

# BİR OLGU

## Antikardiyolipin Antikor Pozitif Vaskülitte Birlikte Antitronbin III Eksikliği ve Yaygın Venöz Tromboz

*Prof. Dr. Esmeray ACAR TÜRK\**

*Dr. Berksoy ŞAHİN\*\**

*Prof. Dr. İlhan TUNCER\*\*\**

*Doç. Dr. Hasan AKSU\*\**

Kanın damar içinde pıhtılaşmasını önleyen doğal antikoagülanlardan biri antitronbin III (AT III)'dür (1). AT III yetersizliğinin genel popülasyonda görülme sıklığı 1/2000 olarak verilmektedir (2). Hastalığın otozomal dominant olduğu ve hastaların %40-70 kadarında yaşamlarının bir döneminde periferik venöz tromboz ve akciğer embolisi semptomlarının ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (3). Vakaların çoğunda trombotik olayı presipite eden gebelik, travma, doğum veya cerrahi gibi bir faktör bulunmaktadır (3).

Bu yazıda, antikardiyolipin antikoru (AKA) pozitif, vaskülitte birlikte bulunan ve vaskülilin presipite ve agrave ettiği, AT III yetersizliğine bağlı yaygın venöz trombozu olan bir vaka sunulmuştur.

### Vaka Takdimi

Yirmiyedi yaşında erkek hasta karnında ve her iki baldırında 4.5 aydır mevcut olan ağrı ve şişlik nedeni ile yatırıldı. Yatışından 2 ay önce karında sağ ve sol alt kadrarlarda sert, kordon gibi ele gelen kitlelerin ve morlukların oluştuğu öğrenildi. Bu şikayetleri nedeni ile hastanın kısa süre antibiyotik, analjezik ve diüretikler kullandığı ancak belirgin bir düzelme meydana gelmediği belirlendi. On yıldır bir paket sigara içen hastanın son şikayetlerine kadar önemli bir rahatsızlık geçirmediği ve soy geçmişinde de annesinde diabetes mellitus dışında bir özellik olmadığı tesbit edildi. Fizik muayenede, ateş 36°C, nabız dakikada 96 ve düzenli, kan basıncı da 120/80 mmHg bulundu. Baş, boyun, solunum sistemi ve kalp muayeneleri normaldi. Karında, inspeksiyon ve palpasyonla, sağ ve sol alt kadranda daha belirgin olan ve üst kadrarlara doğru uzanan, genişlemiş, tromboze, sert venalar tesbit edildi (Şekil 1). Alt ekstre-

mitlerede sıcaklık artışı, ödem, yüzeysel venalarda belirginleşme ve cilt renginde koyulaşma görüldü. Diğer fizik muayene bulguları normaldi.

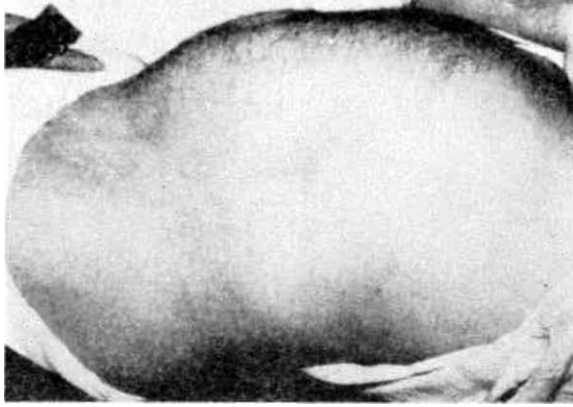
Telegrafik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik (M-mode ve iki boyutlu) muayenelerde patoloji saptanmadı. Kan sayımı, periferik yayma, tam idrar muayenesi, AKŞ, kolesterol, üre, kreatinin, SGOT, SGPT ve biürübinemi normaldi. Hepatit B yüzey antijeni, direkt ve indirekt Coombs testi negatifti. VDR L, üç kez tekrarlanan ANA, anti DNA, anti Sm, anti RNP de negatif bulundu. Fibrinojen düzeyi 390 mg/dl, Pt 15717" ve PTT de 33771" idi. İki kez kontrol edilen romatoid faktör (+ + +) olarak belirlendi. AT III düzeyi hasta klinikte yattığı süre içinde 3 kez tekrarlandı ve değerler 391 mg/l, 391 mg/l ve 251 mg/l idi. İkinci kontrolde hasta heparin, 3. kontrolde de coumadin alıyordu. AT III düzeyleri verilen normal değer (6000 mg/l) sırası ile %65, %65 ve %41'irine kadar azalmıştı. Hasta 8 ay sonra kontrol edildiğinde de AT III düzeyi düşük (250 mg/l) bulundu.

Paterji testi ve Behçet hastalığı açısından yapılan göz muayenesi de negatif bulundu.

