

# Kızamık Enfeksiyonuna Bağlı Antifosfolipid Sendromu (Bir Olgu Nedeniyle)

## ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MEASLES: CASE REPORT

Yavuz BAYKAL\*, Kenan SAĞLAM\*, B. Ali ÖZUSLU\*\*, Bilgin CÖMERT\*, Mustafa GÜLEÇ\*, M. Refik MAS\*, M. Tahir ÜNAL\*, Fikri KOCABALKAN\*

\* Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

\*\* Dr.,GATA Göğüs-Damar Cerrahisi BD, ANKARA

### Özet

*Antifosfolipid sendromu (AFS) negatif yüklü membran fosfolipidlerine karşı oluşan antikorların neden olduğu, yaygın arteriyel ve venöz trombozla seyreden bir bozukluktur. Bu sendrom içerisinde tekrarlayan düşüklükler, trombositler, genç yaşta myokard infarktüsü geçirme ve hemolitik anemi görülebilir. ASF en fazla sistemik lupus eritematozus ile ilişkili görülmekte birlikte bazı ilaçlar, sifilis, Lyme hastalığı ve bazı virüslerle de görülebileceği bildirilmektedir. Literatürde virüslere bağlı antifosfolipid antikorlar oluşan hastalarda tromboz görülmeyeceği yazılmaktadır.*

*Biz bu vaka sunumuzda kızamık enfeksiyonu sonucu gelişen ve yaygın derin ven trombozu ile seyreden Lupus antikoagulanının pozitif olduğu bir vakayı sunduk.*

**Anahtar Kelimeler:** Antifosfolipid sendromu, Kızamık

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:132-135

### Summary

*The antiphospholipid syndrome consists clinically of both arterial and venous thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia associated with antiphospholipid antibodies. Most of these patients were initially found to suffer from systemic lupus erythematosus. However, sometimes, the antiphospholipid syndrome may be related to some drugs, syphilis, Lyme disease and some viruses. It had been reported that, the antiphospholipid syndrome which is related to viral infections, may not exhibit venous thrombosis.*

*In this case report, we present a patient with deep venous thrombosis of the lower extremity veins and positive for lupus anticoagulant, which are developed after measles.*

**Key Words:** Antiphospholipid syndrome, Measles

T Klin J Med Sci 1998, 18:132-135

Antifosfolipid sendromu terimi kardiyolipin ve negatif yüklü diğer fosfolipidlerle reaksiyona girebilen antikorların üretimi ile ortaya çıkan serolojik ve klinik özellikleri ifade eder (1). Klinikte trombozlarla karşımıza çıkan ve AFS olarak değerlendirilen hastaların büyük bir bölümünde kardiyolipine karşı IgG tipi antikor titresinin yüksek olduğu, IgM tipi antikorların ise daha az sayıdaki hastada yüksek bulunduğu saptanmıştır (2).

Antifosfolipid antikor sendromu kriterlerinin hepsini aynı anda bulmak zordur (3). Bu sendromda klinik bulguların çoğu ACA'un prokoagulan etkisine ve tekrarlayan mikro-makrovasküler infarkt epizodlarına bağlıdır. Antifosfolipid antikor

sendromu olan hastalarda ACA titresini ya da izotopi (özellikle IgG) hastanın tromboz riskinde olup olmadığını tayin etmede önemli kabul edilmektedir. Lupus antikoagulanı (LA) nadiren önemli bir kanama komplikasyonu ile birlikte görülür. Bu vakalarda kanama ya altta yatan hastalığın sonucudur ya da trombositopeni ve hipoprotrombinemi gibi bir hemostatik defekte bağlı olarak oluşur (4). AFS'da, livedo retikularis, kadınlarda tekrarlayan düşük, trombositopeni, arteriyel ve venöz tromboza eğilim vardır. Son zamanlarda AF antikorlar ile okside LDL antikorları arasında gösterilen çapraz reaksiyonların, AFS'nun yalnız trombozda değil aterosklerozda da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1). AFS, başta sistemik lupus eritematozus olmak üzere diğer bağ doku hastalıkları ile birlikte görülebilmektedir. AFS gelişmesi için bir neden saptanamadığında primer AFS'dan söz edilir (4,5)

**Geliş Tarihi:** 29.11.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Yavuz BAYKAL  
GATA İç Hastalıkları BD, Etlik, ANKARA

