

Antifosfolipid Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Zeki Mesut Yalın KILIÇ, Yasemin ÖZİN, Sedef KURAN, Sabite KAÇAR

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Antifosfolipid Sendromu (APS), fosfolipidlere karşı oluşan antikorlarla, tromboza eğilim sonucu gelişen, tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz trombozlar, rekürrent spontan abortus ve trombositopeni ile karakterize otoimmün hastalıklar kompleksidir (1). APS primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır, sekonder tipe sistemik lupus eritematosus (SLE) ya da diğer kollagen doku hastalıkları eşlik ederken, primer APS’de eşlik eden başka bir hastalık yoktur (1-6). Anti fosfolipid antikor (APA) normal popülasyonun yaklaşık %1-5’inde, SLE’li hastaların ise %25-50’sinde pozitif saptanır (7-11).

APS’de temel patoloji artmış tromboz riski olup hastalarda ortaya çıkan tablonun sebebi arteriyel ya da venöz trombozlardır. Trombozlar tüm organlarda ve tüm damarlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple APS’de çok geniş klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

OLGU

39 yaşında erkek hasta, Serbest meslek (Çiçekçi), Trabzon.

Şikayeti: Karın ağrısı, şişkinlik hissi.

Öyküsü: 2 yıldır, sağ alt kadranda lokalize, yemek yedikten sonra olan anlık olup geçen bıçak saplanır tarzda karın ağrısı oluyormuş. Şişkinlik hissi:(+). Bulantı ve kusması olmuyormuş. Kilo kaybı:(+). İki

yılda 10 kg zayıflamış, iştahsızlık: (+). Günde 2-3 kez cıvık, kıvamlı kan ve mukus içermeyen gaita yapıyormuş.

Hastanın son 3 gündür gaz ve gaita çıkaramama, karın ağrısı, şişkinlik şikayeti olmuş.

1988 yılında sol baldırında damar tıkanıklığı olduğu söylenilmiş. 1991 yılında akut apandisit tanısı ile apandektomi yapılmış, ameliyattan bir hafta sonra ince barsak iskemisi saptanarak 80 cm’lik rezeksiyon gerçekleştirilmiş. İleostomi açılmış ve 6 ay sonra ileostomi kapatılmış. 1992 yılında (24 yaşında) akut inferior miyokard infarktüsü teşhisi konulmuş. 1993 yılında koroner anjiyografi yapılmış, koroner arter hastalığı saptanmış, medikal tedavi önerilmiş. 1997 yılında karın ağrısı, şişkinlik nedeni ile doktora başvurmuş, kolonoskopide ince barsakta multiple ülserler, ince barsak kolon arası uç yan anostomoz saptanmış. Biyopsi sonucu: Yüzeysel mukozal ülserler, non spesifik kronik enterokolit olarak yorumlanmış, hastaya Crohn Hastalığı teşhisi konulmuş. Salofalk tablet 4X2 başlanılmış. Şikayetleri geçmemiş.

Düzenli aldığı ilaçlar: Salofalk tablet 4X2, Diltizem 2X60 mg, Kardioket 2X1, Coraspın 1X100 mg, Co-umadin 1X2.5 mg

Fizik Muayene: Pozitif bulgular: Midklavikular hatta 2 cm. palpabl hepatomegali, midklavikular hatta

6 cm palpabl splenomegali, barsak sesleri hiperaktif. Her iki bacakta kruris ön yüzünde hiperpigmentasyon, solda 2X4 cm boyutlu ülser lezyon ve trofik bozukluklar mevcut.

Laboratuvar: Pozitif bulgular: Hb:10.6 gr/dl, Beyaz küre: 3800/mm³, Trombosit:104000/mm³, Vitamin B12: 65pg/ml (223-1132),

TİT: Dansite1010 eritrosit (+++),

HB_s Ag: Pozitif, HBV-DNA (PCR): Pozitif,

LDH: 607U/L(240-480), Total Protein: 7.2 gr/dl, Albumin: 3.2 gr/dl,

Ig G, Ig M, Ig A, C3, C4 normal sınırlarda,

Protein-C: 1.4 mg/L \searrow (1.82-3.90), Protein-S:9.3 mg/L \searrow (12.0-21.5),

Antitrombin III: %87 (85-115),

ACA Ig M: 20 MPL U/ml \searrow ACA Ig G: 37 GPL U/ml \nearrow

Lupus Antikoagulanları: Negatif, Asit -Ham: Negatif,

Faktör V Leiden Mutasyonu: Heterozigot, ANA: Negatif, p-ANCA: Negatif,

Kemik İliği Aspirasyonu: Hipersellüler, Kemik İliği Biyopsisi: Hipersellüler.

