

Antifosfolipid Sendromu

ANTIPHOSHOLIPID SYNDROME

Nevzat AKSOY*, Aliye SOYLU, Necati YENİCE*****

* Uz.Dr. SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kl.,

** Araş.Gör. SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kl.,

*** Doç.Dr. SSK Okmeydanı Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kl., İSTANBUL

1980'li yıllarda fosfolipidlere karşı oluşan antikorlarla ortaya çıkan yaygın arteriel ve venöz trombozlarla seyreden bir klinik sendrom tanımlandı (1-4). Önceleri antikardiolipin sendromu olarak adlandırılan bu tanıma aradan geçen zaman içerisinde inme ve geçici iskemik atak (5), livedo retikularis (6), pulmoner hipertansiyon (7), yinelenen düşük (8) ve trombositopeni eklenmiştir. Diğer özellikleri; labil hipertansiyon, genç yaşta miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları, miyelit, migren, epilepsi, kore, Coombs (+) hemolitik anemi (9), Budd-Chiari Sendromu, adrenal infarktüs, okuler iskemi, transvers miyelopati ve addison hastalığıdır (10).

Değişik sistemlere ait çok sayıda semptom gösterebilen antifosfolipid sendromunun (AFS) klinik uygulamada akla gelmesi ve tanıya gidilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Genç yaşta miyokard infarktüsü, arteriel ve venöz trombozlar, yinelenen düşük, pulmoner hipertansiyon, labil hipertansiyon, trombositopeni ve inme gibi önemli klinik durumlarda hastalığın adının konması tedaviye de yön verecektir.

AFS deyimini kardiolipin ve negatif yüklü diğer fosfolipidlerle reaksiyona girebilen antikorların üretimi ile ortaya çıkan bir serolojik özelliği ifade eder. Klinikte trombozlarla karşımıza gelen ve AFS olarak değerlendirilen hastaların büyük bir bölümünde kardiolipine karşı IgG tipi antikor titresinin yüksek olduğu, IgM tipi antikorların ise daha az sayıdaki hastada yüksek olduğu saptanmıştır (11).

AFS özellikle SLE başta olmak üzere diğer konnektif doku bozuklukları ile beraber görülür. SLE ile birlikte görülende K/E oranı 9/1'dir. Yine bu grup hastalarda otoimmün hemolitik anemi, endokardial kapak

hastalığı, nötropeni, düşük C4 düzeyi daha sık olarak görülür.

Primer AFS (PAFS): Sistemik Lupus Eritematozus veya iyi bilinen tanımlanmış bir hastalığın hiçbir özelliğini göstermeyen hastaları kategorize etmek ve izlemek amacıyla kullanılmıştır. PAFS'nda yüksek titrede antifosfolipid (aPL) antikorları vardır (12,13), ANA (-) veya %11-47 oranında düşük titrede (+) bulunabilir. Kadın/Erkek oranı: 1'dir.

PAFS'unda: Anti-DNA (-), anti-ekstraktele nükleer antijen (-) ve ANA %41 (+)'dir.

Bu etkileşimden dolayı AFS'nin klinik ve serolojik sınırları kesin değildir.

aPL antikorları denince aCL (anticardiolipin) antikorları, LAC (Lupus anticoagulant) ve sifiliz için yalancı (+)'lik veren antikorları anlaşılır.

aPL antikorları bu 3 grup testin bir ya da daha fazlası ile saptanabilir. En eski testler VDRL (Veneral Disease Research Laboratories) Wasserman (Kompleman fiksasyon) ve STS (Sifilizin standart testi)'dir.

Ancak AFS'li hastada aPL antikorları saptamak için LAC ve aCL antikor testleri daha yararlıdır. Bu antikorları, pıhtılaşma işleminde protrombin aktivatör kompleksi kademesinde fosfolipid yüzeyinde pıhtılaşma faktörlerinin toplanmasını inhibe eder.

aPL antikorlarını saptamak için 1983'te bulunan en duyarlı test aCL antikor testi (ELİSA veya katı fazlı radioimmunoassay tekniği)'dir (14,15). Ayrıca; Kaolin Cloting Time (KCT) ve RVVT (Russel Viper Venom Time) de duyarlı testlerdendir.

LAC ve aCL antikor testlerinin ortak özellikleri aPL antikorlarının saptanmasıdır. LAC ve aCL sıklıkla (%80) aynı hastada (+) olur. Bunların trombozda önemleri vardır. aPL antikorlarının IgM, A ve G olarak 3 izotipi vardır. IgM tipi antikorları az sayıda hastada yükselmiştir. Klinik komplikasyonları genellikle IgG tipinde görülür.

