

Olgu Sunumu**İlginç Bir Akut Böbrek Hasarı Olgusu:
Sistemik Lupus Eritematozus/Sjögren Overlap Sendromuna
Sekonder Katastrofik Antifosfolipid Sendromu****An Interesting Case of Acute Kidney Injury: Catastrophic Antiphospholipid
Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus/Sjogren Overlap Syndrome****Akyüz O. ¹, Türkmen F. ¹, Güneş M. ¹, Güldü M. ¹, Gümrükçü G. ²
Güneş P. ², Yörüsün A. ³***1. Haydarpaşa Numune EAH, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul**2. Haydarpaşa Numune EAH, Patoloji Bölümü, İstanbul**3. Haydarpaşa Numune EAH, Dermatoloji Kliniği, İstanbul***ÖZET**

Antifosfolipid sendromu (AFS), vasküler tromboz veya gebelik komplikasyonları ile kendini gösteren; antifosfolipid antikorlarının (AFL) sürekli pozitifliği ile karakterize otoimmün bir sendromdur. Siyanoz ve akut böbrek hasarıyla kliniğimize başvuran hasta Sistemik Lupus Eritematozus SLE/Sjögren overlap sendromuna sekonder KAFS olarak değerlendirildi. Literatürde olgu sayısının azlığı sebebiyle incelemeyi uygun gördük.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, tromboz, katastrofik antifosfolipid sendromu.

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune syndrome presenting with vascular thrombosis or pregnancy complications and it is characterized by persistent positive antiphospholipid antibodies. The patient presenting with cyanosis and acute kidney injury was considered as CAPS secondary to SLE/Sjogren overlap syndrome. We decided to examine this case due to low number of cases in literature.

Key words: Systemic lupus erythematosus, thrombosis, catastrophic antiphospholipid syndrome.

GİRİŞ

Antifosfolipid Sendromu (AFS), klinikte vasküler tromboz veya gebelik komplikasyonları ile kendini gösteren; trombositopeni, AFL'nin sürekli pozitifliği ile karakterize otoimmün bir sendromdur. Primer formda altta yatan bir hastalık bulunmazken, sekonder form bağ dokusu hastalıkları özellikle Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Behçet Hastalığı, bazı ilaçlar ve bazı infeksiyonların seyrinde ortaya çıkabilir. KAFS ise AFS'nin ağır bir formu olup, akut birden çok organ trombozuna (genellikle küçük damar tutulumu ile birlikte) ek olarak AFL varlığının gösterilmesi şeklinde tanımlanır. AFS hastalarının %1'inden azında KAFS gelişmesine rağmen, hastalığın %30-40 oranında ölümcül olması Katastrofik AntiFosfolipid Sendromu (KAFS)'ın klinikteki önemini arttırmaktadır.

AFS, membran fosfolipidlerine, membranfosfolipidlerini bağlayan proteinlere veya protein-fosfolipid kompleksine karşı gelişen antikorların varlığı, tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozlar ile karakterize bir klinik tablodur. KAFS'in karakteristik özellikleri ise çoklu organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine yol açan akut yaygın tromboz, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, trombotik mikroangiopati ve olağandışı organ tutulumu varlığı (örneğin; kemik iliği enfarktı, üreme organı trombozu gibi) şeklinde özetlenebilir. Sağ kol- da yaygın, yanak, burun ve kulakta lokalize nekrotik cilt lezyonları, sağ elde ve tırnaklarda siyanoz ile şikayeti ile başvuran hastada birlikte akut böbrek hasarı (ABH) saptandı. İleri tetkikler sonucu SLE/Sjögren Overlap Sendromuna sekonder KAFS tanısı konulan olguyu literatürde olgu sayısının azlığı, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması sebebiyle irdelemeyi uygun gördük.

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Funda Türkmen**Yazışma Adresi:** Haydarpaşa Numune EAH Tıbbiye Cad.

No:2 Üsküdar, İstanbul - Türkiye

Tel: +90 532 656 75 45**E-posta:** fundaturkmen@gmail.com**Makale Gönderi:** 02.04.2014 / **Kabul:** 12.05.2014

Tablo 1. Güncellenmiş Sapporoantifosfolipid Sendromunun Klasifikasyon Kriterlerinin Özeti* (1).

<p>Klinik Kriterler</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Vasküler tromboz</i> - ≥1 arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu • <i>Gebelik morbiditesi</i> - ≥1 fetal kayıp (≥10. gestasyonel haftada), - ≥1 eklampsi, ciddi preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle gelişen prematür doğum (34 haftadan önce), - ≥3 tane ardışık embriyonik kayıp varlığı (<10. Gestasyonel hafta) <p>Laboratuvar Kriterler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus antikoagülan testi pozitifliği (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda) - Antikardiolipin antikor (IgG ve/veya IgM)'nin orta veya yüksek titrede (>40 GPL veya MPL veya 99 persentil üzerinde) tespit edilmesi (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda) - Anti-β2-glikoprotein-I antikorunun (IgG ve/veya IgM)'nin orta veya yüksek titrede (99 persentil üzerinde) tespit edilmesi (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda)

* En az bir klinik ve bir laboratuvar kriteri bulunması AFS tanısı için gereklidir.

