

# Katastrofik antifosfolipid sendromu: Tanısal zorluklar ve güncellenmiş tanı algoritmaları

## Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnostic difficulties and updated diagnostic algorithms

Yelda Deligöz Bildacı<sup>1</sup>, Doruk Erkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>The Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease, Hospital for Special Surgery, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, ABD

### Özet

Katastrofik antifosfolipid sendromu (KAFS), birden çok organda akut tromboz ve genellikle küçük damar tutulumuyla seyreden antifosfolipid sendromunun (AFS) ciddi bir formudur. Erken tanı ve agresif tedavi KAFS hastalarının prognozu için hayati önem taşır. Akut dönemde ayırıcı tanı içerisinde KAFS düşünülse bile, bazı hastalarda tanının kesin olarak konulması mümkün olmayabilir. Bu yazının amacı, KAFS tanısındaki zorlukları özetlemek (örneğin yalancı pozitif/negatif antifosfolipid antikor [aFL] testi sonuçları, diğer trombotik mikroanjiopatiler ile çakışması) ve KAFS için güncellenmiş tanı algoritmalarını tartışmaktır. Güncellenmiş tanısal algoritmalarda dikkat edilmesi gereken önemli basamaklar şunlardır: i) hikayede AFS tanısı veya kalıcı aFL pozitifliği, ii) üç veya daha fazla organda bir haftadan kısa sürede gelişen yeni tromboz varlığı, iii) mikrotrombozun biyopsi ile gösterilmesi ve iv) çoklu organ trombozuna veya mikrotromboza yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi.

**Anahtar sözcükler:** Antifosfolipid sendromu, katastrofik antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikorları, lupus antikoagülan testi, tromboz

### Summary

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is the most severe form of APS with acute multiple organ involvement and small vessel thrombosis. Early diagnosis and aggressive treatment are crucial for the prognosis of CAPS patients. When CAPS is considered in the differential diagnosis of a patient with multiple organ thromboses, several factors can impede the timely diagnosis. The purpose of this paper is to discuss the diagnostic challenges (i.e., false-positive/negative antiphospholipid antibody [aPL] results, overlap with other thrombotic microangiopathies) as well as the updated diagnostic algorithms for CAPS. Important steps of the diagnostic algorithms include: i) history of APS or persistent aPL-positivity; ii) three or more organ new thromboses developing in less than a week; iii) biopsy diagnosis of microthrombosis; and iv) other explanations for multiple organ thromboses and/or microthrombosis.

**Key words:** Antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant test, thrombosis

Antifosfolipid sendromu (AFS), tromboz veya gebelik komplikasyonları ile birlikte antifosfolipid antikorlarının (aFL) sürekli pozitif olduğu durum olarak tanımlanır (Tablo 1).<sup>[1,2]</sup> Katastrofik AFS (KAFS) ise AFS'nin ağır bir formu olup, akut, birden çok organ trombozuna (genellik-

le küçük damar tutulumu ile birlikte) ek olarak aFL varlığının gösterilmesi şeklinde tanımlanır (Tablo 2).<sup>[3]</sup> Antifosfolipid sendromu hastalarının yüzde birinden azında KAFS gelişmesine rağmen, hastalığın %30-40 oranında ölümcül olması KAFS'nin klinikteki önemini vurgulamaktadır.

### İletişim / Correspondence:

Dr. Doruk Erkan. The Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease, Hospital for Special Surgery, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA. 535 E70th Street, New York, NY 10021  
e-posta: ErkanD@HSS.EDU

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.12.009  
Karekod / QR code:



Katastrofik AFS'nin karakteristik özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Çoklu organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine yol açan akut yaygın tromboz,
- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (**Tablo 3**),
- Trombotik mikroanjiyopati, ve
- Olağandışı organ tutulumunun varlığı (örneğin; kemik iliği infarktı, üreme organ trombozu).<sup>[3]</sup>

Hastalığın nadir görülüyor olması sistematik çalışmaları zorlaştırmaktadır. Uluslararası KAFS kayıt sistemine ([www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.htm](http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.htm)) kaydedilen 280 hasta incelendiğinde, hastaların %72'sinin kadın ve yaş ortalamasının 37 yaş (11-60 arası) olduğu tespit edilmiştir.<sup>[4]</sup> Hastaların yarısında alta yatan diğer otoimmün bir hastalık bulunmamaktadır (primer KAFS). Katastrofik AFS'nin klinik belirtilerini üç ana faktör belirler: (a) hangi organlarda tromboz geliştiği, (b) trombozun büyüklüğü, ve (c) etkilenmiş olan veya nekroza giden dokulardan salgılanan sitokinlerin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun kliniğe nasıl yansıdığı.<sup>[4]</sup>

En sık tutulan organlar karın içi organlardır (böbrek, adrenal, dalak, intestinal, mezenterik, pankreas) (%86). Bunu sırasıyla akciğerler (akut respiratuvar distress sendromu, pulmoner emboli, intraalveoler hemoraji) (%66), nörolojik sistem (enfarkt, ensefalopati, nöbet, serebral venöz tıkanıklık) (%60) ve kalp (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği veya kapak hastalıkları) (%52) izlemektedir.<sup>[4,5]</sup> Trombositopeni genellikle mevcut olup, KAFS kayıt sistemine kaydedilen hastalarda %46 oranında saptanmıştır. Hastaların üçte birinde hemoliz bulgusu olmakla beraber %15'inde dissemine intravasküler koagülopati (DİK) bulgularına rastlanmıştır.

