

# Antifosfolipidový syndrom – diagnostika, manifestace a léčba

H. Ciferská

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

## Souhrn

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitně podmíněné onemocnění s celou řadou potenciálně život ohrožujících manifestací. Vyskytuje se samostatně v primární podobě nebo jako sekundární doprovázející řadu chorobných stavů (autoimunitní, nádorová onemocnění atd.). Diagnostická kritéria zahrnují jak klinickou, tak laboratorní složku. Mezi klinické manifestace patří výskyt trombóz arteriálních či žilních a dále komplikace v těhotenství. Laboratorně musí být opakovaně prokázána přítomnost antifosfolipidových protilátek v minimálním odstupu 12 týdnů. Klinická manifestace APS může být velmi pestrá a často vyžaduje multidisciplinární přístup. Obávanou, ale vzácnou komplikací je tzv. katastrofický APS spojený s vysokou morbiditou a mortalitou. Včasná diagnóza spolu s terapií výrazně ovlivňuje prognózu pacientů s APS.

## Klíčová slova

antifosfolipidový syndrom – systémový lupus erythematosus

## Antiphospholipid syndrome – diagnostics, manifestation and treatment

### Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by various potentially serious and life-threatening manifestations. APS occurs in a primary form with no associated conditions, or in a secondary form associated with various other illnesses (autoimmune, neoplastic and others). APS is diagnosed according to clinical and laboratory criteria. It is characterized by recurrent arterial or venous thrombosis and/or pregnancy-related complications and laboratory findings of antiphospholipid antibodies in a minimum time interval of 12 weeks between individual laboratory tests. Clinical manifestations of APS can vary and a multidisciplinary approach is needed. Catastrophic APS is a very serious and life-threatening condition associated with high mortality and morbidity, although it is rare. An early diagnosis with proper therapy has a serious impact on the prognosis of patients with APS.

### Keywords

antiphospholipid syndrome – systemic lupus erythematosus

## Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitní onemocnění manifestující se přítomností žilních a arteriálních trombóz a u žen ve fertilním věku těhotenskými komplikacemi charakteru spontánních potratů zvláště po 10. týdnu gravidity nebo výskytem pre-eklampsie v pozdějších fázích těhotenství. Pro APS je charakteristická přítomnost antifosfolipidových protilátek (aPL). APS je přesně definovaná jednotka a k diagnóze tohoto syndromu je nutné splnění minimálně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria (tab. 1). APS se vyskytuje ve dvou formách, a to v primární a sekundární s přítomností dalšího chorobného stavu (autoimunitní onemocnění, malignity a další) (tab. 2). V revmatologii je APS nejčastěji přítomen jako jedna z komplikací systémového lupus erythematosus (SLE) [1–3].

Soubor příznaků a laboratorních abnormalit typických pro APS byl poprvé popsán v 80. letech minulého století u pacientů se SLE. Předpokládá se, že zhruba 10 % pacientů se SLE mají zároveň i projevy APS. Pozorování provedené na 70 pacientech s projevy APS, ale bez přítomnosti jiného onemocnění, podpořilo možnost existence primárního APS [4,5].

Přesný patogenetický mechanismus vzniku APS není dosud objasněn. Role aPL je u jednotlivých stavů různorodá stejně jako mechanismus jejich působení. Jedná se o poměrně složité interakce protilátek s jejich cílovými antigeny, které tvoří plazmatické proteiny navázané na negativně nabitý, převážně fosfolipidový povrch. Fosfolipidy jsou nedílnou součástí buněčných membrán a tvoří prostor pro interakci koagulačních faktorů s jejich inhibitory a umožňují transport signálu do intra-

celulárních kompartmentů. Fosfolipidy samy o sobě nemají imunogenní potenciál, ale svou povahou jsou velmi dynamickými molekulami, které mají schopnost tvořit komplexy s řadou proteinů, které již mohou tvořit cílové struktury pro řadu autoprotilátek [6].