Tablo 2. Katastrofik Antifosfolipid Sendromunu Klasifikasyon Ön Kriterleri (2).

<ol style="list-style-type: none"> 1. Üç veya daha fazla organ, sistem ve/veya dokuda tutulum olduğunun kanıtlanması* 2. Bulguların aynı anda veya bir haftadan kısa sürede gelişmesi 3. Küçük damar trombozunun en az bir organ veya dokuda histopatolojik olarak gösterilmesi** 4. Antifosfolipid antikorlarının kalıcı olarak varlığının gösterilmesi (lupus antikoagülanı ve/veya antikardiolipin antikorları)*** <p>“Kesin” katastrofik AFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 kriterin aynı anda varlığı <p>“Olası” katastrofik AFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriter 2-3-4 ve sadece iki organ, sistem ve/veya doku tutulumu varlığı • Kriter 1-2-3 ve hastalarda AFL varlığının en az 6 hafta arayla gösterilememiş olması (örnek: katastrofik AFS öncesinde AFL test edilmemiş hastanın erken dönemde kaybedilmesi) • Kriter 1-2-4 • Kriter 1-3-4 ve bir haftadan daha uzun ancak bir aydan daha kısa sürede üçüncü vasküler olayın gelişmesi)
--

* Damar oklüzyonunun klinik kanıtının olması ve mümkünse görüntüleme yöntemleriyle gösterilmesi gerekmektedir. Serum kreatininde en az %50 artış olması, ağır sistemik hipertansiyon (180/100 mmHg) ve/veya proteinüri (>500mg/24saat) varlığı renal tutulum olarak tanımlanır. ** Histopatolojik confirmasyon için tromboz varlığının gösterilmesi gerekir (vaskülit olsun ya da olmasın).

*** Eğer hasta daha önce AFS tanısı almamış ise, antifosfolipid antikor varlığının kalıcı olarak gösterilmesini gerektirir (en az 6 hafta arayla, iki veya daha fazla pozitif aFL testi).

OLGU

Olgumuz 70 yaşında, 60 kg ağırlığında kadın hasta olup 3 gün önce başlayan sağ kol ekstensör yüzde ve burun ucunda morarma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde 20 yıldır hipertansiyon, 10 yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcut idi. Miyokard enfarktüsü sonrası 2009 yılında PTCA uygulanmış. Sonrasında 2011 yılında iki kez serebral infarkt geçirmiş. Bilinen bir böbrek hastalığı öyküsü, yakın zamanda heparin kullanımı ve fetal kayıp öyküsü yok. Son beş yıldır göz ve ağız kuruluşundan yakınıyor. Geçmişte bir kez tükrük bezlerinin iki taraflı şiştiğini ifade ediyor. Soygeçmişinde anne ve babada iskemik kalp hastalığı mevcut.

Asetilsalisilik asit 100 mg/gün, amlodipin 10mg/gün, lansoprozol 30mg/gün, atorvastatin 10mg/gün kullanıyor. Fizik muayenede genel durum orta, şuur açık oryante, koopere, soluk ve kaşektik görünümde, konjunktivalar soluk. Oral hijyen bozuk, dişler çürük, dil dehidrate, oral yaygın ağrısız ülserler ve mala rraş mevcut. Tükrük bezleri nonpalpabl. Lenfadenopati yok. Sağ kulak kartilaj üst kısmı 2 x 2cm, burun ucunda 1 x 0,5cm, sağ yanakta 3 x 2cm, sağ önkol ekstensör yüzün tamamına yakınında ve kol lateral kısmında 5 x 5cm, sağ el dorsal yüzde ve tırnak yatağında siyanoz ve nekrotik lezyonları vardı (Resim1,2). Aksiller ateş: 37,7°C, solunum sayısı 24/dk, kan basıncı sağ koldan 120/80mmHg, sol koldan 190/100 mmHg, sağ aksiller, kubital, radial nabızlar

zayıf olarak alınıyordu. Diğer kol ve alt ekstremitelerde nabızları açık;102/dk. Solunum sistemi muayenesinde, ekspiryum uzun, sağ bazalde krepitan raller alınıyor. Kalp sesleri ritmik, apeks sağ 5.interkostal midklaviküler hatta S2 sert, mitral odakta koltuk altına yayılan 3/6 sistolik üfürüm alınıyor. Diğer fizik muayene bulguları doğal olarak saptandı. EKG’de sinüs taşikardisi, DII-DIII’te T negatifliği vardı. Göz ve göz dibi muayenesinde grade 2 hipertansif değişiklikler saptandı. Schirmer testi pozitif idi. Olgunun kan şekeri, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, bilirubinleri, PT ve INR düzeyleri normaldi. aPTT yüksek, yapılan mixing test sonucunda blokan antikor tespit edildi. Protein elektroforezinde poliklonal gammopati saptandı. p-ANCA/

MPO, c-ANCA/PR3, RF, Ant-Jo-1, anti-Scl70, Anti-Sm, Anti-Sm/RNP, Anti-histon, AMA negatif. CD55-59, ADAMS-13 düzeyleri normal. Hepatit markerları negatif. Başvuru ve taburculuk sırasındaki biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri Tablo-3’de, immünolojik tetkikleri Tablo-4’de izlenmektedir. Periferik yaymada nadir trombosit, şistositler görüldü. Tam idrar tetkikinde; dansite 1003 ve 1-2 eritrosit ve lökosit saptandı. 24 saatlik idrar miktarı 1800ml olup, 550mg/gün proteinüri saptandı. Faktör-5 leiden, protombin gen, metiltetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu saptanmadı. Arteriyel kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz vardı. Akciğer grafisi normal. Solunum fonksiyon testi hasta koopere olmadığından yapılamadı.