Geliş Tarihi: 11.9.1995

Yazışma Adresi: Dr. Nevzat AKSOY
SSK Okmeydanı Hastanesi,
3. İç Hastalıkları Kl., İSTANBUL

EPİDEMİYOLOJİ

aPL antikorlar genel popülasyonun %0-14'ünde görülürler. AFS'li hastalardan başka bu antikorların en sık görüldüğü durum %25-54 ile SLE'dir. Ayrıca bazı ilaçların kullanımında (Klorpromazin, klonidin, fenitoin, procainamid), Sifiliz, Lyme hastalığı, sık görülen virüs ve mikoplazma enfeksiyonlarında da geçici aPL bulunabilir. (16). Bu gibi durumlarda tromboz görülmez. Diğer romatizmal hastalıklarda sık olmamakla birlikte düşük titrede bulunabilir (17). aPL antikor (+) aileler bulunmakta ve HLA çalışmaları HLA-DR7, DR4, DQw7 ve DRw53 ile arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

aPL antikorları ile oral kontraseptif ya da sigara kullananlarda tromboz riskinin ilişki araştırma evresindedir.

KLİNİK BULGULAR

Tromboz

APS'nun hem arteriel hem de venöz trombozla ilişkisi vardır. Arteriyel tromboz bu sendromu diğer hiperkoagulabilite durumlarından ayırmaktadır. Her boyuttaki damarın etkilenebildiği bu durumda patolojik olarak inflamatuvar infiltrasyon bulunmadığı zayıf bir tıkanma saptanır. Uzun yıllar boyu dolaşımdaki antikorların varlığı bilinen bir durum iken aniden trombozun başlaması tetikleyici mekanizmanın ne olduğu sorusunu gündeme getirmiştir.

Bazı aPL antikorlarının pıhtılaşma zamanını uzatmalarına karşın bu antikorları olan hastalar cerrahi girişim geçirirler bile kanama nadirdir. Kanamanın oluşması durumunda trombositopeni veya pıhtılaşma faktörü gibi başka nedenleri olasılık dışı bırakmak gereklidir. aPL antikorları kanamayla beraber olmak yerine paradoksik olarak tromboz ile görülürler.

LAC aktivitesi olan aPL antikorlarının neden kanamaya yol açmadıkları henüz bilinmemektedir. LAC aktivitesi olan hastada %25-36 oranında arteriel ve venöz tromboz anamnezi vardır. Venöz dolaşımda en çok alt ekstremitelerde derin ve yüzeysel venlerin trombozu görülmüştür. Rapor edilen diğer bölgeler aksiller, renal hepatik ven ve vena cava inferior bölgeleridir. LAC aktivitesi olan bazı hastalardaki pulmoner hipertansiyon yineleyen pulmoner emboli ve trombozlara bağlanmıştır.

Arteriel dolaşımda intrakranial arterlerin tıkanması en çok rapor edilen olgulardır. Yüksek ACL düzeyleri olan ve demans saptanan olgularda multiple küçük serebral infarktlar sorumlu tutulmaktadır. Koroner, mezanter, retinal ve periferik arterler ile adrenal glandda da trombozlar görülmektedir. Bütün bunların yanı sıra gebelerde aPL antikorlarının varlığında görülen genel trombotik diatezin bir parçası olarak plasentanın küçük damarlarının trombozu plasental infarkt ve düşüğe yol açabilir.

aPL antikorlarının trombozla birlikte görülmesi, aPL antikorlarının trombozda rolü olduğunu doğrulayacak kadar kuvvetlidir. Bu antikorların varlığında; pıhtılaşma faktörleri, bunların fizyolojik inhibitörleri, fibrinolitik proteinler, trombositler ve endotel hücreleri ile etkileşiminde bozukluklar görülebildiği bildirilmiştir. Trombositopeninin sık görülmesi bu antikorların membran fosfolipidlerine bağlanarak bunların aktivasyonuna ve sonuçta tromboza yol açabileceği düşüncesini doğurmuştur (18,19).

aPL antikorlu hastaların yalnızca küçük bölümünde tromboz görüldüğünden tromboz anamnezi olmayan hastaların profilaktik tedavisine gerek yoktur. Orta ve yüksek IgG-aCL antikor seviyesi gösteren ancak tromboz anamnezi vermeyenlerin yakın takibi uygundur. aPL antikor ve trombozu olan hastaların tedavisinde steroid ve immünsüpresiflerin rolü kesin değildir. Bu nedenle bu ilaçlar yalnızca yeterli antikoagulan tedavisine karşın yineleyen trombozu olanlarda denebilir.