Dosud byla popsána řada protilátek proti plazmatickým proteinům, které se váží na fosfolipidy, podílejících se na rozvoji trombotického stavu. Dochází k interakci aPL s faktory koagulační kaskády (faktor Va, VIIa, Xa), dále ke zvýšení exprese prokoagulačních faktorů, např. von Willebrandův faktor (vWF), inhibitor aktivace plazminogenu (PAI-1) a další přirozené inhibitory koagulace [7,8].

## Klinická manifestace

Žilní a arteriální trombózy a komplikace v těhotenství patří k hlavním klinickým rysům APS.

Tab. 1. Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu.

Klinická kritéria – přítomnost	Laboratorní kritéria – přítomnost definovaných antifosfolipidových protilátek ve dvou a více měřeních v časovém intervalu nejméně 12 týdnů, ale ne více než pět let před první klinickou manifestací
1. jedna či více epizod trombózy postihující venózní či arteriální řečiště, malé cévy v kterékoliv tkáni či orgánu – prokázané zobrazovacími či histologickými metodami  2. patologické stavy spojené s graviditou a) jinak nevysvětlitelná smrt morfologicky normálního plodu po $\geq 10$ . týdnu gravidity b) a/nebo jeden či více předčasných porodů před 34. týdnem gravidity pro eklampsii, preeklampsii či placentární insuficienci c) a/nebo tři a více spontánních potratů plodu do 10. týdne gravidity nevysvětlitelnými chromozomálními abnormalitami, hormonálními či anatomickými vlivy	a) antikardiolipidové protilátky IgG a/nebo IgM ve středním či vysokém titru $> 40$ jednotek GPL nebo MPL nebo nad 99. percentilem laboratorního testu provedeného podle doporučených metod b) protilátky proti $\beta_2$ -glykoproteinu IgG a/nebo IgM v koncentraci nad 99. percentilem laboratorního testu dle doporučených metod c) aktivita lupus antikoagulans

Tab. 2. Stavy provázené výskytem antifosfolipidových protilátek.

<b>Autoimunitní onemocnění</b>	systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, smíšené onemocnění pojiva, ankylozující spondylitis, dermatomyozitis, polymyozitis, vaskulitidy, Crohnova choroba, autoimunitní thyroiditis, idiopatická trombocytopenická purpura, autoimunitní hemolytická anémie
<b>Nádorová onemocnění</b>	<b>solidní tumory</b> – gynekologické tumory, karcinomy (jícen, střevo, ledviny, močový měchýř, kůže, hepatocelulární karcinom) <b>hematologické malignity</b> – lymfomy, leukemie, myeloproliferativní choroby, Waldenstromova makroglobulinemie
<b>Infekční onemocnění</b>	syphylis, malárie, lepra, tuberkulóza, riketsiová infekce, borelióza, salmonelové infekce, streptokokové infekce, HIV, hepatitidy, parvovirus B19, cytomegalovirus
<b>Léky</b>	fenothiazidy, prokainamid, antikoncepce s převahou estrogenů, interferony, propranolol, interleukin-2, kyselina valproová, fenytoin, hydralazin
<b>Jiné</b>	diabetes mellitus, renální selhání, graft vs host disease

Nejčastější manifestací APS jsou žilní trombózy. Další časté stavy spojené s manifestním APS jsou opakované spontánní potraty, ztráty plodu, projevy preeklampsie, eklampsie, trombocytopenie, livedo reticularis, postižení CNS

ve formě protrahovaných migrén či ischemických mozkových příhod. Mezi méně časté projevy patří hemolytická anémie, kardiovaskulární manifestace (chlopenní vady, koronární příhody) a další uvedené v tab. 3 [1,4].

Přestože je APS považován za vzácnější onemocnění, je přibližně 10 % žen s anamnézou opakovaných potratů diagnostikováno s APS. Přítomnost APS zvyšuje riziko rozvoje preeklampsie, eklampsie a placentární insuficience u těhotných. U těhotných s APS bylo rovněž zaznamenáno vyšší riziko fetálního úmrtí, ale kauzální souvislost s APS nebyla dosud objasněna [9–11].

