

گزارش مورد

## گزارش و ثبت پنج بیمار مبتلا به نقص فاکتور VII در سیستم بین المللی STER

دکتر نرگس بیگم میربهبهانی<sup>۱</sup>، اعظم رشیدباغان<sup>۲\*</sup>، دکتر ناصر بهنام پور<sup>۳</sup>

۱- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، دانشیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. ۳- دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

### چکیده

با توجه به نادر بودن نقص فاکتور VII (Factor VII Deficiency: FVII) در میان اختلالات نادر مادرزادی خونریزی دهنده، اطلاعات کاملی در ارتباط با اختلالات انعقادی، ارزیابی روش‌های درمانی و اثرات جانبی آن ثبت نشده است. از این رو یک سیستم ثبت Online با نام (STER) Seven Treatment Evaluation Registry تاسیس شده است که به مطالعه این بیماری به صورت یک طرح بین‌المللی چندین مرکزی مشاهده‌ای آینده‌نگر به منظور فراهم آوردن اطلاعات در ارتباط با تاثیر و ایمن بودن روش‌های درمانی موجود می‌پردازد. در این مطالعه پنج بیمار با نقص فاکتور VII در استان گلستان طی مدت یک‌سال مورد بررسی و ثبت قرار گرفتند. تمامی پروتکل‌های درمانی به بیماران توضیح داده شد و سپس اطلاعات فردی و اطلاعات مربوط به روند درمان و عوارض آن جمع‌آوری گردید و براساس پروتکل STER در سایت [www.targetseven.org](http://www.targetseven.org) ثبت شد.

کلید واژه‌ها: نقص فاکتور VII ، Novoseven ، STER

\* نویسنده مسؤول: اعظم رشیدباغان، پست الکترونیکی [rashidbaghan@yahoo.com](mailto:rashidbaghan@yahoo.com)

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، تلفن و نامبر: ۰۱۷-۳۲۳۲۸۵۳۹

وصول مقاله: ۱۳۹۲/۹/۳۰، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۶/۱۷، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۹/۱۰

### مقدمه

در سال ۱۹۵۱ فاکتور VII تحت عنوان «شتاب دهنده تبدیل پروترومبین سرم» یا «پیش مبدل» شناخته می‌شد و نشان داده شد که با ترکیبات منشاء بافتی واکنش می‌دهد و تبدیل پروترومبین به ترومبین را افزایش می‌دهد (۱). در واقع عملی که فاکتور VII طی انعقاد خون انجام می‌دهد؛ ایجاد کمپلکس بین دمین سرین پروتئاز این فاکتور فعال شده با فاکتور بافتی پروتئین غشایی در درون رگ‌های جراحی یافته است و این کمپلکس سبب آغاز لخته شدن خون می‌گردد. نقص فاکتور VII رایج‌ترین بیماری در میان ناهنجاری‌های انعقادی مادرزادی است که به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. محدوده فنوتیپ‌های بالینی بیماری از شرایط بدون علائم، حتی در هموزیگوت‌ها تا بیماری شدید به صورت مختل شدن زندگی عادی و ناتوانی (خونریزی سیستم عصبی مرکزی، معده و روده‌ای همارتروریزس) است که در سنین پایین بروز می‌کند و نیاز به پروفیلاکسی دارد (۲). این نقص در نتیجه ایجاد جهش در ژن فاکتور VII رخ می‌دهد که بر روی کروموزوم ۱۳ واقع شده است. این جهش‌ها به تعداد ۶ الی ۱۱ عدد در دمین سرین پروتئاز است و بیانگر اهمیت نقش دمین کاتالیتیکی

در عملکرد فاکتور VII است (۳ و ۴). پیامد این جهش‌ها ایجاد یک طیف از شدت بیماری است. این طیف به صورت شدید (۱/۴ درصد، FVIIc=۳/۸-۰/۹، Interquartile Range)، متوسط (۳ درصد، FVIIc=۲۱/۷-۱، Interquartile Range) و خفیف (۱۴ درصد، FVIIc=۳۱/۷-۱، Interquartile Range) است (۵). براساس نقش فاکتور VII به‌عنوان بخشی از کمپلکس آغازکننده مسیر خارجی انعقاد، تشخیص آزمایشگاهی آسان است. زیرا نقص فاکتور VII تنها اختلال مادرزادی خونریزی است که بر اساس مدت زمان طولانی شدن پروترومبین جدا شده، مشخص می‌گردد. تشخیص مولکولی در دسترس است. تظاهرات بالینی بیماری متفاوت بوده و از خونریزی شدید مانند خونریزی‌های مغزی، گوارشی و مفصلی تا خونریزی‌های خفیف متفاوت است (۳). روش‌های درمانی متفاوتی برای این بیماری وجود دارد که عبارت از فرآورده‌های گرفته شده از پلاسما (Fresh Frozen Plasma: FFP)، کنستانتیره کمپلکس پروترومبین (PCC) یا کنستانتیره فاکتور VII گرفته شده از پلاسما و نیز فرآورده‌های نوترکیب (فاکتور VII نوترکیب فعال) است (۳ و ۸-۶). باین وجود فهرست‌های درمانی، دوزهای مناسب و مدت زمان



آنان ۱۱/۱ سال بود. از ۳۴ بیمار یک نفر نسبت به درمان با فاکتور VII تولید مهارکننده داشت که پیش از ثبت در سایت تشخیص داده شده بود. ۲۱ بیمار فاکتور VII نوترکیب فعال شده، ۳ نفر فاکتور VII گرفته شده از پلاسما و ۹ بیمار دیگر FFP دریافت نموده بودند (۱۱).

