

# Sneddon Sendromlu bir Hastada Raynaud Fenomeni ve Artmış Antikardiolipin Antikorları Düzeyi

Hüsnü Efendi<sup>1</sup>, Pervin İşeri<sup>1</sup>, Tomris Tokay<sup>1</sup>, Yelda Yıldız<sup>1</sup>, Rebiay Apaydın<sup>2</sup>, Cengiz Erçin<sup>3</sup>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji<sup>1</sup>, Dermatoloji<sup>2</sup> ve Patoloji<sup>3</sup> Anabilim Dalı, KOCAELİ

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Sneddon sendromu iskemik serebrovasküler ataklar ve yaygın livedo retikularis ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Sneddon sendromunda livedo retikularis ve nadiren Raynaud fenomeni olmak üzere değişik dermatolojik bulgular gözlemlenir.

**Olgu:** 42 yaşında kadın hasta iskemik serebrovasküler hastalık, alt ve üst ekstremitelerde belirgin Raynaud fenomeni, livedo retikularis ve artmış antikardiolipin antikorları nedeniyle Sneddon sendromu olarak değerlendirilerek sunulmuştur. Rutin kan incelemeleri, trombosit sayısı ve parsiyel tromboplastin zamanı normal sınırlarda bulundu. Laboratuvar incelemelerinde ANA, anti ds DNA, monoklonal kryoglobulin ve kryofibrinojen negatif saptanırken, antikardiolipin antikorları artmış değerlerde saptandı. Kranial MRG incelemesinde, kontrast tutulumu olmadan bilateral derin beyaz cevher lezyonları izlendi. Deri biopsisi incelenmesi Sneddon sendromu ile uyumlu bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmada Raynaud fenomeni ve artmış antikardiolipin antikorları saptanan Sneddon sendromlu bir hasta nedeniyle Sneddon sendromu ve antifosfolipid sendromlar arasındaki ilişki vurgulanmıştır, bu ayırım farklı tedavi yaklaşımları açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** sneddon sendromu, Raynaud fenomeni, livedo retikularis, antifosfolipid antikorları, antikardiolipin antikorları

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Hüsnü Efendi  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli  
Tel: 0262 233 59 80 Faks: 0262 233 54 61 hefendi@e-kolay.net

*Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 26.12.2003*  
*Düzeltilme Tarihi/Sent for revision: 15.01.2004*  
*Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 29.01.2004*

## ABSTRACT

**Raynaud Phenomenon and Elevated Anticardiolipin Antibodies Levels in a Patient With Sneddon's Syndrome**

**Background:** Sneddon's syndrome is a rare disease characterized by cerebrovascular ischaemic attacks and generalized livedo reticularis. A wide variety of dermatologic manifestation has been described including livedo reticularis and rarely Reynaoud phenomenon in the Sneddon's syndrome.

**Case report:** We present 42-year-old women with Raynaud phenomenon, livedo reticularis, elevated anticardiolipin antibodies levels and cerebrovascular lesions with right hemiparesis in whom Sneddon's syndrome was diagnosed. Routine tests including platelets and partial thromboplastin time were normal. Laboratory tests revealed that, ANA, anti ds DNA, monoclonal cryoglobulin, and cryofibrinogen were negative and elevated anticardiolipin antibodies. Magnetic resonance angiography (MRA) was normal. Cerebral MRI images showed bilaterally small deep white matter lesions without contrast enhancement. The skin biopsy was compatible for sneddon syndrome.

**Conclusion:** We present a patients with Raynaud phenomenon, livedo reticularis, ischaemic cerebrovascular accidents and elevated anticardiolipin antibodies. A relationship between Sneddon syndrome and antiphospholipid antibodies has been noted as differential diagnosis of Sneddon's syndrome and antiphospholipid syndrome is important for different therapeutical approaches.

