

# Antifosfolipid Sendromu Klinik Belirtileri

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: REVIEW

Dr. Murat KEKİLLİ,<sup>a</sup> Dr. Yavuz BEYAZIT,<sup>a</sup> Dr. Salih AKSU,<sup>a,b</sup> Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD, <sup>b</sup>Hematoloji Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Antifosfolipid sendromu (APS), arteriyel veya venöz tromboz, tekrarlayan gebelik kaybı ve trombositopeni ile birlikte fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı oluşmuş antikorların varlığı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Belirgin morbidite ve mortaliteye neden olabilir. APS terimi ilk defa antifosfolipid antikorlar ve hiperkoagübilite arasındaki klinik ilişkiyi belirtmek için kullanılmıştır. Ölçülebilen temel antifosfolipid antikorları ELISA yöntemiyle saptanabilen antikardiyolipin antikorları ve in vitro koagülasyon yöntemiyle saptanabilen lupus antikoagülanıdır. Venöz tromboz özellikle alt ekstremitelerde tek başına ya da pulmoner emboli ile beraber olabilir, serebral iskemi ve geçici iskemik atak en sık arteriyel olaylardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikorları

### Abstract

The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by arterial or venous thrombosis, recurrent loss of pregnancy, and thrombocytopenia combined with laboratory tests that indicate the presence of antibodies against phospholipid-binding proteins. Clinically relevant APL antibodies are mainly anticardiolipin antibodies detected by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay and lupus anticoagulants demonstrated by in vitro coagulation assay. The condition can cause significant morbidity and even mortality. The term "APS" was first coined to denote the clinical association between antiphospholipid antibodies and a syndrome of hypercoagulability. Venous thrombosis occurs mostly in the lower limbs, with or without pulmonary embolism, and cerebral ischemia and transient ischemic attacks are the most common arterial events.

**Key Words:** Antiphospholipid syndrome, antibodies, antiphospholipid

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:565-568

**A**ntifosfolipid sendromu (APS), antikorbağımlı tromboza eğilim sonucunda gelişen, multisistemik bir otoimmün hastalık kompleksidir. Antifosfolipid antikorların varlığı ile ilintili hiperkoagülabilitate, kendisini sadece bir 'koagülasyon laboratuvarı anormalliği' şeklinde gösterebileceği gibi; serebrovasküler olay, venöz tromboz, arteriyel tromboz veya katastrofik bir obstetrik komplikasyon şeklinde ortaya çıkabilen bir dizi çeşitli heterojen klinik tabloların nedeni de olabilir. Sekonder otoimmün APS, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya bir başka kollagen doku hastalığı ile birlikte olabilir. Primer otoimmün APS'de

ise eşlik eden, zemin oluşturan ve altta yatan başka bir hastalık yoktur. Klinik trombotik vasküler komplikasyonlar sıklıkla, otoantikor niteliğindeki antifosfolipid antikorlar ile birlikte olabilir. Alloimmün antifosfolipid antikorların var olduğu APS, viral, bakteriyel, protozoal, fungal enfeksiyonlara ya da hairy cell lösemi, epitelyal tümörler, lenfoproliferatif hastalıklar gibi neoplazilere ve bazı ilaçlara sekonder olarak gelişebilir.<sup>1-3</sup>

APS'nin temel patolojik süreci trombozdur. Bunun APS'li hastalardaki klinik özelliklerin çoğunun arkasındaki temel mekanizma olduğu gösterilmiştir. APS'de arteriyel ve venöz trombozlar mevcut olabilir. Hastalığın klinik seyri esnasında tüm organ sistemleri ve çapına bağlı olmaksızın tüm damarlar tutulabilir, bu nedenle APS'de klinik bulguların spektrumu çok geniştir.

Cervera ve ark. tarafından 1000 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, APS hastalarında gö-

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Murat KEKİLLİ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD,  
06100, Sıhhiye, ANKARA  
drkekilli@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

rülen başlangıç bulgularının: Derin ven trombozu %31.7, trombositopeni %21.9, livedo retikularis %20.4, inme %13.1, yüzeysel tromboflebit %9.1, pulmoner emboli %9.0, fetal kayıp %8.3, geçici iskemik atak %7.0 ve hemolitik anemi %6.6 olduğu gözlenmiştir.<sup>4</sup> Primer ve sekonder APS'deki klinik seyir çoğunlukla tekrarlayan trombozlar ve düşükleri içermekte, her ikisinin de klinik seyri genellikle birbirine benzemekle birlikte; artrit, livedo retikularis, trombositopeni ve lökopeni, SLE ile ilişkili APS'de daha sık görülmektedir.

