

Üterin Anomali ile Birlikte Lupus Antikoagulant Pozitif Antifosfolipid Sendromu: Olgu Sunumu

Hüseyin A. YILMAZ, Yılmaz SEYYAH, İsmail ÖZDEMİR, H.Cemal ARK
SSK Bakırköy Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Çocuk Eğitim Hastanesi-İSTANBUL

ÖZET

UTERİN ANOMALİ İLE BİRLİKTE LUPUS ANTİKOAGULANT POZİTİF ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU: OLGU SUNUMU

Onbir tane düşüğü olan ve yapılan habituel abortus tetkiklerinde, uterus arkuatus ve antifosfolipid sendromu tanısı konulan bir olgu sunuldu. Olgu, düşük doz aspirin, heparin ve prednizolon uygulanarak takip edilen iki gebeliğinde de miadında sağlıklı çocuklar doğurdu. Bu olgudan hareketle habituel abortus da antifosfolipid sendrom ve tedavisi tartışıldı.

SUMMARY

HABITUEL ABORTION WITH UTERINE ANOMLY AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A CASE REPORT

A women with an eleven abortion had the diagnosis of uterus arcuatus and antiphospholipid syndrome during the habituel abortion investigation. Her last two pregnancy was followed with low dose aspirin, heparin and prednizolone therapy. She delivered two healthy children at term with this treatment. Taking into consideration of this case, antiphospholipid syndrome and its tretament is discussed.

Habituel abort obstetride etyolojisi en geniş hastalıklardan birisidir. Etyolojik faktörler; genetik etkenler, çevresel etkenler, endokrin etkenler, anatomik etkenler, infeksiyöz etkenler, immünolojik etkenler ve ideopatik olarak gruplanır. İmmünolojik etkenler otoimmünite ve alloimmünite olarak iki grupta incelenir (1).

Otoimmünite grubunda antifosfolipid sendrom bulunur. Genel obstetrik popülasyonda antifosfolipid sendromunun oranı %1-4 tür (2,3,4).

Habituel abortus insidansı yapılan çalışmalarda %8-42 arasında olduğu bildirilmiştir (5,6,7).

Antifosfolipid sendrom primer (8) ve sekonder (9, 10) olarak ikiye ayrılır, primer tipte sendroma eşlik eden başka bir hastalık yokken sekonder tipte ise sistemik lupus eritamosus ve diğer konnektif doku hastalıklarıyla birlikte görülür (8, 9, 10).

Primer tip genellikle kazanılmış immünite şeklinde görülürken konjenital görülen tipinde olduğu bildirilmiştir (12, 12).

Uterus anomalileri özellikle ikinci trimester abortlarına neden olmakla birlikte ilk trimester abortları nanda neden olabilir (1,35). Habituel abortlarda %12-15 oranında uterus anomalisi gözlenir (1).

Müllerian uterus anomalileri, intaruterin sineşiler,

diethylstilbestrol kullanımı ile ilgili anomaliler tekrarlayan abortus nedenleridir. Bunların içinde tekrarlayan abortların en sık etkeni olarak septalı uterus bilinmektedir (36).

OLGU

B.Ç., 25 yaşında, Gebelik 13, parite 2, abort 11 (Hepsi 8 haftadan küçük olan)

Adet düzeni: 27 günde bir 5 gün süren ve her gün 4-5 petlik kanaması olmakta.

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol kullanmıyor.

Mesleği: Ev hanımı.

Özgeçmişi: Hatırladığı önemli bir hastalığı yok.

Genel fizik muayene: Sistemik muayenesinde bir özellikle bulunamadı.

Hasta 1989 yılında 3 tane abort yapma şikayeti ile başvurduğunda habituel abort olarak değerlendirilerek anemnez ve fizik muayeneden sonra tetkiklere başlandı. Hastanın kendisine ve eşine kromozom analizi yapıldı. B. Ç.'nin kromozom analizi 46 XX, eşinin kromozom analizi 46 XY olarak bulundu. Yapılan HLA tetkikinde B.Ç.'nin HLA bulguları hLA,A1, HLA-B17, HLA-BW57, HLA-BW4, HLA-DR4, HLA-DRW53 iken eşinin HLA bulguları HLA-A11, HLA-B5, HLA-B51, HLA-BW4, HLA-DR3, HLA-DRW52 olarak bulundu. Sadece HAL-BW4 olarak bulundu.

