

Primer Antifosfolipid Sendromuna Bağlı Tekrarlayan Pulmoner Tromboemboli (Olgu Sunumu)

A Case of Primary Antiphospholipid Syndrom with Recurrent Pulmonary Thromboembolism

Mine Gayaf, Günseli Balcı, Berna Kömürçüoğlu, Adnan Coşkun*, Emel Özden
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve *Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Antifosfolipid sendromu tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz trombozlar, rekürrent spontan abortus ve trombositopeni ile karakterizedir. Derin venöz trombozlar, pulmoner emboli ve kadınlarda tekrarlayan abortus ve infertilite en sık bulgularıdır. Otuzdört yaşında kadın hasta sağ göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi şikayeti ile başvurdu. Olgunun hikayesinde 3 kez spontan abortus, 5 yıl önce derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli öyküsü vardı. Toraks BT'de sağ ana pulmoner arterde trombus saptandı. Ayrıca Doppler USG'de alt ekstremitelerde derin ven trombozu tespit edildi. Ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon bulguları mevcuttu. Olgumuzda antikardiyolipin antikorlar (IgG, M) pozitif bulunurken, diğer herediter faktörler (Antitrombin III, Protein C,S ve Faktör V Leiden) ve ANA, Anti DNA menfi bulundu. Hastaya antikoagülan tedavi başlandı. Tekrarlayan pulmoner emboli ve buna bağlı gelişmiş pulmoner hipertansiyon kliniği ile presente olan bir primer antifosfolipid sendromlu olgumuzu sunuyoruz. Özellikle spontan abortus öyküsü olan genç kadınlarda pulmoner tromboemboli saptandığında antifosfolipid sendromu ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. (*Akciğer Arşivi 2007; 8: 30-2*)

Anahtar Kelimeler: Antifosfolipid sendromu, tromboemboli

Summary

Antiphospholipid syndrom is characterized by recurrent arterial and/or venous thrombosis, recurrent spontaneous abortions and thrombocytopenia. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism are the most common manifestations. Thirtyfour years old female admitted with right pleuritic pain, dyspnea and heamoptysis. She had 3 spontaneous abortions, there was a hisyory of deep vein thrombosis and pulmonary thromboemboli 5 years ago. A thrombosis in the right main pulmonary artery has been shown on thorax CT. Additionally chronic deep venous thrombosis has been detected of lower extremity. There were pulmonary hypertantion manifestations on echocardiography. While anticardiolipin antibodies (both IgG and M) were possitive, other hereditary factors (Antithrombin III, Protein C,S and Factor V Leiden) and ANA, Anti DNA were all negative. We started anticoagulant therapy. Here, we reported a patient with primary antiphospholipid syndrome because of recurrence pulmonary embolism and severe pulmonary hypertansion. In young female patients who had recurrent pulmonary thromboembolism and spontaneous abortions, antiphospholipid syndrome also be kept in mind. (*Archives of Lung 2007; 8: 30-2*)

Key words: antiphospholipid syndrome, pulmonary thromboembolism

Giriş

Antifosfolipid sendromu (AFS) fosfolipidlere karşı oluşan antikorlarla (AFA) birlikte, arteriyel ve/veya venöz trombozlar, rekürrent abortuslar ile karakterize bir sendromdur (1). Send-

rom, ilk olarak SLE'de tanımlanmış ise de, diskoid lupus eritomatosisus, kutanöz lupus eritomatosisus ve Sjögren sendromunda da görülebilmektedir Derin venöz trombozlar ve pulmoner tromboemboli en sık görülen bulgularıdır. AFA normal popülasyonun yaklaşık % 1-2'sinde, SLE hastalarının ise

% 25-50'sinde saptanır (2,3,4). Pulmoner tromboemboli ve rekürrent spontan abortus öyküsü olan genç kadınlarda etyolojide bu sendrom öncelikle düşünülmelidir.

Olgu

Otuzdört yaşında kadın hasta nefes darlığı, öksürmekle kan tükürme ve göğsünün sağ yanında ağrı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Üç kez spontan düşük öyküsü mevcuttu. Beş yıl önce sağ bacakta derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli nedeniyle antikoagülan tedavi başlanmış ancak son 4 aydır tedavisini kesmişti.