Özetle söylemek gerekirse tromboza neden olan olası mekanizmalar;

- 1- Prostatiklin salınımının inhibisyonu,
- 2- Trombomodulin aktivasyonunun inhibisyonu,
- 3- Plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artması ile fibrinolizisin inhibisyonu,
- 4- Endotel hücrelerine bağlanma ve/veya sitotoksite
- 5- Trombosit aktivasyonu ve bağlanması,
- 6- Antitrombin III, prekallikrein ve protein-S'in inhibisyonu,
- 7- Doğal antikoagulan maddelerle [β 2-glikoprotein I (aPL kofaktörü)] etkileşim.

Düşük

İlk kez 1980 yılında LAC aktivitesi (+) olan ve yineleyen düşükleri olan 4, tromboz ile birlikte düşükleri olan 3 kadın rapor edildi (20). Düşük ile birlikte yüksek riskli gebelikler de sık görülür. SLE ve buna bağlı otoimmün bozuklukları olan 40 kadın üzerine yapılan bir çalışmada düşük yapmış 23 kadının 16'sında, düşük yapmamış 17 kadının ise yalnızca 3'ünde aCL (+) olarak bulunmuştur. aCL antikor testi fetal düşüğün sensitif ve spesifik endikatörüdür. 121 hastada yapılan bir çalışmada IgG-aCL antikor seviyesinin fetal kayıpla birlikte belirgin derecede yükseldiği görülmüştür. Bu olgularda en duyarlı test düşük anamnezi ile birlikte yüksek titrede IgG-aPL düzeyleridir. Bu grup kadınlarda yapılan bir çalışmada aCL testinin aPL antikorlu kadınları saptamada LAC testinden daha duyarlı olduğu ortaya çıkmıştır. LAC yanı sıra aPL düşüğün nedenidir ve bu durumda trombositopeninin de rolü olması olası-

dir. aPL antikoruna olanda düşük nedeni için en çok destek gören açıklama plasenta infarktüsü ile sonuçlanan plasental damarların trombozudur. Bu nedenle steroid ve aspirin kullanılmıştır.

Yapılan bir araştırmada LAC aktiviteli kadınların %89'unda 1 ya da daha çok sayıda düşük saptanmıştır. Bu durumu teyid edercesine yapılan bir başka çalışmada da LAC (+) 12 kadının 36 gebeliğinde, aspirin ve prednisolon tedavisi olmadan hiçbir gebe kadın canlı doğum yapamamıştır (21). Spontan düşüklere olan ve daha sonraki gebeliğinde LAC aktivitesini baskılamak için aspirin (75 mgr/gün) ve prednisolon (40 mgr/gün) kullanan 6 kadının 5'inde normal doğum görülmüştür (22). Günümüzde steroid, aspirin ve SC heparin'in değişik kombinasyonlarının kullanıldığı yöntemler değerlendirilmektedir. Düşüğün gebeliğin herhangi bir döneminde görülmesi nedeniyle tedavi düşünüldüğünde bunun erken dönemlerde başlatılması önerilmektedir (19). Yine de bu tip tedavinin yan etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Tedavinin başlatılmasından önce başta SLE olmak üzere diğer immun hastalıkları ekarte etmek gereklidir. Bütün bunlara karşın LAC aktivitesi olan her gebeliğin başarısız sonuç vereceği kanısına bütün araştırmalarda varılmamıştır (23-25). Bunun anlamı LAC aktivitesi olan hastaların bir bölümünün komplikasyonsuz gebelik geçirebileceğidir.

Trombositopeni

aPL antikorluda trombositopeni sıklığı, LAC aktivitesi olan hastalarda ilk başta bir komplikasyon olarak saptanan bu durum yüksek IgG-aCL düzeyleri olanlarda sıklıkla görülür. aPL antikorlarının trombositopeni ile birlikte görülmesi, (trombosit membranının aPL antikorları ile bağlanabilen fosfolipidlerden oluşması nedeni ile) bu antikorların trombosit aktivasyonuna ve agregasyonuna yol açarak tromboza neden olabileceği düşüncesinin doğmasına neden olmuştur.

DİĞER KLİNİK BELİRTİLER

Romatolojik olarak sendrom önce SLE içinde tariflenmiş ancak olguların çoğu SLE sınıflama kriterlerine uymamışlardır. AFS; diskoid LE, subakut kutanöz LE ve Sjögren sendromu gibi lupus varyantlarında da görülmektedir.