Tablo 3. Olgunun başvuru ve taburculuğu sırasındaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

	Başvuru	Taburculuk
BUN	64mg/dL	36mg/dL
Kreatinin	2,59mg/dL	1,16mg/dL
Sodyum	137mEq/L	135 mEq/L
Potasyum	4,5mEq/L	4,3 mEq/L
Hemoglobin	8,45g/dL	10,2g/dL
Düzeltilmiş Retikülosit(%0,5-2)	%3	
Haptoglobulin(30-200mg/Dl)	40mg/dL	
aPTT	60saniye	
Mikroalbuminüri(24 saat)	410mg/gün	30mg/gün
Proteinüri24 saat)	550mg/gün	100mg/gün
Albümin	2,3g/dL	2,4g/dL
Total protein	6,8 g/dL	5,6 g/dL
Fosfor	6,3 mg/dL	3,5 mg/dL
Kalsiyum	8,4 mg/dL	8,5 mg/dL
Parathormon	165 pg/ml	
C-reaktif protein(CRP)(0,0-0,8)	20,8mg/dL	0,51mg/dL
Sedimantasyon 1. saat	60mm	42mm
Lökosit(WBC)	3,82 10*3/mikroL	5,85 10*3/mikroL
Nötrofil	2,9 10*3/mikroL	4,42 10*3/mikroL
Lenfosit	0,59 10*3/mikroL	0,87 10*3/mikroL
Trombosit	82,7 10*3/mikroL	19010*3/mikroL
Laktatdehidrogenaz(LDH)	408U/L	276U/L
pH	7,38	7,43
Klor	102 mEq/L	107 mEq/L
PCO2	31,9 mm/Hg	37,1 mm/Hg
HCO3	18,3 mmol/L	23,9 mmol/L

Tablo 4. Olgunun başvuru ve taburculuğu sırasındaki immünolojik parametreleri

	Başvuru	Taburculuk
ANA	Elisa 1,74U/ml(pozitif)	
Anti-dsDNA	IFA 2 pozitif granüler boyanma paterni	
Lupus antikogülanı	8,34U/ml(negatif)	pozitif
Kriyoglobulin	Pozitif	
Anti-beta-2-glikoprotein- 1 IgM	Negatif	
Anti-SSA(Ro)(60Kd)	Negatif	
Anti-SSA(Ro)(52Kd)	3 pozitif	
Anti-SSBLa)	2 pozitif	
Direkt coombs IgG	Negatif	
Anti-kardiyolipin IgM	Pozitif	Negatif
Anti-kardiyolipin IgG	Negatif	Negatif
Antifosfatidilserin IgG	Negatif	
Antiribozomal P proteini	Negatif	
Kompleman C3c (79-152 mg/dL)	Negatif	83,9 mg/dL
Kompleman C4(16-38 mg/dL)	73,2 mg/dL	16,3 mg/dL
Anti-tiroglobulin	10,2mg/dL	
Anti-TPO	26,5IU/mL	
Lökosit(WBC)	114IU/mL	5,85 10*3/mikroL

**Resim 1.** Olgunun yüz ve kulağından siyanotik ve nekrotik lezyonlar.

Ekokardiyografi: Ejeksiyon fraksiyonu %55, ikinci derece mitral yetersizlik vardı. Pulmoner arter basıncı normal idi.