Fizik muayenesinde TA:90/60 mm/Hg, ateş:36.7 °C, nabız:112/dk, ritmik, solunum sayısı 30/dk idi. Solunum sistemi muayenesinde sağda solunum sesleri azalmıştı, sağ orta ve alt zonda inspiratuar raller duyuldu. Bu alanda perküsyonda matite saptandı. Diğer sistem muayeneleri normal idi.

Postero-anterior akciğer grafisinde (Resim 1) sağ hemidiafragma yüksek, sağ kardiyofrenik sinüs künt, pulmoner konus belirgin, kardiyotorasik oran artmış, sağda diafragma üzerinde periferik ve homojene yakın dansite artımı izlendi.

Bilgisayarlı spiral toraks tomografisinde (Resim 2) sağ orta ve alt lobta konsolidasyon alanları, sağda apekten bazale yer yer septalı plevral sıvı ile birlikte ve atelektatik alanlar mevcuttu. Sağ ana pulmoner arter içinde emboli ile uyumlu defekt görünümü vardı.

Ekokardiografide sağ yapılar hafif dilate, akım artmış, 2. derece trikuspid yetmezliği, pulmoner arter basıncı 43 mmHg, sağ atriumda trombus saptandı. Alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografide kronik derin ven trombozu tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde: sedimentasyon 88 mm/saat, lökosit:14.800/mm³, hemoglobin:14.7 g/dl, trombosit:118.000/mm³ idi. Arteriyel kan gazında: pH:7.46, PaO₂:59.4 mmHg, PaCO₂: 28 mmHg, SaO₂:%91.8 saptandı. Antitrombin III: 72 (N:70-125), protein C :90 (N:70-140), protein S: 56 (N:55-160) idi. ANA, anti-DNA menfi bulundu. Antikardiolipin (ACA) Ig G >100 GPLU/ml (N<14), Ig M:17 MPLU/ml (N<10) bulundu. İki ay sonra tekrarlanan ACA değerlerinde yükseklik devam ediyordu. Faktör V Leiden menfi bulundu. Bu bulgular ile olgu primer antifosfolipid sendromu olarak kabul edildi.

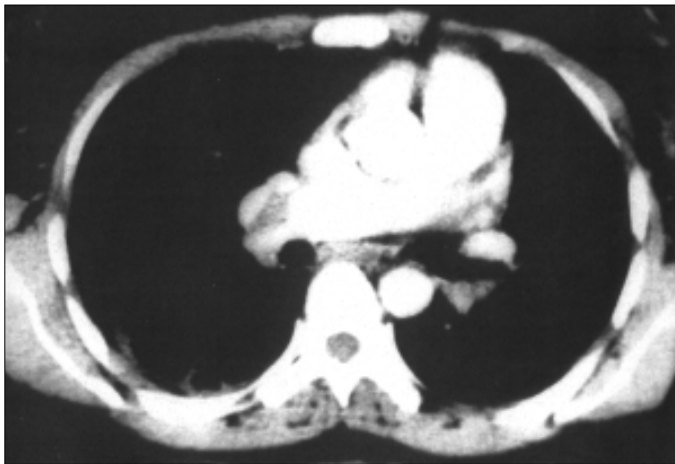
Hastaya pulmoner tromboemboli tanısıyla standart dozda heparin tedavisi başlandı. Daha sonra, antikoagulan tedaviyle hastanın hipoksisi ve solunum yetmezliği tablosu düzeldi. Oral antikoagülan ile tedaviyle externe edildi. Ancak takiplerinde kardiyak trombus gelişmesi üzerine olgu kardiyoloji kliniğine sevk edildi. Hasta yakın takip ve tedaviye rağmen tanıdan 1.5 yıl sonra exitus oldu.

