

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

MUDr. Antonín Hluší, doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

Antifosfolipidový syndrom (APS) je získané autoimunitní onemocnění definované klinicky a laboratorně. Klinická diagnostická kritéria zahrnují žilní či arteriální trombózy, komplikace v těhotenství, trombocytopenii. Laboratorně musí být opakovaně prokázány antifosfolipidové protilátky – buď koagulačními testy (LA – lupus antikoagulans), nebo ELISA metodami (ACLA – antikardiolipinové protilátky). Výskyt antifosfolipidových protilátek může provázet řadu onemocnění (autoimunitní, malignity), nebo je primární. Klinická manifestace může být velmi pestrá v řadě medicínských oborů. Akutní průběh – katastrofický APS – je naštěstí vzácný.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky, trombóza.

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an acquired autoimmune disorder characterized by clinical and laboratory attributes. Clinical diagnostic criteria comprise venous or arterial thrombosis, pregnancy complications, thrombocytopenia. Laboratory testing must be repeatedly positive for antiphospholipid antibodies – either coagulation tests (LA – lupus anticoagulant) or ELISA methods (ACLA – anticardiolipin antibody). Many disorders (autoimmune, malignancies) can be accompanied by a presence of antiphospholipid antibodies. APS occurs in primary form with no associated illness. Clinical manifestation can be miscellaneous in different medical fields. Fulminant course – catastrophic APS appears to be rare.

Key words: antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody, thrombosis.

Pojem antifosfolipidový syndrom (APS) byl do klinické a laboratorní praxe zaveden v polovině osmdesátých let (?) jako jednotka definovaná klinickými a laboratorními kritérii, přičemž k diagnóze je nutné splnění minimálně jednoho kritéria klinického a jednoho laboratorního (tabulka 1). Jde o jeden z nejčastějších získaných trombofilních stavů. Syndrom je nazýván podle charakteristické přítomnosti protilátek, dříve označovaných jako antifosfolipidové (APA), dnes antifosfoproteinové či fosfolipid dependentní. APS lze rozdělit na dvě základní formy: *sekundární*, která je podmíněná přítomností jiného onemocnění – nejčastěji systémový lupus erythematosus (SLE) (tabulka 3), a formu *primární* při neprokazatelné jiné příčině tvorby antifosfolipidových protilátek.

Etiopatogenní mechanismy, které se pravděpodobně při působení APA uplatňují, jsou složité a u jednotlivých stavů se mohou lišit. Mechanismus, kterým APA zapříčiňují trombofilní stav, není ještě zdaleka objasněn a není ani jednoznačně rozhodnuto, zda APA jsou vlastní příčinou hyperkoagulace, či jen jejím epifenomenem. In vivo jde o složitou interakci heterogenní skupiny autoprotilátek s neméně složitou heterogenní a dynamickou strukturou cílových antigenů. Hlavními cílovými antigeny APA jsou plazmatické proteiny navázané na negativně nabitý, nejčastěji fosfolipidový povrch. Samotné fosfolipidy nejsou vzhledem k velikosti molekuly imunogenní. Pro přiblížení složitosti etiopatogenezy působení APA lze připomenout některé funkce fosfolipidů v organismu. Jsou součástí všech biomembrán, poskytují reakční povrchy pro interakci s koagulačními faktory i s inhibitory koagulace, účastní se přenosu signálu do buňky, tvoří transportní systémy. Struktura fosfolipidů je velice dynamická a funkce je často dána tvorbou komplexů s proteiny. Mechanismus trombofilie u APS může zahrnovat některý z následujících faktorů nebo jejich kombinace. Interference s faktory koagulační kaskády