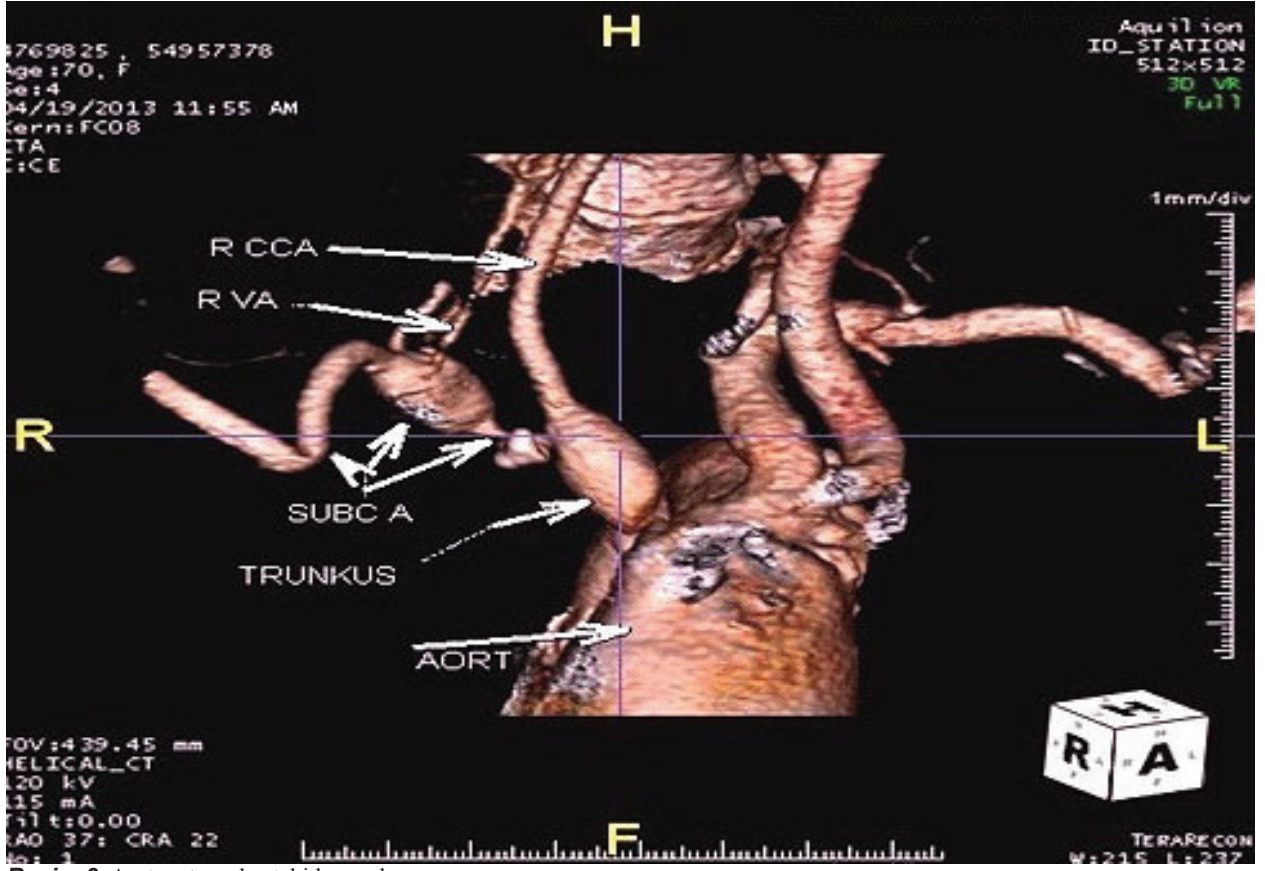
Toraks HRCT: Fokal amfizem odakları, sağ alt lobda bronşektazik değişiklikler vardı.

Üst ve Alt Ekstremit Arteriyel ve Venöz Doppler USG: Sağ el dorsumunda yüzeysel vende tromboz tespit edildi. Alt ekstremit venöz ve arteriyel damarlar normal akım olarak değerlendirildi.

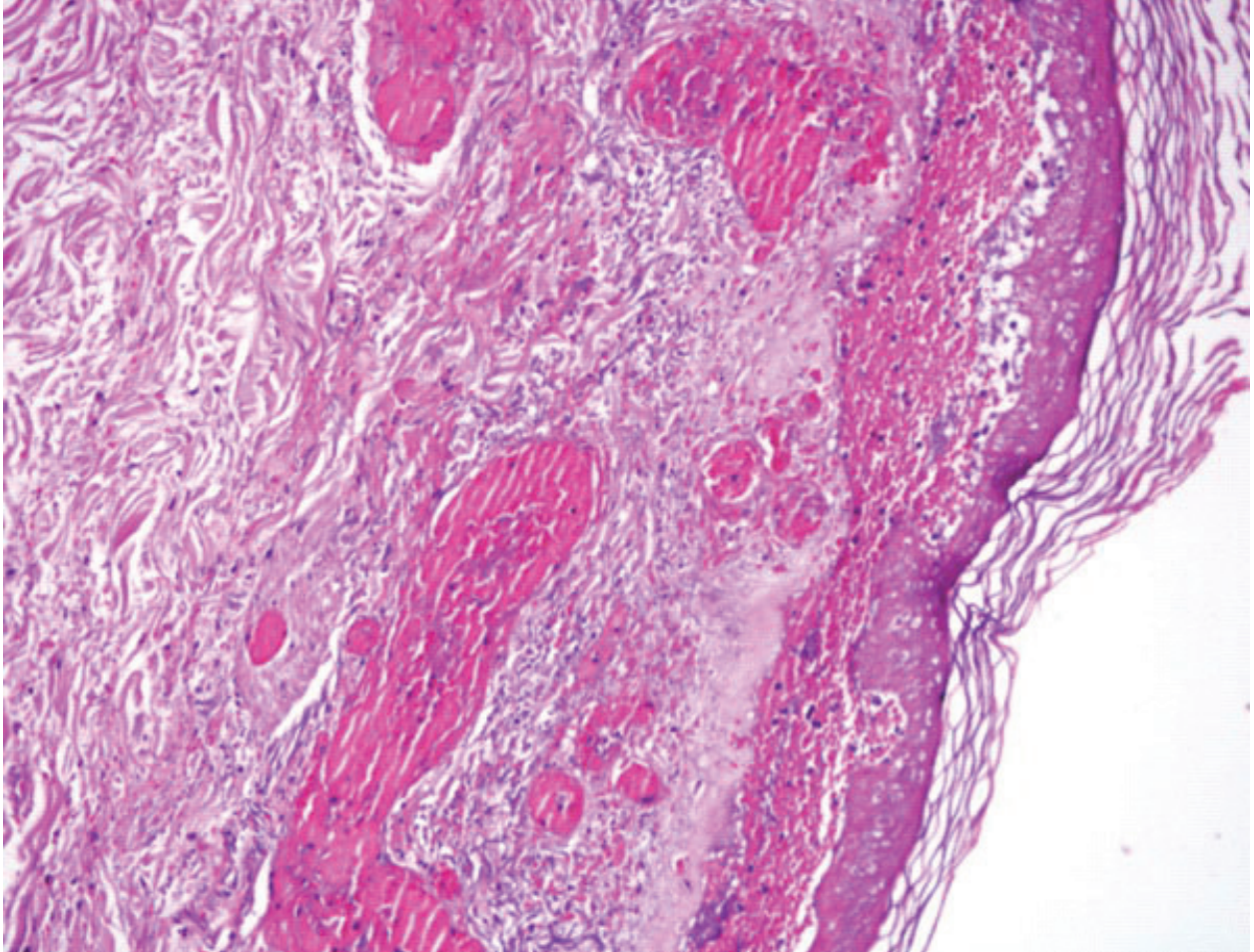
Üriner Sistem ve Bilateral Renal Arter Doppler USG: Sağ böbrek kortiko-meduller ayırım güçlükle yapılmakta, parankim ekojenitesi artmış (102x43mm parankim kalınlığı: 12mm), sol böbrek kortiko-meduller ayırım güçlükle yapılmakta, parankim ekojenitesi artmış(111x49mm parankim kalınlığı:13mm) olarak değerlendirildi.

