

Antifosfolipid Sendromu Olan Bir Hastada Diskoid Lupus Eritematozus Gelişimi

Sevil Gündüz, Tülin Mansur, Çağda Çelikten Öncel, Zuhale Erçin
Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Özet

Antifosfolipid sendromu (AFS), arteriyel ve/veya venöz tromboza yol açtığı düşünülen antifosfolipid antikorlarının oluşturduğu otoimmün bir hastalıktır. Antifosfolipid sendromu olan hastalarda birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Diskoid lupus eritematozus (DLE), AFS'nin nadir görülen bir deri bulgusu olarak bildirilmektedir. 2 yıldır AFS olan 22 yaşındaki erkek hasta, yüzünde gelişen eritematöz, violase ve skuamöz plakları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Lezyonların histopatolojik incelemesinde, DLE ile uyumlu bulgular, direkt immunfloresan incelemesinde bazal membran zonunda lineer IgG ve IgM birikintiler görüldü.

Literatürde, AFS olan olgularda DLE'nin görülme sıklığı ile ilişkili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Buna karşılık, DLE'li olgularda antifosfolipid antikorlarının değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda, DLE'li ve subakut kutanöz lupus eritematozuslu hastalarda antikardiyolipin antikorları ve AFS bulgularının araştırılması gereği vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid sendromu, antikardiyolipin antikorları, diskoid lupus eritematozus

Gündüz S, Mansur T, Öncel ÇT, Erçin Z. Antifosfolipid sendromu olan bir hastada diskoid lupus eritematozus gelişimi. *Türkderm* 2006;40(2):69-71

Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder in which antiphospholipid antibodies (APA) are thought to be involved in the development of venous and/or arterial thrombosis. Many cutaneous manifestations have been described in patients with APS. Discoid lupus erythematosus (DLE) is reported as a rare cutaneous finding of APS.

A 22-year old man with a history of APS for two years has developed erythematous, violaceous and squamous plaques on his face. Histopathologic examinations showed findings consistent with DLE. Direct immunofluorescence examination demonstrated linear IgG and IgM deposition at the basal membrane zone.

As far as known, there is no study about the frequency of DLE in APS patients in the literature. However there are many reports about the presence of APA in patients with DLE. Most of these studies emphasized the importance of investigations of the anticardiolipin antibodies and APS symptoms in patients with DLE or subacute lupus erythematosus.

Key Words: Antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies, discoid lupus erythematosus

Gündüz S, Mansur T, Öncel ÇT, Erçin Z. Discoid lupus erythematosus development in a patient with antiphospholipid syndrome. *Türkderm* 2006;40(2):69-71

Antifosfolipid sendromu (AFS), arteriyel ve/veya venöz tromboza neden olduğu düşünülen antifosfolipid antikorlarının oluşturduğu otoimmün bir hastalıktır. Multisistemik tutulumu neden olabilen bu hastalığa çeşitli deri bulguları da eşlik etmektedir. Diskoid lupus eritematozus (DLE), AFS'nin nadir görülen bir deri bulgusu olarak bildirilmektedir¹.

Olgu

Yirmiiki yaşında erkek hasta, yüzünde 2 ay önce başlayan ve sayıları giderek artarak, çevreye doğru yayılım gösteren kırmızı lekeler nedeniyle polikliniğimize başvurdu.

Hasta, 2001 yılında, bacaklarında 3-4 yıldır tekrarlayan şişlik ve kızarıklık, ülser oluşumu ve belirginleşen da-

marları (varisleri) nedeniyle başvurduğu bir hastanede tetkik ve tedavi amacıyla yatırılmış. Yattığı dönem içinde Antikardiyolipin (AKL) IgG: 10 GPL-U/ml (N<13.3), AKL IgM>100 MPL-U/ml (N<9.8), lupus antikoagulanı pozitif, protein C: %60 (N: 70-130), protein S: %42 (N: 65-140) olarak tespit edilmiş. O dönemde yapılan tüm batın ultrasonografisi ve tomografisi normal bulunmuş. Alt ekstremitte venöz dopplerinde bilateral oklüzif trombozlar saptanmış. Anti ds DNA, ANA, AntiRo, Anti-La (-), C3 ve C4 normal bulunmuş. Hastaya bu bulgularla primer AFS tanısı konularak, kumadin tedavisiyle takibe alınmış. Yattığı süre içinde mevcut bacak ülserleri de iyileşmiş.