(potlačení inaktivace FVa a FVIIIa, potenciace tvorby FXa, zvýšení exprese prokoagulačních faktorů – tkáňový faktor, von Willebrandův faktor (vWF), inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1), inhibice přirozených inhibitorů koagulace (inhibice aktivace antitrombinu III, protein C, proteinu S, aktivovaného komplexu PC/PS, inhibice trombomodulinu), potlačení funkce komplexních inhibitorů hemostázy (β_2 -glykoprotein I, inhibitor zevní cesty tkáňového faktoru – TFPI, placentární antikoagulační protein PAP, totožný s anexinem V), potlačení fibrinolýzy, dysfunkce endotelu nebo patologická aktivace trombocytů. Přítomnost APA způsobuje i akceleraci aterosklerotického poškození cév (vliv APA na aktivaci endotelu, influx oxidovaných LDL do makrofágů, potlačení antiaterogenního efektu β_2 -glykoproteinu I). Tato skutečnost je již dlouho známa u nemocných se SLE a sekundární APS. Akutní infarkt myokardu je jednou z častých příčin úmrtí mladých pacientů s touto chorobou, stejně jako manifestace mozkových příhod. Uvedené patogenetické mechanismy provázené klinickými projevy se týkají protilátek autoimunitní povahy. Alloimunitní APA se vyskytují přechodně (např. infekční onemocnění) a jejich přítomnost v séru nebývá provázena klinickými příznaky. Jejich výskyt stoupá s věkem a nalézají se asi u 8 % zdravé populace.

Laboratorní diagnostika APS je založena na průkazu antifosfolipidových protilátek. Testy musí být pozitivní nejméně dvakrát v odstupu šesti a více týdnů. Diagnostické testy lze jednoduše rozdělit podle způsobu detekce APA na koagulační testy (lupus antikoagulans) a stanovení antigenu ELISA metodou (ACLA). Jako lupusové antikoagulans (LA) nazýváme heterogenní skupinu APA, které in vitro ovlivňují fosfolipid dependentní koagulační reakce. Antigenním cílem je v tomto případě nejčastěji β_2 -glykoprotein I nebo protrombin. Stanovení LA má být vyhrazeno specializovaným laboratorům. Zpracování plazmy je pro tento

test odlišné od běžných koagulačních vyšetření (bezdestičková plazma). Při špatně zpracovaných vzorcích je vysoké procento výsledků falešně pozitivních. LA se identifikuje pomocí několikastupňového vyšetření:

1. screeningové testy (aPPT, kaolinový test, ředěný test s jedním Russelovým zmíje (dRVVT))
2. průkaz inhibitoru směsnými testy (vyloučení přítomnosti heparinu, deficitu faktoru)
3. konfirmační test (průkaz specifity inhibitoru).

Z praktického hlediska je asi nejdůležitější poznatek, že antifosfolipidové protilátky prodlužují test aPPT, přitom stav není provázen zvýšeným rizikem či přítomností krvácení, ale naopak zvýšeným rizikem trombotických komplikací. Druhou skupinou vyšetření k průkazu APA je stanovení antigenu ELISA metodou (třídy IgG, IgM, někdy i IgA). Podle použitého antigenu v detekční soustavě se pak protilátky nazývají antikardiolipinové (ACLA), antifosfolipidové, anti β_2 -glykoprotein I-ové, antiprotrombinové. Stanovit lze i protilátky proti jiným fosfolipidům (fosfatidyletanolamin, fosfatidylcholin, fosfatidylserin, fosfatidylinositol). sto procentní citlivý test pro průkaz APA ovšem neexistuje.

Klinické projevy APS mohou být velice rozmanité v mnoha medicínských oborech. Trombózy mohou postihovat prakticky všechny orgány, a to jak ve venózním, tak i v arteriálním řečišti s příslušnými klinickými projevy (tabulka 2). Trombocytopenie je u většiny případů APS lehká ($> 50 \times 10^9/l$) a nebývá provázena krvácivými projevy. Krvácivé projevy, které jsou u APS vzácné, se mohou

