

İLK KEZ PULMONER TROMBOEMBOLİ İLE ORTAYA ÇIKAN ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

* Fatih GÜZELBULUT, * Mustafa CANHOROZ, * Aşegül DALBELER,
* Ali ÖZTÜRK, * Müzeyyen KARSAKAL, * Neslihan AYDIN

* Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Antifosfolipid sendromu (AFLS), antifosfolipid antikorlarının varlığında tekrarlayan arteriel ve venöz tromboz, tekrarlayan düşükler ve trombotositopeni ile karakterize bir klinik tablodur. Primer formda alta yatan bir hastalık bulunmazken, sekonder form bağ dokusu hastalıkları (özellikle sistemik lupus eritematosus), Behçet Hastalığı, bazı ilaçlar ve bazı infeksiyonların seyrinde ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumumuzda özgeçmişinde herhangi bir tromboembolik hastalık veya düşük olmayan, pulmoner tromboemboli ile kliniğimize yatırılan ve antifosfolipid sendromu tanısı konan hastayı literatür eşliğinde tartıştık.

Anahtar kelimeler: *Antifosfolipid sendromu, pulmoner tromboemboli*

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome is a disease characterized by recurrent arterial and venous thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia in the presence of antiphospholipid antibodies. While in the primary form there is no underlying disease, the secondary form is seen in the patients with collagenous tissue disorders (especially in systemic lupus erythematosus), Behcets' disease, during usage of some drugs and during some infections. In this article we reported a patient without history of thrombolism and fetal loss, who developed pulmonary thromboembolism and diagnosed antiphospholipid syndrome.

Key words: *Antiphospholipid syndrome, pulmonary thromboembolism*

Dirim 2005; 80 (3): 117-121

Yazışma adresi: Dr. Fatih GÜZELBULUT

*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
5. İç Hastalıkları Kliniği, Haydarpaşa - İstanbul*

Tablo I: Antifosfolipid Sendromu tanı kriterleri:

Klinik kriterler	<p>1. Vasküler tromboz: Görüntüleme (doppler USG) veya histopatolojik yöntemlerle kanıtlanmış, ilk veya tekrarlayan, arteriel, venöz veya ufak damar trombozu</p> <p>2. Gebelik komplikasyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> . USG veya direkt inceleme ile morfolojik olarak normal, 10. hafta ve üzerinde, nedeni açıklanamayan bir veya daha fazla fetal ölüm . Eklampsi, preeklampsi veya plasental yetmezlik sonucu, 34. hafta veya üzerinde morfolojik olarak normal bir veya daha fazla prematür doğum . Anneye ait anatomik veya hormonal ve babaya ait kromozomal patolojiler olmadan birbirini izleyen, nedeni açıklanamayan, 3 veya daha fazla 10. haftadan küçük spontan abortus
Laboratuvar kriterleri	<p>1. Antikardiolipin (+)lığı: IgG veya IgM izotipi, orta veya yüksek titrede, 6 hafta ara ile en az 2 kez, standart beta2-glikoproteine bağımlı antikardiolipin, ELİSA yöntemi ile</p> <p>2. Lupus antikoagülan (+)lığı: 6 hafta ara ile en az 2 kez</p>
Kesin AFLS tanısı için 1 klinik + 1 laboratuvar kriteri yeterlidir.	

Tablo II: Alarcon-Segovia kriterleri:

1. Livedo retikularis	
2. Trombositopeni	
3. Tekrarlayan fetus kayıpları	
4. Venöz trombozlar	
5. Arteriel trombozlar	
6. Bacak ülserleri	
7. Hemolitik anemi	
Kesin AFLS	klınık bulgu + kuvvetli (+) antikardiolipin
Olası AFLS	klınık bulgu + hafif (+) antikardiolipin 1 klınık bulgu + kuvvetli (+) antikardiolipin
Şüpheli AFLS	2'den fazla klınık bulgu + (-) antikardiolipin 1 klınık bulgu + hafif (+) antikardiolipin Sadece kuvvetli (+) antikardiolipin

