

Antifosfolipid Sendrom

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Bahri ERMİŞ*, Fahri OVALI**, Nedim SAMANCI**,
Kutluhan YILMAZ*, Mehmet İLTER*, Atilla GİRAY*

* Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yenidoğan Bebek Ünitesi, İSTANBUL

Tanım

Antifosfolipid sendrom:1) Serumda antifosfolipid antikorların varlığı (lupus antikoagulant ve antikardiolipin antikorları); 2) arteriyel ve venöz trombozlar, tekrarlayan abortus, migren ve trombositopeni ile karakterize bir hastalıktır (1).

Antifosfolipid antikorlar IgG, IgM, IgA tipinde olabilir. Bu antikorlar ilk kez sistemik lupus eritematozus (SLE)' da tanımlandığından lupus antikoagulant (LA) ismi verilmiştir (2).

Sınıflama

Hastalığın İki tipi tanımlanmıştır:1) Primer antifosfolipid sendromunda altta yatan herhangi bir hastalık bulunmaz (3); 2) Sekonder antifosfolipid sendromu ise başlıca lupus olmak üzere, malignite, ilaç alımı, otoimmün hastalıklar ve bazı infeksiyonlardan sonra gözlenir (4).

Klinik Bulgular

Hastalığın klasik triadı tromboz, tekrarlayan abortus ve trombositopenidir. Bunun dışında deri nekrozu, livedo retikularis, hemolitik anemi, kalp kapak hastalıkları, korea, migren, stroke ve obstetrik sorunlar bildirilmektedir. Başlıca obstetrik sorunlar; tekrarlayan abortus, fetal kayıp, preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi, neonatal tromboz, postpartum serözit ve katastrofik antifosfolipid sendromdur (5).

Tromboz: Primer antifosfolipid sendromunda en sık gözlenen klinik bulgu trombozdur. Tromboembolik olaylar spontan oluşur ve tekrarlamaya meyillidir (6). Hastaların yaklaşık olarak %30'un da gözlenir (1). Vücuttaki tüm damarlar etkilenebilmekle beraber tromboembolik olayların %60 kadarı venlerde gözlenir. Bunlar içinde en sık bacakların derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülür. Komplet veya geçici serebral iskemik ataklar arteriyel tromboz bulgusudur (1). Bunun dışında tromboembolik olaylara bağlı migren, epilepsi, görme ve işitme bozuklukları, renal ven trombozu, hepatik ven trombozu, addison hastalığı oluşabilir (6).

Antifosfolipid antikorlar yıllarca dolaşımında bulunduğu halde ani tromboz oluşumunun mekanizması tam anlaşılamamıştır (6). Antifosfolipid antikorları ile trombosit membranındaki anyonik fosfolipidlerin birleşmesi trombotik olayların patogenezinde önemli rol oynar. Trombosit membranında anyonik fosfolipidler membranın iç kısmında bulunur. Bu yüzden antikorlar normalde anyonik fosfolipidlere bağlanamaz. Çeşitli agonistlerle trombositlerin aktive olması veya trombositlerin hasara uğraması sonucu hücre membranındaki asimetrik yapı kaybolur. Bunun sonucu olarak fosfolipidler membranın dış yüzüne taşınarak antifosfolipid antikorlara bağlanır (7). Son zamanlarda bağlanma olayında çeşitli kofaktörlerin rol aldığı gösterilmiştir. Protrombin lupus antikorlarının, β_2 -glikoprotein 1 (β_2 -GPI) ise antikardiolipin antikorlarının kofaktörüdür (1,8).

Primer antifosfolipid sendromlu olguların yarısında PMPs (platelet-derived mikrovezikül) varlığı gösterilmiştir. Retrospektif analizlerde bu bulgu tromboz varlığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (1,8).

Geliş Tarihi: 03.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Bahri ERMİŞ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
İSTANBUL

Trombositopeni: Antifosfolipid sendromunda %20-40 oranında çeşitli derecelerde trombositopeni gözlenir (9). Ciddi trombositopeni olguların (< 50000/mm³) %5-10 kadarında gözlenir ve nadiren kanama ile seyreder (10). Harris ve ark. idiyopatik trombositopenik purpurada yüksek prevalansta antikardiolipin (aCL) antikorlarının varlığını göstermesiyle antifosfolipid (aPL) antikorlarının trombositopeninin nedeni olduğunu bildirmişlerdir (11). Ancak yapılan çalışmalarda aPL antikorları müsbet olan olguların %40 kadarında glikoprotein IIb/ IIIa ve Ib/IX antikorlarının varlığı da gösterilmiştir (12). Bu antikorlar benzer oranlarda idiyopatik trombositopenik purpura (ITP)' lı hastaların serumlarında bulunur ve trombositopeninin patogenezinde sorumludur (13). aPL pozitif olgularda benzer mekanizma ile trombositopenin oluştuğu ileri sürülmektedir (1). Fabris ve ark. trombositopenisi olan aPL pozitif olgularda 50-70kD internal trombosit proteinlerine karşı antikorların varlığını göstermişlerdir (14). Bu antikorların varlığı ITP de gösterilememiştir. Sonuç olarak ITP hastalarında immunosupresif tedavi sonucu trombosit IgG antikorlarının titresinin azalması, ancak aPL antikorlarında değişiklik olmaması trombositopeninin olası nedeninin trombosit IgG antikorları olduğu görüşünü desteklemektedir (1)