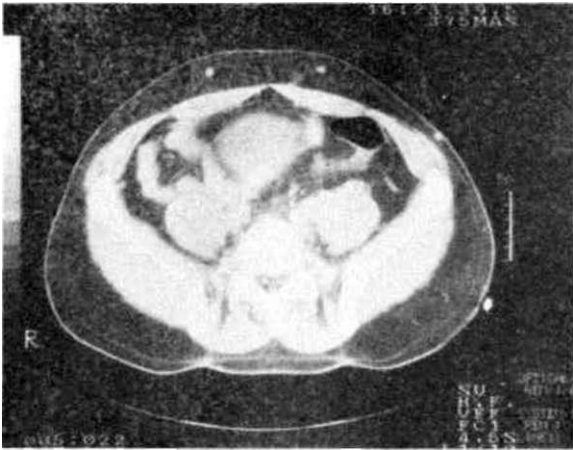
Bovın kardiyolipin antijenine karşı, ELISA yöntemi ile antikardiyolipin IgG düzeyi tayin edildi (4). Pozitif kontrol olarak VDR L pozitif olan sifilizli bir hastanın serumu kullanıldı. Hastamızın antikardiyolipin IgG absorbans değeri, pozitif kontrol serumu IgG absorbans değerinden yüksek bulundu.

Abdominal tomografide abdomen ön duvarında, cilt altında ve retroperitoneal düzeyde, multipl, tromboze venöz yapılar mevcuttu (Şekil 2). Vena safena magna yolu ile yapılan abdominal venografide venlerin, vena kava inferior hizasına kadar yer yer, tromboza bağlı olarak dolma defektleri gösterdiği

Çukurova Üniversitesi. Tıp Fakültesi Kardiyoloji.\* İç Hastalıkları" ve Patoloji" ABD. ADANA



Şekil 1. Karında lromho/a venalar.

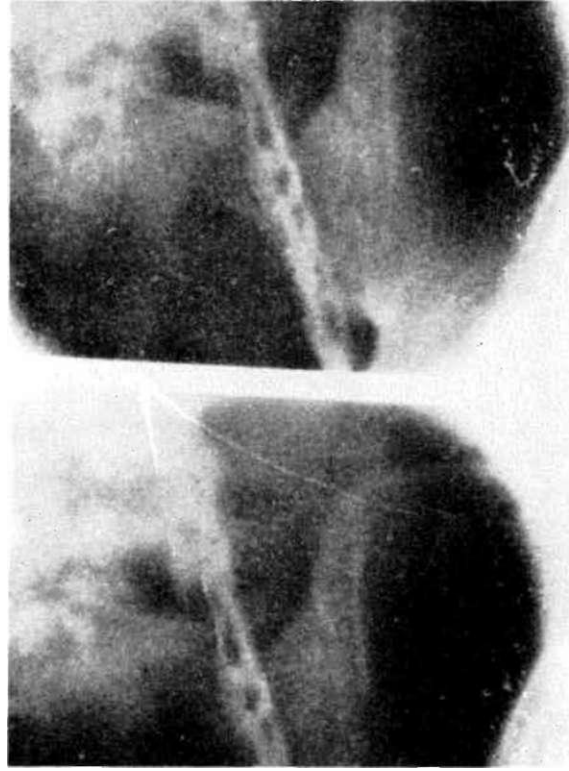


Şekil 2. Abdominal tomografi. Abdomen ön duvarı, cilt altı ve retroperitoneal tromboze venalar.

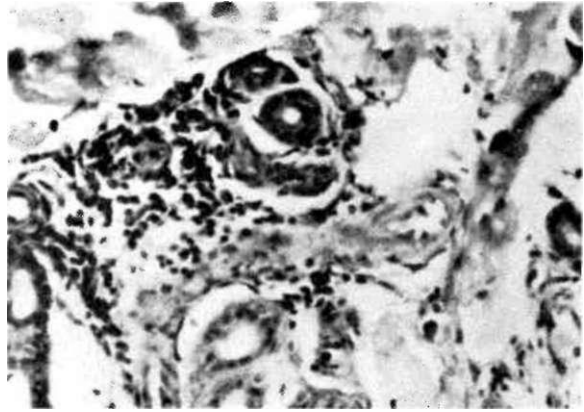
ancak vena kavada opak maddenin düzgün olarak dağıldığı gözlemlendi (Şekil 3).

Bacaktan alınan cilt biyopsisinin mikroskopik incelenmesinde, dermişte arteriyol ve kapiller çevresinde, çeperinde lenfosit, plazmosit, nötrofil ve eozinofil lökosit infiltrasyonu, seyrek nükleer fragmanlar, damar duvarlarında fokal dejenerasyon, endotel hücre proliferasyonu görüldü. İmmünohistokimyasal değerlendirmede (ABC immünooperoksidaz) arteriyol ve kapiller çevresinde granüler IgG birikimi saptandı, lupus band testi negatif bulundu. Bu bulgularla vaka, kutaneöz immün kompleks vaskülit olarak tanımlandı (Şekil 4).

Hastada arteriyel tromboza ait belirti ve bulgu tesbit edilmedi. Hastaya önce heparin sonra da orai antikoagülan olarak coumadin başlandı. Halen bu tedavi devam etmekte ve hastanın klinik tablosunda gerileme meydana gelmektedir.



Şekil 3. Abdominal venografide, dolma defetleri ile belirlenen tromboz.



