

## KANAMA DİATEZİ İLE SEYREDEN BİR ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU OLGUSU

### A case of antiphospholipid syndrome associated with hemorrhagic diathesis

Fevzi ALTUNTAŞ<sup>1</sup>, Bülent ESER<sup>2</sup>, Murat SİPAHİOĞLU<sup>3</sup>, Özlem CANÖZ<sup>4</sup>,  
Eyüp EKİCİ<sup>5</sup>, Ali ÜNAL<sup>6</sup>

**Özet:** Yirmi iki yaşında alt ekstremitede peteşi, ekimoz, hematüri ve menoraji yakınmaları ile başvuran kadın hastanın gebeliğinin 32. haftasında prematür doğum hikayesi vardı. Protrombin Zamanı: 19.8 sn (N: 12-16), International Normalized Ratio: 1.92 (N: 0,95-1,5) ve aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı: 73.5 sn (N: 26-40) tespit edildi. Faktör II: % 35.4 (N:70-120), Faktör V: % 67 (N:70-140), Faktör VII: % 61 (N:70-140), Faktör IX: % 33.51 (N:70-120), Faktör X: % 62 (N:70-120) olarak rapor edildi. Antikardiolipin antikor IgG: 60 Ü/ml, IgM: 40 U/ml ve lupus antikoagülan pozitif bulundu. Lupus antikoagülan antikorlarının varlığını doğrulamak için koagülasyon testleri ortama fosfolipid eklenmesinden sonra tekrarlandı ve uzamış olan testlerin düzeldiği görüldü. AFS'nda çok nadir görülen kanama diyatezi, olgumuzda Faktör II ve IX aktivite düzeylerinde izlenen belirgin düşüklük ile açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Antifosfolipid antikor sendromu, Kanama diyatezi

Antifosfolipid antikorlar (AFA) organizmada bulunan çeşitli negatif yüklü fosfolipid ve/veya fosfolipid bağlayan proteinlere karşı gelişen heterojen bir otoantikolar grubudur (1). Antifosfolipid antikor sendromu (AFS) antifosfolipid antikorları ile ilişkili hiperkoagülopati ve multisistemik hastalık

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Hematoloji. Uzm.Dr.<sup>1</sup>, Y.Doç.Dr.<sup>2</sup>, Prof.Dr.<sup>6</sup>.  
Nefroloji. Uzm.Dr.<sup>3</sup>, Patoloji. Y.Doç.Dr.<sup>4</sup>,  
İç Hastalıkları. Uzm.Dr.<sup>5</sup>.

Geliş tarihi:

**Abstract:** Herein, we report a 22 year-old female patient who had complaints of petechiae at the lower extremity, ecchymoses, hematuria and menorrhagia and history of premature birth in the 32<sup>nd</sup> week of her pregnancy. Initial tests revealed that Prothrombin Time, International Normalized Ratio and Activated Partial Thromboplastin Time were 19-85s (N: 12-16), 1.92 (N: 0.95-1.5) and 73.5s (N: 26-46), respectively. Factor II 35.4% (N:70-120), Factor V 67% (N:70-140), Factor VII 61% (N:70-140), Factor IX 33.51% (N:70-120), and Factor X 62% (N:70-120) were detected. Anticardiolipin antibody IgG was 60U/ml, Ig M was 40U/ml and positive lupus anticoagulant levels were detected. In order to confirm the presence of lupus anticoagulant antibodies, the coagulation tests were repeated after adding phospholipids into the test environment. It was observed that the prolonged tests were improved. Hemorrhagic diathesis rarely appears in Antiphospholipid Syndrome, and was explained by the observed significant low levels of Factor II and Factor IX in the present case.

**Key Words:** Antiphospholipid syndrome, Hemorrhagic diathesis

kompleksidir (2-4). AFS başlıca arteriyel ve venöz tromboz, fetal kayıp ve trombositopeni ile karakterize bir tablo ile seyrederek (1-16). Kanama ile seyreden bu olgu nedeniyle AFS'ünü son literatürler ışığında gözden geçirdik.

### OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında kadın hasta alt ekstremitede berelenme, idrardan kan gelme ve aşırı miktarda menstruasyon kanaması yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünde iki yıl önce doğumdan sonra başlayan hematüri, menoraji ve zaman zaman da epistaksis ve alt ekstremitede peteşi ve ekimoz yakınmaları olduğu öğrenildi. Sağlıklı bir çocuk sahibi olan

hastanın gebeliğın 32. haftasında prematür doğum hikayesi mevcut olup soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede konjunktivada solukluk, bilateral alt ekstremelerde purpurik döküntüler ve ekimoz dışında anormal başka bir bulgu tespit edilmedi. Laboratuvar incelemelerinde 24 saatlik idrarda protein atılımı 6 gr bulundu ve idrar mikroskopisinde bol eritrosit, 7-8 lökosit görüldü. Kreatinin klirensi 95 ml/dk olarak ölçüldü. Tam kan sayımında; Hb: 9.6 gr/dl, Htc: %31.4, MCV: 82 fl, MCH: 29 pg, MCHC: 34 g/dl, lökosit:  $9 \times 10^9/l$ , trombosit:  $226 \times 10^9/l$ , retikülosit %2 ve eritrosit sedimentasyon hızı: 80 mm/saat idi. Serum biyokimya parametreleri; açlık kan şekeri: 82 mg/dl, BUN: 10 mg/dl, kreatinin: 0.7 mg/dl, total protein: 7.6 gr/dl, albümin: 4.1 gr/dl, LDL kolesterol 163 mg/dl, trigliserit 128 mg/dl bulundu. Serum demiri: 62 g/dl, serum demir bağlama kapasitesi: 293 g/dl, ferritin: 35 ng/dl, direkt ve indirekt Coombs testi negatif idi. Batın ultrasonografisinde sağ böbrek 74 x 30 mm çapında, parankim kalınlığı 9 mm, ekosu artmış (grade II), sol böbrek 126 x 56mm çapında olup parankim kalınlığı yaklaşık 15 mm ekosu artmış (grade I) olarak rapor edildi. Koagülasyon testlerinde; Protrombin Zamanı (PT): 19.8 sn (N: 12-16), International Normalized Ratio (INR): 1.92 (N: 0,95-1,5), aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT): 73.5 sn (N: 26-40), kanama zamanı: 6 dk olarak tespit edildi. Faktör II % 35.4 (N: % 70-120), Faktör V % 67 (N: % 70-140), Faktör VII % 61 (N: % 70-140), Faktör IX % 33.51 (N: % 70-120), Faktör X % 62 (N:% 70-120), von Willebrand faktör % 149.7 (N:% 50-150) iken fibrinojen düzeyi 4.59 g/l (N: 1.8-3.5 g/dl) idi. ANA (-) ve Anti ds-DNA 7 IU/ml (N<20 IU/ml) olarak ölçüldü. Antikardiolipin antikor (ACA) IgG: 60 Ü/ml, IgM: 40 U/ml ve lupus antikoagulan (LA) pozitif bulundu. Hasta plazmasına normal kontrol plazma 1:1 oranında eklenmesinden sonra PT ve aPTT testlerinde uzamanın devam ettiği ve Russell viper venom testinde de (RVVT) uzama olduğu görüldü. Daha sonra lupus antikoagulan antikorlarının varlığını doğrulamak için aynı koagülasyon testleri ortama fosfolipid eklenmesinden sonra tekrarlandı ve uzamış olan testlerin düzeldiği görüldü.

İdrarda nefrotik düzeyde proteinüri tespit edilmesi nedeniyle hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu fokal nekrotizan glomerülonefrit olarak değerlendirildi. Bunun üzerine sekonder antifosfolipid sendromu tanısı kondu. Hastaya yüksek doz prednizolon (1 g/gün, 3 gün) ve takiben 1 mg/kg/gün oral prednizolon ve oral 2x50 mg/gün azathioprine (imuran) tedavisi başlandı. Tedavinin 11. gününde hastada hematüri, menoraji şikayetleri düzeldi ve PT, aPTT ve RVVT düzeyleri normal değerlerde izlendi.

## TARTIŞMA

Antifosfolipid antikor sendromu, edinsel gelişen multisistemik bir otoimmün hastalık kompleksidir. Antifosfolipid antikorlara sistemik lupus eritematoz (SLE) ve romatoid artrit dışındaki diğer bağ doku hastalıklarında çok nadir rastlanır (6-10). Ayrıca infeksiyon, kanser, ilaç kullanımı veya hemodiyaliz ile birlikte de AFA görülebilir (1,4,5,11).

