

# Antifosfolipid Antikor Sendromu: Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Hacer Us Anaç  
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği

Ast. Dr. Işıl Kalyoncu  
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği

Ast. Dr. Hülya Karasulu  
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Dursun Kırbas  
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği

İletişim

Tel: 0212 5436565/273

Fax: 0212 5712451

e-mail: hacerus@hotmail.com



## **Antifosfolipid Antikor Sendromu: Olgu Sunumu**

**ÖZET** Antifosfolipid Antikor Sendromu; antifosfolipid antikorların varlığında, tekrarlayan tromboz, trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıplar ile iliş-

kili olarak tanımlanmaktadır. Antifosfolipid antikor sendromu tanısı düşünülen 45 yaşındaki kadın olgu klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri dikkate alınarak literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** antifosfolipid antikor sendromu, serebral infarkt, tedavi .

## **Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report**

**ABSTRACT** Antiphospholipid syndrome, characterized with recurrent thrombosis, thrombocytopenia and recurrent fetal loss has shown to be associ-

ated with antiphospholipid antibodies. A 45 year-old female diagnosed as Antiphospholipid Syndrome is discussed in means of clinical, laboratory and treatment aspects.

**Key Words:** antiphospholipid antibody syndrome, cerebral infarct, treatment.

Antifosfolipid antikor sendromu (APS) başta tromboz, tekrarlayan fetal kayıp, trombositopeni olmak üzere bir çok sistemik (hemolitik anemi, kalp kapak hastalığı, pankreatik epizod, intestinal infarkt, malign hipertansiyon, livedo retikularis) ve nörolojik (migren, kore, inme, depresyon, kognitif disfonksiyon, nöbet, transvers myelit) belirtilerle birlikte görülmektedir.<sup>6,7,21</sup> Primer ve sekonder APS tanımlanmıştır. Sekonder APS SLE ve diğer kollojen vasküler hastalıklar ile birlikte görülmektedir.<sup>7,13</sup> Primer APS hastalarının yarısında antifosfolipid antikor pozitifliği saptanırken, SLE hastalarının 1/3'ten fazlasında antikor pozitifliği saptanır.<sup>2,7</sup> Ancak normal popülasyonda da antifosfolipid antikor pozitifliği bildirilmektedir ve genç kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir.<sup>11,13,24</sup> Primer ve sekonder formlarının klinik özellikleri benzerlik göstermektedir. Sekonder APS prognozu lupus aktivitesi ve şiddetine bağlı olarak kötü olabilir.<sup>13</sup>

APS'nin en önemli klinik belirtileri tromboz veya tromboembolik vasküler oklüzyonlardır. Tüm çap ve lokalizasyonda ven ve arterler tutulur. Tromboz genellikle tekrarlar, alt ekstremitelerde derin ven trombozu çok sık görülür.<sup>4,12</sup> Antifosfolipidlerin hangi yol ile tromboza neden olduğu bilinmemektedir ancak çeşitli teoriler öngörülmektedir.<sup>20</sup> Antifosfolipid anti-

korları heterojendir ve primer APS dışında, otoimmün (SLE) ve infeksiyöz (sifiliz, AIDS) hastalıklar, lenfoproliferatif bozukluklar, ilaç kullanımı, vb durumlarda serumda yüksek bulunur. APS tanısında en çok lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor ve sifilizin yanlış pozitif serolojik testi kullanılır.<sup>13</sup> APS tanısı tekrarlayan klinik durumlar (tromboz, fetal kayıplar) ve laboratuvar bulguları (antifosfolipid antikorlarından birinde yükseklik olması) ile konur.<sup>13</sup> Bir çok literatürde APS tedavisinin (ilaç seçimi, seçilen ilaçların dozu ve tedavi süresi, vb) tartışmalı olduğu belirtilmektedir.

Bu yazıda klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri ile antifosfolipid antikor sendromu tanılı bir olgu sunulmuştur.

### **OLGU**

Olgumuz 45 yaşında, kadın, ani gelişen konuşma bozukluğu, sol kol ve bacakta güçsüzlük ve uyuşma yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinden gençliğinden beri güneş hassasiyetinin olduğu ve 3 kez tedavi gerektiren depresyon atağı geçirdiği, 2 yıldır da eklem ağrılarının olduğu öğrenildi. Düşük öyküsü yoktu. Soygeçmişinde, annesinde de benzer eklem ağrısı olduğu belirtildi.