Katastrofik AFS hastalarında optimal tedavi bilinmesine rağmen, bugüne kadar yayınlanan hastalar incelendiğinde, en başarılı sonuçların "intravenöz heparin, kortikosteroid ve intravenöz gammaglobulin ya da plazmaferez" kombinasyon tedavisi ile elde edildiği görülmektedir.<sup>[6,7]</sup> Bu tedavi yaklaşımlarıyla mortalite son 10 yılda %50'den %30'a inmiştir.<sup>[8]</sup> Son zamanlarda KAFS kayıt sistemindeki hastalar üzerinde yapılmış olan çok değişkenli bir analiz göstermiştir ki, SLE tanısı almış olan KAFS hastaları, primer KAFS hastalarına göre, siklofosamid tedavisinden fayda görebilmektedirler.<sup>[9]</sup> Bu nedenle siklofosamid kullanımı özellikle SLE belirtilerinin bulunduğu KAFS hastalarında düşünülebilir. Tedaviye yanıt vermeyen trombositopeni veya otoimmün hemolitik anemi durumlarında rituksimaba cevap veren vakalar bildirilmiştir.<sup>[10]</sup>

Bu yazının ana amacı, KAFS tanısındaki zorlukları özetlemek ve KAFS hastaları için güncellenmiş tanı algoritmalarını tartışmaktır. Katastrofik AFS'nin kliniği, teda-

**Tablo 1.** Güncellenmiş Sapporo antifosfolipid sendromunu klasifikasyon kriterlerinin özeti\*.<sup>[11]</sup>

Klinik kriterler
• <i>Vasküler tromboz</i>
- ≥1 arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu
• <i>Gebelik morbiditesi</i>
- ≥1 fetal kayıp (≥10. gestasyonel haftada),
- ≥1 eklampsi, ciddi preeklampsi, veya plasental yetmezlik nedeniyle gelişen prematür doğum (34 haftadan önce),
- ≥3 tane ardışık embriyonik kayıp varlığı (<10. gestasyonel hafta)

Laboratuvar kriterler
- Lupus antikoagülan testi pozitifliği (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda)
- Antikardiyolipin antikor (IgG ve/veya IgM)'nin orta veya yüksek titrede (>40 GPL veya MPL veya 99 persentil üzerinde) tespit edilmesi (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda)
- Anti-β <sub>2</sub> -glikoprotein-I antikorunun (IgG ve/veya IgM)'nin orta veya yüksek titrede (99 persentil üzerinde) tespit edilmesi (en az 12 hafta aralıkla iki ya da daha fazla durumda)

\*En az bir klinik ve bir laboratuvar kriteri bulunması AFS tanısı için gereklidir.

visi ve prognozu konusunda daha detaylı bilgiler başka kaynaklarda bulunabilir.<sup>[6,7,11]</sup>

## Tanısal Zorluklar

Erken tanı ve agresif tedavi KAFS hastaları için hayati önem taşır. Birden fazla organda tromboz geliştiren hastalarda, eğer doktorlar tarafından ayırıcı tanı içinde KAFS düşünülmez ise, KAFS hastalarını tamamen gözden kaçırmaya ve bu yüzden prognoz açısından kötü sonuçlar elde etme riski oldukça yüksektir. Ancak, ayırıcı tanı içerisinde KAFS düşünülse bile, aşağıda tartışılan nedenlerden dolayı tanının zamanında konulması mümkün olmayabilir.

- **Pozitif aFL testi, enfeksiyonlara (genellikle düşük titrede aFL ELISA) veya antikoagülyasyona (pozitif lupus antikoagülan [LA] testi) bağlı olabilir; bu nedenle bazı hastalarda trombozun gerçekten patolojik aFL'e bağlı olup olmadığını bilmek mümkün olmayabilir.** Enfeksiyonlar sonrasında gelişen KAFS tanımlanmış olsa da,<sup>[12]</sup> geçici aFL pozitifliği, enfeksiyonlar sırasında gelişebilir.<sup>[13]</sup> Ayrıca heparin veya varfarin ile yapılan antikoagülyasyon da yalancı pozitif veya yalancı negatif LA testi sonucuna neden olabilir.<sup>[14]</sup> Örnek vermek gerekirse, yaklaşık 50 hasta ile yoğun bakım ünitesinde yapılmış olan bir çalışmada, koagülopatisi bulunmayan hastaların %69'unda uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve %53'ünde pozitif LA testi geliştiği gösterilmiştir (medyan yatış süresi 13 gün, 2-28 gün arasında).<sup>[15]</sup> Ancak, tüm hastaların taburculuk sonrasında tekrarlanan LA testleri negatif bulunmuştur. Bu pozitif LA testleri, büyük olasılı-

lıkla enfeksiyon tarafından indüklenen ve patolojik olmayan aFL ile ilişkilendirilmiştir.