**Resim 2.** Olgunun kol ve elinde siyanotik ve nekrotik lezyonlar

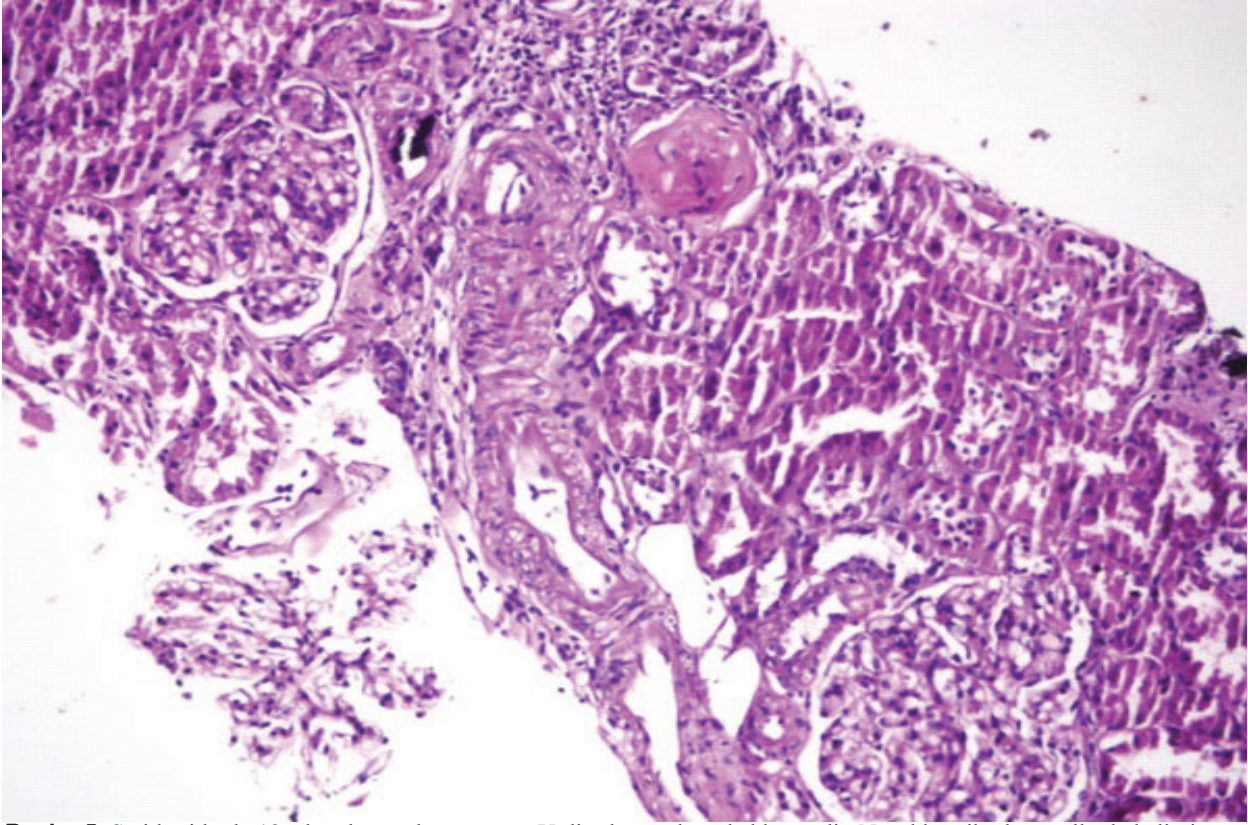
Arkus Aorta ve Dallarının BT Anjiyografi: Sağ trunkus proksimalinde ve sağ subklavian arter proksimalinde ileri derecede darlık, sağ arteriyel karotis kommüniste intimal kalınlaşma ve darlık, sağ eksternal karotis kommünis bifurkasyondan 3 cm sonra ileri derecede darlık tespit edildi.



