

Antifosfolipid Sendrom: Lupus Antikoagülan Antikoru Pozitif olan Serebral Sinüs Tromboz Olgusu

Müslüm Yılmaz¹, Kürşad Kutluk¹, Kemal Dumlu¹, Süleyman Men²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji¹ ve Radyoloji² Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bilimsel Zemin: Antifosfolipid sendrom (AFS), tekrarlayıcı venöz ve arteriyel trombotik olaylar, tekrarlayıcı fetal kayıplar ve pozitif antifosfolipid antikörlerle karakterize bir hastalıktır. Sistemik lupus eritematozis ya da başka bir otoimmün hastalık saptanmayan olgular primer AFS olgularıdır. AFS erken tanı ve tedavisi, olası vasküler komplikasyonlar açısından büyük önem taşır. Erken dönem tedavi ve uzun dönem profilaksiste antikoagülanların kullanımı tekrarlayıcı vasküler tromboz riskini azaltabilir. AFS hastalarında prognoz genellikle iyidir, vasküler ataklar hafif-orta şiddette olup çoğunun klinik izleminde minimal dizabilite kalır.

Amaç: Bu yazıda klasik vasküler riskleri olmayan, sol hemiparezi ve epileptik nöbetle başvuran, primer AFS tanısı alan, tedavi öncesi ve sonrasında serebral Manyetik Rezonans Venografi (MRV) ile değerlendirilen 44 yaşında bir serebral sinüs trombozu olgusu sunulmuştur.

Bulgular: MRV'de superior sagittal, sağ sigmoid ve sağ transvers sinüste tromboz saptanmış, serumda lupus antikoagülan antikörleri pozitif bulunmuş, antikoagülan tedavinin 10. gününde olguda klinik ve radyolojik olarak belirgin düzelmeye görülmüştür.

Sonuç: Klasik vasküler risk faktörlerinin olmadığı genç inme olgularında AFS'yi akılda tutmak gerekir. Erken tanı ve tedavi ile dizabilite hızla geriler, böylece yüksek tekrarlama riski olan vasküler komplikasyonlar azalır.

ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome: A Case of Cerebral Sinus Thrombosis with Positive Lupus Anticoagulant Antibody

Background: Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by venous and arterial thrombotic events, recurrent fetal loss and the presence of antiphospholipid antibodies. Cases which are not associated with systemic lupus erythematosus or other autoimmune diseases, are called primary APS. Early assessment and treatment are very important against vascular complications. Prognosis is usually favourable despite mild or moderate recurrent vascular episodes with minimal disability.

Objective: A fortyfour-year-old-woman with primary APS syndrome is presented. She admitted to the hospital with left hemiparesis and epileptic seizure, and had no classical vascular risk factors. Magnetic Resonance Venography (MRV), which revealed sinus thrombosis, has been done before and after treatment to evaluate the outcome of the disease.

Findings: MRV revealed thrombosis of superior sagittal, right sigmoid, and right transvers sinuses, and positive serum lupus anticoagulant antibodies have been obtained. The patient showed marked improvement both clinically and angiographically at the end anticoagulant therapy for ten days.

Conclusion: APS must be considered in young stroke cases without vascular risk factors. The regression in disability can be obtained by early assessment and treatment, which may result in decreased recurrence risk of vascular complications.

Anahtar Kelimeler: antifosfolipid Sendrom, lupus antikoagülanı, venöz tromboz, antikoagülasyon

Keywords: antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulants, venous thrombosis, anticoagulation

Yazışma Adresi: Dr. Müslüm Yılmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Inciraltı, İZMİR

Tel: 0232 412 40 50 – 412 40 55 Faks: 0232 277 77 21 mus5yilmaz@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 31.03.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 02.04.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 19.08.2004

GİRİŞ

Antifosfolipid sendrom (AFS), tekrarlayıcı venöz ve arteriyel trombotik olaylar, tekrarlayıcı fetal kayıplar ve lupus antikoagulanları ya da antikardiyolipin antikorlarının varlığı ile karakterizedir⁽¹⁾. Primer AFS; sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi otoimmün hastalıkların ya da HIV, sifiliz gibi santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyonların dışlanması halinde kullanılan bir tanımdır^(4, 9). AFS'nin erken tanısı önemlidir çünkü uzun dönem antikoagülasyon tedavisi ile tekrarlayıcı yüksek tromboz riski azaltılabilir⁽⁶⁾.