Servikal kültürlerde mycoplasma, üroplazma, klamidya açısından üreme olmadı. Rutin biokimyasal tetkikleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, prolaktin ve TSH dahil istenilen hormon profili normal olarak bulundu. (Homogloblin: 12,6 g/dl; Hematokrit: 39,6; trombosit: 361000; Lökosit: 4800; AKŞ: 75 mg/dl; SGOT: 15U/1; SGPT: 14 U/I; Üre: 18 mg; kreatinin: 1 mg; prolaktin 22ng/ml, TSH: 0,8)

Geç luteal alınan endometrial biopsi damardan zengin myomatöz hiperplazi olarak bulundu. ANA negatif, LE hücreleri negatif, Anti DNA negatif, rubella Ig M Negatif, CMV Ig M negatif, HSV Ig M negatif, toksoplazma negatif, TPHA negatif, HBs ag negatif olarak bulundu. 1990 yılında hasta histerosalpingografi yapıldı kadar 6 tane abort yapmıştı. Yapılan Histerosalpingografide: Uterus arcuatus, sağ korn alt kenarında irregülerite ve kısmi striktür, servikal kanalda adhezyonlar gözlemlendi. Tubalardan düzenli geçiş vardı.

Bu bulgular Histeroskopi ile teyit edildi ve adhezyonlar açıldı.

Hastaya 1990 yılında strassman operasyonu yapıldı. Operasyon sonrası dönemde hasta 1994 yılına kadar 4 abort daha yaptı.

Hastaya yapılan anticardiolipin ab Ig G Negatif, Ig M Negatif, Antifosfolipid serin ab Ig G Negatif, IgM negatif olarak bulundu. Protrombin zamanı 12 saniye (Normali 11-15 saniye) olarak bulundu. Yapılan Parsiyel tromboplastin zamanı tetkiki 63 saniye olarak bulundu. Tekrarlayan aPTT tetkiklerinde 65, 70, 61 gibi benzer rakamlar bulundu. Antifosfolipid sendromu tanısı konularak Lubbe WF ve arkadaşlarının önerdiği şekilde (37, 38) lupus antikoagulantlarını suprese etmek ve trombozu önlemek amacıyla 80 mg/gün düşük doz aspirin ve 5 mg başlanarak 8 mg kadar yükseltılarak prednisone kullanıldı (38, 39). Bu tedaviye rağmen hastanın aPTT seviyelerinde düşme olmadı. Hasta bu tedavi sırasında 11. Kez gebe kaldı ve 7 haftalık iken abort yaptı. Hastaya düşük doz aspirin tedavisine Cowchock FS ve arkadaşlarının önerdiği şekilde (40) 2x5000 ünite şeklinde düşük doz heparin eklendi. Bu tedavi ile parsiyel tromboplastin seviyelerinin normal sınırlara indiği gözlemlendi. Heparinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak görülebilecek osteoporoz komplikasyonunu önlemek amacıyla hastanın tedavisine 1,5gr./gün orala kalsiyum eklendi. Düzenli olarak trombosit sayısı değerlendirildi (41, 42, 43). Hastanın gebeliği sırasında komplikasyon gözlenmedi. Miadında 3200 gr ağırlığında canlı bir bebek sectio abdominalis ile doğurtuldu. Heparin sectio öncesi gece dozu kesildi ve postoperatif 2. günde heparin tedavisine 2x5000 ünite şeklinde yeniden başlandı ve 2 haftada dozu azaltılarak kesildi (44). Hasta 80 mg aspirin almaya devam etti. 1997 yılında tekrar gebe olarak geldiğinde fetal kalp atışları görüldüğü zamandan sonra (40) tedaviye heparin eklendi. Düzenli olarak kontrol edilen hastada komplikasyon görülmedi. Sectio abdo-

minalis ile 3000 gr ağırlığında canlı bir bebek doğurtuldu. Heparin kullanımı ve parametreler ilk gebelikte olduğu gibi takip edildi.

TARTIŞMA

Uterin anomaliler başlıca ikinci trimester abortlarının sebebidir. Bunun yanında ilk trimester abordanda yapabileceğini söyleyen yayınlar mevcuttur (1,35). Uterus anomalilerinden başta uterus septus olmak üzere uterus arcuatus, uterus bikornis, dietilstilbestrola bağlı uterus anomalileri, unicornis uterus ve uterus didelfustada ilk trimester abortları gözlenebilmektedir, tekrarlayan abordan olan kadınlarda bu oran %8'den %42'ye kadar çıkarılabilir (2,3,4,5,6,7).