- **Akut AFS sırasında yalancı negatif aFL sonuçları görülebilir.** Klasik AFS bulguları gösteren bazı hastalarda, tromboz sırasında aFL testinin negatifleştiği, ancak kısa bir süre sonra aFL'in yeniden tespit edildiği rapor edilmiştir.<sup>[16]</sup> Benzer şekilde, KAFS hastalarında (olasılıkla aFL tüketimi nedeniyle) yaygın tromboz sırasında aFL saptanamayabilir.<sup>[17]</sup>
- **Trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombositler) sendromu ve KAFS, bir "trombotik mikroanjiopatik" durumun farklı versiyonlarını temsil edebilirler.** Akut trombotik mikroanjiopati (mikro damarlarda iskemi), şistozitlerle birlikte giden hemolitik anemiyle birlikte olsun veya olmasın, geniş bir ayırıcı tanı gerektirir. Bazen klinik olarak çakışan özellikleri olan TTP, HUS, HELLP sendromu ve KAFS hastalarını birbirinden ayırt etmek zor olabilir. Katastrofik AFS'nin bir başka trombotik mikroanjiopatik durum olması ve trombositopeni ile seyreden KAFS hastalarında (trombositopeni olmayanlar ile karşılaştırıldığında) daha yüksek oranda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemoliz, şistositler, ve fibrin yıkım ürünleri (FDP) görülmesi nedeniyle, "mikroanjiopatik AFS" olarak yeni bir terim önerilmiştir.<sup>[18]</sup> Bu nedenlerden dolayı, bazı çoklu organ trombozu olan aFL pozitif hastalarda, aFL pozitifliği gerçekte AFS olduğu anlamına gelmeyebilir. Ne yazık ki, farklı mikroanjiopatik durumlar için aFL prevelansı bilinmemektedir ve KAFS ile diğer trombotik mikroanjiopatik durumlar arasında karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.
- **Sepsis ve KAFS pek çok benzerlikler içerirler ve klinik olarak çakışabilirler.** "Sepsis", sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) (Tablo 3) sonucunda enfeksiyona verilen sistemik cevaptır. Çoklu organ disfonksiyonu ile seyreden sepsise "ağır sepsis" denir. Sepsis veya ağır sepsis DİK ile birlikte olduğunda kanama, trombositopeni ve mikrotromboz gibi komplikasyonlar görülebilir ki bu komplikasyonlar KAFS hastalarında da saptanabilen durumlardır. Bu nedenle, trombositopeni ve koagülopatinin akut çoklu organ disfonksiyonu ile birlikte olması KAFS ve DİK'i ayırt etmede zorluğa neden olmaktadır. Ayrıca, KAFS hastalarındaki patofizyolojik mekanizmalar da çoklu organ disfonksiyonu gelişen SIRS'lı sepsis hastalarına benzemektedir.<sup>[6,19]</sup>
- **Heparin ile tetiklenen trombositopeni (HIT) ve KAFS patofizyolojileri açısından benzerlikler içerirler ve klinik olarak çakışabilirler.** HIT genellikle

**Tablo 2.** Katastrofik antifosfolipid sendromunu klasifikasyon ön kriterleri.<sup>[3]</sup>

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 kreatinininde en az %50 artış olması, ağır sistemik hipertansiyon (180/100 mmHg) ve/veya proteinüri (>500 mg/24saat) 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).

heparin tedavisinin 4-10. günlerinde ortaya çıkar. Hafif immün olmayan formunun (Tip I) klinik olarak önemi yoktur. Ağır formu (Tip II) ise, heparin-platelet faktör 4 (PF4) kompleksine karşı antikorların oluştuğu immün bir problemidir.<sup>[7]</sup> Heparin tedavisi alınan paradoksik tromboembolik olay geliştiren bu hastalardaki trombositopeni zengin, yaygın, arteriyel tromboz ile seyreden bu durum 'beyaz pıhtı sendromu' olarak da adlandırılır.<sup>[7]</sup> Tanı, anti-heparin-PF4 antikorlarının varlığının tespit edilmesi ile konur. Ancak, anti-heparin PF4 antikorları, heparin hikayesi olmayan lupus ve/veya aFL-pozitif hastalarda da görülebilir.<sup>[20]</sup> Anti-heparin PF4 antikorlarının varlığının, aFL pozitif hastalarda olası HIT gelişimindeki rolü bilinmemektedir. Bu antikorlar çoklu organ trombozu ve trombositopeni geliştiren aFL pozitif hastalarda tanısız zorluklara neden olabilirler.