Fizik muayenede özellik yoktu. Nörolojik

muayenesinde bilinci açık, yönelimi tam ve koopereydi. Konuşması hafif dizartrikti. Öğrenmesi ve yakın belleği bozuktu. Anlaması yeterliydi.

Görme keskinliği tamdı. Görme alanı muayenesinde sol kuadrantanopsi saptandı. Gözler orta hatta, hareketler her yöne serbestti. Pupiller izokorikti. Direkt ve indirekt ışık refleksi alınıyordu. Sol santral fasiyal parezisi vardı. Alt kranyal sinirlerin muayenesi normaldi. Kas gücü sol üst ve alt ekstremitede 4/5 düzeyinde, sağda tamdı. Derin tendon refleksleri solda hipoaktif, sağda normoaktifti. Taban cildi refleksi solda lakayt, sağda fleksör yanıtılıydı. Ekstrapiramidal sistem ve serebellar sistem muayenesinde özellik yoktu. Duyu muayenesinde sol hemihipoestezi saptandı. Sol bacağı hafif sürüyerek yürüyordu.

Rutin laboratuvar incelemelerinden; biyokimya değerleri normal sınırlar içindeydi. Hemogram tetkikinde trombosit  $193\ 000/\text{mm}^3$  idi ve diğerleri (Hb, Hct, lökosit, eritrosit,) normal sınırlardaydı. Sedimantasyon 40 mm/saat. Tam idrar incelemesi normaldi. EKG ve AC grafisi normaldi. Transtorasik ekokardiyografi incelemesi normaldi.

Kraniyal MR incelemesinde; sağ posteriyör serebral arter sulama alanına uyan, sağ medial temporal lob, amigdala, hipokampus, parahipokampal girus, sağ medial oksipitotemporal girusa ve sağ talamus posteriyörüne uzanım gösteren akut/subakut enfarkt alanı görüldü.

Kraniyal MR Anjiyografi incelemesinde; sağ posteriyör serebral arterin P2 segmenti ve distali izlenemedi ve oklüzyon ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sağ vertebral arter çapı bütün düzeylerde yaklaşık 1 mm olup hipoplazi ile uyumlu bulundu. Sağ vertebral arter baziler artere katılmayıp, anatomik varyasyon olarak PCA'da sonlandığı, baziler arteri ise sol vertebral arterin oluşturduğu görüldü. Bu incelemede karotis sistemi normal olarak değerlendirildi.

Öykü özellikleri ve yaş göz önüne alınarak genç inme protokolüne göre etyolojik araştırma yapıldı. Bu incelemelerden; Anti-ds DNA (IFA) negatif, Lupus antikoagülanı negatif, FANA pozitif. Antikardiyolipin antikor (İgG): 13.4 GPLU/ml (beklenen değer: <12), Antikar-

diyolipin Antikor (İgM): 18 MPLU/ml (beklenen değer: <13) ile yüksek saptandı. Kompleman C3 ve C4 değerleri normaldi. PT 11 sn, aPTT 32 sn idi. C Reaktif: 0.9 mg/dl (0-0.5) ile yüksekti. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. BOS incelemesinde hücre görülmedi. Protein ve glukoz değerleri normaldi, Pandya negatifti.

Klinikte izlendiği süre içinde olgunun nörolojik bulgularında düzelme görüldü. Çıkış muayenesinde bellek bozukluğu devam ediyordu. Sol üst ekstremitte, parezi testlerinde pronasyona geliyordu. Sol alt ekstremitede kas gücü -5/5 düzeyindeydi. Taban cildi refleksi solda ekstan-sör yanıtılıydı. Sol hemihipoestezi devam ediyordu. Diğer muayene bulguları normaldi.

## TARTIŞMA

Olgumuzun inme nedeniyle kliniğimize yatırılmadan önce, Romatoloji Polikliniği'nden güneş hassasiyeti, depresyon atakları ve artıralji belirtilerinin olması nedeniyle özel bir konnektif doku hastalığı tanısı almadığı halde olası SLE düşüncesiyle kortikosteroid tedavisi ile izlenmekte olduğu öğrenildi.