Antifosfolipid antikor sendromunun klinik özellikleri: Derin ven trombozu (13), arteriel tromboz (14), tekrarlayan gebelik kayıpları, trombositopeni (15, 16), dermatolojik bulgular (livido retikularis, süperfical tromboflebit, splinter hemoraji, kronik bacak ülserleri) (17, 18), nörolojik bulgular (transient iskemik atak, inme, köre) (19, 20) olarak gruplanabilir.

Gebelik kayıplarından ikinci ve üçüncü trimesterde görülenlere nitfosfolipid sendromu için daha spesifikler (21). İlk trimester tekrarlayan gebelik kayıpları, fetal gelişme geriliği, preeklampsi ve gebelikle ilgili diğer komplikasyonlar antifosfolipid sendromunda artmış oranlarda gözlenir (22, 52).

İlk trimester gebelik kayıpları normal popülasyonda sık olarak görüldüğü için 3 düşük yapmadan antifosfolipid antikorlarının bakılması gereksiz bir mali yük getirecektir. Fakat geç dönem gebelik kayıpları daha az olarak görüldüğü için ve etyolojisi saptanamıyorsa mutlaka antifosfolipid antikorlarının bakılması gereklidir (21). Antifosfolipid sendromunda gebelik kayıplarını açıklamak üzere farklı görüşler ortaya atılmıştır. Bunlardan ilki plasental trombozudur. Fakat genellikle tek başına gebelik kayıplarını açıklamaya yetmez (23). Daha fazla kabul gören bir diğer görüş ise spiral arter vaskülopatisidir. Bu vaskülopati sonucu olarak intervillöz mesafeye spiral arter kan desteği bozulur ve gebelik kaybı görülür (24, 25).

Oluşan trombozu açıklayabilecek mekanizmalar: Oluşan antikorların antitrombin IIH'e bağlanarak fonksiyonunu azaltması (26), tromboksan sentezini arttırırken prostosiklin sentezini bloke etmesi (27, 28, 29), protein C ve S inhibisyonu (30, 31), endotelial hasar (32), annexin 5 azalması (33), B2 glikoproteininin azalması olarak sayılabilir. Antifosfolipid sendromda lupus antikoagülanları veya antifosfolipid antikorları aranır. Lupus antikoagülanları aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), seyretilmiş russel yılan zehiri (dRVVT), kaolin pıhtılaşma zamanıdır.

Antifosfolipid antikorları ise antikardiolipin antikor, antifosfolipid serin, antifosfolipid etonolamin, antifosfolipid inositol, antifosfolipid gliserol'dür. Antikardiolipin

antikor ve antifosfolipid serin antikorlar antifosfolipid sendromunda en sık görülen antikordur (45, 46). Recurrent abortların %10'unda antikardiolipin antikorlarının negatif olmasına rağmen diğer antikordardan birisi pozitif olarak bulunmuştur (4). Antikorların özellikle Ig G tipleri daha önemlidir, tekrarlayan abortlarda lupus antikoagülanların mı yoksa antifosfolipid antikorlarının mı daha önemli olduğu tartışmalıdır (2, 47, 52).

Antiphospholipid sendromu tanısı koyabilmek için bir klinik bulgu ve bir laboratuvar testin pozitifliği gereklidir (48, 49). Gebe hastada gebelik kaybı hikayesi olmadan antikardiolipin antikorları veya lupus antikoagülanları pozitif olarak bulunuyorsa tedavi gerekmez. Böyle hastalar tedavisiz olarak da gebe kalabilirler ve herhangi bir problem çıkmayabilir (50, 51, 52). Eğer antifosfolipid antikorları yüksek seviyelerde ise tedaviye düşük doz aspirin eklenebilir. Fakat bu yaklaşım yeterli klinik deneyime sahip değildir (21). Tedavisinde prednison, prednison-aspirin, heparin-aspirin, heparin-aspirin prednison, immunoglobulin protokolleri tercih edilmektedir. Geniş serili bir araştırmada prednison ve aspirin 954, heparin ve aspirin %74, prednison,heparin-aspirin kullanımının %83'lere varan başarısının olduğu bildirilmiştir (53)- Bu tedavi planına cevap vermeyen vakalarda Immünglobulin kullanılır.

