



# Kalıtsal fibrinojen bozukluğuna bağlı venöz ülserasyonu olan iki erkek kardeş olgu

*Venous ulcerations due to inherited fibrinogen disorder in two male siblings*

Sema Koç Yıldırım, Gonca Elçin, Yahya Büyükaşık\*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, \*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

Kalıtsal fibrinojen bozuklukları fibrinojen düzeyi düşüklüğü ve/veya fonksiyonel aktivite düşüklüğü ve/veya anormal fonksiyonel aktivitenin izlendiği bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar asemptomatik olabileceği gibi kanama ve/veya tromboz ile kendini gösterebilmektedir. Alt bacakta venöz ülser neden olan durumlar arasında hiperkoagülopati ile seyreden hastalıklar bulunmakla beraber, literatürde alt bacakta venöz ülser nedeni olarak kalıtsal fibrinojen bozukluğunun bildirildiği olgular çok nadirdir. Burada kalıtsal fibrinojen bozukluğuna bağlı alt ekstremitede tekrarlayan ülserleri olan iki kardeş olgu sunulmuştur. Tekrarlayan venöz ülserlerle başvuran ve aile hikayesi de bulunan olgularda venöz ülserin sık görülen nedenleri ekarte edildikten sonra hiperkoagülabilité durumları içerisinde yer alan nadir bir durum olan kalıtsal fibrinojen bozuklukları düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alt bacak ülseri, venöz ülser, kalıtsal fibrinojen bozukluğu

## Summary

Inherited fibrinogen disorders are a group of diseases for which decreased fibrinogen levels and/or decreased activity or abnormal functional activity are responsible. These diseases can be asymptomatic or manifesting as bleeding or thrombosis. Although hypercoagulopathic conditions are listed as causes of lower leg ulcerations, inherited fibrinogen disorders are rarely reported as causes of lower leg ulcerations in the literature. Here, we describe two siblings who had recurrent lower leg ulcerations due to inherited fibrinogen disorder. In cases of recurrent venous ulcerations which are not due to common etiologies and have familial history, it should be kept in mind that there may be an underlying inherited fibrinogen disorder as a rare reason for the hypercoagulopathic condition.

**Keywords:** Lower leg ulcer, venous ulcer, inherited fibrinogen disorder

## Giriş

Kalıtsal fibrinojen bozuklukları fibrinojen antijen düzeyi düşüklüğü, fonksiyonel aktivite düşüklüğü ve/veya anormal fonksiyonel aktivitenin izlendiği bir grup hastalıktır. Kalıtsal fibrinojen bozuklukları asemptomatik olabileceği gibi klinikte kanama ve/veya tromboz ile kendini göstermektedir<sup>1</sup>. Alt bacak venöz ülser etiyolojisinde hiperkoagülopati durumları yer almakla beraber literatürde hiperkoagülopatinin nedeni olarak kalıtsal fibrinojen bozukluğu tespit edilen alt bacak venöz ülser olguları çok nadir olarak bildirilmiştir. Bu yazıda venöz ülser etiyolojisinde kalıtsal fibrinojen bozukluğunun tespit edildiği iki erkek kardeş olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Sol alt bacağına açık yara nedeniyle başvuran 23 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden şikayetlerinin 5 yıl önce travma sonrasında başladığı öğrenildi. Bu şikayetle başvurduğu ilk merkezde yapılan bilateral alt ekstremité arteriyel ve venöz renkli doppler ultrasonografisinde (USG) sol inguinalde, sol diz arkasında ve sol ayak bileğinde çok sayıda trombozla uyumlu görünümün saptanması nedeniyle diosmin ve hesperidin içeren bir kombinasyon (Daflon™ tablet) ve varfarin sodyum (Coumadin™ tablet) tedavileri almıştı. Bu tedavilere ek olarak hiberbarik oksijen tedavisi de uygulanmıştı. Öyküden