Bu yazıda sol hemiparezi ve epileptik nöbetle başvuran, Manyetik Rezonans Venografi (MRV)'de superior sagittal, sağ sigmoid ve sağ transvers sinüs trombozu saptanan, antifosfolipid antikorlardan lupus antikoagulanı pozitif bulunan ve antikoagulan tedavi ile kısa sürede klinik ve radyolojik düzelme gösteren bir primer AFS olgusu sunulmuştur.

OLGU

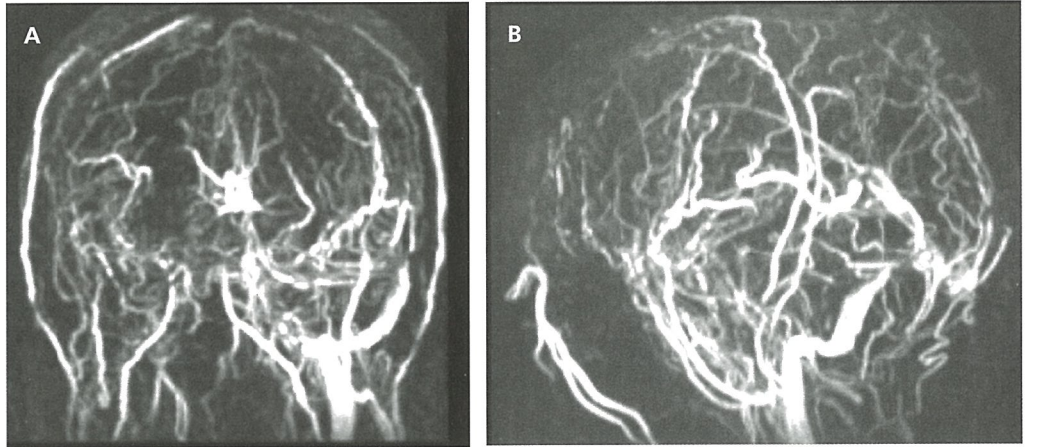
Kırkdört yaşında kadın hasta, aynı gün içinde iki kez jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmesi nedeniyle hastanemizin acil servisine getirildi. Yapılan nörolojik muayenesinde uykuya eğilim ve hafif sol hemiparezi saptandı. Beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi ve olgu iskemik serebrovasküler hastalık ön tanısı ile tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Antiagregan ve antiepileptik tedavi başlandı. Hastanın özgeçmişinde 5-6 yıldır bilateral fronto-temporal yerleşimli, hafif-orta şiddette, 3-4 saat süren, günlük aktivitesini etkilemeyen, basit analjeziklere yanıt veren, vasküler nitelikte paroksizmal baş ağrılarının olduğu ve menapoz nedeniyle 2 yıldır östradiol + siproteron asetat preparatı kullandığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Aynı gün çekilen MRG'de; T2 flair sekansda sağda serebral kortikal intensite artışı (venöz hipertansiyon ile uyumlu olabilecek) ve T1 sekansında superior sagittal sinüs, sağ transvers ve sağ sigmoid sinüste trombozla uyumlu akım yokluğu izlendi. MRV'de gözlenen bulgular da aynı bölgelerdeki trombozu destekler nitelikteydi (Resim 1). Hastada serebral venöz sinüs trombozuna yönelik

heparin infüzyonu (1000 Ü/h) başlandı ve daha sonra tedaviye oral warfarinle devam edildi. Tedavinin 10. gününde hastanın bilinç durumu ve hemiparezisi düzeldi. Aynı gün çekilen kontrol MRV'de tromboze sinüslerin önemli derecede rekanalize olduğu gözlemlendi (Resim 2). Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde: hemogram normaldi, ESR=31mm/h idi, serum biyokimyası ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hematolojik parametrelerden; PT=13,7 sn, APTT=32,1 sn idi. Fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, D-Dimer düzeyleri normal sınırlarda saptandı. EKG normaldi, transtorasik ekokardiyografide; birinci derecede triküspid yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bulgular saptandı. Olguda serebral venöz tromboza yol açabilecek koagülasyon testleri (Tablo 1) yapıldı ve serum lupus antikoagulanı 6 hafta ara ile 2 kez pozitif bulundu. Ayırıcı tanı için yapılan testlerden ASO, CRP, RF normal sınırlarda saptandı. Brusella, Sifiliz, Toksoplazma tarama paneli, anti HIV (IgG, IgM), LE, ANA, Anti ds DNA, ANCA, Patherji testi negatif bulundu.