(Sağlıklı kontrol antikardiolipin değerlerinin aritmetik ortalaması + 5 standart sapma, kuvvetli pozitif; sağlıklı kontrol antikardiolipin değerlerinin aritmetik ortalaması + 2-5 standart sapma, hafif pozitif kabul edilmektedir)

Antifosfolipid sendromu (AFLS), membran fosfolipidlerine, membran fosfolipidlerini bağlayan proteinlere veya protein-fosfolipid kompleksine karşı gelişen antikorların varlığı, tekrarlayan arteriel ve venöz trombozlar, tekrarlayan düşükler ve trombositopeni ile karakterize bir klinik tablodur (1, 2, 3, 4, 5, 6). İlk olarak 1983 yılında

tanımlanmıştır (1). En sık görülen ve en karakteristik hedef beta2-glikoprotein 1'dir (1, 2, 7). Antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikorlarını içermektedir (1, 2, 3, 6). Olguların bir kısmında altta yatan hastalık bulunmazken (primer AFLS), bir kısmı sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere sistemik

bir hastalık, bazı ilaçların kullanımı veya bazı enfeksiyonların seyrinde ortaya çıkmaktadır (sekonder AFLS) (1, 5).

Venöz tromboembolik olaylardan en sık görüleni bacaklarda derin ven trombozu olup, bunların bir kısmında pulmoner tromboemboli gelişmektedir.

Ancak derin ven trombozu olmadan da pulmoner tromboemboli gelişebilmektedir. Derin ven trombozları başka lokalizasyonlarda da olabilmektedir. Arteriel trombozlar ise serebrovasküler hastalık, myokard infarktüsü, endokardit, kalp kapaklarında trombus, renal arter trombusu, splenik infarkt, retinal arter trombusu, ekstremitelerde trombus şeklinde ortaya çıkabilmektedir (1, 2, 3).

Tanı için tromboz veya gebelik komplikasyonlarından birisi ile birlikte antikardiolipin veya lupus antikoagülanından birisinin varlığı gerekmektedir (1).

OLGU SUNUMU

44 yaşında bayan hasta nefes darlığı ve göğüs ağrısını takiben gelişen senkop nedeni ile yakınları tarafından acil servise getirildi. EKG'sinde inkomplet sağ dal bloğu tespit edildi. Ekokardiografisinde sol ventrikül fonksiyonları normal, sağ ventrikül ileri derece dilate ve Mac Gunn arazi (+) bulunan hasta, D-dimer, ALT, AST, LDH yüksek ve trombosit düşük saptanınca pulmoner tromboemboli düşünülerek yatırıldı.

Özgeçmişinde diyetle regüle tip 2 diabetes mellitus dışında özellik yoktu.

Fizik muayenede tansiyon: 90/60 mmHg, nabız: 114/dak, aksiller ateş: 37, 5°C idi. Genel durum orta, bilinç açık, oriente ve koopere idi. Kalp sesleri taşikardik idi. Karaciğer kosta altında 4 cm palpabl idi. Sol bacakta homans belirtisi (+)

idi. Diğer fizik muayene bulguları doğaldı.

Biokimyasal tetkiklerinde AST: 1635 U/L, ALT: 2328 U/L, GGT: 93 U/L, LDH: 2560 U/L, PT: 29, 19 sn (N: 10, 85-14, 72), PT INR: 2, 36, aPTT: 39, 05 sn (N: 23, 5-39, 5), D-dimer: 2557 mcg/L (N: 63, 8-246, 4), fibrinojen: 90, 35 mg/dL (N: 180-350), fibrin yıkım ürünleri: 14000 ng/mL (N: 68-500) idi. Kan sayımında beyaz küre: 6210/mcL, hemoglobin: 5, 93 g/dl, hematokrit: %17, 8, trombosit: 17300/mcL idi. ANA (-), lupus antikoagülanı (-), antikardiolipin antikorları IgM (+), antikardiolipin antikorları IgG (-), C-reaktif protein: 155 mg/L idi.

Arteriel kan gazı analizinde pH: 7, 563, pCO₂: 25, 5 mmHg, HCO₃: 22, 5 mmol/L, pO₂: 58, 3 mmHg, anyon gap: 7, 2 mmol/L idi.

