داد

نتیجه گیری

فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K نقشی بسیار اساسی و حیاتی در حفظ تعادل سیستم انعقاد دارا می باشند. ویتامین K کوفاکتور اصلی آنزیم های دخیل در متابولیسم فاکتورهای فوق است. جهش ارثی در آنزیم های دخیل در چرخه ساخت این فاکتورها می تواند تولید آن ها را تحت تاثیر قرار دهد. از طرفی دلایل اکتسابی مختلفی وجود دارد که قادرند ساخت فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K را مختل کنند.

در این مطالعه، سطح فاکتورهای مورد نظر در بیمار به علتی نامشخص و مقطعی به شدت کاهش یافت. هیچ گونه سابقه خانوادگی در تاریخچه بیمار گزارش نشده بود. عواملی که به صورت اکتسابی سطح فاکتورهای فوق را تغییر می دهند، ارزیابی شد و به جز افزایش تری گلیسرید و شیلومیکرون های خون، مورد مختل دیگری یافت نشد. در پایان این فرضیه مطرح می شود که احتمالاً دلیل ناشناخته دیگری به صورت اکتسابی قادر است سطح فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K را کاهش دهد که اکنون برای ما ناشناخته است اما در مطالعه های آینده می تواند مورد توجه و ارزیابی قرار گیرد.

که افزایش سطح تری گلیسرید و شیلومیکرون های خون به علت نقص گیرنده های کبدی، ممکن است به کاهش سطح سرمی VKCFs منجر شود که این مسأله می تواند به حلالیت ویتامین K در چربی مرتبط باشد (۱۶). کارد و همکاران پیشنهاد کرده اند که حین بررسی VKCFs، سطح پلاسمایی لیپیدها نیز چک شود (۱۳). مک لین توک در مطالعه ای شرح داد که داروهای ضد بارداری و هورمون درمانی، موارد دیگری هستند که می توانند سطح VKCFs را تحت تاثیر قرار دهند، با این وجود بیمار ما از هیچ یک از این داروها استفاده نکرده بود. در بیمار این مطالعه، سطح بالای لیپید سرم تنها یافته ای بود که امکان داشت سطح VKCFs را تحت تاثیر قرار داده باشد. بعد از سه سال با وجود این که سطح تری گلیسرید و چربی بیمار هم چنان بالا یا تنها اندکی کاهش یافته بود ولی سطح VKCFs در بیمار مورد نظر به دلیل نامشخصی بهبود یافت (۱۷). با توجه به مطالب ذکر شده اهمیت و ضرورت شناخت اتیولوژی و مکانیسم های درگیر در متابولیسم و ساخت فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K بیشتر حس می گردد و احتمال عوامل ناشناخته اکتسابی و محیطی که ساخت فاکتورهای فوق را تحت تاثیر قرار می دهد باید بیشتر هدف تحقیق ها و مطالعه های آینده قرار گیرد.

References:

- 1- Nilsson IM. Von Willebrand's disease--fifty years old. *Acta Med Scand* 1977; 201(6): 497-508.
- 2- Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(5): 465-72.
- 3- Harrington DJ, Western H, Seton-Jones C, Rangarajan S, Beynon T, Shearer MJ. A study of the prevalence of vitamin K deficiency in patients with cancer referred to a hospital palliative care team and its association with abnormal haemostasis. *J Clin Pathol* 2008; 61(4): 537-40.
- 4- Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007; 98(1): 120-5.
- 5- Shearer M. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Rev* 1992; 6(2): 92-104.
- 6- El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(6): 513-20.
- 7- Kamali F, Edwards C, Wood P, Wynne HA, Kesteven P. Temporal variations in plasma vitamin K and lipid concentrations and clotting factor activity in humans. *Am J Hematol* 2001; 68(3): 159-63.
- 8- MacCallum PK, Cooper JA, Martin J, Howarth DJ, Meade TW, Miller GJ. Associations of protein C and protein S with serum lipid concentrations. *Br J Haematol* 1998; 102(2): 609-15.
- 9- Yang R, Zhang X, Wei W, Hong M, Yang Y, Hu Y. Relationship between acquired deficiency of vitamin K-dependent clotting factors and hemorrhage. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2010; 30(3): 312-7.
- 10- Al-Doory SA, Radaideh MA, Saleh SM, Al Sabbah MA. Congenital Vitamin K-Dependent Clotting Factors Deficiency Type 1: A Rare Bleeding Disorder. *Dubai Med J* 2020; 3(1): 8-12.
- 11- Berkner KL. Vitamin K-dependent carboxylation. *Vitam Horm* 2008; 78: 131-56.
- 12- Al Absi HS, Abdullah M.F. Congenital Combined Deficiency of the Vitamin K-dependent Clotting Factors (VKCFD): A Novel Gamma-glutamyl Carboxylase (GGCX) Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41(4): e224-6.
- 13- Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: current knowledge and future research. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(8): 1590-600.

- 14- Girolami A, Ferrari S, Cosi E, Santarossa C, Randi ML. Vitamin K-dependent coagulation factors that may be responsible for both bleeding and thrombosis (FII, FVII, and FIX). *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(9_suppl): 42S-47S.
- 15- Eden RE, Coviello JM. Vitamin K Deficiency. In StatPearls [Internet]. Jan 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/>.
- 16- Shearer M, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100(4): 530-47.
- 17- McLintock LA, Dykes A, Tait RC, Walker ID. Interaction between hormone replacement therapy preparations and oral anticoagulant therapy. *BJOG* 2003; 110(8): 777-9.

Case report

A case report of temporary and acquired vitamin K-dependent clotting factor deficiency without any response to administered vitamin K

Niazi V.¹, Shahbazi M.², Moghadasi S.³

¹School of Advanced Technologies, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

³School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran

Abstract

Background and Objectives

Vitamin K-dependent clotting factor deficiency (VKCFD) is usually an acquired problem due to liver disease, malabsorption, and overdose of warfarin. In the present paper the significance and role of vitamin K-dependent coagulation factors in menorrhagia were evaluated.

Case

We present a rare case of 43 year woman with acquired vitamin K deficiency and severe menorrhagia without any gynecological problem. The level of all Vitamin-K dependent coagulation factors, Factor II, Factor VII, Factor IX, and Factor X decreased. Furthermore, even after multiple administration of Vitamin K and its oral consumption, still the level of coagulation factors and menorrhagia did not ameliorate.

Conclusions

Acquired VKCFD is one of the rare situations that can be life-threatening.

Key words: Vitamin K, Menorrhagia, Clotting Factor

Received: 4 Mar 2020

Accepted: 30 Sep 2020

Correspondence: Niazi V., PhD Student of Applied Cell Sciences. School of Advanced Technologies, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

Postal code: 19857-17443, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22439847; Fax: (+9821) 22439847

E-mail: v_niazi@yahoo.com