AF antikolar geçici olarak bazı ilaçlar (klorpromazin, klonidin, prokainamid, fenitoin), sifiliz, Lyme hastalığı, virüs ve mikoplazma enfeksiyonları ile ortaya çıkmakta ise de bu vakalarda tromboz gelişmediği bildirilmektedir (6). LA testi, parsiyel tromboplastin zamanı gibi fosfolipide bağlı pıhtılaşma testlerinde uzama olması ile belirlenir (4). Ancak aktive parsiyel tromboplastin zamanı testi çok duyarlı değildir. Çünkü test ile belirlenebilmesi için yeterli titrede antifosfolipid antikor olması gereklidir. Antifosfolipid antikorlar, enzim immünoassay (ELISA) yöntemi ile kardiyolipin antijeni kullanılarak ölçülebilir. Bu şekilde antikorun titresi ve izotopi de tesbit edilebilir. Bu yöntem dolaşan antikor tayini için aktive parsiyel tromboplastin zamanı tayinine göre en az 100 kat daha duyarlıdır. Bu nedenle son zamanlarda ACA testinin daha duyarlı ve spesifik bir test olduğu kabul edilmektedir (4). LA ve ELISA test sonuçları arasındaki ilişki laboratuvara göre değişebilir. Ayrıca bazı araştırmacılar ACA titresinin yüksek olması ile trombotik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. IgG ACA düzeyinde artış olan hastalarda tromboz, fetus kaybı ve trombositopeni sıklığında artış olduğu saptanmıştır.

ACA testi daha duyarlı olmasına rağmen, LA testi aktüel biyolojik veya patofizyolojik bir anormalliği göstermek için daha spesifiktir. Pozitif LA testi sadece bir antifosfolipid antikorun mevcut olduğunu değil, aynı zamanda bunun pıhtılaşmayı etkileyecek kadar yüksek titrede olduğunu da gösterir. ACA (-) bulunan bir hastada, anormal LA testi sonucu diğer antifosfolipid antikorların varlığına bağlı olabilir. AF sendromlu hastalarda görülen klinik bulguların en önemlileri tromboz nedeniyle meydana gelir. Tromboza neden olduğu ileri sürülen mekanizmalar ise; PGI<sub>2</sub> inhibisyonu, trombomodülün ve fibrinolizisin inhibisyonu, endotel hücre hasarı ve sitotoksite, trombosit aktivasyonu, AT-III, prekallikrein veya protein-S inhibisyonu ve diğer antikoagulan ( $\beta_2$  glikoprotein I) maddelerle etkileşimdir (6).

Literatürde viral enfeksiyonlarla AF antikoların geçici olarak pozitif olduğu yazılmakla beraber bu vakalarda tromboz oluşmadığı bildirilmektedir (6). Biz bu yayınıımızda kızamık enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan lupus antikoagulanın (+) olduğu ve yaygın trombozla seyreden bir olguyu sunduk.

**Olgu:** R.T, 1976 Samsun doğumlu, erkek olan hasta kliniğimize başvurduğunda vücudunda yaygın döküntüleri mevcuttu. Sorgulama sırasında döküntülerin yüzden başlayarak daha sonra vücudun her yerine yayılmış olduğu tesbit edildi. Hastada makülopapüler özellikte ve birleşme eğilimi gösteren döküntüler yanında ayrıca öksürük, ateş, gözlerde yaşarma ve yanma şikayetleri mevcuttu. Yapılan muayenede, arteriyel kan basıncı (AKB) 120/85 mmHg, Nabız 92/dk ritmik, ateş 38.1°C idi. Kalp ve nabız normal olarak değerlendirildi. Akciğerde seyrek ronküsler mevcuttu. Batın serbest, defans ve rebound yoktu. Yüzde ve vücutta yaygın makülopapüler tarzda döküntüler mevcuttu. Gözlerde ve boğazda hiperemi mevcuttu. Her iki ekstremitede döküntülerin ortaya çıkmasından bir hafta sonra (+++) gode bırakan ödem ortaya çıktı.

**Laboratuvar:** Sedim 40 ile 10 mm/saat, Hb: 10-13 gr/dl, Htc: % 30-37, BK: 11.000-5.000 mm<sup>3</sup>, Trombosit sayısı 363.000-239.000 mm<sup>3</sup>, arası değerler gösterdi. Periferik yaymada hafif hipokromi, lenfositlerde hafif artış görüldü. Kemik iliği normal olarak değerlendirildi. İdrar tetkiki normaldi. Biyokimyasal incelemede; SGOT: 193-32, SGPT: 309-33, arasında değişti. Diğer biyokimyasal tetkikleri normaldi. PTZ: 13''-15'', Protein-S, CRP, RF, Tiroid fonksiyonları, serum B<sub>12</sub>, folat düzeyleri ve kortizol değeri normal sınırlarda bulundu. Ferritin 497 ng/ml idi.