Vakada tekrarlayan abortları ile ilgili bütün testler yapıldıktan sonra uterin bir anomali (uterus arcuatus) ile birlikte lupus antikoagülanlarından aPTT'nin yüksek olduğu gözlemlendi. Uterin anomali düzeltildikten sonra hastanın abortlarının devam etmesi üzerine lupus antikoagülanlarının azaltılması amacı ile prednison ve düşük doz aspirin ile tedaviye başlandı (38, 39). Lupus antikoagülanlarının bu tedaviye cevap vermemesi üzerine daha etkili olduğu düşünülen düşük doz heparin doz aspirin protokolüne başlandı. Hastanın bu tedaviye cevap verdiği aPTT 'nin normal sınırlar içine gerilediği, gebeliğinin sürdüğü görüldü. Gebelik ile ilgili komplikasyonlar (preeklampsi, gestasyonel diabet) ve tedavinin komplikasyonları gözlenmedi (Heparine bağlı trombositopeni, kırık, kanam). Hastanın aynı tedavi protokolü ile ikinci kez gebe kaldığı görüldü.

Tekrarlayan abortlarda antifosfolipid sendrom oranı yapılan çalışmalarda %42'leri bulmaktadır (5, 6, 7). Verilen bu yüksek oranlarla 3'ten fazla aborta sahip olan her hastada etyolojik faktör saptansa dahi antikardiolipin antikorlarının ve lupus antikoagülanları bakılmalıdır, habitüel abortulu hastalarda aPTT (Parsiyel Tromboplastin zamanı) tarama testi olarak kullanılmalıdır.

Vakada lupus antikoagülanın suprese etmekte düşük doz heparin ve düşük doz aspirin tedavisinin, steroid ve düşük doz aspirin tedavisinden üstün olduğu gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Speroff Leon, Glass Robert H., Kase Nathan G. Willams & Wilkins 5. baskı 841-851.
2. Lockwood CJ. et al: The prevalence and biological significance of lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in obstetric population. Am. J. Obstet Gynecol 1989; 161: 369-373.
3. Harris EN. et al: Should Anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? Am. J. Obstet gynecol 1991; 165: 1272,1277.
4. Deborah L. Yetman And JH. Kutteh: Antiphospholipid panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies Fertility and sterility 1996 Oct Vol 66: No 4: 540-546.
5. Kutteh WH et al: recurrent pregnancy loss. Adv Obstet Gynecol 1995: 2: 147-177.
6. Cowchock S et al: Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions, am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1002-1010.
7. Lockwood Cj et al: Antiphospholipid antibodies and pregnancy wastage. Lancet 1986: 1: 742-743.
8. Asherson RA et al: The primary antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. Medicine 68: 366-374, 1989.
9. Alarcon-Segovia D. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: A Prospective Analysis of 500 consecutive patients. Medicine 68: 353-374, 1989.
10. Alarcon-Segovia D. preliminary classification criteria for the Antiphospholipid syndrome within Systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 21: 275-286, 1992.
11. Biousse V: Genetic aspects of the primary antiphospholipid syndrome. Nouv Rev fr hematol 37: S 65-S67, 1995.
12. Goldber SN. A Family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. Am J Med 99: 473-479, 1995.
13. Bick RL et al: Deep vein thrombosis: Prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. Semin Tromb Hemost 18: 267-274, 1992.
14. Lechner K, Pabinger-Fasching I: lupus Anticoagulants and thrombosis: A study of 25 cases and review of the literature. Haemostasis 15:254-262, 1985.
15. Pares de Oteyza C: Antiphospholipid antibodies in megakaryocyte thrombopenias. An Med interna 11: 263-267, 1994.
16. Stasi R: Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 84: 4203-4209, 1994.
17. Grob JJ, Bonerandi JJ: Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. J Am Acad dermatol 15:21-219, 1986.
18. Weinstein C, Miller MH, Axtens R, et al: Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in SLE. Arch dermatol 123: 596-600, 1987.
19. Asherson RA et al: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in SLE, lupus like disease and the primary antiphospholipid syndrome. Am J Med 86: 391-399, 1989.
20. Reis F, Petri M: Cognitive function in SLE. Arthritis Rheum 38: S170, 1995.
21. Petri M: Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome Medical clinic of North America Vol 81, No 1, Jan 1997.
22. Cowchock FS: The role of Antiphospholipid antibodies in obstetric medicine in. Lee RV Editor. Current obstetric medicine St. Louis: Mosby-Yearbook inc., 1991: 229-247.
23. De Wolf F: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal distress or death in pregnant patients with SLE. N. Engl J Med 313: 152-156, 1985.
24. De Wolf F: decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 142: 829-834, 1982.
25. Erlendsson K: Relation of antiphospholipid antibody and placental bed inflammatory vascular changes to the outcome of