AFS'ında böbrek tutulumuna ait bulgulara sıklıkla rastlanır (3,12). Genellikle altta yatan hastalığa bağlıdır. Bizim olgumuzda AFS'nun altında yatan hastalık olarak fokal nekrotizan glomerülonefrit tespit edilmiştir. Bu iki patoloji bize SLE'ü düşündürmekle birlikte hastamızdaki mevcut semptom ve bulgular SLE tanı kriterlerini tam karşılamamakta, ancak SLE yönünden yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Antifosfolipid sendromunun obstetrik komplikasyonu olarak intrauterin büyüme geriliği, ablasyo plasenta, preeklampsi, prematür doğum ve tekrarlayan fetal kayıplar görülebilir (3,4,13-14). Bizim olgumuzun da gebeliğının 32. haftasında erken doğum hikayesi mevcut olup gebellekle ilgili başka bir komplikasyon hikayesi mevcut değildi.

Hemoraji AFS'unda çok nadir görülür ve sıklıkla da trombositopeni, pıhtılaşma faktör inhibitörleri, hipoprotrombinemi ve üremi gibi faktörlere bağlıdır (4). Trombositopeninin AFS'lu hastaların %10-50'sinde (5,15-16) ve immün mekanizmalar sonucu geliştiği bildirilmektedir (1,5). Çok nadiren

50x10<sup>9</sup>/l ve altında olup kanama diyatezine neden olabilir. Bizim olgumuzda trombositopeni tespit edilmemiş olup kanama diyatezinin nedenini açıklayamamaktadır.

AFS'da akkiz veya konjenital faktör inhibitörleri sonucu kanama görülebilmektedir. Antifosfolipid antikolar Faktör IX, Faktör X ve protrombin'in aktivasyonunu inhibe ederek kanama diyatezine neden olabilmektedir (4). Literatürde Faktör II eksikliğine bağlı kanama diyatezi olguları bildirilmiştir (17-22). Pediatrik bir olguda da konjenital Faktör X eksikliğine bağlı intrakranial kanama sunulmuştur (23). Olgumuzdaki kanama diyatezi ise Faktör II ve IX aktivite düzeylerinde izlenen belirgin düşüklük ile açıklanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Guidelines. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-715.
2. Hughes GRV, Harris EN and Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 4876-4879.
3. Radhakrishnan J, Nickolas TL, Isom R. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 819-829.
4. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 34: 752-63.
5. Bick RL, Arun B, Frenkel EP. Antiphospholipid thrombosis syndrome. Lectures. Ed: Orhan Ulutin. 15<sup>th</sup> international congress on thrombosis, October 16-21, 1998, Antalya, Türkiye, pp 155-162.
6. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145-151.
7. Merkel PA, Chang YC, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polissone RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996; 101: 576-583.
8. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients *Medicine* 1993; 72: 13-24.
9. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann intern Med* 1990; 112: 682-698.
10. Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. *Hum Pathol* 1995; 26: 716-724.
11. Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and syndromes. In: Lahita RG, ed. *Systemic lupus erythematosus*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1992: 587-635.
12. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:507-518.
13. Lockshin MD, Druzin ML, Goie S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985; 313:152-156.
14. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87:489-493.
15. Chong BH, Brighton TC and Chesterman CN. Antiphospholipid antibodies and platelets. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 76.
16. Cuadrado MJ, Mujic F, Munoz E, Khamashta MA, Hughes GRV. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194.
17. Baca V, Montiel G, Meillon L, et al. Diagnosis of lupus anticoagulant in the lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 71: 200-207.
18. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus:

- report of 2 cases and review of literature. Lupus 1999; 8: 560-564 .*
19. *Vivaldi P, Rossetti G, Galli M, Finazzi G. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. Haematologica 1997; 82: 345-347.*
  20. *Hudson N, Duffy CM, Rauch J, Paquin JD, Esdaile JM. Catastrophic haemorrhage in a case of paediatric primary antiphospholipid syndrome and factor II deficiency. Lupus 1997;6: 68-71.*
  21. *Amiral J, Aronis S, Adamtziki E, Garoufi A, Karpathios T. Association of lupus anticoagulant with transient antibodies to prothrombin in a patient with hypoprothrombinemia. Thromb Res 1997 ;86: 73-78.*
  22. *Hift RJ, Bird AR, Sarembock BD. Acquired hypoprothrombinaemia and lupus anticoagulant: response to steroid therapy. Br J Rheumatol. 1991; 30: 308-310.*
  23. *Sumer T, Ahmad M, Sumer NK, Al-Mouzan MI. Severe congenital factor X deficiency with intracranial haemorrhage. Eur J Pediatr 1986; 145: 119-120.*