**Keywords:** sneddon syndrome, Raynaud phenomenon, livedo reticularis, antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies



## GİRİŞ

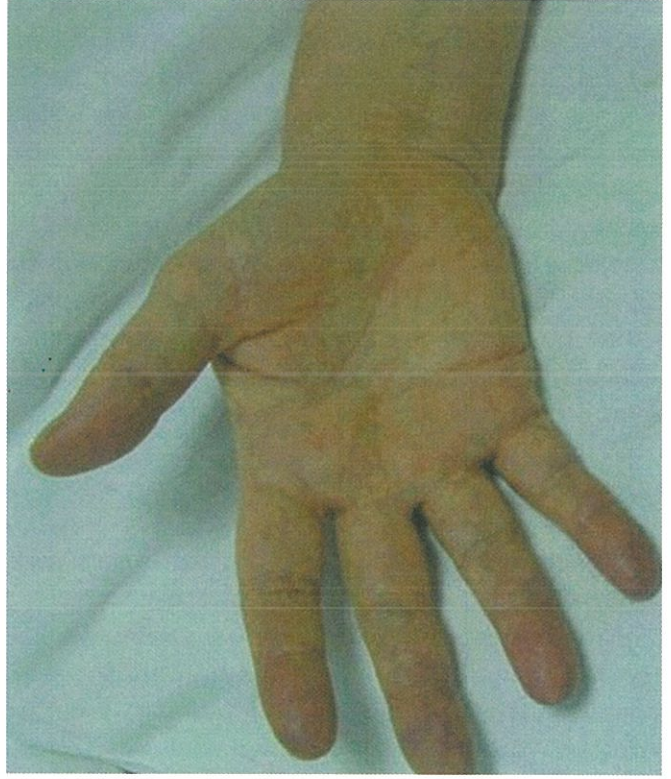
Sneddon sendromu multipl serebral infarkt ve livedo retikularis karakterize nadir görülen bir sendromdur<sup>(1,2)</sup>. Etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen patolojisinde, küçük ve orta boylu cilt ve beyin arterlerinde noninflamatuvar tıkaçıcı bir arteriopati görülür<sup>(3,4)</sup>. Tekrarlayan iskemik episodlar sonucunda hastalığın sonucu olarak ağır motor yetersizlik veya demans gözlenir<sup>(1,5)</sup>. Sneddon sendromlu hastaların % 0-80'inde antifosfolipid antikorları artmış düzeylerde bulunmuştur<sup>(6,7)</sup>. Bazı Sneddon sendromlu olgularda bu antikorların patogeneizde önemli bir role sahip olabilecekleri bildirilmiştir<sup>(8)</sup>. Livedo retikularis vaskulopati ve koagulopatiji destekleyecek şekilde bu hastalarda nörolojik bulgulara eşlik etmektedir<sup>(9)</sup>. Nadiren hastalarda livedo retikularise ek olarak Raynaud fenomeni eşlik edebilir<sup>(10)</sup>.

## OLGU

42 yaşında kadın hasta, baş ağrısı, sağ vücut yarısında güçsüzlük, el ve ayaklarında morarma yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. 1 yıldır hemen hemen her gün orta ve hafif şiddette sürekli baş ağrısı tanımlayan hastanın son 6 aydır vücudunda para şeklinde, özellikle soğuk havada artış gösteren, morlukları oluyormuş. Son 3 aydır özellikle el ve ayaklarında soğukta belirginleşen morarma ve takiben solukluk yakınmaları olmuş ve sol el orta parmak ucunda nekroz gelişmiş. Bu yakınmalarına ek olarak kliniğimize başvurudan 10 gün önce akut gelişimli sağ vücut yarısında güç kaybı ve ağzında sola kayma olmuş. Hastanın öz geçmişinde hipertansif olduğu belirtildi. Hastanın bakısında depressif görünümde olduğu, yeterli sözel iletişiminin olduğu, yer ve zaman oryantasyonun normal olduğu izlendi.

Mini mental durum incelemesi 27 puan olarak değerlendirildi. Yapılan nörolojik muayenesinde sağ üst ekstremitede 4/5, sağ alt ekstremitede 4/5 kas gücü görüldü. Objektif duyu kusuru saptanmadı. Taban derisi reflexi sağda ekstansör olarak değerlendirildi. Hastanın el ve ayaklarında belirgin olan cilt lezyonları livedo retikularis olarak değerlendirildi. Ek olarak, üst ekstremitede distallerinde belirgin Raynaud fenomeni ve sol üst ekstremitede 3. parmakta distal uçta nekroz gözlemlendi (Resim 1 A,B). Laboratuvar incelemelerinde rutin kan sayımı ve biyokimyasal incelemelerde patoloji saptanmadı. TPHA, WDRL-RPR, negatif, Kompleman, Ig, ASO, CRP, RF düzeyleri normal sınırlar arasında bulundu. ANA ve anti ds DNA negatifti. Antikardiyolipin IgG (26 GPL U/L, normal değerler 0-11)

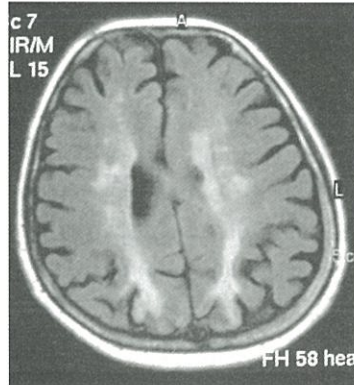
Resim 1A.



