

Erken Tanı ve Etkin Tedavi ile Düzelen Kötü Prognoz Kriterlerine Sahip Katastrofik Antifosfolipid Sendromu Olgusu

A Case of Antiphospholipid Syndrome with Poor Prognosis: Improvement with Early Diagnosis and Effective Treatment

Savaş Volkan KIŞIOĞLU,¹ Mehmet Engin TEZCAN,² Abdullah ÖZKÖK,³
Erman ÖZDEMİR,¹ Sinan KAZAN,¹ Seydahmet AKIN,¹ Mehmet ALIUSTAOĞLU¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Kırk yaşında erkek hasta, nefes darlığı ve göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye başvurusu sonrası, kliniğine göre planlanan incelemelerde, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile yüksek riskle pulmoner emboli, portal sistemde, çekilen MR anjiyografi ile tromboz, aktif böbrek tutulumu, pansitopeni ve hemolitik anemi saptandı. Laboratuvar testlerinde lupus antikoagulanı, antinükleer antikor, anti-Ds DNA pozitif saptandı. Hastada diğer muhtemel nedenlerin ekartasyonu sonrası, bağ dokusu hastalığı ve olası katastrofik antifosfolipid sendromu (KAFS) tanısı kondu. Hastada KAFS için yüksek risk faktörleri mevcuttu. Tanı sonrası, toplam 6 gram pulse steroid, intravenöz immünoglobulin, plazma değişimi ve antikoagülasyon uygulandı. Agresif tedavi ile hastanın kan tablosu ve böbrek fonksiyonları düzeldi. Hastaya idame tedavi olarak, parenteral siklofosfamid, antikoagülasyon ve oral steroid tedavisi başlandı.

Anahtar sözcükler: Antifosfolipid sendromu; katastrofik hastalıklar.

Summary

A 40-year-old male patient was admitted with shortness of breath and chest pain. Ventilation/perfusion scan showed high risk for pulmonary embolism, and portal thrombosis was observed with portal magnetic resonance (MR) angiography. Active renal involvement, pancytopenia, and hemolytic anemia were also observed. Laboratory tests for lupus anticoagulant, antinuclear antibody, and anti-double-stranded DNA were positive. After other possible diagnoses were excluded, connective tissue disease and possible catastrophic antiphospholipid syndrome (CAFS) were diagnosed. The patient had all high-risk factors of CAFS. After diagnosis, a total of 6 grams of pulsatile steroids, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and anticoagulation was administered. Blood and kidney function improved with aggressive treatment. Parenteral cyclophosphamide, oral steroid therapy, and anticoagulation was initiated as maintenance therapy.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; catastrophic illness.

Giriş

Katastrofik antifosfolipid sendromu (KAFS), antifosfolipid antikorları varlığında, akut gelişen ve birden fazla

organ sisteminin trombozu ile karakterize antifosfolipid sendromunun ağır bir formudur.^[1] Antifosfolipid sendromlu hastaların %1'de görülmesinde rağmen,

İletişim: Dr. Savaş Volkan Kışioğlu.
Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,
İSTANBUL
Tel: 0216 - 441 39 00

Başvuru tarihi: 15.05.2013
Kabul tarihi: 07.10.2013
Online baskı: 20.12.2015
e-posta: volkankisioglu@yahoo.com



mortalitesi %30–40'dır.^[2] Tanının erken konması ve takiben uygulanacak agresif tedavi mortaliteyi azaltan en önemli faktördür.

Bu yazıda, bağ dokusu hastalığı ve antifosfolipid antikor (AFL) pozitifliği olan bir erkek hastada gelişen, erken tanı ve agresif tedavi ile remisyona giren, kötü prognoz kriterlerine sahip KAFS'nin tanı ve tedavi süreci anlatıldı.