- pregnancy in successive pregnancies of two women with SLE. *J Rheumatol* 20: 1779,1785, 1983.
26. Chamley LW: inhibition of heparin/antitrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis. *thromb Res* 1993; 71: 103-111.
 27. Carreras LO: Arteriel thrombosis, intrauterin death and lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1: 244-246, 1981.
 28. Arfors I: Increased thromboxane formation in patients with antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin invest* 20: 607,612, 1990.
 29. Lellocu F: Effect of lupus anticoagulant on antithrombotic properties of endothelial cells: inhibition of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant *Blood* 78: 2894-2899, 1991.
 30. Carioli R: Effect of lupus anticoagulant on antithrombotic properties of endothelial cells: inhibition of thrombomodulin dependent protein C activation. *Thromb haemost* 60: 54-58, 1988.
 31. Ginsberg JS: Acquired free protein S deficiency is associated with antiphospholipid antibodies and increased thrombin generation in patients with SLE. *Am J Med* 98: 379-383, 1995.
 32. Petri M: Homocysteine (HO): An independent risk factor for stroke in SLE. *Arthritis Rheum* 37: S 281, 1994.
 33. Rand JH: Reduction of Annexin 5 on placentar villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1566-1572.
 34. Shi W: Anticardiolipin antibodies block the inhibition by beta 2 glycoprotein 1 of the factor 10a generating activity of platelets. *Thromb haemost* 70: 342-345, 1993.
 35. Romer T, Bojahr B, Muller J, Lober R: Early diagnosis of congenital and acquired intrauterin causes of abortion by post abortion hysteroscopy. *Gebertshilfe frauenheilkd* 1996 Oct 56 (10): 542-545.
 36. Daly DC, Maier D, Soto Alber RS, Heysteroscopic mtroplasty: 6 years experience. *Obstet Gynecol* 730 201, 1989.
 37. Lubbe WF, Liggins GC: Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol* 153: 322-327, 1985.
 38. Lubbe WF, Pattison NS: Antiphospholipid antibody syndrome and recurrent fetal loss *Curr Obstet gynaecol* 1: 196-202, 1991.
 39. Lin QD: investigation of the association between autoantibodies and recurrent abortions. *Chung hua Fu chan ko tsa chie* 28: 674, 1993.
 40. Cowchock F S, Reece EA, Balaban D et al: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies. A Collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am. J. Obstet Gynecol* 166: 1318-1323, 1992.
 41. Inhar O, Blank M, Faden D et al: Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by low molecular weight heparin. *Am J +Obstet Gynecol* 169: 423-426, 1993.
 42. Gruel Y, Rupin a, Watter H et al: Anticardiolipin antibodies in heparin associated thrombocytopenia *Thromb Res* 67: 601-606, 1992.
 43. Dahlman T. et al: Bone mineral density during long term prophylaxis with heparin in pregnancy *Am. J. Obstet Gynecol* 1994; 170: 1315-1320.
 44. Kutteh WH et al: antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am. J. Obstet Gynecol* 1996 174: 1584-1589. *Immünol Immtinopathol* 1987042:63-75.
 45. Branch D.W. et al: Association of lupus anticoagulant with antibody against phosphatidylserine. *Clin Immünol Immünopathol* 19870 42: 63-75.
 46. Rote NS et al: Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: Correlation between the activated thromboplastin time and antibodies against phosphatidyl serine and cardiolipin *Am J Obs Gyn* 1990 1630 575-584.
 47. Silver RMO Recurrent miscarriage autoimmune considerations. *Clin Obstet gynecol* 370745, 1994.
 48. Triplett DA: Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod Immünol* 1989: 200 52-67.
 49. Harris EN: Annotation. Antiphospholipid antibodies. *Br. J. Haematol* 1990; 740 1-9.
 50. Al-Momenak et al: Pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 12: 381-386, 1993.
 51. Landy HJ et al: Obstetric performance in patients with the lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies. *Am I Perinatol* 9: 146,151, 1992.
 52. Out HJ et al: A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am. J. Obstet Gynecol* 167. 26-32, 1992.
 53. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 8: 614-620, 1992.