SLE öncelikle kadınları etkileyen, bir veya daha fazla organ sisteminde hasar yapan, en sık artrit ve kutanöz belirtileri olan fakat renal, hematolojik ve nörolojik belirtilere de neden olan bir hastalıktır. Tanı için 11 kriterden (malar eritem, diskoid eritem, fotosensivite, oral ülserler, artrit, renal, nörolojik, hematolojik, immunolojik bozukluklar ve antinükleer antikorlar) 4 tanesi gerekmektedir.<sup>23</sup> SLE'nin nörolojik belirtileri, psikoz, nöbet, organik beyin sendromu, inme, kognitif fonksiyon bozuklukları, transvers miyelopati, mononöritis multipleks olarak bir çok formda ortaya çıkar. APS, SLE hastalarında normal popülasyondan oldukça fazla görülmekte ve antifosfolipid antikorlar SLE hastalarının yarısında hastalığın aktif dönemine bağlı olarak pozitif bulunmaktadır. Antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda APS ve koagülabilitate riski artmaktadır. SLE'de lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorundan daha spesifiktir.<sup>13</sup>

Olgumuz SLE kriterlerini karşılamadığın-

dan kesin SLE tanısı almamakla birlikte inme, fotosensivite, artralji, depresyon gibi klinik belirti ve bulgularla primer APS'den daha çok sekunder APS'yi düşündürmektedir. Hastalığın seyri, klinik ve laboratuvar izlemi ile tanının değerlendirilmesi daha sonraya bırakılmıştır.

APS'de, nörolojik belirtiler migren baş ağrısı, amorozis fugaks, kore, inme, kognitif disfonksiyon, nöbet, transvers miyelopati'dir.<sup>6,14,21</sup> İnme kalp tutulumuna bağlı olabileceği gibi, tromboza da bağlı olabilir. Nitekim yapılan bir çalışma da, olguların yarısında tromboza bağlı orta serebral arter tutulumu saptanmıştır.<sup>3</sup> İnme, en sık görülen nörolojik bulgulardandır. Olgumuzdaki inme, arteriyel tromboza (PCA infarkti) bağlı olarak gelişmiştir.

APS'de antifosfolipid antikor yüksekliğinin yanısıra yanlış pozitif sifiliz testleri, antinükleer antikor titrajında yükseklik, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve trombositopeni bildirilmektedir. Trombositopeni genellikle hafif düzeyde ve Coomb's pozitif hemolitik anemi ile birlikte olabilir.<sup>5,7</sup> Olgumuzun laboratuvar incelemelerinden; eritrosit sedimentasyon hızının hafif derecede yüksek olması, trombosit sayısının hafif derecede düşük olması, FANA pozitifliği, antikardiyolipin IgM ve IgG antikor pozitifliği, CRP pozitifliği ve görüntüleme bulgularından Kraniyal MR incelemesinde sağ PCA sulama alanında enfarkt alanı ve Kraniyal MR-anjiyo incelemesinde sağ PCA oklüzyonunun görülmesi APS tanısını destekleyen laboratuvar özelliklerindedir.

APS'de tedavi bir çok yönden tartışmalıdır. Asemptomatik olgularda profilaktik tedavinin gerekmediği belirtilmektedir.<sup>16,21</sup> Olguların %10'unda trombotik komplikasyonlar gelişmektedir. Bir çok çalışmada trombotik komplikasyon gelişen olgularda uzun süreli ve yüksek dozda (INR değerinin 3 ve üzerinde olması) antikoagülan tedavi önerenlerin yanısıra antikoagülan ile birlikte antiplatelet tedavisi ve sadece antiplatelet tedavisi önerenler vardır.<sup>7,13,8,10,15</sup> Bazı hastalara da (optik nöropati, transvers miyelit, katastrofik APS) immunsupresan ve IVIG verilmektedir.<sup>6,10,18,22</sup>

Bu tedavilerden antikoagülan kullanımı ile ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Bir çalış-

mada APS ve SLE olgularında warfarin tedavisinde INR düzeyi 2-2,5 olduğunda koagülasyon aktivasyonunun etkilendiği ve tromboembolizm korumasında da etkili olabileceği belirtilmektedir.<sup>9</sup> Vasküler tromboz olgularında INR 3-4 olacak şekilde uzun süreli antikoagülan tedavi önerilmektedir.<sup>10,17</sup> Rosove-Brewer'in 70 hastalık primer trombozlu APS olgularında, 4 tedavi protokolü ile rekürrens hızı saptanmıştır. Buna göre tedavisiz olgularda, aspirin alan olgularda ve düşük etkinlikte warfarin alan olgularda tekrarlama riskinin orta (INR 2-2,9)-yüksek (INR 3 ve 3'ün üzeri) etkinlikte warfarin tedavisi alan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>19</sup> Khamashta ve arkadaşları, tromboz tekrarlama riskini yüksek etkinlikte (INR >2,9) warfarin ve/veya aspirin (75 mg/gün) kullanımının, düşük etkinlikte warfarin (INR<3) ve düşük dozda aspirin veya yalnızca aspirin kullanımından daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>13</sup> Ancak APS olgularında antikoagülan kullanılırken hemorajik komplikasyonlar yönünden olguların eğitim durumu ve tedaviye karşı ilgisi dikkate alınmalıdır.<sup>1,17</sup>