Obávanou, ale naštěstí vzácnou manifestací APS je katastrofický APS (KAS) manifestující se rozsáhlou trombotickou chorobou doprovázenou multiorgánovým selháním s vysokou mortalitou, obzvláště pokud dojde k rozvoji syndromu diseminované intravaskulární koagulace. Laboratorně jsou detekovány zvýšené hladiny fibrin degradačních produktů, D-dimerů a s konzupcí fibrinogenu. Pro diagnózu KAS je nutná přítomnost APS či aPL, tři a více epizod orgánových trombóz v posledním týdnu, biotické potvrzení mikrotrombu a vyloučení jiných příčin trombóz či mikrotrombóz [12].

### Antifosfolipidové protilátky

Oxidační stres vedoucí ke strukturální alteraci glykoproteinu I patří k hlavním protrombotickým faktorům. Tento předpoklad je podpořen sníženou hladinou proteinů s anti-oxidativními vlastnostmi u pacientů s APS. Dochází k formaci disulfidických můstků  $\beta_2$ -glykoproteinu I a ke změně konformace glykoproteinu I z cirkulární na lineární formu, což může vést k expozici epitopů pro aPL na B lymfocytech [7]. Endoteliální změny způsobené změnou konformace proteinů společně s působením aPL tvoří terén pro vznik trombózy. Snížená aktivita syntetázy oxidu dusnatého je rovněž považována za rizikový faktor vzniku trombózy u pacientů s APS. Protilátky proti  $\beta_2$ -glykoproteinu I mají schopnost aktivovat celou řadu receptorů podlejších se na rozvoji trombotického stavu, mezi které patří toll-like receptory 2 a 4 (TLR), annexin A2 a apo E receptory. Annexin 5 má schopnost se vázat na fosfatidylserin v průběhu endoteliálního poškození a zabraňuje alterovanému protrombogennímu stavu. U pacientů s APS byla popsána zvýšená exprese TLR-7 a TLR-8, které hrají zřejmě roli v patogenezi APS [13].

Laboratorní kritéria APS vyžadují laboratorní průkaz protilátek proti plazmatickým proteinům, které se váží na fosfolipidy. Metodou ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) lze detekovat antikardiolipinové protilátky a protilátky proti  $\beta_2$ -glykoproteinu I.

Tab. 3. Stručný přehled klinických manifestací antifosfolipidového syndromu.

<b>Trombóza</b>	žilní i arteriální, často rekurentní
<b>Postižení CNS</b> · mozkové příhody · kognitivní deficit	ischemické mozkové příhody, tranzitorní ischemické příhody, neuropsychiatrické projevy (psychózy, kognitivní deficity, senzomotorické poruchy, ortostatická hypotenze, migrénózní stavy), MR průkaz drobných lézí v bílé hmotě mozkové
<b>Závažné těhotenské manifestace/ztráta plodu</b>	opakované spontánní aborty, předčasné porody pro preeklampsii či placentární insuficienci
<b>Trombotická mikroangiopatie</b>	trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom
<b>Krvácivé projevy</b>	u nemocných s přítomností protilátek proti trombinu
<b>Plicní projevy</b>	plicní embolie, alveolární plicní hemoragie, fibrotizující alveolitida, plicní hypertenze nesouvisející s plicní trombembolickou nemocí
<b>Kardiovaskulární projevy</b>	onemocnění chlopní – nebakteriální chlopní vegetace, intrakardiální tromby, perikardiální výpotky, nejasná souvislost s ischemickou chorobou srdeční
<b>Kožní manifestace</b>	třískovité hemoragie, livedo reticularis, kožní infarkty/nekrózy, digitalní gangrény, pseudovaskulitické léze, Sneddonův syndrom – současná manifestace livedo reticularis a ischemické cévní mozkové příhody se pojí v 50 % se zjištěnými antifosfolipidovými protilátkami
<b>Ledvinné manifestace</b>	vzácnější, objevuje se v souvislosti s mikroangiopatickým postižením v souvislosti TTP/HUS či preeklampsii či HELLP syndromem
<b>Postižení gastrointestinálního traktu</b>	krvácení do zažívacího traktu, atypické ulcerace, infarkty sleziny, pankreatu, trombóza portální žíly – Budd-Chiariho syndrom, portální hypertenze či cirhóza
<b>Oční manifestace</b>	amaurosis fugax, okluze retinálních žil či tepének a přední ischemie optiku
<b>Endokrinologické manifestace</b>	ichemie tkáně nadledvin s rozvojem Addisonova syndromu
<b>Kostní manifestace</b>	osteonekróza hlavice femuru
<b>Katastrofický antifosfolipidový syndrom</b>	vzácná manifestace – rozsáhlá trombotická choroba spojená s multiorgánovým selháním, často spojená s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace kritéria KAS: · anamnéza APS či přítomnosti antifosfolipidových protilátek · tři a více epizod orgánových trombóz v posledním týdnu · bioptické potvrzení mikrotrombu · vyloučení jiných příčin orgánových trombóz či mikrotrombóz