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Sema Koç Yıldırım, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 305 17 04 E-posta: semakoc\_88@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 22.07.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.10.2015

varfarin sodyum tedavisini protrombin zamanı (PTZ) takibi olmaksızın kullanırken, ayak bileğindeki ülserden kaynaklanan kanama nedeniyle suture atılması gerektiği ve sonrasında hastanın kendi isteği ile varfarin sodyum tedavisini sonlandırdığı öğrenildi. Bu tedavileri alırken sol bacak ve ayak bileğinde tekrarlayan ve uzun sürede iyileşen ülserleri devam eden hastanın özgeçmişinde mezenterik ven oklüzyonu nedeniyle opere olma hikayesi mevcuttu. Bölümümüze başvurusu sırasında hastanın dermatolojik muayenesinde sol tibia ön yüzde periferi atrofik görünümde, hipopigmente ve hiperpigmente yamalar içeren yaklaşık 10-15 cm çapında ülseri mevcuttu (Resim 1a, 1b). Beraberinde her iki ayak laterallerinde, bilateral medial ve lateral malleoller üzerinde daha önceki ülserasyonlara bağlı post-enflamatuvar görünümde yer yer atrofik alanların da izlendiği yama ve plaklar mevcuttu (Resim 2). Hastanın yapılan tetkiklerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar analizi normaldi. Tam kan sayımında hemoglobini (Hb) 11,7 mg/dL ile düşük, hematokriti %35 ve ortalama eritrosit hacmi 78,1 fL ile düşüktü. Beyaz küresi 5,8x10<sup>3</sup>/µL, trombosit 122x10<sup>3</sup>/µL, kan ferritin düzeyi 38,8 ng/mL, vitamin B12 düzeyi 234 pg/mL, folik asit düzeyi 4,2 ng/mL, haptoglobulin düzeyi 78,5 mg/dL, laktat dehidrogenaz düzeyi



**Resim 1a, 1b.** Sol tibia ön yüzde periferi atrofik görünümde, hipopigmente ve hiperpigmente yamalar içeren yaklaşık 10-15 cm çapında ülser



**Resim 2.** Daha önceki ülserasyonlara bağlı post-enflamatuvar görünümde yer yer atrofik alanların da izlendiği yama ve plaklar

304,23 U/L ile normaldi. Retikülosit sayımı %0,66 ve Hb elektroforezi normal idi. Abdomen USG'sinde normalin üst sınırında dalak boyutu dışında anormallik gözlenmedi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 27,6 saniye ile normal sınırlarda, PTZ değeri 1,25 ile uzun, trombin zamanı 17,9 saniye ile normaldi. Hematoloji bölümü önerisiyle bakılan fibrinojen düzeyi 165 mg/dL ile düşük (normal aralık: 180-320 mg/dL) ve D-dimer 4,9 mg/L ile yüksekti (normal aralık: 0-0,55 mg/L). Lupus antikoagülanı, antifosfolipid nötralizasyonu negatif olarak tespit edilen hastanın, aktive protein C rezistansı normal idi. Faktör 8, 9 ve 11 düzeyleri normal ve faktör 8, 9 ve 11 inhibitörleri negatifti. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-çift sarmal DNA (anti-dsDNA), anti-kardiyolipin immünoglobulin M (IgM) ve IgG, anti-fosfolipid IgM ve IgG, beta-2 glikoprotein IgM ve IgG, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve "extractable nuclear antigen antibody" (ENA) değerleri negatifti. Kompleman düzeyleri (C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub>) normal aralıktaydı. Hastanın tekrarlanan fibrinojen düzeyi 140 mg/dL ve fibrinojen antijen düzeyi de 1,03 g/L (normal aralık: 2-4 g/L) ile düşük olarak tespit edildi. Olgu, tekrarlayan venöz ülserleri, mezenterik ven oklüzyon hikayesi, arteriyel ve venöz renkli doppler USG incelemede venöz trombüslerin varlığı, hem fibrinojen düzeyi hem de fibrinojen antijen düzeyi düşüklüğü nedeniyle kalıtsal fibrinojen bozukluğu tanısı aldı.