Ayrıca antikoagülan tedavi dışında serebral iskemi olaylarında dipiridamol ve aspirin kombinasyonunun iskeminin tekrarlama riskinde azalma eğilimi yarattığı belirtilmektedir.<sup>15</sup> Primer APS hastalarında immunsupresan tedavinin önleyici etkisine ait bulgu olmadığı belirtilmiştir.<sup>21</sup>

Literatür bilgileri değerlendirilerek ve romatoloji uzmanlarının önerisi dikkate alınarak, olgumuzun tedavisi yüksek etkinlikte (INR 3 veya üzeri) warfarin, düşük doz aspirin (100mg/gün), immunsupresan (metotreksat) ve düşük dozda kortikosteroid ile düzenlenmiştir. Sol kol, bacak ve göğüs bölgesinde tanımlanan duysal semptomlar için karbamazepin 400 CR 2x1 ile yarar sağlanmış ve yapılan psikiyatri konsültasyonunda anksiyete ve depresif bulgular saptanması nedeniyle antidepresan tedavi başlanmıştır. Olgumuz hastalığın seyri ve tedavinin izlemi amacıyla nöroloji ve romatoloji polikliniklerinden takibe alınarak, kısmi düzelme ile kliniğimizden taburcu edildi.

## KAYNAKLAR

1. al-Sayegh FA, Ensworth S, Huang S, Stein HB, Klinkhoff AV. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy in 7 patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology*. 1997; 24(9):1716-8.
2. Amigo MC, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome in SLE. *Baillieres Clinical Rheumatology*. 1998 ; 12(3):477-93.
3. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). *Stroke* 1990; 21:1268-1273
4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, Out HH, Harris EN, Vilardell-Torress M, Hughes GR. The 'primary' antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366-374.
5. Brey RL. Antiphospholipid antibodies and ischemic stroke. *Heart Dis Stroke* 1992; 1(6): 379-82
6. Brey RL, Escalente A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; 7 suppl 2: 67-74
7. Celli C.M and Gharavi A.E. Origin and pathogenesis of antiphospholipid antibodies. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 723-732
8. Derksen RH, de Groot PG. Do we know which patients with the antiphospholipid syndrome should receive long-term high dose anticoagulation. *J Autoimmun* 2000; 15 (2) : 255-259.
9. Douketis JD, Crowter MA, Julian JA, et al. The effects of low-intensity warfarin on coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Thrombosis & Haemostasis*. 1999; 82(3):1028-32
10. Espinoza LR. Antiphospholipid antibody syndrome: treatment. *Lupus*. 1996 ; 5(5):456-7.
11. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16:623.
12. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies: middle aged but robust. *Journal of Rheumatology* 1994; 21: 978-981.
13. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993-7
14. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, et al: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 49 cases. *Neurology* 1990; 40:1181-1189 .
15. Levine SR, Brey RL, Joseph CL ,et al. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The antiphospholipid antibodies in stroke study group . *Stroke* 1992; 23(2):129-32
16. Martini A, Ravelli A. The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med* 1997; 29:2 159-63
17. Piette JC. Management of the antiphospholipid syndrome. Main trends, unsolved questions, practical and educational aspects. *Annales de Medecine Interne*. 1996 ;147 Suppl 1:28-31.
18. Piette JC, Le Thi Huong D, Wechsler B. Therapeutic use of intravenous immunoglobulins in antiphospholipid syndrome. *Ann Med interne* 2000;151suppl1:51-4
19. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid trombosis: clinical course after the first trombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117(4): 303-8
20. Schorer AE, Duane PG, Woods VL & Niewoehner DE. Some antiphospholipid antibodies inhibit phospholipase A2 activity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1992; 120: 67-77.
21. Schmidt R, Scheuermann EH, Viertel A, Gieger H, et.al. Antiphospholipid antibody syndrome. *Med Klin* 1999; 94:93-100
22. Sherer Y, Levey Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2000; 39(4) : 421-6.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
24. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Battle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72:20.