Resim 3. Aort ve turunkustaki lezyonlar.



Resim 4. Epidermisde sepetsi hiperkeratoz, subepidermal ayrışma ve bül oluşumu, bül kavitesinde eritrosit toplulukları, bül tavanı epidermisde keratinosit nekrozu izlendi. Papiller dermisde lümenifibrin trombüsleri ile dolu, duvarında polimorf lökosit ve lenfosit infiltrasyonu izlenen kapiller ve küçük çaplı damarlar, eritrosit ekstra-vazasyonu ve interstisyel lenfositve polimorf lökosit infiltrasyonu izlendi (200XH&E).



Resim 5. Seri kesitlerde 18 adet glomerül mevcuttur. Yedi glomerül total sklerozedir. Nonsklerotik glomerüllerde belirgin patoloji görülmedi. Hafif tubular atrofi, fokal tiroidizasyon ve tubulusları döşeyen epitelde "ATN" ile uyumlu fırçamsı kenar kaybı, nükleer değişiklikler izlendi. İntersitisyel alanda hafif fibrozis, ödem, kapiller dansitede artış ve kapillerler içinde inflamatuvar (PNL baskın) hücre marjinasyonu dikkati çekmektedir. Arteriyollerde hafif duvar kalınlaşmaları görüldü. Kongo red boyası ile metakromazi veren madde birikimi saptanmadı. İmmunofloresan incelemede IgM ile glomerüllerde mezangiumda (+/+++)
şüpheli pozitif granüler boyanma mevcuttu. C1q, IgG, IgA, C3 ve fibrinojen ile pozitif boyanma saptanmadı. Bulgular kronik değişiklikler gösteren böbrek dokusunda (yaşla uyumlu) iskemiye sekonder tubulointersitisyel değişiklikler ile uyumlu olarak düşünüldü (200XH&E).

Abdominal aortada yaygın kalsifik plaklar saptandı. Bilateral renal arterler açık saptandı (Resim-3).

Serebral MR: Multiple eski infarkt alanları izlendi.

Tükrük Bezleri Sintigrafisi: Negatif

Tükrük Bezi Biyopsisi: Negatif

DMSA Ve DTPA (Tc-99 M) Böbrek Sintigrafisi: Sağda daha belirgin olmak üzere her iki böbreğin konsantrasyonu azalmış, ekskresyonu uzamış. Parankimal tutulumda bilateral azalma. Kortikal defekt yok.

Cilt Biyopsi: Trombotikmikroanjyopati ile uyumlu histolojik bulgular, immünofloresan incelemede IgG, IgM, IgA, C3 negatif (Resim-4).

Renal Biyopsi: Akut tubuler nekroz bulguları, hafif tubuler atrofi, arteriyel duvarlarda minimal kalınlaşma, kapiller dansitede artış ve inflamatuvar hücre marjinasyonu olarak değerlendirildi (Resim-5).

KLİNİK İZLEM

Hastaya enoksaparin sodyum 3000 ANTI-XA/0.3ml 2x1, asetil salisilik 100mg, metilprednisolon 1mg/kg/gün, pantoprozol

40mg/gün, plaquenil 200 mg, atorvastatin 40mg, amlodipin 10mg, nistatin 4x600.000Ü, trimetoprim 80mg, sulfametoksazol 400mg, kalsiyum karbonat 2500mg, D vitamini 880 IU/gün başlandı. Nekrotik cilt lezyonları için enfeksiyon hastalıkları görüşü ile tigesiklin 50mg/gün başlandı.

Plastik cerrahi kliniği önerilerine uygun olarak hiperbarik oksijen tedavisi ve yara bakımı yapıldı. Başlangıçta 2000ml izotonik sodyum uygulanan hastanın idrar miktarı yatışının 3.günü 5300ml oldu. On gün süren poliüri döneminde gerekli sıvı elektrolit replasmanı yapıldı. Metilprednisolon dozu kademeli olarak azaltılıp, prednisolon 20mg/gün ve INR düzeyleri 2-3'e ulaşınca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavileri kesilerek, varfarin 5mg/gün'e geçildi.