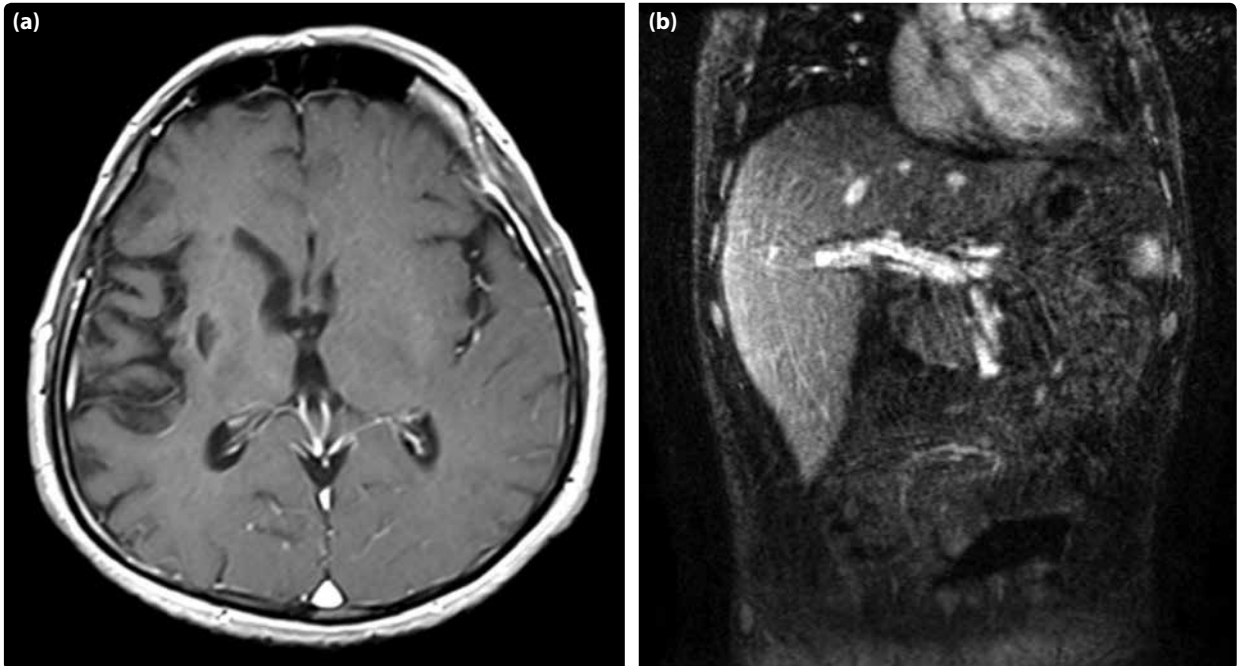
Olgu Sunumu

Kırk yaşında erkek hasta, 15 gündür olan nefes darlığı ve göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye başvurdu. Hastanın hikayesinde, dört yıl önce arteriyel tromboz nedeni ile sağ alt ekstremitte trombektomi ameliyatı ve iki yıl önce iskemik serebrovasküler olay hikayesi mevcuttu (Şekil 1a).

Anamnezinden herhangi bir medikal tedavi almadığı ve tanısı konmuş kronik ek bir hastalığının olmadığı öğrenildi. Hastanın arteriyel tromboz hikayesi olması nedeniyle, pulmoner tromboemboli ön tanısı ile anjiyovolumetrik bilgisayarlı tomografi planlandı. Ancak hastanın böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle çekilemedi. Bunun üzerine yapılan ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, pulmoner tromboemboli açısından yüksek riskli bulundu. Hastanın tam kan sayımında pansitopeni saptandı. Periferik yaymasında,

fragmente eritrositler gözlenirken, atipik hücre saptanmadı. Vitamin B12 ve folik asit değerleri normal sınırlarda bulundu. Laktat dehidrogenaz değeri, laboratuvar normallerinin üst sınırından dört kat yüksek bulundu. Hastada hemolitik anemi olduğu kabul edildi. Daha önce bilinen böbrek problemi bulunmayan hastada, kreatinin değerinin 1.7 mg/dl olduğu gözlemlendi. Bakılan idrar sedimentinin aktif olduğu saptandı. 24 saatlik idrarda 4 gram/gün protein saptandı. Hastanın genel durumu ve kanama riski göz önüne alınarak böbrek biyopsisi yapılamadı. Hepatosplenomegali ve transaminaz yüksekliği gözlenen hastanın yapılan portal sistem manyetik rezonans (MR) anjiyografisinde, portal vende parsiyel tromboz saptandı (Şekil 1b).

Antikoagülan tedavi öncesi bakılan bazal aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı uzun olarak tespit edildi. Bu bulgu üzerine AFS ön tanısı ile lupus antikoagülanına bakıldı. İki kez pozitif olarak bulundu. Antikardiyolipin Ig G ve M testleri negatif olarak saptandı. Diğer trombofili nedenlerinin araştırılmasında Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve, MTHFR C677T mutasyonu negatif olarak bulundu. Protein C ve S, antitrombin ve homosistein seviyesi normal sınırlarda tespit edildi. Hastada mevcut bulgularla bağ dokusu hastalığı olabileceği de düşünülerek, antinükleer antikor testi (ANA), anti-dsDNA, extractable nükleer antikor (ENA) testlerine bakıldı.



Şekil 1. (a) Geçirilmiş serebrovasküler olaya bağlı kronik serebral enfark alanı. (b) Manyetik rezonans anjiyografi'de saptanan parsiyel portal ven trombüsü.