Şekil 4. Kutaneöz vaskülit. I İematoksilen-IvosinX200 (Biyopsi No 3934-90.)

#### TARTIŞMA

AT III eksikliği venöz ve arteriyel trombozla seyreden bir klinik tablo oluşturur. AT III düzeyi ancak normalin %40-50'sine kadar azaldığı zaman bu proteinin yetersizliğinden bahsedilebileceği ve bu düzeylerde klinik tromboz oluşabilmesi bildirilmektedir (1). Hastamızda yapılan 4 kontrolde de AT III düzeyinde azalma olduğu tesbit edilmiştir. AT III dü-

zyinin tayininde seçilecek zaman da önemlidir. Aktif tromboz sırasında kullanıma bağlı olarak düşük düzey bulunabilir. Ayrıca 7 günden uzun süren heparin tedavisinin de AT III düzeyini azaltacağı bildirilmektedir (5). Buna karşılık, tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile warfarin'in AT III düzeyini artırdığı gösterilmiştir (6). Hastamızda ayrı zamanlarda 4 kez bakılan AT III düzeyinin düşük bulunuşu tromboz nedeni olarak yorumlanmıştır. Vakamızda, arteryel tromboza ait bir belirti ve bulgu yoktur, olay sadece venöz damarları ilgilendirmektedir. AT III yetersizliğinde her zaman arteryel tromboz riskinin artmamış olduğu belirtilmektedir (1).

AT III yetersizliği bulunan vakaların çoğunda trombozu presipite eden cerrahi girişim, doğum, travma veya gebelik gibi bir faktör bulunur (3). Hastamızda yaygın trombozu başlatan faktörün, birlikte bulunan vaskülit olacağı düşünülmüştür. AT III eksikliği ile birlikte vaskülilin oluşu, sinerjik elki ile, venöz trombozun çok yaygın ve ciddi boyutlarda bulunuşunu da açıklamaktadır.

Vakamızda kutanenöz immünkompleks vaskülit otoimmün bir olaydır ve birlikte antikardiyolipin antikorları da bulunmaktadır. Bilindiği gibi antikardiyolipin antikorları ya primer ya da sekonder anti-

fosfolipid sendromlarında tespit edilir. Primer anti-fosfolipid sendromunda bilinen bir neden yoktur ve vaskülopali daima belirgin şekilde trombozdur, büyük ve küçük arterlerde ortaya çıkar, klinik olarak vaskülit taklit edebilir (7). Antikardiyolipin antikorları sistemik lupus, primer Sjögren sendromu, mikst konnektif doku hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda da bulunabilir (8,9,10). Antikardiyolipin antikorları bulunan ancak belli bir gruba sokulamayan hastalıklar da mevcuttur. Harris ve ark. (8), klasifiye edilemeyen otoimmün hastalığı olanların %79 kadarında bu antikorları tespit etmişlerdir. Antikoru pozitif olanların %68'inde de antikor düzeyinin çok yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hastamızda lupus tesbit edilmedi, hepatit B yüzey antijeni negatif idi. Maligite, sepsis ve ilaç kullanımı söz konusu değildi. Vakamızda RF pozitif olmakla beraber, romatoid artrit düşündürülen hiçbir klinik belirli ve bulgu yoktu. Behçet hastalığında da antifosfolipid antikorların pozitif olabildiği gösterilmiştir (11). Hastamızda Behçet hastalığı da tesbit edilmedi.

Sonuçla, antikardiyolipin antikorları pozitif, kutanenöz vaskülitte seyreden bu otoimmün hastalığın, mevcut AT III yetersizliğini presipite ve agrave ederek yaygın ve ciddi venöz tromboza neden olduğu kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. High KA: Antithrombin III. Protein C and Protein S. Arch Pathol Lab Med 1988, 112: 28-36.
2. Rosenberg RD: Actions and interactions of antithrombin and heparin. N Engl J Med 1975, 292: 146-151.
3. Thaler F, Lechner K: Antithrombin III deficiency and thromboembolism. Clin Haematol 1981, 10: 369-9Ü.
4. Gharavi AF, Harris FN, Asherson RA, Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. Ann Rheum Dis 1987, 46: 1-6.
5. Marciniak K, Gockerman JP: Heparin induced decrease in circulating antithrombin III. Lancet 1977, 2: 581-4.
6. Bick RL: Clinical relevance of antithrombin III. Semin Thromb Hemost 1982, 8: 276-87.
7. Lie JT: Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: Thrombosis or vasculitis or both? J Rheumatol 1989, 16: 713-5.
8. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA: The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. JAMA 1988, 259: 550-4.
9. Harris FN, Chan JKH, Asherson RA, Aber VR, Ghavari AF, Hughes GRV: Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Arch Intern Med 1986, 146: 2153-6.
10. Much JR, Herbest KD, Rapaport SI: Thrombosis in patients with lupus anticoagulant. Ann Intern Med 1980, 92(Prt I): 156-9.
11. Hull RG, Harris EN, Ghavari AE, Tincani A, Asherson RA, Valesini G, Denman AM, Fraude G, Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1984, 43: 746-8