Abdominal USG: Karaciğer normalden büyük, ekosu artmış, vena porta sağ dalı izlenemedi, splenik ven tromboze, porta hepatiste ve mide duvarında kollateraller izlendi. Dalak grade III, ileum duvarı belirgindi.

Kolonoskopi: Transvers kolon ortalarında ileotransverstostomi ağzı görüldü. Kolonda lümen ve mukozaya normal idi.

İnce Barsak Pasaj Grafisi: Jejunal luplarda yer yer dilatasyonlar mevcuttu.

Portal Doppler USG: Ana portanın proksimali tromboze idi, distalinde çok kısa bir segment izlendi. Splenik ven tromboze, superior mezenterik ven tıkalı idi. Superior mezenterik arter, çölyak trunkus, renal venler açıktı. Vena kava inferior proksimal ve distalde açık idi, orta kesimde izlenemedi. Abdominal aorta açıktı.

Bilateral Üst Ekstremitte Venöz Doppler USG: Sol subklaviyen aksiller ven açıktır. Sol brakiyal venden itibaren spontan akım alınamamıştır. Sağ subklaviyen ven, aksiller ven, brakiyal ven tıkalıdır. Sağ juguler ven açıktır.

Bilateral Alt Ekstremitte Venöz Doppler USG: Sol ve sağ vena safena magna, common femoral ven, yüzeysel femoral ven, derin femoral ven, popliteal venlerde ileri derecede reflü mevcuttur.

EKO: Minimal MY, sol ventrikül çapları artmıştır, apikal trombüs izlendi. Apeks, interventriküler septum ve posterior duvar akinetiktir.

Kraniyal MR: Minimal serebellar atrofi.

Klinik İzlem: Hastanın barsak pasajı ile ilgili sıkıntısı olması nedeni ile oral alımı kesilerek total parenteral nutrisyon yapıldı, izleminde barsak pasajı açıldı ve oral gıdaya geçildi. Clexane 2 X0.4 ml, Coraspin 1 X100 mg ile hasta antikoagüle ve antiagregre edildi. İzleminde düşük molekül ağırlıklı heparin kesilerek kumadinize edildi.

TARTIŞMA

Antifosfolipid sendrom (APS), vasküler tromboz veya tekrarlayan düşükler ve lupus antikoagulan antikorları (LAA) veya antikardiyolipin immunglobulin G (IgG) ya da M (IgM) antikorlarının ya da anti- β 2-glikoliprotein I antikorları varlığının en az 12 hafta arayla, 2 ya da daha çok kez gösterilebildiği otoimmün bir bozukluktur (12). En sık görülen aşırı pıhtılaşma sendromudur ve bu sendromların %28'ini oluşturur (13). Antifosfolipid sendrom, SLE gibi başka bir major otoimmün hastalıkla birlikte olduğunda sekonder, tek başına bulunduğu primer olarak sınıflandırılır (6). Sekonder APS'ye neden olan sebepler Tablo 1'de gösterilmiştir (14). Antifosfolipid sendromun teşhis kriterleri ve hastalığı tanımlamada kullanılan terminoloji sürekli gelişmekte olup 1999 yılında ilk olarak Sapporo'da kesin kriterler konmuş, 2004 yılında ise Sydney'de kriterler revize edilmiştir (Tablo 2) (12, 15).

Antifosfolipid antikorlar (APA)'ın prevalansı genç sağlıklı erişkinlerde %1-5'tir. Bu oran, yaşla ve özel-

Tablo 1. Sekonder antifosfolipid sendroma sebep olan durumlar

A-Otoimmün hastalıklar	D-Malignite
1-Sistemik lupus eritematozus	1-Lenfoproliferatif hastalıklar
2-Romatooid artrit	2-Lösemiler
3-Sistemik sklerosis	3-Paraproteinemiler
4-Dermatomyozit/polimiyozit	4-Solid tümörler
5-Primer Sjögren sendromu	E-Hematolojik hastalıklar
6-İdiyopatik trombositopenik purpura	1-Trombotik trombositopenik purpura
7-Otoimmün hemolitik anemi	2-Myelofibrozis
8-Diabetes mellitus	3-Pernisiyöz anemi
9-Myastenia gravis	4-Polisitemiya vera
B-Vaskülitik Hastalıklar	F-İlaçlar
1-Temporal arteritis	1-Hidralazin
2-Behçet Hastalığı	2-Prokainamid
3-Takayasu Arteriti	3-Klorpromazin
C-Enfeksiyonlar	4-Kinidin
1-Bakteriyel: Tüberküloz, sifiliz, lepra, Lyme hastalığı	5-Fenitoin
2-Viral: HIV, hepatitis, infeksiyöz mononükleoz	6-İnterferon
3-Protozoal: Pnömosistis karini	G-Böbrek yetmezlikli diyaliz hastaları

likle kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda artar. Kadın/erkek oranı: 2/1'dir. APA'lı birçok hastada klinik belirtiler gelişmeyebilir. APA'lı hastalarda trombotik bir olay geçirme riski yılda %1-6 iken toplumda bu oran %0.1 dir (11). SLE'li hastalarda LAA'nın bulunması, trombotik olay riskini 5.6 kat (16), SLE ya da trombotik hikayesi olmayanlarda ise 11.1 kat artırır (17). Benzer şekilde, daha önceden geçirilmiş trombotik bir olay, yeni bir tromboz riskini 5 kat artırır (18).