Tab. 4. Terapie antifosfolipidového syndromu – specifické klinické situace.

Situace	Léčba + doporučení
<b>SLE s antifosfolipidovými protilátkami bez trombembolických příhod</b>	sporná data o profylaktickém podávání ASA, není doporučována orální antikoncepce, zejména s vysokým obsahem estrogenů, pacientkám se středním a vyšším titrem v rámci profylaxe doporučeno podávání hydroxychlorochinu
<b>Venózní trombembolické příhody</b>	úvodem antikoagulační léčba heparinem (LMWH) následována účinnou antikoagulační terapií warfarinem; u hemodynamických příhod pak fibrinolytická léčba; INR 2-3,0, INR 3-4 neprokázaly vyšší projektivní vlastnosti, spíše nárůst rizika krvácivých komplikací léčby
<b>Arteriální trombózy</b>	dle stavu kombinace warfarinu (2,-3,0) s ASA, nebo vyšší INR než 3
<b>Selhání léčby s rekurencí trombembolických příhod</b>	zvýšení cílené hodnoty INR 3,1-4), přidání ASA, LMWH či hydroxychlorochinu, neexistují dosud studie na porovnání jednotlivých postupů
<b>Postižení CNS</b>	TIA +APS – warfarin cílová; 2-3 pacienti v riziku CMP profylakticky ASA pacienti s recidivujícím CMP W s přidáním ASA, či LMWH
<b>Kardiovaskulární komplikace</b>	ztluštění chlopní bez systémové embolizace ASA nebakteriální vegetace, klinické známky systémové embolizace či IM asociovaného s ASP – LMWH s následnou účinnou warfarinizací
<b>TTP/HUS</b>	symptomatická léčba, opakované plazmaferézy
<b>Katastrofický APS</b>	eliminace vyvolávajících faktorů kombinací antikoagulační terapie LMWH s vysokými dávkami metyl prednizolonu plazmaferézy v případě mikroangiopatie, možno intravenózní imunoglobuliny

ASA – kyselina acetyl salicylová, CMP – cévní mozková příhoda, LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – International Normalized Ratio, SLE – systémový lupus erythematosus, TTP/HUS – trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom

Tab. 5. Doporučení Americké porodnické asociace pro léčbu těhotných s antifosfolipidovým syndromem či přítomností antifosfolipidových protilátek.