**Tablo 3.** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanı kriterleri.<sup>[24]</sup>

• Vücut ısısı >38 °C veya <36 °C
• Kalp hızı >90/dk
• Solunum hızı >20/dk, PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg
• Beyaz kürenin >12,000/mm <sup>3</sup> veya <4000/mm <sup>3</sup> olması veya periferik yaymada >%10 immatür formların saptanması

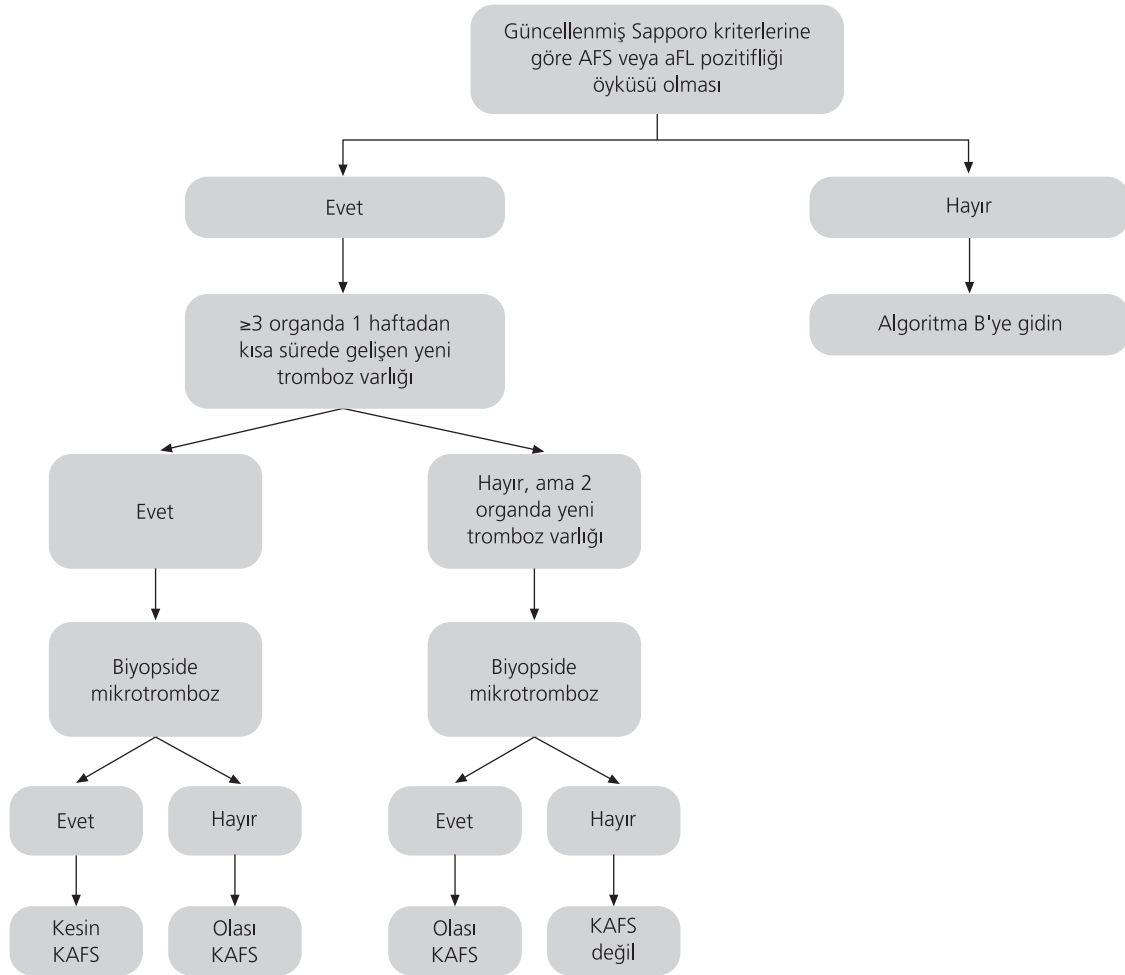
## Güncellenmiş Tanısal Algoritmalar

Yukarıda tartışılan nedenlerden dolayı, KAFS'nin akut dönemde tanısı oldukça zor olabilir. Ayırıcı tanının tek bir tanıya indirgenemediği durumlarda hastanın sürekli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

2002 yılında KAFS için önerilen sınıflandırma kriterleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.<sup>[3]</sup> Bu kriterler "olası (*probable*)" KAFS hastalarının, "kesin (*definite*)" KAFS hastalarından ayrılabilmesi açısından önemlidir. Ayrıca bu kriterler, son on yıl boyunca, KAFS hastaları için sistematik bir şekilde tanı imkanı sağlamıştır. 2010 yılında Galveston, Teksas, ABD'de yapılan 13. Uluslararası aFL Kongresi'nde, toplantı organizasyon komitesi tarafından oluşturulan 'Katastrofik AFS Çalışma Grubu' güncellenmiş KAFS tanı algoritmalarını geliştirmiştir.<sup>[21]</sup> Bu algoritmalar, çoklu organ

trombozu olan hastalar değerlendirilirken, klinisyenler (ve araştırmacılar) için basamaklı yaklaşımı önermektedir (*bkz. Algoritma A-C*).