Ek olarak, azathiopürin 75mg/gün başlanarak kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Taburculuğundan on gün sonra hastamızın varfarin tedavisine devam etmemesi nedeni ile pulmoner emboli tanısı ile başka bir merkeze başvurduğu, tedavi sonrası yine tarafımızca önerilen tedavilerle taburcu edildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

AFS bilinen major risk faktörlerinin (cerrahi, travma, malignensi, sigara içimi, diyabet, oral kontraseptif kullanımı, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, gebelik, postpartum dönem, alt ekstremitelerde venöz yetmezlik, hiperkolesterolemi) olmadığı tekrarlayan arteryel-venöz trombozis, trombositopeni ve tekrarlayan düşüklerle seyreden otoimmün bir sendromdur (3, 4). Karakteristik patolojik bulgusu minimal vasküler veya perivasküler inflamasyonla seyreden trombotik mikroanjiyopati (5). Primer formda altta yatan bir hastalık bulunmazken, sekonder formda bağ dokusu hastalıklarından özellikle SLE seyrinde ortaya çıkabilir (1, 6). AFS'nin teşhis kriterleri ve hastalığı tanımlamada kullanılan terminoloji sürekli gelişmekte olup 1999 yılında ilk olarak Sapporo'da kesin kriterler konmuş, 2004 yılında ise Sydney'de kriterler revize edilmiştir. AFS klasifikasyon kriterleri Tablo-1'de izlenmektedir (1). KAFS'nin karakteristik özellikleri ise çoklu organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine yol açan akut yaygın tromboz, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, trombotik mikroanjiyopati ve olağandışı organ tutulumu varlığı (örneğin; kemik iliği enfarktı, üreme organı trombozu gibi) şeklinde özetlenebilir (2). Tablo-2'de KAFS'in tanı kriterleri izlenmektedir (2).

KAFS'in klinik belirtilerini üç ana faktör belirler: a) Hangi organlarda tromboz geliştiği, b) Trombozun büyüklüğü ve c) Etkilenmiş olan veya nekroza giden dokulardan salgılanan sitokinlerin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun kliniğe nasıl yansıdığıdır (7). En sık tutulan organlar karın içi organlardır (böbrek, adrenal, dalak, intestinal, mezenterik, pankreas) (%86). Bunu sırasıyla akciğerler (akut respiratuvar distres sendromu, pulmoner emboli, intraalveolar hemoraji) (%66) nörolojik sistem (enfarkt, ensefalopati, nöbet, serebral venöz tıkanıklık) (%60) ve kalp (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği veya kapak hastalıkları) (%52) izlenmektedir (7, 8). Trombositopeni genellikle mevcut olup, KAFS kayıt sistemine kaydedilen hastalarda %46 oranında saptanmıştır. Trombositopeni AFS'de başta SLE olmak üzere otoimmün hastalık ihtimalini arttırır. Deri tutulumu AFS de sık olmakla beraber, livedo retikularis en sık görülen bulgudur (9). Livedo retikularis arteryel lezyonlar ve çoklu tromboz ile ilişkilidir. Hastaların üçte birinde hemoliz bulgusu olmakla beraber %15'inde dissemine

intravasküler koagülopati (DİK) bulgularına rastlanmıştır. AFS'li hastalarda trombotik bir olay geçirme riski yılda %1-6 iken toplumda bu oran %0.1'dir (10). SLE'li hastalarda lupus antikoagülanı (LAA)'nın pozitif bulunması, trombotik olay riskini 5.6 kat (11), SLE ya da trombotik hikayesi olmayanlarda ise 11.1 kat artırır (12). Yapılan bir meta-analizde SLE'li hastalarda tromboz sıklığı %24 olarak saptanmıştır. Trombozu olan bu hastaların ise %39'unun AFL pozitif hastalardan oluştuğu görülmüştür. AFL pozitif SLE'li hastaların ise %42'sinde tromboz gelişmektedir (25). AFS'de başlıca vasküler, nörolojik, kardiyak, cilt, pulmoner, renal, hematolojik, obstetrik bulgular ortaya çıkmaktadır. APS'nin en sık kardiyak belirtisi kalp kapak lezyonları olup; diğer kardiyak belirtiler kültür negatif bakteriyel endokardit, kalp kapaklarında kalınlaşma, kapak yetmezliğidir. Koroner arter lezyonlarına bağlı miyokard iskemisi, koroner bypass ve anjioplasti sonrası tıkanıklık riski artmaktadır (14, 15). AFS'ye eşlik edebilen pek çok deri bulgusu olup, lezyonların çoğu histopatolojik olarak da gösterilebilen vasküler oklüzyonlara bağlıdır. Livedo retikularis en sık görülen lezyon olup genellikle AFS'ninde ilk bulgudur. Nekrotizan vaskülit, progresif sistemik skleroz, tromboflebit, diskoid lupus eritematozus, kutanöz ülser, kutanöz T hücreli lenfoma, gangren, nekroz, Raynaud fenomeni, eritematöz makül, purpura, ekimozlar, ağrılı deri nodülleri, splinter hemoraji AFS'de görülen deri bulgularıdır. KAFS'da en çok böbrekler, akciğerler, merkezi sinir sistemi, kalp, deri etkilenmektedir (9). DİK, renal yetmezlik, ARDS, serebral enfarkt ve multi-organ yetmezliğinden dolayı KAFS'lilerin %50 olan ölüm oranı yeni tedavi rejimleriyle %30'a gerilemiştir (9, 13).