Öz ve soygeçmişinde başka bir özellik saptanmayan hastanın polikliniğimize başvurduğu sıradaki dermatolojik muayenesinde, burunda, her iki yanak üzerinde ve kaşların dış yanında keskin sınırlı, bazılarının ortası deprese, bir ile birkaç cm çaplarında, lividi-eritemli, üzerlerinde yer yer skuamaların da izlendiği plaklar saptandı (Şekil 1). Lezyonların histopatolojik incelemesinde, epidermiste hiperkeratoz, foliküler tıkaçlar, bazal tabakada hidropik dejenerasyon, yüzeysel dermiste melanin inkontinansı, ödem, eritrosit ekstrasvazasyonu, tüm dermiste perivasküler ve periadneksiyal yoğun lenfosit infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 2). Direkt immünfloresan (DİF) incelemede bazal membranda lineer IgG ve IgM birikimi saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde, sedimentasyon: 44 mm/saat olarak ölçüldü. Hemogram, tam idrar tetkiki ve kan biyokimyası normal sınırlardaydı. Hasta, bu klinik ve laboratuvar bulgularla DLE olarak değerlendirilerek, güneşten koruyucu ve topikal steroid verildi. Ancak 1 ay sonra askere alınan hastanın takibi yapılamadı.

Tartışma

Antifosfolipid sendromu, lupus antikoagulanı ve AKL antikoları olarak tanımlanan antifosfolipid antikolarının tek tek veya birlikte varlığıyla, yanısıra, arteryel ve/veya venöz trombozlar ya da tekrarlayan abortuslar ile karakterize bir hastalıktır^{2,3}. Sıklıkla görülen alt ekstremitte venöz trombozlarının dışında, hastalık, pulmoner, renal, retinal, serebral damar tıkanıklığına da yol açarak multisistemik bir tablo oluşturabilir¹. Sendrom, ilk kez 1983'de Hughes tarafından tanımlanmıştır¹.

Antifosfolipid sendromu tanısı için tanımlanan majör bulgular; arteryel tromboz, venöz tromboz, tekrarlayan abortuslar ve trombositopeni olarak bildirilmektedir. Tanı için en az bir klinik ve sekiz haftadan daha uzun süre devam eden bir serolojik bulgu olması gerekmektedir⁴. Hastamız daha önceden, lupus antikoagulanının ve AKL IgM antikolarının yüksek titrelerde pozitif olması, alt ekstremitelerde yaygın oklüzif lezyonların saptanması ve altta yatan bir hastalık bulunamaması nedeniyle primer AFS tanısı almıştı.