Tartışma

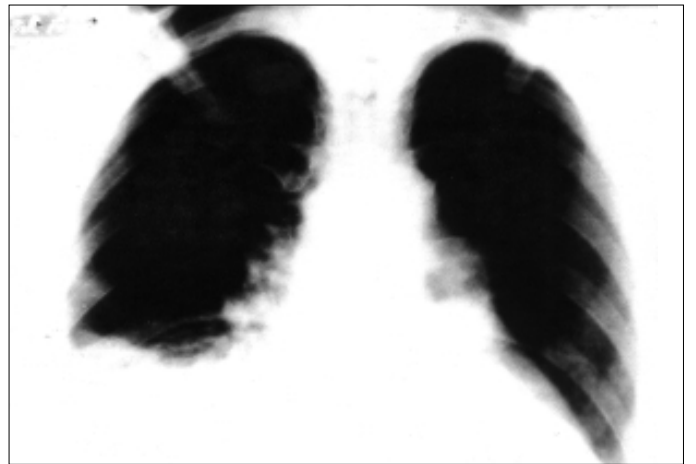
Antifosfolipid antikorlar (AFA), lupus antikoagülanları ve antikardiyolipin antikoagülanları içeren heterojen bir grup immunglobulinlerdir. AFA'lar aniyonik fosfolipidleri değil, uygun aniyonik yüzeylere bağlanan plazma proteinlerine (sıklıkla β_2 β_2 glikoprotein I ve protrombin) bağlanır. AFA varlığında arteriyel, venöz ve plasental dolaşımda tromboza eğilim artmaktadır (3-5). Ancak trombogenezdaki rolü tam aydınlatılmamıştır. Antikorların damar endoteline hasar vererek trombogenezi aktive edip, fibrinolizisi yavaşlatarak prokoagülan etki yapıyor olabilirler (6,7). ACA'ların artmış, aPTZ'si uzamış ve açıklanamayan trombofilisi olan olgularda AFS araştırılmalıdır.

AFS için klasifikasyon kriterleri Japonya'nın Sapporo kentinde yapılan 8. Uluslararası Sempozyum'da 1998 yılında belirlenmiştir. Buna göre bir klinik (vasküler tromboz, gebelik komplikasyonları) ve bir laboratuvar kriter (lupus antikoagülanı, Ig G ve IgM antikardiyolipin antikorları) bulunmalıdır AFA'ların müsbetliği en az 6 hafta aralıkla tekrarlanmalıdır (8-10). AFS tanısı koyarken klinik bulgular ve tromboz hikayesi, düşükle sonuçlanan gebelikler ve trombositopeni araştırılmalıdır.

Kochenour ve ark.'da (11) antifosfolipid antikorları müsbet ateş, plöretik tipte göğüs ağrısı, dispne ve akciğer radyogramında plevral sıvı, yamasal gölgeler ile karakterize postpartum sendromlu ek otoimmün hastalık bulunmayan üç primer AFS olgusu bildirmiştir. Primer AFS dışlama kriterleri; malar veya diskoid rush, oral veya farengial ülserasyon, aynı taraf pulmoner emboli bulunmadan pleurit olması, sol kalp yetmezliği olması, miyokard infarktüsü veya üremi olmadan gelişen perikardit, persistan proteinüri, lenfopeni, anti-DNA antikor varlığı veya ANA değerinin 1:320 üstünde olması,



Resim 1. PA akciğer radyografisinde sağda diafragma üzerinde periferik ve homojene yakın dansite artışı



Resim 2. Sağ ana pulmoner arterde emboli

AFA indükleyen ilaçları kullanılma öyküsü olarak belirlenmiştir. Ayrıca SLE'nin dışlanması için olgunun 5 yıl takibi önerilmiştir (12). Olgumuzda, uyumlu klinikle beraber ACA Ig G ve M yükselmesi ve 2 ay sonra bu yüksekliğin halen devam ediyor olması, otoimmün serolojik tetkiklerin menfi bulunması, beraberinde protein C ve S, antitrombin III değerlerinin normal sınırlarda bulunması, faktör V Leiden'in menfi olması ve primer AFS dışlama kriterlerinin bulunmaması nedeniyle Primer Antifosfolipid Sendromu düşünüldü.