Nörolojik olarak en önemlisi serebral iskemidir. Bazı hastalarda tedavi edilmemiş yineleyen serebral tromboz, multi-infarakt demansa yol açmıştır. Bazı hastalarda ise en baskın özellik psikiyatrik belirtiler olmuştur. Migren sıklığı ve tanı konmadan yıllar önce başlar. Epilepsi, kore ve hareket bozuklukları aPL ile ilişkili olup bazı hastalarda antikoagulan tedavi ile düzelir. Transvers miyelopati seyrek olmasına karşın aPL ile sıkı ilişki gösterir.

Endokrinolojik olarak sünrenallerin trombozuna bağlı Addison hastalığının gelişebileceği rapor edilmiştir.

Kardiolojide genç yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerin 1/5'inde aPL (+) bulunmuştur. AFS'lu hastalarda özellikle mitral kapağın etkilenmesi olasıdır. aPL (+) olan hastaların %38'inde kapak anomalileri saptanmıştır. Bazı hastalarda büyük intrakardiyak tromboz vardır ve atrial miksomayı taklit edebilir.

Nefrolojide bilateral renal ven trombozu olabilir. Yapılan araştırmalarda primer AFS'nda trombotik mikroangiopati geliştiği bulunmuş olup rekanalize olan trombusların varlığı ilginçtir. Yapılan biyopsilerde patojenik mekanizmalar inflamatuvar vaskülitten çok tromboz ve iskemiye andırır. Sonuç olarak nefropati AFS'lu hastalarda (SLE'deki gibi) sık görülen bir komplikasyon değildir.

Gastroenterolojide tromboz sonucu bağırsak iskemisi ve karaciğer infarktleri oluşur. Budd-Chiari sendromu ile AFS arasında ilişki vardır. Bir çalışmada bu türden karaciğer hastalığının oluşumunda AFS 2. sırada bildirilmiştir. 1994'e Kronik aktif hepatit ve AFS'lu bir kadın hasta bildirilmiş ve burada otoimmün mekanizmaya dikkat çekilmiştir.

İmmünolojik olarak fosfolipidlere karşı oluşan antikorlar dağınık bir grup oluştururlar, bu antikorlar daha çok (-) yüklü fosfolipidlerle reaksiyon verirler. Kardiolipin, büyük ölçüde mitokondrial membranlarla sınırlı kalmaktadır, ancak diğer (-) yüklü fosfolipidler hücre membranında da görülmektedir. Yüksek IgG-aCL antikor seviyeleri düşük ve trombozda LAC testinden daha çok uyarıcıdır.

Dermatolojik olarak livedo retikularis belirgindir, ayrıca yineleyen deri ülserleri ve deri nodülleri bulunur.

Hematolojik olarak trombositopeni dışında aPL, hücre zarlarına yönelik olduğundan bazı hastalarda otoimmün hemolitik anemi bulunabilir.

Tanı (9)

<u>Klinik Gidiş:</u>	<u>Serolojik Gidiş:</u>
Venöz tromboz	IgG-aCL antikor
Yineleyen düşük	(Orta/yüksek titrede)
IgM-aCL antikor	(Orta/yüksek titrede)
(2 ya da çok)	Pozitif LAC testi
Arteriel tromboz	
Trombositopeni	

Hastaların herhangi bir zaman diliminde bir klinik ve bir de serolojik bulguyu göstermeleri gerekmektedir. aPL testlerinin 8 haftalık aradan az olmamak kaydıyla yapılan 2 kontrolde (+) olması gerekmektedir.

En azından bir venöz ve/veya arteriel tromboz hikayesi ve/veya 2 düşük, LAC ve/veya aCL antikorları için testler (+) olmalıdır.

AFS'lu hastaların tablodaki gibi saptanmaları şu durumlardaki yanlış tedavileri önlemek için gereklidir: aPL antikor (+), klinik (-), aPL antikor (-), klinik (+) ve geçici veya az miktarda artış gösteren aPL antikor.

Bu verilerden yola çıkarak AFS'nu 1993'te Meksika'da kesin, olası veya kuşkulu olarak ayırmışlardır (26). Ayrıca yine aynı yıl Madrid'de non-inflamatuvar vasküler trombozla seyrederek sıklıkla ölümlü sonuçlanan ve akut dissemine bir vaskülopati olan Katastrofik AFS denilen varyantı tanımlanmıştır (27).

Tedavi

Fulminan trombotik epizodlarla prednisone, gamma globulin, sitotoksik tedavi ve plazmaferezis antikor yapımını baskılayabilir.

Yineleyen düşüklerde 40 mgr/gün prednisone, düşük doz aspirin (75-100 mgr/gün) ve SC heparin ayrı ayrı veya kombinasyonlarla kullanılabilir. Heparin tedavisi yapılan AFS'lu hastalarda heparine karşı antikorların gelişmesi ile vasküler tromboz olabileceği unutulmamalıdır (28). Tedaviye gebeliğin erken döneminde başlanması ve hastanın yakın takibi gereklidir.