### Vasküler Tromboz

APS hastalarında, trombotik hadiseler arteriyal veya venöz sistemi tutabilir. Trombozun moleküler mekanizmaları tutulumun yerine göre farklılıklar gösterir, örneğin venöz trombotik hadiseler koagülasyon faktörleri ile ilişkili mekanizmalar sonucu oluşurken, arteriyal trombotik hadiseler daha çok trombosit fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur.<sup>4</sup>

APS'de arteriyal tromboz sistemik ve periferik arterlerde değişik lokalizasyonlarda oluşabilir. Venöz trombozlar sıklıkla bacağın derin ve yüzeysel venöz sisteminde oluşurlar. Venöz tutulum sıklıkla birden fazla alanda ve bilateral olarak bulunur. Derin venöz tromboz APS'li hastaların üçte biri ile yarısına varan oranda pulmoner tromboemboliyle sonuçlanabilir. Genellikle daha az venöz tromboz içeren alanlar; adrenal, hepatik, mezenterik, portal, splenik, subklavian, jugular, retinal, renal, deri ya da üst ekstremiteler venleri, süperior ve inferior vena cava ve serebral venöz sinüsleri içerir.<sup>4,5</sup> Semptomların ortaya çıkışı trombozun lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve gelişim hızına bağlıdır. Trombozlar spontan olarak meydana gelebilir de, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler, immobilizasyon, travma, konjestif kalp yetmezliği ya da gebelik gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı tromboz riskini arttırabilir.<sup>5</sup>

### Nörolojik tutulum

Tekrarlayıcı inme ve geçici iskemik atak APS'de gözlenen en sık nörolojik bulgulardır.<sup>4,8</sup> Arteriyal trombotik olay ve kardiyak vejetasyondan kopan emboli altta yatan mekanizmalardır.<sup>4</sup> İskemik olaylar, beynin herhangi bir damarsal bölgesinde meydana gelebilir. APS ile ilişkili

serebrovasküler olayın ortalama başlangıç yaşı, tipik serebral iskemik popülasyonunun ortalama başlangıç yaşından yaklaşık olarak 10 yıl daha erkendir.<sup>9</sup> Bazı durumlar multiinfarkt demansa zemin hazırlayabilmektedir. Sigara içmek, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörleri APS'li hastalardaki tekrarlayan iskemik olay riskini daha fazla arttırmaktadır.<sup>6</sup> Daha az sıklıkta görülen serebral vasküler trombotik hadiselerden biri de serebral sinüs trombozudur.<sup>5-7</sup> APS'de görülen diğer nörolojik belirtiler; migren tipi baş ağrısı, korea, transvers miyelopati, Myastenia Gravis, Guillain Barre sendromu, geçici global amnezi, inme, motor nöron hastalığı ve depresyondur. Ancak bunların APS ile olan ilişkileri daha az belirgindir.<sup>6-10</sup> APS'deki serebral disfonksiyonun derecesi hafif kognitif disfonksiyondan ciddi demansa kadar değişebilir. Retinal ve koroidal damar tutulumunda akut oküler iskemik, geçici bulanık görme ya da amorozis fugaks, geçici diplopi, görmede azalma, geçici görme alan kaybı gelişebilir.<sup>8-11</sup> Ani sensorinöral işitme kaybı ise APS'de nadiren görülmektedir.<sup>12</sup>

### Kardiyak tutulum

APS'nin en sık kardiyak belirtileri valvüler patolojilerdir. Bunlar verrüköz endokardit, valvüler kalınlaşma ve valvüler yetersizliği içermektedir. Valvüler darlık nadiren gözlenir. Mitral kapaktan sonra en sık etkilenen bölge aortik kapaktır; triküspid ya da pulmoner kapaklar da hastalığın klinik seyrinde etkilenebilmektedir.<sup>10,13,14</sup> APS'li hastalarda arteriyal beyin infarktları ve valvüler anormallikler arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Bu ilişki de etkilenmiş kapaktan embolizasyonu düşündürmektedir.<sup>15</sup> APS'li hastalarda miyokard infarktüsü, koroner arter bypass cerrahisi sonrası greft oklüzyonu riski ve anjiyoplasti sonrası restenoz oranı artmıştır.<sup>10,16</sup> Antifosfolipid antikorları normal koroner arterlerin varlığında bile nadiren de olsa miyokardiyal infarktüse sebep olabilmektedir.<sup>17</sup> İntrakardiyak trombus ya da kardiyomyopati APS ile ilişkili olabilecek diğer kardiyak komplikasyonlardır.<sup>4,13</sup>