Bir çalışmada, 360 AFS'li olgudan %9'unda tromboz bulguları bildirilmektedir (8). Olgumuzda 5 yıl önce sağ bacakta DVT öyküsü mevcuttu ve venöz Doppler USG'de buna ait kronik bulgular saptandı.

AFS'de birçok akciğer komplikasyonu bildirilmiştir. Akciğer tutulumları arasında pulmoner emboli, pulmoner enfarktüs, tromboembolik pulmoner hipertansiyon, akciğer infiltrasyonları ve plevral efüzyon sayılabilir (4). Bunlar içinde en sık rastlanan pulmoner hipertansiyondur. Bizim olgumuzda da pulmoner emboli klinik ve radyolojik bulguları ile beraber pulmoner hipertansiyona ait ekokardiyografi bulguları ve sağ atrial trombüs tespit edildi. Uzun ve ark.'larının (13) bildirdiği iki sekonder AFS'lu olgudan birinde, doğum sonrası adult respiratory distress sendrom (ARDS) benzeri bir tablo gelişmiş ve 4 gün mekanik ventilatörde takip sonrası kaybedildiği bildirilmektedir. AFA'larının solunum yetmezliği ve akut multipl organ yetmezliği ile beraber bulunması katastrofik antifosfolipid sendromu (KAFS) olarak tanımlanır. Bir çalışmada bu olgularda % 50 oranında ölüm bildirilmiştir (14). Maggiorini ve ark.(15) ise, primer AFS'lu, akciğer radyogramında iki taraflı yaygın infiltrasyonlu olguda yüksek doz kortikosteroid tedavi ile düzelmeye bildirmektedirler. Bizim olgumuzda ise pulmoner emboli kliniği ve kardiyak trombüs mevcuttu, solunum yetmezliği tablosu düzeldi.

AFS'da tedavi olarak düşük doz aspirin, steroid, heparin, siklofosfamid, azotiopürin ve plazmaferez uygulanmaktadır. Özellikle KAFS'de antikoagülasyon, plazmaferez ve immun-supresyon tedavi önerilmektedir (16). Olgumuzda antitrombotik tedaviye hemen başlanıp hızlı klinik düzelmeye sağlandı. Sonuç olarak, AFS tekrarlayan tromboemboliler ve pulmoner hipertansiyon ARDS ve genç kadınlarda spontan rekürren abortus gelişmesi nedeniyle morbiditesi ve mortalitesi

yüksek bir sendromdur. Bu nedenle tanının erken konması, tedavinin erken başlaması ve tedavinin uzun süreli devamı açısından önem taşımaktadır. Tekrarlayan tromboemboli ve spontan abortus öyküsü olan genç kadınlarda antifosfolipid sendromu akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anti-coagulant. *BMJ* 1983;287:1088-9.
2. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1994;20: 3-15.
3. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
4. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993;342: 341-4.
5. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests. *Semin Thromb and Hemost* 2005;31:17-24
6. Musuni S, Savazzi GM. Antiphospholipid antibody syndrome. *Recent Prog Med* 2001; 92:117-20.
7. Porta EJ, Balsalobre AJ, Gomez PC, et al. Clinical manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *An Med Interna* 1997; 14 :636-46.
8. Finazzi G, Brancaccio V, Noira , et al. Natural history and factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies a four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996;100:530-6.
9. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003;49:696-741
10. Bertolaccini ML, Atsumi T, Escudero CA, et al. The value of Ig A antiphospholipid (Hughes) syndrome in SLE. *J Rheumatol* 2001;28:2637-43
11. Kochenour NK, Branch DW, Rote NS, Scott JR, A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Observed Gynecol* 1987;69:460-8.
12. Piette JC, Frances C, Godeu P. Exclusion Criteria for Primary Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-4
13. Uzun K, Sayarlioğlu M, Zehir İ ve ark. Antifosfolipid sendromu. Akciğer komplikasyonu ile seyreden iki olgu. *Solunum* 2002;4:251-4.
14. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-12.
15. Maggiorini M, Knoblauch A, Schneider J, Russi EW. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:727-30.
16. Wiedermann FJ, Mayr A, Schobersberger W et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000; 247:723-30.