## Olgu 2

Tekrarlayan bacak ülserleri ve tekrarlayan oral aft şikayetiyle başvuran ve olgu 1'in büyük erkek kardeşi olan 25 yaşında erkek hastanın öyküsünden 7 yıldır varisleri olduğu öğrenildi. Bacağındaki ülserlerin 2 yıldır, oral aftların ise 4-5 yıldır devam ettiği, bu nedenlerle daha önce kısa süreli kolşisin, hiperbarik oksijen ve varfarin sodyum (Coumadin™ tablet) tedavileri aldığı öğrenildi. Soygeçmişinde ailesinde Behçet hastalığı öyküsü, sistemlerin sorgulanmasında genital ülser, tromboflebit, eritema nodozum ve üveit yoktu. Hastanın özgeçmişinden erkek kardeşine benzer şekilde mezenterik ven oklüzyonu nedeniyle opere olma öyküsünün ve sol gözünde prematürite retinopatisine bağlı tam görme kaybının olduğu öğrenildi. Başvurusu sırasında halen varfarin sodyum tablet kullanmakta olan hastanın dermatolojik muayenesinde sol ayak 2., 3. ve 4. parmaklar üzerinde mor renk değişikliği, ödem ve yüzeysel ülserasyon mevcuttu (Resim 3). Bilateral ayak bilek çevrelerinde ve ayak laterallerinde daha önceki ülserasyonlara sekonder post-enflamatuvar görünümlü yer yer atrofik, kahverengi plak ve yamalar mevcuttu.

Hastanın üveit varlığı açısından yapılan göz muayenesi normal olarak değerlendirildi ve paterji testi negatifti. Yapılan tetkiklerinde; bilateral alt ekstremitte arteriyel ve venöz renkli doppler USG'sinde, sağ femoral ven distali ve sağ popliteal ven proksimalinde kronik derin ven trombozu sekeliyle uyumlu değişiklikler ve sol femoral ven distali ve sol popliteal vende duvara retrakte trombüse ait dolum defektleri olduğu tespit edildi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, tam idrar analizi normaldi. Kan ferritin düzeyi 77 ng/mL, folik asit düzeyi >24,8 ng/mL, vitamin B12 düzeyi 177 pg/mL ile normal idi. aPTT'si 34,7 sn ve PTZ'si 1,64 ile uzundu. Erkek kardeşinde kalıtsal fibrinojen bozukluğu olması nedeniyle bakılan fibrinojen düzeyi 177 mg/dL (normal aralık: 180-320 mg/dL) ile düşüktü. Lupus antikoagülanı, antifosfolipid nötralizasyonu negatif ve aktive protein C rezistansı normal idi. Faktör 8, 9 ve 11 düzeyleri normal ve faktör 8, 9 ve 11 inhibitörleri negatifti. ANA'sı 1/100, anti-dsDNA, anti-kardiyolipin IgM ve IgG, anti-fosfolipid IgM ve IgG, beta-2 glikoprotein IgM ve IgG, ANCA ve ENA değerleri negatifti. C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri normal aralıktaydı. Hastanın tekrarlanan

fibrinojen düzeyi 115 mg/dL ve fibrinojen antijen düzeyi 1,47 g/L (normal aralık: 2-4 g/L) ile düşük olarak geldi.

Olgu tekrarlayan venöz ülserler şikayetine eşlik eden özgeçmişte mezenterik ven oklüzyon hikayesi, soygeçmişte erkek kardeşinde kalıtsal fibrinojen bozukluğu olması, arteriyel ve venöz renkli doppler USG incelemede venöz trombüslerin varlığı, hem fibrinojen düzeyi düşüklüğü hem de fibrinojen antijen düzeyi düşüklüğü nedeniyle kalıtsal fibrinojen bozukluğu tanısı aldı.

Olguların tedavileri hematoloji bölümü önerileriyle varfarin sodyum tabletle birlikte düzenli olarak 4 g/hafta intravenöz fibrinojen (haemocompletan™) replasmanı şeklinde düzenlendi. Klinik düzelme sağlandıktan sonra takiplerinde yeni lezyon oluşumu durumunda aralıklı olarak aynı dozda fibrinojen replasmanına devam edilmesi önerildi.

## Tartışma

Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olup pıhtı oluşumunda, trombinin bağlanması, trombosit agregasyonunda ve fibrinoliziste rol oynamaktadır. Fibrinojenin trombin aracılığıyla çözünebilir fibrine dönüşümü pıhtı oluşumunda rol oynarken, fibrin aynı zamanda trombin aktivitesini negatif yönde düzenleyerek anti-trombin etkinliğe de sahiptir<sup>2,3</sup>. Kalıtsal fibrinojen bozuklukları nadir görülen durumlar olup, otozomal dominant ve otozomal resesif kalımlar bildirilmiştir<sup>2</sup>. Kalıtsal fibrinojen bozukluğunda fibrinojenin düzeyi (hipofibrinojenemi, afibrinojenemi) ve/veya niteliği (disfibrinojenemi) etkilenebilmektedir<sup>2,4</sup>. Kalıtsal fibrinojen bozuklukları asemptomatik olabileceği gibi klinikte umbilikal kord kanaması, spontan ve/veya