PA akciğer grafisi hastanın genel durumu itibarıyla kaliteli çekilemedi. Ancak izlenebildiği kadarıyla patolojik bulgu saptanmadı.

Batın USG: Karaciğer kraniokaudal uzunluğu: 175 mm, parankim ekojenitesi grade 1 hepatosteatoz ile uyumlu idi.

Bilateral alt ekstremiteler venöz sistem renkli doppler USG: Sol popliteal venede popliteal venin distal dalları hizasına kadar yaklaşık 69 mm uzunluğundaki bir segmentte damar çapını artıran hiperekojen, subakut tromboz lehine lezyon izlendi. Burada rekanalize akım paterni izlendi. Popliteal ven distal dallarının kalibrasyonu azalmıştı.

Hasta pulmoner tromboemboli tanısı ile yatırıldıktan sonra hipotansif olduğu için % 0, 9 NaCl ile volum replasmanına başlandı. Dispnesi ve hipoksemisi nedeni ile 10 L/dak oksijen ve aminofilin 240 mg ampul 2x1 100 cc izotonik içinde verildi. Fraxiparin 5000 ünite 2x1 başlandı. 3 gün sonra warfarin 5 mg 1x1 ilave edildi. Hematokritinin düşük olması nedeni ile eritrosit süspansiyonu verildi. Kan glikozu yük-

sek olan hastaya insülin başlandı.

5. günde D-dimer: 6506 mcg/L'kadar yükseldi, daha sonra geriledi. 2. haftanın sonunda AST, ALT, LDH, trombosit, PT, PT INR, APTT, fibrinojen değerleri normale döndü. Anemisi geriledi. Kliniği düzeldi.

Diabetes mellitus için akarboz 50 mg 3x1 başlandı. PT INR 2-3 arasında tutulacak şekilde warfarin (5mg 1x1) ve asetilsalisilik asit 300 mg 1x1 tedavisine devam edildi. İç Hastalıkları ve Romatoloji polikliniğinde takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bilinen majör risk faktörlerinin olmadığı hastalarda arteriyel veya venöz tromboz, gebelik komplikasyonları ve trombositopeni varlığında akla AFLS gelmelidir (1). Tromboembolik hastalıklar için bilinen majör risk faktörleri travma, cerrahi, malignansi, sigara içimi, hipertansiyon, diabet, oral kontraseptif kullanımı, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, gebelik, postpartum dönem, alt ekstremitelerde venöz yetmezlik, hiperkolesterolemidir (8).

AFLS tanısında Sapporo veya Alarcon-Segovia kriterleri kullanılmaktadır (Tablo-I ve II) (1, 9, 10). Bizim olgumuzda doppler ekokardiografi'de sağ ventrikül ileri derece dilate ve doppler USG'de sol alt ekstremitte venlerinde trombüs mevcuttu. Tromboemboli için bilinen majör risk faktörleri mevcut değildi. Laboratuvar incelemelerinde trombositopeni, fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer'de artış, PT, PT INR ve APTT'de uzama ve fibrinojende azalma olmasına karşın kliniğinde kanama olmaması ve tromboemboli olması nedeni ile AFLS düşünüldü. Antikardiolipin antikorlarının normalin 2 katı kadar yüksek gelmesi nedeni ile AFLS tanısı kondu.

AFLS, primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer AFLS'de alta yatan herhangi bir hastalık mevcut değildir. Sekonder AFLS ise konnektif doku hastalıkları (özellikle sistemik lupus eritematozus), Behçet hastalığı, psöriazis, lupus like sendrom, bazı ilaçların kullanımı (fenotiazinler, hidralazin, kinidin, fenitoin, prokainamid), orak hücreli anemi, lenfoproliferatif hastalıklar (malign lenfoma, paraproteinemi), bazı infeksiyonlar (HCV, varisella, HIV, malaria, sifiliz) ile birlikte görülmektedir (1, 9). Bizim hastamızda sekonder AFLS'ye neden olabilecek hastalıklara ait klinik ve laboratuvar bulgusu mevcut olmadığı için primer AFLS olarak değerlendirildi.