Resim 1B.



ve IgM (32 MPL U/L, normal 0-10) düzeyleri artmış olarak saptanırken, antikriyoglobulin ve antikriyofibrinojen negatif bulundu. Kranial MRG (manyetik rezonans görüntüleme) incelemesinde bilateral sentrum semiovale düzeyinde, derin beyaz cevherde ve sub-kortikal alanda birleşme eğilimi gösteren multipl iskemik lezyonlara rastlandı (Resim 2). Postkontrast incelemede kontrast tutulumunun olmadığı görüldü. Karotis ve vertebral arter doppler incelemesinde patolojik bir özelliğe rastlanmadı. MRG anjiyografi incelemesinde ekstrakranial ve intrakranial damarsal yapılar normal olarak değerlendirildi. Hastanın kardiyoloji tarafından yapılan değerlendirmede ve transtorasik



Resim 2.



ekokardiyografik incelemede kardiyak bir patolojiye rastlanmadı. EMG incelemesinde üst ve alt ekstremitelerde motor ve duysal sinir ileti hızları normal sınırlarda bulundu. Hastanın elindeki cilt lezyonlarından yapılan biyopsilerde Sneddon Sendromunu destekleyen sonuç elde edildi. Biopside derin dermiste izlenen damar kesitlerinde subendothelial düz kaslarda hiperplazi ve buna bağlı lumen obstruksiyonu saptandı (Resim 3). Damar subendothelial hücrelerine yönelik immunhistokimyasal incelemede ise bu hücrelerin CA, CD-34 ile negatif boyanma, aktinle yoğun pozitif boyanma, HLA-DR ile seyrek (+) boyanma saptanmıştır. Bu bulgular Sneddon sendromu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

## TARTIŞMA

Sneddon sendromu livedo retikularis ve tekrarlayan iskemik serebrovasküler atakların varlığı olarak tanımlanmaktadır<sup>(1,2,3)</sup> İdiopatik jeneralize livedo retikularis ve serebrovasküler nörolojik semptomlar primer semptomlar olarak tanımlanmıştır<sup>(4,5,6)</sup>. Sekonder semptomlar; arteriyel hipertansiyon, kardiyak anormallikler ve okuler, gastrointestinal ve renal tutulumdur<sup>(7,8,9)</sup>. Patogenez cilt ve santral sinir sisteminde arteriyel ve arteriyolar vasküler sistemi tutan primer, fokal trombotik ve embolik olaylarla karakterizedir<sup>(10,11,12)</sup>. Tekrarlayan geçici iskemik ataklar ve iskemik inme sendromun tipik özelliklerinden olmasına karşın serebrovasküler atak öyküsü olmadan sadece demans ile başvuran olgular bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Olguda klinik bakı ve mini mental test ile demansiyel bulgu saptanmamıştır. Olguların %80'nini kadınlar oluşturur. Genellikle 25-35 yaşlarda ortaya çıkar<sup>(13,14)</sup>. Bizim hastamız 42 yaşında kadın hastadır. Çoğunlukla alt ekstremitelerde belirgin livedo retikularis görülür<sup>(1,3)</sup>. Nörolojik bulgularla beraber livedo retikularis varlığı Sneddon sendromunun tipik klinik özellikleri olarak tanımlanmasına karşın nadiren Raynaud semptomlarının ön planda olduğu olgular bildirilmiştir<sup>(11,12,13)</sup>.