ANA, anti-dsDNA ve ENA testlerinden antisentromer antikor pozitif olarak bulundu. Hastanın izleminde çoklu organ yetersizliği gözlenmesi ve akut faz değerinin yüksekliğine yol açabilecek enfektif etyolojilerinin araştırılması için alınan kan ve idrar kültüründe üreme gözlenmedi. Fizik muayene ve sorgulamada enfeksiyon odağı gözlenmedi. Hastada aynı anda tespit edilen ve akut gelişen, ikisi görüntüleme yönteminde gösterilmiş tromboz ile karakterize, üç ayrı organ sisteminde tutulum olması, lupus antikoagülan testi pozitifliği ve diğer muhtemel etkenlerden enfeksiyon ve heretider trombofili ekarte edilmesi sonrası, yatışının 10. gününde bağ dokusu hastalığı ve olası KAFS kabul edilerek tedaviye başlandı.^[1] Hastaya trombosit sayımına göre düşük moleküler ağırlıklı heparin ve yatışının 10, 11 ve 12. günlerinde 1 gr/günden toplam üç gün metilprednizolon parenteral uygulandı. Takiben steroid tedavisi 1 mgr/kg/gün prednisolone eşdeğer dozundan oral olarak devam edildi. Yatışının 24. gününde steroid tedavisini takiben intravenöz immünglobulin (IVIG) 2 gr/kg/gün, plazma değişimi eşliğinde başlandı. Toplam üç gün IVIG alan ve 11 seans plazma değişimi uygulanan hastanın, pansitopenisinin devamı üzerine yatışının 37. gününde, bir kez daha üç gün metilprednizolon 1 gr/gün dozundan verildi. Hastanın yatışının 46. gününde genel durumunda iyileşme, pansitopenisinde düzelme ve proteinüri değerinin normal sınırlara gerilemesi üzerine, idame takibinde, siklofosamid aylık 1 gr parenteral, 1 mg/kg/gün prednisolone eşdeğeri oral steroid ve oral antikoagülasyon ile izlenmesine karar verildi.

Tartışma

Katastrofik antifosfolipid sendromu, nadir görülen ve mortalitesi yüksek, antifosfolipid sendromunun bir formu olarak kabul edilmektedir.^[2] Hastanın kurtulmasında erken tanı ve ağırsif tedavinin önemli olduğu gösterilmiştir.^[3] Bu yüzden çoklu organ yetersizliği olan hastalarda, ayırıcı tanıda KAFS düşünmek gerekmektedir.

Katastrofik antifosfolipid sendromu tanısı için 2002 yılında tanı kriterleri tanımlanmıştır.^[1] Tablo 1'de KAFS için önerilen tanı kriteri özetlenmiştir. 2010 yılında tanı kriterleri güncellenmiştir. Güncelleme ile çoklu organ trombozu ve/veya mikrotrombozları açıklayacak başka bir klinik durum varlığının ekartasyonu önem kazanırken, tanı için algoritmalar geliştirilmiştir.^[4]

Hastanın lupus antikoagülan testinin pozitif olması, hastalığın akut gelişmesi, biyopsi ile gösterilemese de görüntüleme incelemelerinde iki organ sisteminde

Tablo 1. Katastrofik antifosfolipid sendromunun ön tanı kriterleri

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)***
"Kesin" katastrofik AFS
- 4 kriterin aynı anda varlığı
"Olası" katastrofik AFS
 - 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 (>500 mg/24 saat) varlığı renal tutulum olarak tanımlanır.

** : Histopatolojik konfirmasyon 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).

akut gelişen tromboz varlığı ve böbrek tutulumunun da olması; olası KAFS tanısı koydurmuştur. Serolojik olarak ANA, anti-dsDNA ve antisentromer antikor pozitifliği hastada bağ dokusu hastalığı açısından anlamlı bulunmuştur. Bağ dokusu hastalıkları ve özellikle lupus varlığında ayırıcı tanıda KAFS olma olasılığı daha yüksektir.^[2] Hastada çoklu organ yetersizliği ve trombozu yapabilecek enfeksiyon tablosu, klinik, görüntüleme ve mikrobiyolojik olarak ekarte edilmiştir. Tedavide steroid kullanımı ile klinikte görülen anlamlı düzelme de, enfeksiyon ekartasyonu açısından anlamlıdır.^[5] Diğer mikroanjyopatik durumlardan trombotik trombositopenik purpura (TTP) da hastanın ayırıcı tanısında değerlendirildi. KAFS hastalarının trombosit düşüklüğü olan formlarında, dissemine intravasküler

koagülasyon, hemoliz ve şistositler görülmektedir.^[6] TTP hastalarında antifosfolipid antikorlarının sıklığının bilinmemektedir.^[2] Bu yüzden klinik olarak tam ekarasyon yapılamamakla beraber, bağ dokusu hastalığında KAFS'ın daha sık gözlenmesi, ön planda hastadaki mikroanjiyopatik tablonun KAFS'a bağlı olduğunu düşündürmüştür.^[2,7]