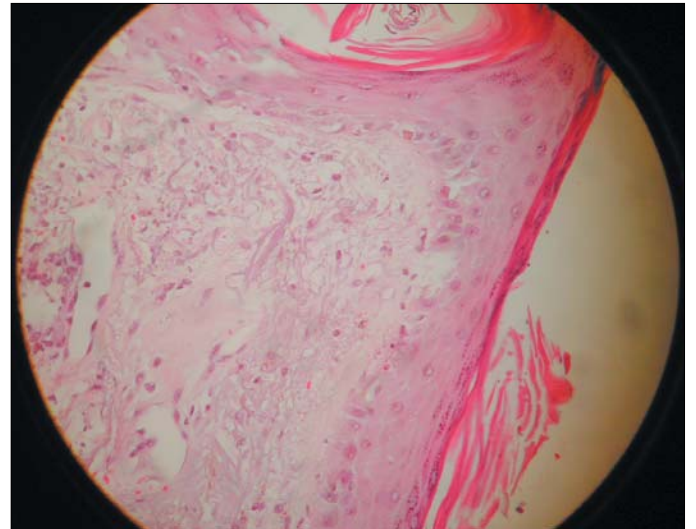
Antikardiyolipin antikoları ve lupus antikoagulanları, β_2 glikoprotein ve protrombin gibi kofaktörlerin aracılığı ile membran yapısındaki fosfolipidlere bağlanarak damar sisteminde tromboza kadar giden bir dizi reaksiyon zincirini başlatmaktadır. Deri bulguları, çoğunlukla, histopatolojik olarak da gösterilebilen vasküler oklüzyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır^{1,2}. Mayo Klinik'te yapılan retrospektif bir çalışmada lupus antikoagulanı pozitif olan hastaların %41'inde deri lezyonları ilk görülen bulgudur ve deri bulgusu olan hastaların %40'ında birçok sistemi tutan trombozlar bulunmaktadır. Bu veriler, deri lezyonlarının önemini vurgulamaya yetmektedir⁴. Deride en sık livedo retikülaris, tromboflebit, livedo vaskülit, kutanöz gangren, ülserler, ekimoz, purpura ve subungual splinter hemorajiler gözlenmektedir. Nadir olarak eşlik eden hastalıklar arasında Degos hastalığı, anetoderma, sistemik skleroz, kutanöz T hücreli lenfoma, ağrılı deri nodülleri, Kaposi sarkomu, pyoderma gangrenozum ve DLE sayılabilir^{4,5}.

Antifosfolipid sendromu olan hastalarda, SLE'nin klinik veya serolojik kanıtı olmaksızın DLE oluşumu nadiren bildirilmiştir⁴. Hastamızda yüzdeki deri lezyonlarının, AFS tanısı aldıktan bir buçuk yıl sonra geliştiği saptandı. Diskoid lupus eritematozusta histopatolojik bulguların DİF bulguları ile birlikte değerlendirilmesi tanısal kolaylık sağlamaktadır⁶. Tipik klinik, histopatolojik özellikler ve pozitif DİF bulguları ile DLE tanısı koyduğumuz hastada, sistemik lupus eritematozusa (SLE) ait bulgu saptanmadı.

Diskoid lupus eritematozusta gelişen deri lezyonlarının patogenezi halen bilinmemektedir. Hastalık, genetik olarak predispoze kişilerde UV radyasyonu, stres, infeksiyon ve ısı değişiklikleri gibi faktörlerin stimüle ettiği, otoimmünite ile ilişkili



Şekil 1: Burun, yanaklar ve kaşların dış yanında lividi-eritemli plaklar



Şekil 2: Diskoid lupus eritematozusun histopatolojik görünüşü

bir durum olarak kabul edilmektedir^{7,8}. Antifosfolipid sendromunun sık görülen deri bulgularında, küçük ve orta çaplı damarlarda noninflamatuar trombüs görülmesi lezyonların nedenine ışık tutabilir¹. Ancak AFS ve DLE birlikteliğinde nasıl bir mekanizmanın söz konusu olduğu bilinmemektedir. Her ikisinde de immünolojik bulgular olsa da, aralarındaki bağlantı açık değildir⁵.

Literatürde, AFS'de DLE'nin ne sıklıkta görüldüğüne dair bir bilgiye rastlanmamıştır. Fakat pek çok hastalıkta AKL antikorlarının varlığı araştırılmıştır. Diskoid lupus eritematozusta da farklı AKL antikor oranlarının bildirildiği birçok yayın mevcuttur. Ruffatti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁹, DLE'li 28 hastada ve 60 sağlıklı kontrol grubunda IgG ve IgM sınıfı AKL antikorlarına bakılmıştır. Diskoid lupus eritematozusu hastaların %67'sinde IgG, %50'sinde IgM sınıfı AKL antikorları bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda AKL IgG %1.6, AKL IgM %3.3 olarak tespit edilmiştir .