### Cilt tutulumu

Cilt lezyonları APS'li hastaların yaklaşık olarak üçte birinde gözlenir. Livedo retikularis en sık

görülen lezyonudur ve genellikle sendromun ilk klinik bulgusudur.<sup>4,18</sup> APS'nin diğer cilt bulguları arasında: Nekrotizan vaskülit, livedoid vaskülit, tromboflebit, kutanöz ülserasyon, nekroz, eritematoz maküller, purpura, ekimoz, ağrılı deri nodülleri ve subungual splinter hemorajiler sayılabilir.<sup>10,18</sup>

### **Pulmoner tutulum**

APS'nin en sık pulmoner komplikasyonları pulmoner tromboemboli ve pulmoner hipertansiyondur.<sup>4,10,19</sup> Pulmoner emboli hastaların yaklaşık %14-30'unda meydana gelir. Bu hastaların yaklaşık %9'unda ilk gözlenen klinik bulgudur.<sup>4,10</sup> Pulmoner emboli; bacak venleri, inferior vena cava, triküspid kapak vejetasyonu ve sağ kalpteki intrakardiyak trombozdan kaynaklanabilir.<sup>10</sup> Rekürrens pulmoner emboli, tromboembolik pulmoner hipertansiyona sebep olabilir. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda izole triküspid kapak yetmezliği de eşlik eden bir bulgu olarak gözlenebilir. Pulmoner hipertansiyonu olan APS'li hastalar genellikle ölümcül seyretmektedir.<sup>19</sup> APS'de diffüz alveoler hemoraji, fibrozis oluşturan alveolit, erişkin solunum sıkıntısı sendromu ve pulmoner arter trombozu nadir olarak görülmektedir.<sup>4,10,19</sup>

### **Renal tutulum**

Renal bulgular APS'de relatif olarak az görülmekte ve tüm olguların ortalama olarak %2.7'sinde saptanmaktadır.<sup>4</sup> Tıkayıcı damar lezyonları, böbrek damar sisteminin herhangi bir seviyesinde gözlenebilmektedir. Sendrom esas olarak renal arter ve dalları, arteriyolları, glomerüler kapillerleri ve renal venleri etkiler. Renal tutulumun karakteristik histolojik bulguları intrarenal vasküler lezyonlar, arteriyoskleroz, fibrozis intimal hiperplazi, parsiyel ya da tam vasküler oklüzyonlar ve trombotik mikroanjiyopatidir. Fokal kortikal atrofi diğer bir bulgudur. İnflamatuvar vasküler lezyonlar tipik olarak bulunmamaktadır.<sup>20</sup> APS'li hastalardaki bu histopatolojik bulgular klinikte karşımıza hipertansiyon, akut ya da kronik renal yetmezlik, proteinüri, nefrotik sendrom ve hematüri olarak çıkmaktadır.<sup>5,10,20,21</sup> Bu belirtiler arasında, hipertansiyon özellikle önemlidir çünkü renal tutulumlu hastaların hemen hemen hepsinde bulunmaktadır.<sup>20</sup> Hipertansiyon hafif,

ciddi, hatta malign hipertansiyon şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Hipertansiyonu olan tüm APS'li hastalar renal açıdan (özellikle renal arter stenozu için) araştırılmalıdır. Hipertansiyon renal APS'nin sıklıkla en erken klinik belirtisidir. APS'nin diğer nefrolojik belirtileri hemodiyaliz vasküler giriş yeri trombozu ve renal transplant alıcısındaki primer greft disfonksiyonudur.<sup>10,21</sup>

### **Hematolojik tutulum**

Trombositopeni APS'li hastaların yaklaşık %20-30'unda görülen, sık bir bulgudur.<sup>4,10</sup> Genellikle kronik ve hafiftir ve ciddi kanama komplikasyonuna sebep olmaz.<sup>4,10</sup> Diğer taraftan yükselmiş antifosfolipid antikor titreleri immün trombositopenik purpura (İTP)'de sık olarak görülmektedir ve antifosfolipid antikorlarının kalıcı yüksekliği tromboz veya fetal kayıp gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır.<sup>22</sup>

Otoimmün hemolitik anemi APS'li hastaların bir kısmında gelişebilir. Direkt coombs testi pozitifliği primer APS'li hastalarda yaklaşık olarak %14 oranında ve SLE'ye sekonder APS'li hastalarda %40 oranında gözlenebilmektedir. Yinede, hemolitik anemi bu hastalarda sık değildir.<sup>10</sup> Otoimmün hemolitik anemi, sekonder APS'de daha sık olarak görülmektedir.<sup>7</sup> Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura APS'nin nadir komplikasyonlarıdır. Bunların görüldüğü nadir, şiddetli klinik görüntüye katastrofik APS adı verilmektedir.<sup>5</sup>