Obstetrik Sorunlar: Gebelerde plasental damarların trombozuna bağlı %10-20 oranında abortus, fetal ölüm, preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi bildirilmektedir (1,5,6). Tekrarlayan abortus bazen primer antifosfolipid sendromunun ilk bulgusudur (15). Tekrarlayan abortus öyküsü olan kadınlarda %10 oranında antikardiolipin antikorlarının varlığı gösterilmiştir.

Gebelerdeki komplikasyonlardan sorumlu endometriyum damar patolojisi ile, gebe olmayan kişilerdeki vasküler komplikasyonlar arasında ilişki olmayabileceği bildirilmektedir (16).

Primer antifosfolipid sendromunda aktive olmuş trombositlerden tromboksan A₂ (TXA₂) ve trombosit aktive edici faktörün (PAF) sentezi artar. Bununla beraber prostaglandin I₂ (PGI₂) sentezinde belirgin artış görülmez. Tromboksan A₂ vazokonstriktör ve protrombotik bir maddedir. PGI₂ ise antiagregan ve vazodilatördür. Primer antifosfolipid sendromunda tromboksan A₂'nin artması sonucu

TXA₂/PGI₂ dengesi bozulur. Bu olgularda ilave olarak PAF de arttığından tromboz riski daha da artmaktadır (17).

Romatoloji: Hastalık ilk kez SLE olgularında gösterilmiştir. Fakat bu olguların tümünde lupus kriterleri bulunmaz. Bu nedenle SLE, malignite, infeksiyon ve diğer otoimmün hastalıkların varlığında sekonder antifosfolipid sendromundan bahsedilir. Antifosfolipid antikorların varlığı Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik skleroz ve primer vaskülit sendromlarında da gösterilmiştir (6,18).

Nörolojik komplikasyonlar: Serabral arter ve ven trombozuna bağlı migren, epilepsi, korea, demans, transvers miyelit, hemiparezi, Guillain Barr'e sendromu, motor nöron hastalığı, myastenia gravis, depresyon oluşabilir (6,19).

Kardiolojik sorunlar: Miyokard infarktusu, pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları bildirilmektedir (6,20).

Nefroloji: Hastalarda renal ven trombozu, hipertansiyon, renal yetmezlik, renal infarktüs gelişebilir (6,21).

Endokrinoloji: Surrenallerde tromboza bağlı addison hastalığı geliştiği bildirilmiştir (6).

Gastroenteroloji: Hepatik ven trombozu ve Budd-chiari sendromu, portal ven trombozu, mide ülserleri bildirilmektedir (6).

Dermatoloji: En sık livedo retikularis görüldüğü bildirilmektedir. Bunun dışında tekrarlayan deri ülserleri ve deride nodüller ortaya çıkabilir (6).

Laboratuvar

Tanıda, ELISA ile yüksek titrelerde IgG veya IgM cinsinden antikardiolipin antikorlarının veya pozitif lupus antikoagulanlarının gösterilmesi gerekir. Bu sendromda LA antikorları protrombine bağlı fosfolipidlerle, antikardiolipin (aCL) antikorları ise β2-glikoprotein 1 (β2-GPI) kofaktörü vasıtasıyla anyonik yüzeylerdeki fosfolipidlerle reaksiyona girdiğinden fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri uzamıştır. Normal plazma ile düzeltilemeyen uzamış parsiyel tromboplastin zamanı tanıda önemlidir. Bunun dışında protrombin zamanı,

plazma rekalsifikasyon zamanı, dilüe russell viper venom pıhtılaşma zamanı, kaolin pıhtılaşma zamanı tanıda kullanılan diğer testlerdir (2). Antifosfolipid sendromunda %20-40 oranında çeşitli derecelerde trombositopeni gözlenir (9).

Antifosfolipid sendromunda %40 oranında agregasyon, adhezyon, epinefrin ve kollejene izole yanıtızsızlık, bozulmuş tromboksan B₂ sentezi gibi edinsel trombosit defektleri olduğu bildirilmektedir (22). İn vitro deneylerde aPL antikorlarının bu defektlerden sorumlu olabileceği bildirilmektedir (23).

Tedavi

Antifosfolipid sendromda tromboembolik olayların profilaksisi tartışmalıdır. Olguların %10-15 inde komplikasyon geliştiği için asemptomatik kişilerde tedavi gerekmez. Aspirin, kortikostetoid, heparin ve intravenöz immunglobulin tedavilerinin tek başlarına veya kombine edildiği tedavi modelleri önerilmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda antitardiyolipin antikor varlığı ve tromboz öyküsü olanlarda uzun süreli, hatta yaşam boyu warfarin veya kumarin kullanımı önerilmektedir (6). Son zamanlarda Rosove ve ark. ile Khamashta ve ark. tromboembolik olayların sıklığının azalmasında warfarinin aspirinden daha etkili olduğunu göstermişlerdir (24,25).