Olgumuzda anamnezde geçirilmiş miyokarda infarktüsü, iki kez geçirilmiş serebral infarkt mevcut olup, son bir haftada gelişmiş sağ el dorsumunda venöz tromboz mevcut olup bilinen major risk faktörleri mevcut değildi. Cilt biyopsisinde trombotik mikroanjiyopati saptandı. Dokuda bu şekilde küçük damar trombozunun histopatolojik olarak gösterilmesi KAFS'in major tanı kriterlerinden birisi olup; cilt tutulumunu gösteriyordu. Ayrıca kan basıncı yüksek olup, kreatinin yüksekliği, proteinüri varlığı böbrek tutulumunu gösteriyordu. Periferik yaymada şistosit görülmesi, retikülositoz, anemi varlığı, LDH yüksekliği de mikroanjiyopatik hemolitik anemiyi destekliyordu. Böbrek biopsisinde ATN saptandı.

Olguda lupusantikoagülanları 12 hafta arayla pozitif olarak tespit edildi. Tüm bu bulgularla olgu, olası KAFS olarak değerlendirildi. Malar raş, oral ülserler, göz ve ağız kuruluğu saptanan hastada, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni, hipokomplementemi, ANA, anti-RO, tiroid otoantikörleri, hemo-litik anemi olmadan direkt coombs pozitifliği saptanması nedeni ile KAFS'ın SLE/Sjögren overlap sendromuna sekonder olduğuna karar verildi (16,17,18,19,20,21). Renal biyopsisi ATN olarak değerlendirildi. Böbrek arter ve veninde tromboza bağlı olarak hipertansiyon, böbrek yetmezliği, renal trombotik mikroanjyopati, glomerüler iskemi, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom AFS'de böbrek tutulumuna bağlı görülen lezyonlardır. Ayrıca SLE/Sjögren overlap sendromu olarak kabul edilen olgumuzda SLE ve Sjögrene ait spesifik glomerüler ve/veya tubulointerstitiyel tutulum bulguları yoktu. Renal sintigrafide kortikal kanlanmanın azalmış olması nedeni ile olgumuzda renal biyopsisinde saptanan ATN'nin küçük trombüslere bağlı kortikal iskemiye bağlı olabileceğini düşündük. AFS'li hastalarda trombozların profilaksi ve tedavisi antikoagülan ve antiplatelet ajanlarla yapılır (22,23,24). Tedavi klinik bulgulara ve altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Tromboz öyküsü olmayan tesadüfen saptanan hastalarda tedavi tartışmalıdır. İmmünsüpresifler ve immünoterapi, sistemik steroid, siklofosfamid, plazmaferez, intravenöz immünglobulin antikör titrlerini düşürmekte ancak tedavi kesilince hızla rebound yükselmeye neden olabilmektedir. İmmünoterapiye, SLE gibi altta yatan başka bir hastalık veya KAFS durumunda başvurulabilir. SLE'ye sekonder AFS'de tedaviye kortikosteroid ilave edilmelidir (6). Olgumuzda düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte varfarin tedavisine başlandı. İmmünsüpresif tedavi olarak kortikosteroid ve azatiopürin verildi. Yatış sırasında yeni bir tromboembolik olay gelişmedi. ABH düzeldi. Genel durumu stabilleşen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Kliniğimizden taburcu olduktan on gün sonra varfarin tedavisine ara veren hastanın bir başka merkeze pulmoner emboli ile başvurması hastanın aşikar KAFS olduğunu gösteriyordu.

Sonuç olarak tromboembolik olayla başvuran ve altta major risk faktörleri bulunmayan hastalarda özellikle birden fazla organ tutulumu olan hastalarda antifosfolipid sendrom akla gelmeli ve vakamızda olduğu gibi sekonder nedenler düşünülmelidir. KAFS'ın morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı tanısının hızlıca konması ve tedavisinin

agresif bir şekilde yapılması gerekmektedir. Ve AFS tanı ve tedavisinde yeni gelişmelere ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
3. Çalgüneri M. Antifosfolipid Sendromu. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: p. 2733-2737.
4. Özdemir O. Pıhtılaşma bozuklukları. *Temel İç Hastalıkları*. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. Güneş Kitabevi, Ankara 2003:1995-1996.
5. Daugas R, Nochy D, Huong Du LT et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52.
6. Şahin İ, Onbaşı KT, Onbaşı O ve ark. Katastrofik antifosfolipid sendromu. *Klinik Bilimler& Doktor* 2001; 7(3): 311-315.
7. Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:70-6.
8. Cervera R, Bucciarelli S, Plasın MA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32:240-5.
9. Kekilli M, Beyazıt Y, Aksu S. et al. Antifosfolipid Sendromu Klinik Belirtileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005, 25: 565-8.
10. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:145.
11. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 467.
12. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15.
13. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009;18:905-12.

14. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 68:366, 1989.
15. Taylor LM Jr, Chitwood RW, Dalman RL, Sexton G, Goodnight SH, Porter JM. Antiphospholipid antibodies in vascular surgery patients. A cross-sectional study. *Ann Surg*. 1994; 220:544.
16. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554.
17. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:94.
18. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:475.
19. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:935.
20. Petri M, *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86
21. Trüeb RM, Borelli S, Schmid-Grendelmeier P, Panizzon RG, Burg G. *Hautarzt*. 1995 Jul;46(7):467-71. German.
22. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S.
23. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3:848.
24. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61:29.
25. Cervera. *R Avrupa Lupus Projesi, Auto İmmünite*, 2006: 2;185-186.