Hastamızda 6 aydır tanımlanan cilt lezyonları progressif olarak artış göstermiştir. Hastada MRG incelemesinde yaygın subkortikal iskemik lezyonların varlığını gösteren radyolojik bulgular gözlenmiştir. Cilt lezyonlarının olduğu alt ve üst ekstremitelerden alınan biyopsi Sneddon sendromu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Spesifik olmamakla birlikte cilt biopsisinin tanıda önemli bulgular sağlayabileceği bildirilmektedir<sup>(15,16,17)</sup>. Antikardiolipin antikorları Sneddon sendromunda % 80 üzerinde hasta grubunda pozitif saptanırken diğer otoantikörler daha az sıklıktadır<sup>(17,18,19)</sup>. Bazı çalışmalarda aCL artmış saptanan hastalarda klinik ve

radyolojik progresyonun daha hızlı olduğu belirtilirken bazı çalışmalar bunu desteklememiştir<sup>(20,21)</sup>. Olgumuzdaki antikardiolipin antikor değerleri artmış olarak değerlendirildi. Sneddon sendromunda tedavide erken tanı önemlidir. Serebrovasküler yıkımı önlemek için hastanın sigara içmemesi, östrojen içeren oral kontraseptif kullanmaması, gebelikten kaçınması ve antiagregan veya antikoagulan tedavi önerilmektedir<sup>(22,23)</sup>. Hastaya almakta olduğu 300 mg/gün salisilik asite ek olarak 75 mg/gün Clopidogrel içeren antiagregan ve antihipertansif tedavi başlanarak kontrollere izlenmesi planlandı.

Sneddon sendromunun tipik klinik özellikleri olan iskemik serebrovasküler ataklar ve livedo retikularis yanında Raynaud fenomeni gibi farklı klinik bulguların bu sendroma eşlik edebileceği hatırlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Rebollo M, Val JF, Quintana F, et al. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome): clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain* 1983;106:965-979.
2. Briley DP, Coull BM, Goodnight SH. Neurological diseases associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25:221-227.
3. Alegre VA, Winkelman RK, Gastineau DA. Cutaneous thrombosis, cerebrovascular thrombosis and lupus anticoagulant-the Sneddon syndrome, report of 10 cases. *Int J Dermatol.* 1990;19:45-9.
4. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushkbaeva AE, et al. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1988; 40:464-467.
5. Wright RA, Kökmen Emre. Gradually progressive dementia without discrete cerebrovascular events in a patient with Sneddon's syndrome. *Mayo Clinic Proceeding* 1999;74:57-61.
6. Schellong SM, Weissenborn K, Neidermayer J et al. Classification of Sneddon's syndrome. *Vasa* 1997;26:215-21.
7. Frances C, Papo T, Wechlers B, et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. *Medicine* 1999;78(4):202-219.
8. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G et al. Sneddon's syndrome. A long term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol.* 1993;129:437-47.
9. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen M et al. The natural course of cerebral lesions in sneddon's syndrome. *Arch Neurol.* 1997; 54:53-60.
10. Lubach D, Schwabe C, Weissenborn K, et al. Livedo racemosa generalisata: an evaluation of thirty-four cases. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:633-9.
11. Bolayır E, Kececi H, Akyol M, et al. Sneddon's syndrome and antithrombin III. *J Dermatol.* 1999;26:532-4.
12. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F. Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol Sci.* 2000;21:157-164.
13. Frances C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2000;15(2):139-43.
14. Schlez A, Lischka G, Schaumburg-Lever G, Ganten T, Jünger M.

- 
- Raynaud symptoms as principal signs in case of Sneddon's syndrome. *Journal of European Academy of Dermatology&Venerology*. 2001;15(4):365-366.
15. Frances C, Piette JC. Antiphospholipid antibody syndrome (Hughes' syndrome). *Dermatologic Therapy* 2001;14(2):117-125.
  16. Gantcheva M, Tsankov N. Livedo reticularis and cerebrovasculer accidents (Sneddon's syndrome) as a clinical expression of antiphospholipid syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;(12):157-160.
  17. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J. Dermatol*. 2001;145:285-288.
  18. Besnier R, Frances C, Ankri A, Aiach M, Piette JC. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus* 2003;12:402-408.
  19. Malaviya AN. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: a review with update. *APLAR Journal of Rheumatology* 2003;6:160-169.
  20. Karagülle AT, Karadağ D, Erden A, Erden I. Sneddon's syndrome: MR imaging findings. *Eur Radiol*. 2002;12(1):144-6.
  21. Wison VA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42.1309-1311.
  22. Dupont S, Fenelon G, Saigag P, Sirmani J. Warfarin in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1996;46(6):1781-2.
  23. Floel A, Imai T, Lohmann H, Bethke F, Sunderkötter C, Droste DW. Therapy of Sneddon syndrome. *Eur Neurol*. 2002;48(3):126-32.