Orta ve yüksek IgG-aCL düzeyi olan ancak tromboz anamnezi olmayanlar tromboz riski açısından izlenmelidirler.

aPL konsantrasyonu yüksek olan ve eskiden majör bir trombotik atak geçirmiş olan hastalarda uzun süreli (belki de yaşam boyu) antikoagulan tedavi düşünülmelidir. aPL (+) ancak asemptomatik kişilere profilaktik tedavi önerilmez.

Yapılan çalışmalar sonunda herhangi bir nedenle alfa-interferon tedavisi uygulanan hastaların aPL antikorunun açısından değerlendirilmeleri gerektiği bildirilmiştir (29).

Gelecek

aPL immünolojisi ve AFS'nun ateromlarla ilişkisi bu konuda daha çok gelişmelerin olabileceğini bize telkin etmektedir. Son zamanlarda aterosklerozda immünojenik mekanizmaların rolü öne sürülmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ateroskleroz gelişiminde önemli role sahip olduğu, fosfolipid-apolipoprotein H (β 2 GPI) kompleksi yapısal olarak LDL molekülüne benzemesi nedeniyle aPL ile okside LDL antikorları arasında gösterilen çapraz reaksiyonların AFS'nun yalnızca trombozda değil aterosklerozda da rol oynayabileceğini düşündürmekte ve çalışmalar bu yönde yoğunlaştırılmaktadır (10).

KAYNAKLAR

1. Harris EN, Gharavi AE, Boey MLÇ Anticardiolipin antibodies. Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet* 1983; ii:1211-4.

- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *B.B.J.* 1983;287:1088-9.
- Harris EN, Gharavi AE, Tincali A, et al. Affinity purified anticardiolipin antibodies. *J Clin Lab Immunol* 1985;17:155-62.
- Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
- Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Boey ML, Hughes GRV. Cerebral infarction in SLE. Association with anticardiolipin antibody. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:47-51.
- Hughes GRV. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol* 1984;9:535-44.
- Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML et al. Pulmonary hypertension in SLE. A report of 3 cases. *J Rheumatol* 1985;12:418-18.
- Derue GJ, Englert JH, Harris EN, et al. Fetal loss in systemic lupus: Association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynecol* 1985;5:207-9.
- Deniel J, McCarty, William J Koopman. Arthritis and allied conditions. 12th ed. 1993; Vol:2, 1201-12.
- Hughes GRV, et al. The antiphospholipid Syndrome: Ten years on. *The Lancet* 1993;8867;341-4.
- Khamashta MA, Hughes GRV. Detection and importance of anticardiolipin antibodies. *J Clin Pathol* 1993;46:104-7.
- Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1988;15:1742.
- Font J, Lopez-Soto A, Cervera R, et al. The primary antiphospholipid syndrome: Antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991;9:69.
- Harris EN, et al. Anticardiolipin antibodies. Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1983;2: 1211.
- Loizou S, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol*, 1985;62:738.
- Stephen P, Paul P, John FB. *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. 3rd ed. Littel Brown Comp. 1987.
- Sammaritano LR, Garahavi AE, et al. Antiphospholipid antibody syndrome. Immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:81.
- Vermynen J, Blockmans D, et al. Thrombosis and immune disorders. *Clin Haematol* 1986;15:393.
- Carreras LO, et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and the lupus anticoagulant. Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;1:244.
- Firkin BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortions in young women. *Lancet* 1980;2:366.
- Lubbe WF, Butler WS, et al. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:357.
- Lubbe WF, et al. Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet*, 1983;1:1361.

23. Lockshin MD, Druzin ML. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. (Letter). *N Engl J Med* 1985;313:1352.
24. Stafford BFJ, et al. Successful pregnancy in systemic lupus erythematosus with an untreated lupus anticoagulant. *Arch Intern Med* 1988;148:1647.
25. Walport MJ. Pregnancy and antibodies to phospholipids. *Ann Rheum Dis* 1989;48:795.
26. Piette JC, Wechsler B, Bietry O, et al. What criteria for diagnosis of antiphospholipid syndrome? *Rev Med Interne* 1993;14(8):799-803.
27. Mazzucchelli R, Barbadillo C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(6):643-7.
28. Shibata S, Harpel C, et al. Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of AT-III thrombin complexes. *Blood* 1994;83(9):2532-40.
29. Becker JC, Winkler B, et al. antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer*. 1994;73(6):1621-4.