**Resim 3.** Sol ayak 2., 3. ve 4. parmak üzerinde mor renk değişikliği, ödem ve yüzeysel ülserasyon

travma ile ilişkili kas hematmaları, hemartroz, menoraji, birinci trimester düşüklüğü, üçüncü trimester fetal kayıpları, postpartum hemoraji, gecikmiş yara iyileşmesi, pulmoner emboli, arteriyel ve venöz tromboz gibi birbirinden çok farklı klinik durumlarla kendilerini gösterebilmektedirler<sup>2,5-10</sup>.

Alt bacak ülserleri temelde venöz, arteriyel ve nöropatik ülserler olmak üzere 3 başlıkta incelenmektedir<sup>11</sup>. Venöz ülser etiolojisinde venöz yetmezlik, lenf ödem, bacak kaslarının disfonksiyonu, derin ven trombozu ve tromboflebit sık karşılaşılan durumlardır. Venöz ülser etiolojisinde daha nadir görülen durumlar arasında protein C ve protein S eksikliği, anti-trombin 3 eksikliği, anormal ya da azalmış fibrinojen veya plazminojen düzeyleri, anormal doku plazminojen aktivatörü varlığı ve plazminojen aktivatör inhibitörü artışı gibi kalıtsal hiperkoagülabilité durumları da bulunmaktadır<sup>11-13</sup>. Kalıtsal fibrinojen bozuklukları venöz ülser nedeni olarak çok nadir bildirilmiş olmakla beraber literatürde trombozla ilişkisi gösterilen olgu sunumları ve çalışmalar bulunmaktadır. Smith ve Holder<sup>14</sup> kalıtsal fibrinojen bozukluğu olan bir ailede, aile üyelerinin birinde staz dermatiti ve venöz tromboza sekonder ülserasyonlar olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka olgu sunumunda ise hipofibrinojenemi tanısı olan bir hasta, akut abdominal ağrı nedeniyle acile başvurduğunda mezenterik ve portal ven trombozu olduğu tespit edilmiştir<sup>15</sup>. Benzer şekilde bulantı, kusma ve epigastik ağrı nedeniyle tetkik edilen bir hastada portal venöz sistemin tamamına yakınında trombüs tespit edilmiş olup fibrinojen düzeyinde düşüklük saptandığı bildirilmiştir<sup>16</sup>. Literatürde tekrarlayan yüzeysel ve derin alt ekstremitte venöz trombozları ve majör pulmoner emboli hikayesi olan, disfibrinojenemi olguları da tanımlanmıştır<sup>17,18</sup>. Quattrone ve ark.<sup>19</sup> tarafından iki genç kardeş hastada fibrinojen disfonksiyonunun neden olduğu hayatı tehdit eden ve inme ile sonuçlanan arteriyel trombozlar bildirilmiştir. Literatürde bildirilen olgulara benzer şekilde bizim burada tanımladığımız iki kardeş olguda da hem alt ekstremitte venöz trombozları ve ülserleri hem de mezenterik ven oklüzyonu bir arada bulunmaktaydı.

Günümüzde kalıtsal fibrinojen bozukluklarının tanısı için fibrinojen düzeyi, fibrinojen antijen düzeyi, fibrinojen aktivitesi, PTZ, PTT, trombin zamanı, reptilaz zamanı ve fonksiyonel antijen oranı gibi laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra mutant fibrinojenlerin belirlenmesinde nokta mutasyonları, delesyonlar, çerçeve kayması (frame shift) mutasyonları, anlamsız (non-sense) mutasyonlar ve yanlış anlamlı (missense) mutasyonların analizi yapılabilmektedir<sup>20</sup>. Bizim olgularımızda da tanıya fibrinojen düzeyi ve fibrinojen antijen düzeyi düşüklüğü saptanarak ulaşılmıştır.