Tebbe ve Orfanos'un çalışmasında¹⁰, DLE'li 33 hastanın 18'inde, subakut kutanöz lupus eritematozusu 22 hastanın 12'sinde, SLE'li 12 hastanın 9'unda AKL antikorları saptanmıştır. Antikardiyolipin antikorlarının sadece SLE'de değil, kronik ve subakut lupus eritematozusta da önemli oranda görüldüğü vurgulanmıştır. Ayrıca AKL antikoru varlığıyla, DNA bağlama kapasitesi ve yükselmiş ANA titresi arasında istatistiksel bir bağlantı saptanmamıştır .

Kind ve arkadaşları ise¹¹, 26'sı DLE olmak üzere, 31 kutanöz lupuslu hastanın sadece 3'ünde AKL antikorlarını gösterebilmişlerdir. Yazarlar, oranın düşük olması nedeniyle, kutanöz lupus eritematozusu hastalarda, ancak ilgili klinik semptomlar görülürse AKL antikorlarının araştırılması gereğini vurgulamışlar ve bu antikorların, lupus eritematozusun kliniğinde ve patofizyolojisinde önemi olmadığını ifade etmişlerdir .

Bizim hastamızda AFS tanısı konduktan 2 yıl sonra SLE bulgularına rastlanmaksızın DLE lezyonları gelişmiştir. Yapılan çalış-

malarda DLE ve AKL antikorlarının birlikte görüldüğü durumlarda SLE gelişme riski artmış gözükmemektedir. Bu birlikteliğin prognostik önemi de açık değildir. Kutanöz lupuslu olgularda AKL antikorları ve AFS bulgularının araştırılması gereği tartışmalı olmakla birlikte bunu öneren yayınlar çoğunlukta-
dır. Bu nedenle özellikle AFS'yi düşündüren klinik semptomların varlığında bu antikorların araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. İnanır I, Aktan Ş: Antifosfolipid sendromu. *Türkderm*. 1999; 33: 262-265.
2. Arnout J: Antiphospholipid syndrome: Diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2001; 86(1):83-9.
3. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P: Antiphospholipid syndrome nephropathy in lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13(1): 42-52.
4. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR: Antiphospholipid syndrome and skin. *J Am Acad Dermatol*.1997; 36 (6Pt1): 970-982.
5. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2.baskı. New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg,1996; 751-832.
6. Köse Akdağ A, Sarıca R, Azizlerli G, Öztürk SA, Balcıoğlu G, Sur H: Lupus erythematosus tanısında direkt immunfloresanın yeri. *Türkderm*.1997; 31: 114-116.
7. Freedberg M, Eisen Z, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, Fitzpatrick T: *Lupus erythematosus*. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*.Ed. Richard D. Sontheimer.5.baskı. New York, Mc Graw-Hill, 1993-2009.
8. Dikicioğlu E, Hekimgil M, Kacar F, Uygur F: Kutanöz lupus eritematozus ve ilişkili lezyonlarda immunohistopatolojik bulgular. *Turk J Dermatopathol*. 1996; 1-2: 11-16.
9. Ruffatti A, Veller-Forsana C, Patrassi GM, Sartori E, Tonello M, Tonello M, Tonetto S, Peserico A, Todesco S: Anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome in chronic discoid lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1995; 14(4): 402-404.
10. Tebbe B, Orfanos CE: Antikardiolipin - Antikörper beim kutanen lupus erythematosus. *Hautarzt*. 1992; 43: 130-133.
11. Kind P, Schuppe HC, Jung KP et al: Kutaner lupus erythematosus und kardioliipin- antikörper. *Hautarzt*. 1992; 43: 126-129.