AFLS'de en sık görülen klinik bulgular gebelik komplikasyonları, derin ven trombozu, serebral iskemi, hematolojik bulgular (trombositopeni, hemolitik anemi), iskemik kardiomyopati, optik nöropati ve periferik damar hastalıklarıdır (1, 3, 11). Pujol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen 68 AFLS hastasının % 42, 6'sında venöz tromboz, %22'sinde arterial tromboz, %12, 1'inde trombositopeni ve kadın hastaların %23, 8'inde abortus izlenmiştir (12). Bizim hastamızda da ekokardiografide pulmoner tromboemboli bulguları, doppler USG'de sol popliteal vende tromboz tespit edildi ve ciddi trombositopeni mevcuttu. Özgeçmişinde herhangi bir gebelik komplikasyonu öyküsü bulunmamakta idi.

AFLS'nin tedavisinde asetilsalisilik asit ve warfarin kullanılmaktadır. Ayrıca antifosfolipid antikorları pozitif olanlarda obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörleri kontrol altına alınmalı, oral kontraseptif kullanımı önlenmelidir (1, 2, 4, 9). Düşük molekül ağırlıklı heparin, monitorizasyon gerektirmediği için alternatif olarak kul-

lanılabilir (4).

Sekonder profilakside ise asetilsalisilik asit ve warfarin kullanılmaktadır. Crowther ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek dozda verilen warfarinin düşük dozda verilen warfarine üstün olmadığı görülmüştür. Düşük doz warfarin ile INR'nin 2-3 arasında tutulması hedeflenmiştir (13). SLE'ye sekonder AFLS'de ise kortikosteroid tedavisi ilave edilmelidir (9). Bizim hastamıza asetilsalisilik asit ve warfarin tedavisi verildi. Warfarin ile INR'nin 2-3 arasında tutulması hedeflendi. Hasta başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Sonuç olarak tromboembolik hastalığı olan ve majör risk faktörleri bulunmayan hastalarda özellikle tekrarlayan abortus, trombositopeni, kanama parametrelerinde uzama, buna karşılık klinikte kanama yerine tromboemboli varlığında AFLS ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. AFLS tanısı konduğunda altta yatan hastalık aranmalı, yoksa primer AFLS düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Çalgüneri M. Antifosfolipid Sendromu. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: p. 2733-2737.
2. Schafer AI. *Thrombotic disorders*. Goldman L, Bennett JC ed. *Cecil Textbook of Medicine*. Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2000: 1016-1021.
3. Asherson RA, Carvera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25(1): 61-78.
4. Ahmed S, Karim A, Patel D et al. Low-molecular weight heparin: treatment failure in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Med Sci*. 2002; 324(5): 279-80.

5. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. *The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features*. *Medicine (Baltimore)*. 1989; 68(6): 366-374.
6. Kinuya K, Kakuda K, Matano S et al. *Prevalence of deep venous thrombosis in the lower limbs and pelvis and pulmonary embolism in patients with positive antiphospholipid antibodies*. *Ann Nucl Med*. 2001; 15(6): 495-7.
7. Gushiken FC, Arnett FC, Thiagarajan P. *Primary antiphospholipid syndrome with mutations in the phospholipid binding domain of beta(2)-glyco protein I*. *Am J Hematol*. 2000; 65(2): 160-5.
8. Özdemir O. *Pıhtılaşma bozuklukları. Temel İç Hastalıkları*. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. Güneş Kitabevi, Ankara 2003: 1995-1996.
9. Şahin İ, Onbaşı KT, Onbaşı O ve ark. *Katastrofik antifosfolipid sendromu*. *Klinik Bilimler&Doktor*. 2001; 7(3): 311-315.
10. Küçükkaya R. *Pulmoner tromboembolizm: hematolojik risk faktörleri*. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları*. Erkan L ed. 2003; 1(3): 99-100.
11. Medina G, Vera-Lastra O, Barile L et al. *Clinical spectrum of males with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: A comparative study of 73 patients*. *Lupus*. 2004; 13(1): 11-6.
12. Pujol A, Alegria E, Gonzales J et al. *Clinical complications in a series of patients with antiphospholipid antibodies*. *An Sist Sanit Navar*. 2003; 26(3): 365-72.
13. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. *A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome*. *N Engl J Med*. 2003; 349(12): 1133-1138.