**1. Hastada AFS veya persistan aFL pozitifliği öyküsü var mı?** Katastrofik AFS gelişen hastaların yaklaşık yarısı daha önce herhangi bir tromboz öyküsü olmayan hastalardır.<sup>[4]</sup> Tanısal algoritmadaki ilk basamak detaylı bir öykü almaktır; güncellenmiş Sapporo AFS sınıflandırma kriterlerine göre<sup>[1]</sup> tanıda AFS olup olmadığı, veya klinik olarak aFL pozitifliği ile ilişkilendirilmiş bulgusu olmayan hastalarda kalıcı aFL pozitifliği (LA testi pozitif ve/veya orta-yüksek titrede aFL ELISA) tanıda önem taşımaktadırlar (*bkz. Algoritma A*). Her ne kadar antikardiyolipin (aCL) IgA ve anti- $\beta_2$ -glikoprotein-I ( $\alpha\beta_2$ GPI) IgA güncellenmiş Sapporo sınıflan-



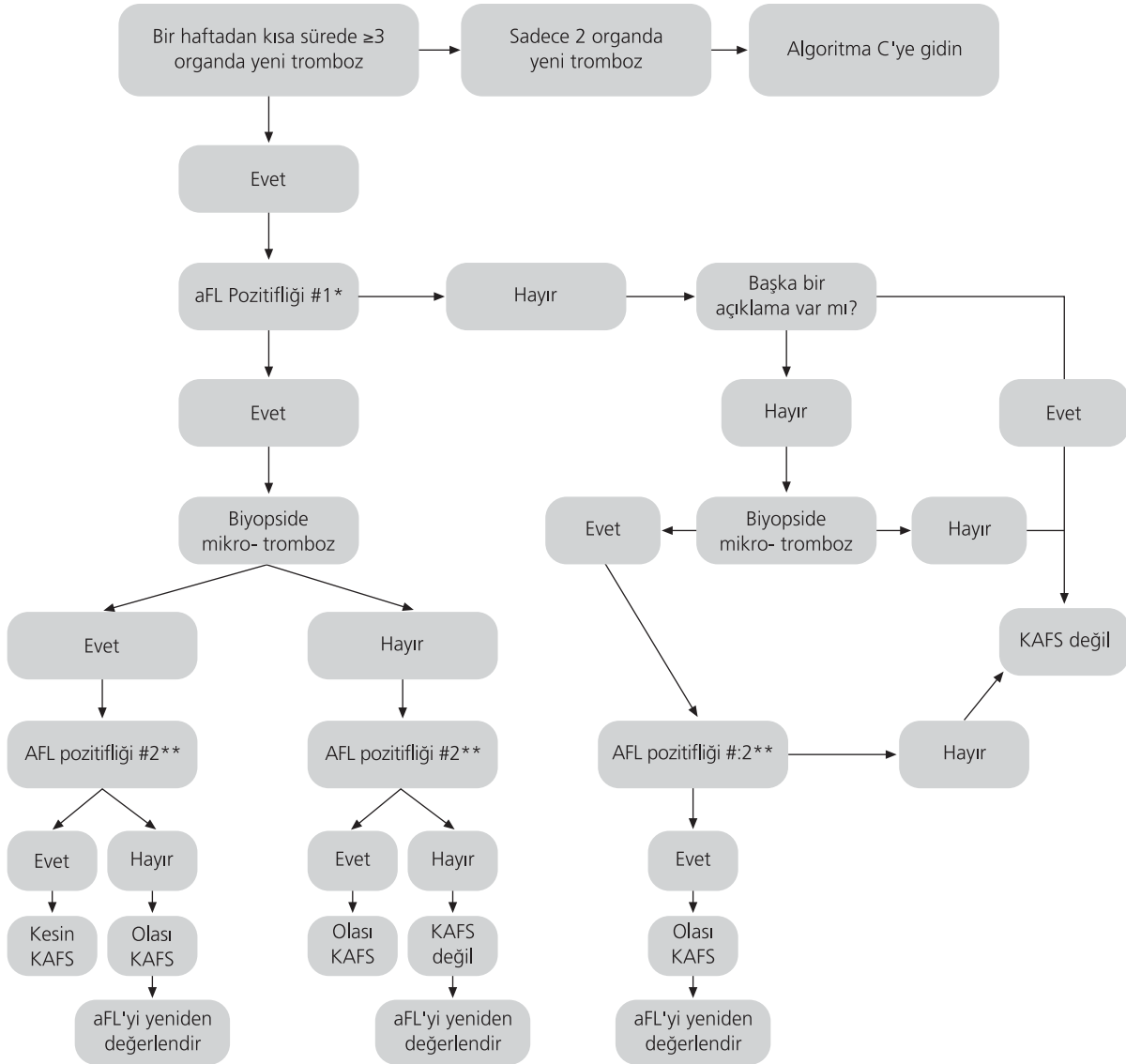
**Algoritma A.** Antifosfolipid sendromu öyküsü veya kalıcı antifosfolipid antikor (aFL) pozitifliği olan hastalarda katastrofik antifosfolipid sendromu tanısı:<sup>[21]</sup> (Elsevier Oxford'un izni ile kullanılmıştır). \*Pozitif aFL tanımı için bizim önerimiz: Lupus antikoagülan (LA) pozitifliğinin Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu rehberlerine göre belirlenmiş olması;<sup>[25]</sup> antikardiyolipin antikorunun (aCL) IgG/M  $\geq 40$  U olması, ve/veya anti- $\beta_2$ -glikoprotein-I antikorunun ( $\alpha\beta_2$ GPI) IgG/M  $\geq 40$  U olması. Dikkatli olunması gereken ve ileri değerlendirme gerektiren durumlar: (a) LA testinin antikoagülan tedavi altındaki hastalarda bakılmış olması, (b) aCL veya  $\alpha\beta_2$ GPI IgG/M titrelerinin 20-39 U arasında olması ve/veya (c) aCL veya  $\alpha\beta_2$ GPI IgA'nın pozitif aFL ELISA testi sonucu olması.