Situace	Léčba	
	těhotné	netěhotné
ASP s předcházejícím fetálním úmrtím ( $\geq 1$ ) či opakovanými spontánními potraty ( $\geq 3$ )	profylaktická dávka heparinu (15 000–20 000 IU) subkutánně denně v rozdělených dávkách či ekvivalent LMWH + nízkodávkovaná kyselina acetylsalicylová již prekoncepčně	optimální léčba není známa, možnost bez léčby nebo nízkodávkovaná ASA
ASP s předcházející trombotickou venózní či arteriální manifestací či ischemickou CMP	heparin (LMWH) v plné antikoagulační dávce	warfarin denně k udržení cílové hodnoty INR 2,0–3,0
antifosfolipidové protilátky bez předcházející těhotenské patologie	optimální léčba není známa, možnosti bez léčby nebo ASA nebo heparin (LMWH) nebo heparin LMWH + ASA	optimální léčba není známa, žádná léčba

ASA – kyselina acetylsalicylová, CMP – cévní mozková příhoda, LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – International Normalized Ratio

Další lze prokázat pomocí koagulačního vyšetření, které prokazuje vliv protilátky na faktory koagulační kaskády závislé na fosfolipidech. V klinické praxi je využíván test lupus antikoagulans. Další antifosfolipidové protilátky se v běžné praxi nedetekují a nejsou zahrnuty do klasifikačních kritérií (antitrombinové protilátky, protilátky proti annexinu V, fosfatidilserinu, fosfatidilinositolu). Přítomnost antiprotrombinových protilátek je spojena nejen s rozvojem trombózy, ale i se zvýšenou krvácivostí [1,10,14].

### Terapie

Základní terapeutický přístup se mezi primárním a sekundárním APS v zásadě neliší. Sekundární APS navíc vyžaduje potlačení aktivity základního onemocnění.

Terapeutický postup u dosud asymptomatických pacientů, kteří vykazují pouze přítomnost aPL, je konzervativní. Mnoho z těchto nemocných často ani trombembolickou příhodu neprodělá. V těchto případech nebývá indikována trvalá léčba, ale jsou doporučována režimová opatření při rizikových situacích a vyvazování se rizikovým aktivitám (kouření, obezita, orální hormonální antikoncepce). Vzhledem k heterogenním projevům APS je nezbytný individuální přístup k jednotlivým nemocným (tab. 4). V léčbě jsou využívána tato terapeutika: běžně se užívá heparin (nízkomolekulární

LMWH či nefrakcionovaný), warfarin a kyselina acetylsalicylová v různém dávkování a kombinaci v závislosti na manifestaci tohoto heterogenního onemocnění. Zvláštní přístup vyžadují gravidní pacientky s APS (tab. 5) [1,4,10,12,15].

### Závěr

Diagnóza APS, vzhledem k často heterogenním příznakům, může představovat diagnostický problém. Nezbytný je multidisciplinární přístup jak v diagnóze, tak v následné dispenzarizaci nemocných.

Včasná diagnóza a terapie APS vede ke zlepšení morbidity a mortality nemocných s tímto onemocněním. Díky novým laboratorním a diagnostickým metodám jsou tyto pacienti včas rozpoznáni a adekvátně léčeni. Dosud chybí jednoznačné terapeutické doporučení, jak postupovat u asymptomatických nemocných. Rovněž chybí klinické studie hodnotící účinnost nových antikoagulancí v terapii APS.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

### Literatura

- Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 451–457.
- 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.

3. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L et al. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 927–930.
4. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341–344.
5. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366–374.
6. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 1033–1044. doi: 10.1056/NEJMra1112830.
7. Galli M, Luciani D, Bertolini G et al. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I, antiprotrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717–2723.
8. Giannakopoulos B, Gao L, Qi M et al. Factor XI is a substrate for xidoreductases: enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. *J Autoimmun* 2012; 39: 121–129. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.005.
9. Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 326–332.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid Syndrome. *ACOG Practice Bulletin No. 18* 2011; 117: 192–199. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820a61f9.
11. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027.
12. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530–534.
13. de Laat B, Wu XX, van Lummel M et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of  $\beta_2$ -glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood* 2007; 109: 1490–1494.
14. Keeling D, Mackie I, Moore GW et al. British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012; 157: 47–58. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.
15. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzá I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–218. doi: 10.1177/0961203310395803.

Doručeno do redakce: 15. 9. 2014

Přijato po recenzi: 6. 10. 2014

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.

[www.revma.cz](http://www.revma.cz)

[ciferska@revma.cz](mailto:ciferska@revma.cz)