Tabulka 1. Diagnostická kritéria APS – „International Consensus statement“, 1998

klinická kritéria	
trombotické komplikace	• jedna a více venózní a/nebo arteriální trombóza • trombóza malých cév ve tkáni nebo orgánu prokázaná klinicky, dopplerometricky nebo histopatologicky (bez zánětu cévy)
těhotenské komplikace	• jedno či více předčasných narození morfologicky zdravého novorozence ve 34. týdnu nebo dříve, spojené s těžkou preeklampií či těžkou insuficiencí placenty • tři a více jinak nevysvětlitelných následných samovolných potratů před 10. týdnem gravidity • jedno či více jinak nevysvětlitelných ztrát morfologicky normálního plodu v 10. a dalších týdnech gravidity
laboratorní kritéria	
Lupus antikoagulans	• průkaz minimálně dvakrát v odstupu šesti a více týdnů • identifikace několikastupňovým vyšetřením s vyloučením jiných poruch (přítomnost specifického inhibitoru, heparinu)
ACLA	• průkaz minimálně dvakrát v odstupu šesti a více týdnů ve středním nebo vysokém titru (nad 20 IU) • IgG a/nebo IgM izotyp prokázaný standard. ELISA metodou pro průkaz β_2-glykoproteinu I závislých ACLA protilátek

Pro stanovení diagnózy je nutný současný výskyt alespoň jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria

vyskytnout při výraznější trombocytopenii nebo v přítomnosti antifosfolipidových protilátek namířených proti protrombinu. V tomto případě může dojít ke klinicky významnému deficitu faktoru II (vede k prodloužení Quickova času, pro APS netypické).

Do určité míry samostatnou a závažnou klinickou problematikou je výskyt antifosfolipidového syndromu v těhotenství. U žen s APA v těhotenství vzniká častěji pre eklampsie, je vyšší incidence HELLP syndromu (hemolýza + zvýšené jaterní + trombocytopenie), autoimunitní hemolytické anémie, liveda reticularis. „Klasickou“ komplikací APS představuje předčasně ukončená gravidita ve fetálním nebo pre-fetálním období (tabulka 1) a dále růstová retardace plodu v děloze (30 % případů) a narození nezralého plodu (přes 40 %). Možná souvislost APS s infertilitou dosud není jednoznačně dořešena.

Fulminantní, život ohrožující formu APS představuje katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS). Jde o vzácně se vyskytující formu, podmíněnou akutním vznikem mnohočetných nezánettých cévních okluzí postihujících více orgánů a tkání a vedoucí k multiorgánovému selhání. Tato akutní forma je často provokována léky nebo infekty. Hluboká žilní trombóza není pro ni typická. Může imitovat trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP), disseminovanou intravaskulární koagulaci (DIS) či aktivní DIC. Mortalita CAPS je vysoká.

Pro terapii APS neexistují jednotné postupy. U sekundárních forem je v první řadě nutná snaha o sanaci základního onemocnění. Vždy je nutné odlišit jedince s trombotickými komplikacemi a bez nich, popř. pacienty s komplikacemi hemoragickými. V případě žilních trombóz je in-

Tabulka 2. Nejčastější klinické manifestace APS

trombózy velkých cév	hluboké nebo povrchové končetinové žíly, vena cava inferior, ileofemorální, axilární, renální žíly
neurologie	migrenózní stavy, tranzitorní ischemie, CMP, epilepsie, myelopatie, sclerosis multiplex, chorea, multiinfarktová demence, pseudotumor cerebri, trombózy mozkových sinů
kardiologie	trombózy věnčitých tepen s ICHS, infarkt myokardu, plicní hypertenze, chlopněnní vegetace, intrakardiální tromby, kardiomyopatie
gastroenterologie	Buddův-Chiariho syndrom, trombózy jaterních žil, ischemie střevní
nefrologie	glomerulární trombózy, trombotická mikroangiopatie, vasculitis, maligní hypertenze
endokrinologie	adrenální trombózy a Addisonova choroba
revmatologie	SLE-like syndrom, vasculitis, aj.
dermatologie	livedo reticularis, Sneddonův syndrom, kožní ulcerace, Raynaudův fenomén, tříštivé hemoragie
oftalmologie	arteriální nebo žilní retinální okluze, aneurysmata, vasculitis, akutní retinální nekrózy, tranzitorní diplopie, amaurosis fugax, fotopsie, konjunktivální teleangiektázie, episcleritis, neuropatie optického nervu
hematologie	trombocytopenie, ITP, AIHA
chirurgie	kostní nekrózy, postoperativní trombózy
transplantace	orgánové rejekce, VOD při transplantacích kostní dřeně