Monotest (-), Melitensis Agg. (-), Anti-HIV: (-) idi. Rubeola IgG: 2.5, Rubeola IgM: 4.5 (<1), 1.5 ay sonra tekrarlanan tetkikler de Rubeola IgG: 4.5, Rubeola IgM: 1.5 bulundu. Lupus Antikoagulanı: (+), Anti kardiyolipin Ab'u (IgG) (-), VDRL (-) idi. 8 hafta sonra tekrarlanan tetkiklerde LA: (+), ACA (-) VDRL (-) idi.

Bilateral alt ekstremitte venöz Doppler incelemede; göbek seviyesinden itibaren vena kava inferiorda akım izlenmedi. Her iki alt ekstremitte venleri, popliteal ve crural seviyeler de dahil olmak üzere kompresyon ve valsalva'ya cevap vermemiş olup tamamen tromboze idi.

Alt ekstremitte venografisinde; ayak dorsal venlerden derin venler proksimale kadar okluze idi. Akım kollaterallerle yüzeysel venler aracılığı ile olmaktadır.

Karaciğer biyopsisinde minimal total parankimal inflamasyon mevcuttu.

### Tartışma

Konvansiyonel ACL ve LA ölçümlerinde belirlenen antikorların antijenik hedefleri, çoğunlukla  $\beta_2$  GPI ve protrombin veya bu proteinlerin fosfolipid kompleksleri olan fosfolipid bağlayan plazma proteinleridir (9). Bazı lupus antikoagülanları türe spesifik olup, insanlarda koagülasyon reaksiyonlarını uzatırlarken sığır plazmasında etkili olmazlar. Bazı LA'ları, fosfolipide bağlı reaksiyonları ve protrombin aktivasyonunu inhibe etmezler (10).

$\beta_2$  GPI'nın bir fraksiyonu Apolipoprotein H olarak isimlendirilen lipoproteinlerle ilişkili olarak kanda dolaşır. İn vitro olarak  $\beta_2$  GPI, protrombinaz aktivitesinin temas yolu ile aktivasyonunu, ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonunu ve trombositler vasıtasıyla Faktör Xa oluşumunu inhibe eder (11). AFA'lar olarak bilinen LA ve ACA'lar sıklıkla (%80) aynı hastada (+) olur ve tromboz oluşumunda önemli rol oynar. AFA'ların IgM, IgA, IgG olarak üç izotipi vardır. IgM tipi antikorlar az sayıda hastada yükselme gösterirler. Klinik komplikasyonlar genellikle IgG tipinde görülürler (2). Protrombin LA'nın antijenik bir hedefi olabilir. Protrombin ve antikorların dolaşan kompleksleri, LA'lı ve normal protrombin seviyeli hastaların dilue edilmemiş plazmalarında da tanımlanmıştır. AFA'lar SLE ile ilişkili LA'lı hastaların %70'inde serumda mevcut iken, enfeksiyon ve malignite ile ilişkili LA'lı hastaların %20'de görülür (12).  $\beta_2$  GPI ve  $\beta_2$ GPI'ye karşı oluşan antikorlar, Protein-C yolunun fosfolipid bağımlı reaksiyonların ve protrombinaz reaksiyonlarını inhibe eder. Fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı oluşan antikorlar hücre yüzeyine bağlı olan antijenler vasıtasıyla hücrel bağımlı olaylar uyarılabilir (13).

AFS'un hem arteriyel, hem de venöz trombozla ilişkisi vardır. Arteriyel tromboz bu sendromu diğer hiperkoagulabilite durumlarından ayırmaktadır. Venöz dolaşımda tromboz en çok alt ekstremitelerin derin ve yüzeysel venlerinde oluşmaktadır (7). Normal hemostaziste Protein-C sisteminin klinik önemi, tromboz ve fetal ölüm riskinde artış ile bu yolun kalıtsal anormalliklerinin birlikte olduğunun kanıtı olabilir.  $\beta_2$  GPI, trombomodulin, Protein-C ve Protein-S'e karşı otoantikorlar bu yo-

lun inhibisyonunda rol oynar. Endotel hücreleri yüzeyine otoantikorların bağlanması  $\beta_2$  GPI'nin mevcudiyetine bağlıdır. Endotel hücre yüzeyindeki  $\beta_2$  GPI'ya antikor bağlanması E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonuna neden olur ve adezyonunu artırır (14). Dolaşımda antikor varlığında ani olarak trombozun başlamasının tetikleyici mekanizmasının ne olduğu tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda ileri sürülen mekanizmalar;