Antifosfolipid antikorların(aPL) pozitif olduğu trombositopenik olgularda nadiren tedavi gerekir. Tedavi gereken olgularda ise ITP benzeri yaklaşım uygulanır (1).

Tekrarlayan fetal ölüm ve abortus öyküsü olanlarda tedavi zorunludur. Aspirin, kortikosteroid, heparin ve intravenöz immunglobulin tedavilerinin tek başlarına veya kombine edildiği tedavi modelleri önerilmektedir. Primer antifosfolipid sendromunda tromboksan A₂'nin artması sonucu TXA₂/PGI₂ dengesi bozulur. Bu olgularda ilave olarak PAF de arttığından tromboz riski daha da artmaktadır (17). Aspirin düşük dozlarda antiagregan olmasına rağmen yüksek dozlarda bu etkiyi göstermez. Düşük dozlarda tromboksan A₂ sentezini azaltarak, bu mediatorün tromboz ve vazokonstriktör etkilerini önlemektedir. Yarılanma ömrü 20 dakika olmasına rağmen tek doz aspirin bile uzun süreli ve güçlü etki göstermektedir. PGI₂ düzeyi ise yalnızca yüksek aspirin düzeylerinde azalmaktadır

(26). Yalnız düşük doz aspirin tedavisinin prostaglandin metabolizmasını etkilemesi ve diğer ilaçların yan etkileri nedeniyle aspirin ilk seçenek olarak önerilmektedir (6,17)

Antifosfolipid sendromunun klinik triadı tromboz, abortus ve trombositopenidir. Tromboz nedeniyle tüm sistemleri ilgilendiren bulgular ortaya çıkabilir. Bu nedenle sebebi açıklanamayan şikayetleri olan hastalarda antifosfolipid sendromu düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996; 93:1-5.
2. Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995; 86(2): 617-23.
3. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68:353-65.
4. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in SLE: a review of 500 consecutive cases. *Medicine* 1989; 68: 353-65.
5. Ordi-Ros J, Perez-Peman P, Monasterio J. Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies). *Haemostasis* 1994; 24(3): 165-74.
6. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342:341-4.
7. Bevers EM, Smeets EF, Comfurius P, Zwaal RFA. Physiology of membrane lipid asymmetry. *Lupus* 1994; 3:235-40.
8. Galli M, Bevers EM, Comfurius P, Barbui T, Zwaal RFA. Effect of antiphospholipid antibodies on procoagulant activity of activated platelets and platelet-derived microvesicles. *Br J Haematol* 1993; 83: 466-72.
9. Italian Registry of Antiphospholipid antibodies (IR-APA). Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. *Haematologica* 1993; 78: 313-8.
10. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Lupus anticoagulant and thrombosis. *Hemostasis* 1985; 15: 254-62.
11. Harris EN, Gharavi AE, Hedge U, Derue G, Morgan SH, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59:231-4.
12. Galli M, Daldossi M, Barbui T. Anti-glycoprotein Ib/ IX and IIb/ IIIa antibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 1994; 71: 571-5.
13. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities and titers of serum antiglycoproteins in chronic ITP. *Blood* 1994; 83: 1024-32.
14. Fabris F, Steffan A, Cordiano I, Borzini P, et al. Specific antiplatelet autoantibodies in patients with antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1994; 53: 232-6.

15. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 369-73.
16. DeWolf F, Carreras LO, Moerman P, et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 142: 829-34.
17. Silver RK, Peaceman AM, Adams DM. Understanding prostaglandin metabolites and platelet-activating factor in the pathophysiology and treatment of the antiphospholipid syndrome. *Clin Perinatol* 1995; 22 (2): 357-73.
18. Chun WH, Bang D, Lee SK. Antiphospholipid syndrome associated with progressive systemic sclerosis. *J Dermatol* 1996; 23(5): 347-51.
19. Zecca G, Motti G, Manzoni C, Lazzaro A, Mattiuzzo G. Antiphospholipid antibody syndrome as a possible cause of paresis in a child. *Pediatr Med Chir* 1995; 17(5): 451-4.
20. Vern AK, Fisher SG, Muraskas J, Jandroski MA, et al. Placental pathologic conditions in anticardiolipin antibody positive women whose infants had congenital heart defects. *J Perinatol* 1996; 16(4): 268-71
21. Poux JM, Boudet R, Lacroix P, et al. Renal infarction and thrombosis of the infrarenal aorta in a 35-year-old man with primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5): 721-5.
22. Hasselaar P, Derksen RHW, Blokzijl L, De Groot P. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thrombosis and Haemostasis* 1990; 63: 169-73.
23. Orlando E, Cortelazzo S, Marchetti M, et al. Prolonged bleeding time in patients with lupus anticoagulant. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 68: 495-9.
24. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993-7.
25. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid antibodies: clinical course after the thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med* 1992; 117: 303-8.
26. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.