Tabulka 3. Stavy provázené výskytem APA

autoimunitní onemocnění	SLE, RA, psoriatická artritida, sklerodermie, Sjögrenův syndrom, ankylozující spondylartritida, Behcetova choroba, vaskulitidy, polymyalgie, autoimunitní thyreoiditida, DM, Crohnova choroba, AIHA
léky	fenothiaziny, hydrochlorothiazid, kontraceptiva, hydralazin, prokainamid, interferon, interleukin-2, propranolol
malignity	karcinomy, thymom, melanom, lymfomy, leukemie, myeloproliferace, Waldenströмова makroglobulinémie
infekční onemocnění	AIDS, syfilis, TBC, borelióza, malárie, hepatitis A, leptospiróza, mononukleóza

dikována terapie LMWH (nízkomolekulární heparin) či UFH (plný heparin) s následnou perorální antikoagulací kumarinovými preparáty. Vzhledem k vysokému riziku rekurence trombózy je dlouhodobá antikoagulační léčba často opodstatněná. V případech trombózy tepenného řečiště je preferována antiagregační terapie – ASA, případně ticlopidin resp. v kombinaci s hepariny. V indikovaných případech i terapie trombolytická. U pacientů s mikrovaskulárním postižením (oční komplikace) jsou mimo LMWH a antiagregancia užívány kombinované preparáty s obsahem heparanů (sulodexid, organon) nebo i reologika. V případě perorální antikoagulační terapie je v současné době

preferována kombinace Warfarinu s cílovým INR 2,5–3,0 a ASA. U dříve doporučované vyšší hodnoty INR je vyšší riziko krvácení neúměrné snížení rizika rekurence trombózy. Při p. o. warfarinizaci je u APS často třeba podávání vyšších dávek. U pacientů s katastrofickou formou APS lze někdy nepříznivý průběh choroby ovlivnit vedle antikoagulační terapie i agresivnějšími postupy – plazmaferézou, vysokými dávkami kortikoidů (methyprednisolon), cyklofosfamidů či imunoglobulinů. V oblasti gynekologické problematiky je navrhována řada léčebných schémat. V současnosti se zdá velmi efektivní kombinace nízkých dávek antiagregancií (ASA 50–100 mg/den) a nízkých dávek LMWH nebo UFH. U pacientů bez klinické manifestace se buď nepodává žádná léčba, nebo je podávána ASA v nízkých dávkách (efekt nebývá ale dostatečný, k manifestaci TEN dojde u poloviny nemocných do 10 let). Jako primární prevence je doporučováno vyloučení přídatných trombofilních rizik (hypercholesterolémie, kouření, obezita aj.) a hormonální antikoncepce. Překrytí rizikových situací miniheparinizací by mělo být samozřejmostí.

Prognóza stavu u pacientů se sekundární formou závisí hlavně na základním onemocnění, u pacientů s formou primární je nutná trvalá dispenzarizace, protože výskyt APA může i několik let předcházet manifestaci závažného onemocnění.

Literatura

1. Bauer KA. Hypercoagulable States. In: Hematology, Churchill-Livingstone London 2000: 2029–2039.
2. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gyn* 2003; 101(6): 1333–44.
3. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; 7: 67–74.
4. Esplin MS. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44 (1): 20–28.
5. Feinstein DI. Inhibitors of Blood Coagulation. In: Hematology. Churchill-Livingstone London 2000: 1969–1983.
6. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti(beta)2-glycoprotein I, antithrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 19: (Epub ahead of print).
7. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003; 168 (13): 1675–1682.
8. Khamashta MA. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7: 162–165.
9. Lee GR, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Williams & Wilkins 1998: 1759–1766.
10. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Prog in Lipid Research* May 2003; 42 (3): 176–237.
11. Novotný J. Hyperkoagulační stavy. *Lékařské listy* 2000; 43: 9–10.
12. Penka M, et al. Antifosfolipidový syndrom. In: Diseminovaná intravaskulární koagulace. Grada Publishing 2003: 119–133.