APS'de başlıca vasküler, nörolojik, kardiyak, cilt, pulmoner, renal, hematolojik, obstetrik bulgular ortaya çıkmaktadır.

APS'de koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak venöz, trombosit fonksiyon bozuklarına bağlı olarak da arteriyel trombotik hadiseler oluşur. APS'de başta bacağın derin ve yüzeysel venöz sisteminde olmak üzere, pulmoner, adrenal, hepatik, mezenterik, portal, splenik, subklavian, juguler, retinal, renal, deri, üst ekstremitte, superiyor - inferiyor vena kava, serebral trombozlar oluşabilir. Trombozlar spontan ortaya çıkabileceği gibi immobilizasyon, oral kontra-

septifler, kalp yetmezliği, travma, gebelik gibi faktörler tromboz oluşumunu kolaylaştırır (19).

APS'de geçici iskemik atak, inme en sık nörolojik bulgular olup, migren, serebral iskemi zemininde ko-reatetoz, transvers miyopati, epilepsi, demans, serebral sinüs trombozu, Myastenia Gravis, Gullian Barre, depresyon da görülebilir.

APS'nin en sık kardiyak belirtisi kalp kapak lezyonları olup; diğer kardiyak belirtiler kültür negatif bakteriyel endokardit, kalp kapaklarında kalınlaşma, kapak yetmezliğidir. Koroner arter lezyonlarına bağlı miyokard iskemisi, koroner bypass ve anjioplasti sonrası tıkanıklık riski artmaktadır.

APS'ye eşlik edebilen pek çok deri bulgusu olup, lezyonların çoğu histopatolojik olarak da gösterilebilen vasküler oklüzyonlara bağlıdır. Livedo retikularis en sık görülen lezyon olup genellikle APS'nin de ilk bulgusudur. Nekrotizan vaskülit, livedoid vaskülit, progresif sistemik skleroz, tromboflebit, disko-id lupus eritematozus, kutanöz ülser, kutanöz T hücreli lenfoma, gangren, nekroz, Raynaud fenomeni, eritematöz makül, purpura, ekimozlar, ağrılı deri no-

Tablo 2. Antifosfolipid Sendromun'un sınıflandırılmasında kullanılan kriterler

Klinik Kriterler
- Vasküler tromboz
- Herhangi bir doku ya da organda, bir ya da daha çok kez klinik arteriyel, venöz veya küçük-damar tromboz epizodu
- Gebelik komplikasyonları
Gestasyonun 10. haftası ya da sonrasında bir veya daha çok kez morfolojik olarak normal fetüs kaybı
Gestasyonun 34. haftası ve öncesinde bir ya da daha çok kez morfolojik olarak normal prematür doğum
Gestasyonun 10. haftasından önce üç veya daha çok kez, ardışık, açıklanamayan spontan düşük
Laboratuvar Kriterler
- Antikardiyolipin antikorlar
Kanda en az 6 hafta arayla iki ya da daha çok kez, orta veya yüksek düzeylerde antikardiyolipin IgG veya IgM antikorlarının gösterilmesi
- Lupus antikoagülan antikorları
Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliği kurallarına göre kanda en az 6 hafta arayla iki ya da daha çok kez lupus antikoagülan antikorlarının saptanması

dülleri, splinter hemoraji APS'de görülen deri bulgularıdır (19).

APS'de en çok görülen pulmoner komplikasyon pulmoner tromboemboli ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyondur. APS'de ayrıca diffüz alveoler hemoraji, alveolit, erişkin solunum sıkıntısı sendromu, plevral effüzyon da ortaya çıkmaktadır (19).

Böbrek arter ve veninde tromboza bağlı olarak hipertansiyon, böbrek yetmezliği, renal trombotik mikroanjyopati, glomerüler iskemik, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom APS'de böbrek tutulumuna bağlı görülen lezyonlardır.

APS'de en sık görülen hematolojik bulgu trombositopeni olup, immün trombositopenik purpura (İTP), otoimmün hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura da görülebilmektedir.