Katastrofik antifosfolipid sendromu tedavisinde üç ana hedef bulunmaktadır.^[1] Başlatıcı faktörün tedavi edilmesi (örnek: enfeksiyon), trombotik olayların önlenmesi ve tedavisi, sitokinlerin salgılanmasının basılanması ve sitokinlerin temizlenmesidir. Bu amaçla antikoagülasyon (öncelikli olarak parenteral takiben antikoagülasyon), kortikosteroid, plazma değişimi, IVIG ve bağ dokusu hastalığı ile ilişkili ise siklofosamid kullanımı önerilmektedir.

İki yüz seksen hastadan oluşan KAFS kayıt sisteminde en başarılı tedavi %77.9 remisyon ile antikoagülasyon, kortikosteroid ve plazma değişimi kombinasyonu bulunmuştur.^[3] Dirençli olgularda rituximab, ekulizimab ve defibrotid tedavilerinin de kullanılabileceğini belirten olgu bildirimleri mevcuttur.^[8]

Hastamızda tanının konmasını takiben antikoagülasyon tedavisi, pulse ve takiben oral steroid, plazma değişimi ve IVIG kombinasyonu uygulanmıştır. Bu tedavi ile akut fazlarda gerileme ve tüm tutulan sistemlerde remisyon sağlanmıştır. Bağ dokusu hastalığı ile ilişkisinin varlığı nedeni ile de aylık siklofosamid tedavisi ve oral steroid ile idame tedavisi planlanmıştır.

Katastrofik antifosfolipid sendromu hastalarında, 36 yaş ve üzeri, sistemik lupus eritematozis varlığı, pulmoner ve renal tutulum, ANA pozitifliğinin varlığı kötü prognoz kriterleri olarak bulunmuştur.^[9,10] Uzun dönem prognozu değerlendiren tek çalışmada, kurtulan hastaların %66'sı trombozsuz izlenirken, %17'sinde altı yıl içinde AFS ile ilişkili bulgular saptanmıştır.^[11] KAFS relapsı sadece sekiz hastada gösterilmiştir. En sık relaps mikroanjiyopatik hemolitik anemidir.^[12] Hastamızda tüm kötü prognoz kriterleri bulunmasına rağmen tedaviye olumlu yanıt vermiştir. Literatürde antitrombotik tedavisi kesilmiş antifosfolipid sendromlu hastalarda, katastrofik antifosfolipid sendromunun geliştiğinin gösterilmesi, AFS hastalarında antitrombotik tedavinin ömür boyu uygulanmasının önemini bir kez daha göstermektedir.^[13] Bu yüzden hastada ömür boyu oral antikoagülan ile profilaksi planlanmaktadır.

Katastrofik antifosfolipid sendromu tanısında şüphe ve

tanı algoritmasının etkin ve hızlı şekilde uygulanması önem taşımaktadır. Burada sunulan hastada tüm olumsuz prognoz kriterlerinin bulunmasına rağmen erken tanı ve hızlı agresif tedavi hayat kurtarıcı olmuştur.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12(7):530-4.
2. Bildacı YD, Erkan D. Katastrofik antifosfolipid sendromu: Tanısal zorluklar ve güncellenmiş tanı algoritmaları. *RAED Dergisi* 2012;4(2):52-8.
3. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus* 2012;21(7):755-7. [CrossRef](#)
4. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10(2):74-9. [CrossRef](#)
5. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):528-34. [CrossRef](#)
6. Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes revisited new concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes. *J Rheumatol* 2007;34(9):1793-5.
7. Musio F, Bohem EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28(1):1-19. [CrossRef](#)
8. Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2011;10(11):664-8. [CrossRef](#)
9. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 2007;34(2):346-52.
10. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2568-76. [CrossRef](#)
11. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6):530-3. [CrossRef](#)
12. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, Yin J, Bucciarelli S, Bosch X, et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):366-72. [CrossRef](#)
13. Katikireddi VS, Kandiah DA. Progression of antiphospholipid antibody syndrome to catastrophic antiphospholipid antibody syndrome acutely with cessation of antithrombotic therapy. *Intern Med J* 2012;42(5):585-91.