dırma kriterlerinin parçası olmasa da, son zamanlarda AFS klinik bulguları gösteren ve izole aCL IgA ve a $\beta$ 2GPI IgA pozitifliği olan hastalar bildirilmiştir.<sup>[22,23]</sup> Son olarak, eğer bir hastada başka bir otoimmün hastalık öyküsü var ise (özellikle lupus), KAFS için klinik şüphe daha yüksek olmalıdır. Çoklu organ trombozu olan ancak AFS veya kalıcı aFL pozitifliği öyküsü olmayan hastalar için **Algoritma B** ve **C** kullanılmalıdır.

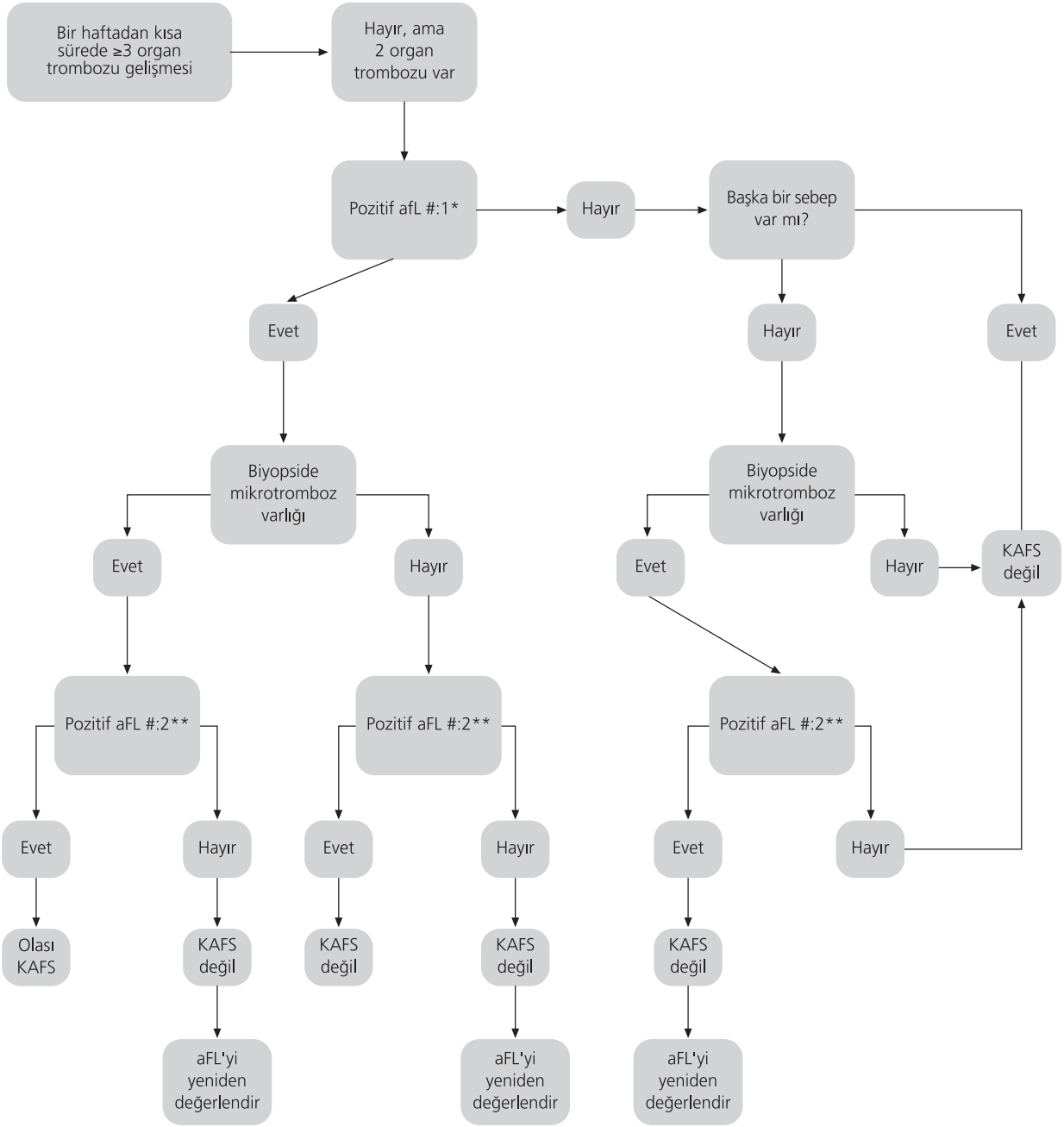
**2. Hastanın bir haftadan kısa sürede gelişen üç veya daha fazla organ trombozu bulunuyor mu? Kısa sü-**