### نتیجه‌گیری

ثبت بیماران در سایت STER و گزارش وضعیت و نحوه درمان آنان، اطلاعات خوبی را فراهم آورده و می‌تواند در درمان آنان موثر باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان بخش تالاسمی بیمارستان طالقانی گرگان خانم‌ها مریم کیانی و معصومه قربانی به خاطر همکاری در جمع‌آوری داده‌ها نهایت سپاس خود را اعلام می‌داریم.

### References

- Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD, Addelson E, Wilson C. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest.* 1951; 30(6):596-608.
- Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):400-6.
- Lapcorella M, Mariani G; International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia.* 2008 Nov; 14(6):1170-5.
- Mota L, Shetty S, Idicula-Thomas S, Ghosh K. Phenotypic and genotypic characterization of Factor VII deficiency patients from Western India. *Clin Chim Acta.* 2009 Nov; 409(1-2):106-11.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost.* 2005 Mar; 93(3):481-7.
- Mariani G, Lapcorella M, Dolce A. Steps towards an effective treatment strategy in congenital factor VII deficiency. *Semin Hematol.* 2006 Jan;43(1 Suppl 1):S42-7.

پذیرش‌ترین گزینه درمانی برای نقص مادرزادی فاکتور VII در خونریزی خودبه‌خود و خونریزی ناشی از عمل جراحی است که استفاده از آن در اروپا و آمریکا مجاز است (۱۰و۸).

به منظور بررسی ابعاد بالینی متعدد نقص مادرزادی فاکتور VII، گروه STER یک مطالعه بین‌المللی چندین مرکزی مشاهده‌ای آینده‌نگر را طراحی نموده است (۳). این گروه در جهت فراهم آوردن اطلاعات در ارتباط با اثر و ایمنی روش‌های درمانی موجود از طریق داده‌های آماری فعالیت می‌کند (۳). در همین راستا همه بیماران تحت درمان مطالعه حاضر در سایت STER ثبت شدند. در مطالعه Napolitano و همکاران ۳۴ بیمار مبتلا به نقص مادرزادی فاکتور VII از ۱۳ مرکز (۱۱ کشور) که پروفیلاکسی دریافت نمودند؛ در STER ثبت شده‌اند. از این تعداد ۲۱ نفر مونث و بخش عمده آنها سفیدپوست (۱۹ نفر) بود. بقیه بیماران از نژاد آسیایی (۱۲ نفر) و لاتین (۳ نفر) بودند و میانگین سن شروع پروفیلاکسی در

- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet.* 1998 Feb;351(9101):485-9.
- Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII -- a critical appraisal. *Haemophilia.* 2006 Jan;12(1):19-27.
- Mariani G, Herrmann FH, Bernardi F, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J. Clinical manifestations, management, and molecular genetics in congenital factor VII deficiency: the International Registry on Congenital Factor VII Deficiency (IRF7). *Blood.* 2000 Jul; 96(1):374.
- Brenner B, Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematology.* 2007 Feb;12(1):55-62.
- Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica.* 2013 Apr; 98(4):538-44.

## Case Report

# Report and registry of five patients with factor VII deficiency in STER system

Mirbehbahani NB (M.D)<sup>1</sup>, Rashidbaghan A (M.Sc)<sup>\*2</sup>, Behnampour N (Ph.D)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Children, Pediatric Hematology and Oncologist, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>2</sup>Ph.D Candidate in Cellular and Molecular Biology, Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. <sup>3</sup>Assistant Professor, Department of Biological Static, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

---

## Abstract

There is not comprehensive information available about the control, complications and treatment methods of factor VII deficiency. Online registry system called seven treatment evaluation registries (STER) has been created which investigated the disease as an international multi-center prospective observational project in order to provide information about the effect and immunity of available therapies. In this report, five patients with factor VII deficiency were diagnosed and registered in Golestan Province, Northern Iran, during 2010-11. All treatment protocol, demographic characteristic of patients were collected and registered in [www.targetseven.org](http://www.targetseven.org) on the basis of STER's protocol.

**Keywords:** Congenital FVII deficiency, Novoseven, STER, Iran

---

**\* Corresponding Author:** Rashidbaghan A (M.Sc), E-mail: [rashidbaghan@yahoo.com](mailto:rashidbaghan@yahoo.com)

Received 21 Dec 2013

Revised 8 Sep 2014

Accepted 1 Dec 2014