### **Diğer Klinik Belirtiler**

APS'de nazal septum perforasyonu, pankreas infarktı, splenik infarkt, Budd-Chiari sendromu, adrenal infarktın sebep olduğu addison hastalığı, hipofiz bezinin nekrozu sonucu gelişen hipofizer yetmezlik gelişebilmektedir.<sup>4,5</sup> Kas-iskelet sistemi bulguları, artralji ya da artrit'i içermekte ve sık olarak görülmektedir (sırasıyla %38.7 ve %27.1). Hastaların yaklaşık olarak %2'sine yakın bir kısmında kemiğin avasküler nekrozu meydana gelebilmekte ve daha öncesinden steroid kullanmamış hastaların yaklaşık olarak beşte birinde bu nekrotik komplikasyon manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile saptanabilmektedir.<sup>4,23</sup>

## Obstetrik Komplikasyonlar

APS fetal ve maternal komplikasyonların her ikisi ile de ilişkilidir. Fetal komplikasyonlar gestasyonun 10. haftasından önceki erken düşüklere ve gestasyonun 10. haftasından sonraki fetal ölümlerin her ikisini de içermektedir. APS gebeliğin 34. haftasından önceki preterm eylemden sorumlu olabilmektedir.<sup>5,24</sup> Bu obstetrik özellikler, APS'nin sınıflandırılmasında kullanılmıştır. Diğer obstetrik komp-likasyonlar, intrauterin büyüme geriliği, plazental dekolman, preeklampsi ve eklampsidir.<sup>4,5,21</sup> APS'nin, HELLP sendromu (hemolitik anemi, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı) ile olan ilişkisi nadir olarak gözlenmiştir.<sup>5</sup>

## Katastrofik APS

Katastrofik APS, büyük veya küçük damarların histopatolojik olarak kanıtlanmış oklüzyonları ile karakterize, en az 3 değişik organ sistemini birkaç gün veya haftadan daha uzun bir süre etkileyen nadir bir hastalıktır (APS'li tüm hastaların %1'inden az). Mortalite %50'lere kadar çıkabilir, hastaların çoğu kombine kardiyak ve solunum yetmezliği sonucu ölürlür.<sup>25,26</sup> Solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu ve diffüz alveoler hemoraji sonrası gelişebilir. Kolaylaştırıcı faktörler enfeksiyonlar, travma, cerrahi, ilaç kullanımı ve varfarin kullanan hastalarda ilacın kesilmesidir. Bu hastaların büyük bir kısmında gelişen vasküler oklüzyonlar mikroanjyopatiye neden olarak, özellikle böbrek, akciğer, beyin, kalp ve karaciğer gibi organların küçük çaplı damarlarını etkilemektedirler. Hastaların sadece küçük bir kısmında büyük çaplı damar oklüzyonu görülmektedir. Yüzeysel deri nekrozu, bacakta iskemik ülserasyonlar ve gangren meydana gelebilir. Trombositopeni, hemolitik anemi ve DIC saptanabilen diğer bulgulardır. Bu olayların hepsi potansiyel olarak, katastrofik APS'de görülen multiorgan trombotik mikroanjyopatisine katkıda bulunabilmektedir.<sup>25,26</sup>

## KAYNAKLAR

- Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2002;90:29-37.
- Roubey RA. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:238-42.
- Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:89-93.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
- Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40:1181-9.
- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:200-13.
- Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:833-50.
- Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995;38:119-24.
- Cuadrado MJ, Hughes GR. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:507-24.
- Castanon C, Amigo MC, Banales JL, Nava A, Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology* 1995;102:256-62.
- Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1998;25:589-92.
- Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, Furie RA. Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1992;124:1331-8.
- Nayak AK, Komatireddy G. Cardiac manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: A review. *Mo Med* 2002;99:171-8.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991;1:43-7.
- Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:115-47.
- Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB, et al. Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:974-6.
- Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-82.
- Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 195-8.
- Nochy D, Dugas E, Huang DL, Piette JC, Hill G. Kidney involvement in the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:127-32.
- Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:819-29.
- Diz-Kucukkaya R, Hacihanefioglu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood* 2001;98:1760-4.
- Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: A prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48:732-6.
- 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;42:1309-11.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998;7 (Suppl 2):S55-62.
- Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000;7:325-9.