re içerisinde gelişen (bir haftadan kısa) çoklu organ (üç veya daha fazla) tutulumuna dair klinik kanıtın olması, KAFS için önemlidir. Ancak bir haftadan kısa süre içerisinde gelişmiş olan iki yeni organ trombozun varlığı, (bir haftadan uzun ve bir aydan kısa sürede gelişen üçüncü bir organ trombozu olsun veya olmasın) tanıyı 'olası' KAFS olarak değiştirebilir. Ayrıca hematolojik bulgular ayrı bir organ tutulumu olarak sayılmamalıdır.

**3. Hastanın biyopsi ile kanıtlanmış mikrotromboz tanısı var mı? 'Kesin' KAFS tanısı için gerekli kriterler-**



**Algoritma B.** Antifosfolipid sendromu öyküsü olmayan veya kalıcı antifosfolipid antikor (aFL) pozitifliği olan hastalarda katastrofik antifosfolipid sendromu tanısı<sup>[21]</sup> (Elsevier Oxford'un izni ile kullanılmıştır). \*Pozitif aFL tanımı için bizim önerimiz: Lupus antikoagülan (LA) pozitifliğinin Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu rehberlerine göre belirlenmiş olması;<sup>[25]</sup> antikardiyolipin antikorunun (aCL) IgG/M  $\geq 40$  U olması, ve/veya anti- $\beta$ 2-glikoprotein-I antikorunun (a $\beta$ 2GPI) IgG/M  $\geq 40$  U olması. Dikkatli olunması gereken ve ileri değerlendirme gerektiren durumlar: (a) LA testinin antikoagülan tedavi altındaki hastalarda bakılmış olması, (b) aCL veya a $\beta$ 2GPI IgG/M titrelerinin 20-39 U arasında olması ve/veya (c) aCL veya a $\beta$ 2GPI IgA'nın tek pozitif aFL ELISA testi sonucu olması. \*\*12 hafta arayla iki kez "pozitif aFL testi" (orjinal Sapporo klasifikasyon kriterleri altı hafta arayla iki pozitif aFL testi gerektirirken, güncellenmiş Sapporo kriterlerinde bu süre 12 hafta olarak değiştirilmiştir).<sup>[11]</sup>



**Algoritma C.** Antifosfolipid sendromu öyküsü veya kalıcı antifosfolipid antikor (aFL) pozitifliği olan hastalarda katastrofik antifosfolipid sendromu tanısı:<sup>[21]</sup> (Elsevier Oxford'un izni ile kullanılmıştır). \*Pozitif aFL tanımı için bizim önerimiz: Lupus antikoagülan (LA) pozitifliğinin Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu rehberlerine göre belirlenmiş olması;<sup>[25]</sup> antikardiyolipin antikorunun (aCL) IgG/M  $\geq 40$  U olması, ve/veya anti- $\beta_2$ -glikoprotein-I antikorunun ( $\beta_2$ GPI) IgG/M  $\geq 40$  U olması. Dikkatli olunması gereken ve ileri değerlendirme gerektiren durumlar: (a) LA testinin antikoagülan tedavi altındaki hastalarda bakılmış olması, (b) aCL veya  $\beta_2$ GPI IgG/M titrelerinin 20-39 U arasında olması ve/veya (c) aCL veya  $\beta_2$ GPI IgA'nın tek pozitif aFL ELISA testi sonucu olması. \*\*12 hafta arayla iki kez "pozitif aFL testi" (orjinal Sapporo klasifikasyon kriterleri altı hafta arayla iki pozitif aFL testi gerektirirken, güncellenmiş Sapporo kriterlerinde bu süre 12 hafta olarak değiştirilmiştir).<sup>[1]</sup>