- 1- Antikoagülan reaksiyonların inhibisyonu
  - Protein C yolunun inhibisyonu
  - Protein C aktivasyonunun inhibisyonu
  - Aktive Protein C antikoagülan aktivitesinin inhibisyonu
  - AT-III aktivitesinin inhibisyonu
  - $\beta_2$  GPI antikoagülan aktivitesinin inhibisyonu
- 2- Fibrinolizisin inhibisyonu
  - PAI-1'de artış
  - F XII'ye bağlı fibrinolizisin inhibisyonu
- 3- Hücrel bağımlı olaylar
  - Artmış endotelial hücre prokoagülan aktivitesi
    - \* Artmış doku faktör ekspresyonu
    - \* Artmış adezyon molekülleri
  - Eikosanoidlerin regülasyon bozukluğu
    - \* PGI<sub>2</sub> sekresyonunun azalması
    - \*Tx A<sub>2</sub> sekresyonunda artış
    - \*PAF sekresyonunda artış
- 4- Trombosit aktivasyon ve agregasyonunda artış

Bick (15) ve Ginsberg (16) ayrı ayrı yayınladıkları iki ayrı çalışmada derin ven trombozu oluşumu ile lupus antikoagülan pozitifliği arasında güçlü bir beraberlik olduğunu bildirdiler. Aynı yazarlar venöz trombozlar ile ACA'lar arasında ise böyle bir ilişkinin olmadığını ileri sürdüler. Literatürde virüslere bağlı AFA'ların geçici olarak pozitif olabileceği bildirilmekle beraber bu vakalarda tromboz görülmediği yazılmaktadır (17). Ayrıca son zamanlarda kronik C hepatit ile ACA oluşumu arasında ilişki olduğu yayınlanmıştır (18). Literatürde kızamık virüsü ile ilişkili olarak AFA'ların neden olduğu bir yayın mevcut değildir. Bizim vakamızda AFA'lardan yalnız LA (+) olarak bulunması ve hastada tesbit edilen derin ven trom-

bozununda bu antikorla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kızamık virüsü yukarıda bahsedilen mekanizmalar ya da başka faktörlerin etkileriyle LA oluşumuna neden olarak venöz tromboza neden olduğu düşünülmekle beraber bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years old. *The Lancet* 1993;8867:341-44.
- Khamastha MA, Hughes GRV. Detection and importance of ACA. *J Clin Pathol* 1993; 46:104-7.
- Harris EN. Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990;74:1.
- Sammaritano LR, Garahavi AE, et al: Antiphospholipid antibody syndrome. Immunologic and clinical aspects. *Arthritis Rheum* 1990; 20:81.
- Fort JG, Chowshock FS, Abruzzo JL, Smith JB, anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1987; 30:752-60.
- Stephen P, Paul P, John FB. *Manual of rheumatology and outpatient. orthopedic disorders.* 3rd ed. Litle Brown Co, 1987.
- Alving BM, Barr CF. Correlation between lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in patients with prolonged aPTT. *Am J Med* 1990; 88:112.
- Eisenberg GM. Antiphospholipid syndrome. *Hospital Practice* 1992; 27:119.
- Robert AS. Immunology of the APA syndrome. *Arthr-Rheum* 1996;39(9):1444-54.
- Reber G, Arvieux J, Comby E, et al. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of ACA. *Thromb-Haemost* 1995;73:444-52.
- Roubey RA, Harper MF, Lentz BR. The interaction of  $\beta_2$  GPI with phospholipid membranes. *Arthr-Rheum* 1995; 38(9):211.
- Arvieux J, Darnige L, Caron C, et al. Development of an ELISA for antibodies to protrombin. *Thromb-Haemost* 1995;74:1120-5.
- Roubey RA, Eisenberg RA, Harper MF. ACA, recognize  $\beta_2$  GPI in the absence of phospholipid. *J Immunol* 1995; 154:954-60.
- Carreas L, Maclouf J, Tobelem G. Physiopatologie du syndrome des antiphospholipidies. *STV*, 1992;4:183-92..
- Bick RL, ancype D. The antiphospholipid and thrombosis syndrome. Clinical and laboratory corralates. *Clin Lab Med* 1995;15(1):6384.
- Ginsberg JS. Wells PS. Brill-Edwards P. Donovan D. Moffat K. Johnston M. Stevens P. Hirsh J. Antiphospholipid Antibodies and Venous Thromboembolism. *Blood* 1995; 86(10):3685-91.
- Carreas LO, et al. Arteriel trombosis intrauterine death and the lupus anticoagulant detection of immunglobulin interfering with prostasyclin formation. *Lancet* 1971:1;244.
- Preito J, Yuste JR, Belouqui O. Anticardiolipin in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 23(2):199-204.