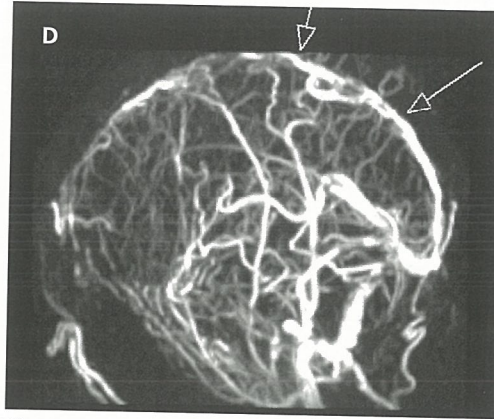
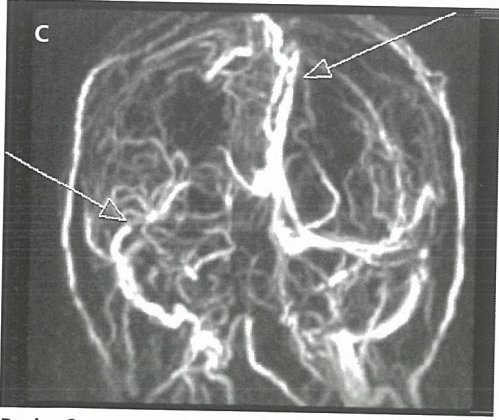
Olgumuz bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla primer APS tanısı aldı, oral warfarin (INR=2,5-3 olacak şekilde) ve düşük doz asetil salisilik asit (100mg/gün) tedavisi ile taburcu edildi. Serebrovasküler hastalıklar polikliniğine kontrollere gelen hasta, normal nörolojik tablo ile halen izlenmektedir.

Tablo 1. Koagülasyona yönelik yapılan laboratuvar testleri

Test	1. hafta	6. hafta	Normal aralık
Protein C	107	110	% 70-125
Protein S	70	68	% 55-160
Antitrombin III	89	82	% 75-125
Antikardiyolipin IgM	Negatif	Negatif	Negatif (<10 MPL/mL)
Antikardiyolipin IgG	Negatif	Negatif	Negatif (<10 GPL/mL)
Lupus Antikoagulanı	+	+	Negatif



Resim 1. Hız kodlaması venöz akıma duyarlı olarak elde edilmiş faz kontrast MR anjiyografide (MR venografi) superior sagittal sinüs ve sağ transvers ve sigmoid sinüsde akım izlenmemektedir (A). Sagittal plandaki görüntüsünde superior sagittal sinüsde akım izlenmemektedir (B).



Resim 2. 10 günlük tedavi sonrasında elde edilen kontrol MR venografide frontal(C) ve lateral(D) projeksiyonda sağ transvers-sigmoid sinusun ve superior sagittal sinusun rekanalize olduğu izlenmektedir.

TARTIŞMA

AFS'nin arteriyel ve venöz trombozlar, tekrarlayıcı fetal kayıplar ve trombositopeni ile karakterize bir hastalık olduğu bilinmektedir. Tanı esas olarak antifosfolipid antikörlerin saptanmasıyla (lupus antikoagülanı ya da antikardiyolipin antikörler) konulmaktadır⁽³⁾. Bunun yanı sıra bu antikörlerin sağlıklı kontrollerde yaklaşık % 5, SLE hastalarında yaklaşık % 35 oranında saptanabileceği bildirilmektedir⁽⁷⁾. AFS tanısı için 1999'da uluslararası konsensus oluşturulmuş⁽¹³⁾, kesin tanı için klinik ve laboratuvar kriterlerin en az birisinin varlığı, laboratuvar incelemelerinin de en az 6 hafta sonra tekrarlanması koşulu getirilmiştir. Bizim olgumuz bu kriterlere göre kesin AFS tanısı almıştır.