den bir tanesi küçük damar tutulumunun patolojik olarak konfirmasyonu olsa bile, bazen biyopsi alınması akut KAFS atağı sırasında mümkün olmayabilir. Uluslararası KAFS kayıt sistemindeki hastaların bir kısmında mikrotromboz konfirmasyonunu sağlayan biyopsi-

sinin olmaması, bu hastaların 'kesin' katastrofik AFS yerine 'olası' katastrofik AFS olarak kaydedilmesinin ana nedenidir.<sup>[4]</sup> Güncellenmiş KAFS tanı algoritmalarına göre, yeni bir biyopsi varlığında veya yeni bir patolojik bilginin (örneğin otopsi) elde edilmesi duru-

munda tanının yeniden değerlendirilmesi düşünülmelidir (trombotik olaydan birkaç hafta sonra bile olsa).

**4. Hastada çoklu organ trombozu ve/veya mikrotrombozları açıklayacak başka bir klinik durum var mı?** Katastrofik AFS tanısı koyarken karşılaşılan en büyük zorluk, çoklu organ trombozu olan hastalarda aFL pozitifliğinin ilk kez saptanıyor olması ve hastanın diğer tromboz risk faktörlerine de sahip olmasıdır (örneğin; ameliyat sonrası dönem, diğer trombotik mikroangiopatilerin belirtilerinin varlığı sepsis varlığında veya sepsis yokluğunda enfeksiyon varlığı, DİK veya HIT varlığı). Bu tip hastalarda genel bir senaryo antikoagülasyon sırasında ilk kez tespit edilen LA testi pozitifliği ve/veya düşük titrede aFL ELISA testidir. Özetle, çoklu organ trombozu için başka nedenleri olabilecek hastalarda, KAFS tanısı çok dikkatli ve sürekli bir değerlendirme sonrasında konulmalıdır.

## Sonuç

Tanımlandığı dönemden bu yana aFL pozitif hastaların az bir kısmının neden KAFS olarak tanımlanan çoklu organ yetmezliği geliştirdiği halen bilinmemektedir. Ancak erken tanı ve agresif tedavi bu hastaların prognozu açısından çok önemlidir. Güncellenmiş tanı algoritmalarına göre hastaları değerlendirmek hem erken hem de doğru tanı açısından önemlidir. Bu algoritmalarda dikkat edilmesi gereken önemli basamaklar şunlardır: i) hikayede AFS tanısı veya kalıcı aFL pozitifliği, ii) üç veya daha fazla organda bir haftadan kısa sürede gelişen yeni tromboz varlığı, iii) mikrotrombozun biyopsi ile gösterilmesi, ve iv) çoklu organ trombozuna veya mikrotromboza yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi.

## Kaynaklar

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Töngç Ç, Erkan D. Antifosfolipid Sendromu. *RAED Dergisi* 2011;3:11-9.
3. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-4.
4. Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:70-6.
5. Cervera R, Bucciarelli S, Plasın MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32:240-5.
6. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6: 98-103.

7. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med* 2006;21:144-59.
8. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009;18:905-12.
9. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): comparison between CAPS patients with and without thrombocytopenia. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:14.
10. Kumar D, Roubey RA. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:40-4.
11. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy, and heart valve lesions. *Lupus* 2011;20:165-73.
12. Kim S, Moskowitz NK, DiCarlo EF, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by sepsis. *HSS J* 2009;5:67-72.
13. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:212-8.
14. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost* 2007;5:925-30.
15. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, et al. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med* 2002;30:763-70.
16. Miret C, Cervera R, Reverter JC, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient 'seronegative' antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:541-4.
17. Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:614-7.
18. Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes revisited new concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes. *J Rheumatol* 2007;34:1793-5.
19. Buras JA, Holzmann B, Sithovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:854-65.
20. Alpert D, Mandl LA, Erkan D, et al. Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with IgM antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:395-401.
21. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74-9.
22. Kumar S, Papalardo E, Sunkureddi P, et al. Isolated elevation of IgA anti-beta2glycoprotein I antibodies with manifestations of antiphospholipid syndrome: a case series of five patients. *Lupus* 2009;18:1011-4.
23. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, Loizou S. Clinical significance of IgA anticardiolipin and anti-beta2-GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 2006;25:199-204.
24. "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis". *Crit Care Med* 1992;20: 864-74.
25. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.