Kalıtsal fibrinojen bozukluklarının tedavisi hastaların klinikte prezentasyonuna göre düzenlenmelidir. Bu klinik prezentasyonlar kanama eğilimi olabileceği gibi hiperkoagülabilité durumları şeklinde de kendini gösterebilmektedirler. Buna göre tedavide kriyopresipitat, taze donmuş plazma, fibrinojen konsantresi, antikoagülanlarla kombine fibrinojen konsantresi ve antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir<sup>2-3</sup>. Bizim olgularımıza da fibrinojen konsantresi ile birlikte antikoagülan tedavi verilmiş olup tedavi altındayken yeni ülserasyon gelişme sıklığı ve gelişen ülserasyonların iyileşme süresi belirgin ölçüde azalmıştır.

## Sonuç

Tekrarlayan venöz ülserlerle başvuran, venöz ülserlerin sık karşılaşılan etiolojik nedenlerinin tespit edilemediği, aile hikayesi de bulunan

olgularda altta yatabilecek nadir nedenlerden biri olan hiperkoagülabilité durumları içerisinde kalıtsal fibrinojen bozukluklarının da yer aldığının akıldá tutulması gerekmektedir.

## Etik

Hasta Onayı: Makale olgu bildirimini olup, bilgilendirilmiş onam formu alınmasına gerek görülmemiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sema Koç Yıldırım, Gonca Elçin, Yahya Büyükaşık, Konsept: Sema Koç Yıldırım, Gonca Elçin, Dizayn: Sema Koç Yıldırım, Gonca Elçin, Veri Toplama veya İşleme: Sema Koç Yıldırım, Gonca Elçin, Analiz veya Yorumlama: Sema Koç Yıldırım, Gonca Elçin, Yahya Büyükaşık, Literatür Arama: Sema Koç Yıldırım, Yazan: Sema Koç Yıldırım.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Santacroce R, Cappucci F, Pisanelli D, et al: Inherited abnormalities of fibrinogen: 10-year clinical experience of an Italian group. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:235-40.
- Acharya SS, Dimichele DM: Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia* 2008;14:1151-8.
- Peyvandi F: Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res* 2012;130 Suppl 2:S7-11.
- de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M: Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:7-17.
- al-Mondhiry H, Ehmann WC: Congenital afibrinogenemia. *Am J Hematol* 1994;46:343-7.
- Kobayashi T, Asahina T, Maehara K, Itoh M, Kanayama N, Terao T: Congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:66-9.
- Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM: Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;4:1634-7.
- Takala T, Oksa H, Rasi V, Tuimala R: Dysfibrinogenemia associated with thrombosis and third-trimester fetal loss. A case report. *J Reprod Med* 1991;36:410-2.
- Matsuda M, Sugo T: Hereditary disorders of fibrinogen. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:65-88.
- Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD: Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:499-505.
- Phillips T: Vasküler Bozukluklar. *Dermatoloji*. 2. Hadımköy-Istanbul: Nobel Matbaacılık, 2008, 1597-615.
- Piette WW: Hematologic associations of leg ulcers. *Clin Dermatol* 1990;8:66-85.
- Girolomoni G, Rosina P: Cutaneous vasculitides and vasculopathies. *Clinical Dermatology* 2013;1:93-7.
- Smith EB, Holder WR: Stasis ulcer and "fibrinogen Baltimore". *Arch Dermatol* 1971;104:221-2.
- Taslimi R, Golshani K: Thrombotic and hemorrhagic presentation of congenital hypo/afibrinogenemia. *Am J Emerg Med* 2011;29:573 e3-5.
- Cheah CY, Brennan SO, Kennedy H, Januszewicz EH, Maxwell E, Burbury K: Fibrinogen Melbourne: a novel congenital hypodysfibrinogenemia caused by gamma326Cys-Phe in the fibrinogen gamma chain, presenting as massive splanchnic venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:563-5.
- Carrell N, Gabriel DA, Blatt PM, Carr ME, McDonagh J: Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 1983;62:439-47.
- Kraiem I, Guermazi S, Ben Abid H, Meddeb B: [Dysfibrinogenemia and thrombosis. A case report]. *Tunis Med* 2010;88:757-60.
- Quattrone A, Colucci M, Donati MB, et al: Stroke in two young siblings with congenital dysfibrinogenemia. *Ital J Neurol Sci* 1983;4:229-32.
- Hayes T: Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1387-90.