APS gebelikte ortaya çıkan komplikasyonlarla sıklıkla ilişkilidir. Gebeliğin 10. haftasından, önce ve sonra düşük ve fetal ölümlere neden olabileceği gibi 34. haftadan önce de erken doğumlara neden olabilir. Ayrıca intra uterin büyüme geriliği, plasenta dekolmanı, eklampsi, HELLP sendromuna da sebebiyet verebilir (17).

APS'de gözde anterior iskemik optik nöropati, geçici

ci amorozis fugaks, diplopi, retinal arter ya da vende tromboz görülebilir.

APS'ye bağlı olarak adrenal tromboza bağlı Addison Hastalığı, avasküler kemik nekrozu, atralji, artrit ortaya çıkabilir.

APS'li hastaların çoğunda trombotik olaylar tek tek gerçekleşir ve bu olaylar uzun süre boyunca oluşmayabilir. Bununla birlikte APS'lilerin %1 inden azında multipl vasküler tıkanmalar tüm vücutta aynı anda gerçekleşebilir. En az 3 farklı organ sistemini günler ya da haftalar içinde etkileyen hastalığa katastroofik APS (KAPS) adı verilir. Katastroofik APS'de büyük veya küçük damarların birden çok tıkanması histopatolojik olarak kanıtlanmıştır (14).

KAPS'da en çok böbrekler, akciğerler, merkezi sinir sistemi, kalp, deri etkilenmektedir. DIC, renal yetmezlik, ARDS, serebral enfark ve multi-organ yetmezliğinden dolayı KAPS'lilerin %50'sinde ölüm gerçekleşebilir (19).

APS'de portal ven trombozu ve bunun sonucunda gelişebilecek barsak iskemisi, Budd-Chiari Sendromu, pankreas infarktı gibi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir.

APS'li hastalarda trombozların profilaksi ve tedavisi antikoagülan ve antiplatelet ajanlarla yapılır. Tedavi klinik bulgulara ve altta yatan hastalığa göre değiş-

mektedir. Tromboz öyküsü olmayan tesadüfen saptanan hastalarda tedavi tartışmalıdır. İmmünsüpresifler ve immunoterapi, sistemik steroid, siklofosfamid, plazmaferez, intravenöz immunglobulin (IVIG) anti-kor titrelerini düşürmekte ancak tedavi kesilince hızla rebound yükselmeye neden olabilmektedir. İmmunoterapiye, SLE gibi altta yatan başka bir hastalık veya KAPS durumunda başvurulabilir.

Kliniğimize yatırılarak takibe alınan hastanın yapılan tetkiklerinde antikardiyolipin antikorun pozitif olma-

sı, tekrarlayıcı arteriyel ve venöz tromboz öyküsü ve livedo retikularisi olması nedeni ile APS tanısı konuldu. Hastaya Crohn hastalığı düşünülerek başlanılan oral mesalamin tedavisi sonlandırıldı. Pasaj problemi olması nedeni ile oral alımı kesilerek total parenteral nutrisyon yapıldı, izleminde barsak pasajı açıldı ve oral gıdaya geçildi. Hasta düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane 0.4 x 2) ve Aspirin 100 mg 1x1 ile antikoagüle ve antiagrega edildi. Sonrasında düşük molekül ağırlıklı heparin kesilerek kumadinize edildi.

KAYNAKLAR

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anti-coagulant. *BMJ* 1983; 287: 1088-9.
2. Raubey RAS. Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 1393-406.
3. Hais EN. Niscellaneous Disorders: Andiphospholipid Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby, 1998; 7; 35.1-6.
4. Samaritano LR, Gharavi Ae, Lockshin MD. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Lupus Pregnancy. In: Paget S, Pellicci P, Beary JF, eds. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders's Usa: Library of Congress*, 1993: 165-8.
5. Guerin J, Feighery C, Sim RB, Jackson J. Antibodies to B2-glycoprotein I-a spesific marker for the antiphospholipid syndrome. *Cin Exp Immunol* 1997; 109: 304-9.
6. Kyung WP. Antiphospholipid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 45.
7. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1994; 20: 3-15.
8. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
9. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-4.
10. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utulity of laboratory tests. *Semin Thromb and Hemost* 2005; 31: 17-24.
11. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145.
12. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 64: 57-9.
13. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2433.
14. Özdem E., Erdem C. Antifosfolipid Sendromu. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 2003, 13: 128-36.
15. Cinemre H Yıldız Ö. Antifosfolipid Antikor Sendromu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 2: 39-47.
16. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, et all. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 467.
17. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, et all. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15.
18. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M et all. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530.
19. Kekilli M, Beyazıt Y, Aksu S. Et all. Antifosfolipid Sendromu Klinik Belirtileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25: 565-8.