AFS'de serebral venöz ve arteriyel dolaşımdaki tromboz mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ancak venöz tromboz mekanizması arteriyel trombo-oklüzyon mekanizmasından farklı olabilir. Trombozun patofizyolojisine ilişkin birtakım sellüler ve moleküler varsayımlar ileri sürülmüştür. Antifosfolipid antikörlerin vasküler endotel hücrelerini aktive edebileceği, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak sitokinlerin sekresyonunu ile platelet agregasyonunu hızlandırabileceği ve koagülasyon üzerine bu mekanizma ile etkili olabileceği bildirilmektedir⁽¹¹⁾.

AFS olgularının yaklaşık yarısında vasküler nitelikte baş ağrısı (genellikle migren tipi) görülmektedir. AFS'ye eşlik edebilecek diğer bozukluklar; Raynaud fenomeni, livedo retikularis, kardiyak hastalıklar (koroner arter oklüzyonu, kapak bozuklukları, kardiyomiyopati, intrakardiyak tromboz), pulmoner hipertansiyon, adrenal yetmezlik ve bazı hematolojik (başta trombositopeni olmak üzere) problemlerdir^(1,11). Bizim olgumuzda migren benzeri vasküler

baş ağrısı mevcuttu ve basit analjeziklerle kontrol altına alındı. Ayrıca olgumuzda ekokardiyografik olarak hafif derecede triküspid kapak yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon saptandı.

AFS'li hastalarda birtakım ilaçların kullanımı (tiyazid grubu diüretikler, oral kontraseptifler, kaptopril, klorpromazin gibi) nadiren klinik tabloyu (koagülasyonu tetikleyerek)

presipite edebilir^(5,8). Olgumuz menopoz nedeni ile yaklaşık 2 yıldır östradiol ve siproteron asetat kombine preparatı kullanmakta idi. Bu preparatın hastamızda vasküler trombozu presipite eden faktörlerden birisi olabileceğini düşünüyoruz.

Seropozitif tromboze AFS olgularında uzun dönem antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir^(2,6). Bir kontrendikasyon yoksa warfarin tedavisi (INR=3 civarında tutulacak şekilde) en uygun tedavidir. Ayrıca ek olarak asetilsalisilik asit ve heparin kullanılabilir ancak; kanama, osteoporoz, trombositopeni gibi durumlarda düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmelidir. Olgumuza başvurusunun ilk gününde heparin ve warfarin tedavisi başlandı ve radyolojik bulgularla korele olarak nörolojik defisiti kısa sürede gerileme gösterdi. AFS hastalarında prognoza yönelik yapılan çalışmalarda inme benzeri atakların genellikle hafif-orta şiddette olduğu ve çoğunun klinik izlemlerinde minimal dizabilite kaldığı bildirilmiştir^(10,12).

Özetle; inme benzeri semptomlarla başvuran, bilinen vasküler risk faktörü olmayan genç hastalarda AFS'yi akılda tutmak gerekir. Erken tanı ve tedavi ile dizabilite erken dönemde geriler. Bunun yanı sıra yüksek rekürrens riski olan vasküler komplikasyonlar da azalır.

KAYNAKLAR

1. Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid antibody syndrome. *Seminars in Arthritis&Rheumatism* 1995;25:109-116.
2. Asherson RA, Cervera R, Piette J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Medicine* 1998;77:195-207.
3. Branch DW and Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-1344.
4. Gali M, Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association. *Hematol J* 2003;4:180-6.
5. Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:249-75.
6. Khamashta MA, Cuodroda MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-997.
7. Levine JS, Rauch J, Branch DW. Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
8. Lillicap MS, Wright G, Jones AC. Symptomatic antiphospholipid syndrome induced by chlorpromazine. *Br J Rheumatol* 1998;37:346-7.
9. Marai I, Levi Y, Godard G, et al. Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israile population. *Harefuah* 2001;140: 495-500.
10. Montalban J, Codina A, Ordi J, et al. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:750-753.
11. Orts JA, Zuniga A, Orera M. Antiphospholipid syndrome updating. *Med Clin (Barc)* 2003;121:459-71.
12. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998;29:2245-2253.
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.