

# ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM

Ján Lazúr

Antifosfolipidový syndróm je najčastejšou príčinou získaného trombofilného stavu. Prejavom je akákoľvek trombóza alebo definovaná porucha tehotenstva, z čoho vyplýva rôznosť klinického obrazu. Podmienkou diagnózy je prítomnosť jedného klinického a jedného laboratórneho kritéria z revidovaných kritérií Sapporo 2006. Tieto kritériá definujú aj diagnózu „pravdepodobného antifosfolipidového syndrómu“. Vďaka antikoagulačnej liečbe je prežívanie väčšiny pacientov normálne, s výnimkou zriedkavého život ohrozujúceho katastrofického antifosfolipidového syndrómu.

**Kľúčové slová:** antifosfolipidový syndróm, lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky,  $\beta$ -2-glykoproteín I

## ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Antiphospholipid syndrome is the most frequent cause of acquired thrombophilic disorder. It is manifested by any thrombosis or defined pregnancy morbidity, with resulting heterogenous clinical findings. Diagnosis could be made if one clinical and one laboratory criterion is present of revised Sapporo criteria 2006. These criteria defined also the diagnosis of „probable antiphospholipid syndrome“. Due to the anticoagulation therapy the most of patients have normal survival, with the exception of those with rare catastrophic antiphospholipid syndrome.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies,  $\beta$ -2-glycoprotein I

Interná med. 2008; 8 (10): xxx-xxx

### 1. DEFINÍCIA A HISTÓRIA

Antifosfolipidový syndróm (APS) je nezápálové autoimúnne ochorenie, charakterizované trombózami alebo poruchami tehotenstva spôsobenými autoprotiálkami proti komplexom fosfolipidy-bielkoviny. **Je najčastejšou príčinou získaného trombofilného stavu.** Prvé správy spred 50 rokov pochádzajú na jednej strane od hematológov, ktorí opísali cirkulujúce antikoagulans u pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE), na druhej strane od reumatológov, ktorí zistili, že pacienti so SLE mali často biologicky falošnú pozitivitu sérologického testu na syfilis. Za obidva laboratórne fenomény zodpovedajú zhodné imunoglobulíny (Ig).

Kardiolipín je kľúčovým reagensom klasických sérologických testov syfilisu na dôkaz protilátok reagínového typu, ale rovnako významný je v nových imunologických testoch na dôkaz antikardiolipínových protilátok (ACLA) iného typu, namierených proti komplexom kardiolipín-bielkovina. Začiatkom 50. rokov sa zdokonalili koagulačné testy použitím cefalínu, fosfolipidu extrahovaného zo zvieracích mozgov. U pacientov so SLE sa zistilo predĺženie týchto testov a u prvých pacientov aj krvácavé prejavy, preto bol tento fenomén nazvaný lupus antikoagulans. Výskyt krvácajúcich prejavov bol náhodný, paradoxné bolo zistenie, že lupus antikoagulans je, naopak, združený s trombotickými prejavmi. Napriek tomu, že lupus antikoagulans nie je špecifický pre SLE, a že in vivo sa nespráva ako antikoagulans, tento historický názov sa naďalej používa.

Ako prvý opísal Hughes v r. 1985 nosologickú jednotku antikardiolipínový syndróm, v r. 1987 ho Harris nazval antifosfolipidovým syndrómom. Zásadným krokom bolo vytvorenie diagnostických kritérií v r. 1998 v Sappore, ďalším prínosom bola revízia sapporských kritérií v r. 2004 v Sydney (preto ich niektorí nazývajú aj sydneyké kritériá). Tieto kritériá nezahŕňajú závažnú formu opísanú

v r. 1992 Ashersonom ako katastrofický APS. Nejednotné názory sú na tzv. séronegativný APS v r. 1994 opísaný Josephom<sup>(1)</sup>.

### 2. ETIOLÓGIA

Etiológia nie je známa. Infekcie môžu indukovať dočasnú tvorbu antifosfolipidových protilátok (APA) bez klinických prejavov, no len výnimočne boli po niektorých opísané aj trombózy - napr. varicela, hepatitída C, HIV<sup>(2)</sup>.

### 3. PATOGENÉZA

Názov APS vznikol z predpokladu, že v autoimúnnom procese zohrávajú úlohu protilátky proti fosfolipidom. V skutočnosti APA nie sú antifosfolipidové, vhodnejší je názov fosfolipidovodependentné, pretože sú namierené proti bielkovinám viazaným na fosfolipidové povrchy.

Hoci už vieme dosť o APA a o ich antigénoch, stále vieme málo o ich patogenetickom uplatnení. Rozhodujúcu úlohu majú tie reakcie APA, ktorých výsledkom je protrombotický efekt. Najviac sa uvádza dysregulovaná aktivácia trombocytov, endotelových buniek a monocytov, aktivácia komplementu, narušenie interakcie medzi inhibítormi koagulácie (proteín C, annexin 5) a fosfatidylserínovým povrchom, narušenie fibrinolýzy, ale aj vzťah APA k ateroskleróze alebo kardioembolickej chorobe pri lézii kardiálnych chlopní, a iné<sup>(3,4)</sup>.

Fetálne straty sa vysvetľujú trombotickým aj netrombotickým mechanizmom. Za trombotický mechanizmus zodpovedá protilátková deštrukcia ochranného štítu tvoreného annexinom 5 na fosfolipidových dvojvrstvách syncytiotrofoblastu placenty, odkryté fosfolipidy sú viac k dispozícii pre hemokoagulačné reakcie<sup>(5)</sup>. Netrombotickým mechanizmom je aktivácia komplementu s následnými zápalovými zmenami (?).

### 3.1. Antigény (komplexy fosfolipid-bielkovina)

#### 3.1.1. BIELKOVINY VIAŽUJE SA NA FOSFOLIPIDY *Beta-2-glykoprotein I (β2GP I)*

Nazýva sa aj lipoprotein H. Je to glykozylovaný jedno-reťazcový plazmatický proteín zložený z 326 aminokyselín s molekulovou hmotnosťou 50 kDa. Patrí do skupiny „komplement kontrolujúcich proteínov“. V komplexe s fosfolipidmi vytvára antigénne miesto pre APA, ale aj samotný môže byť epitopom pre APA. Fyziologická funkcia β2GP I nie je presne známa, predpokladá sa úloha v odstraňovaní anionického fosfolipidu po apoptóze. Protilátkami spôsobená dimerizácia a pentamerizácia β2GP I zvyšuje jeho afinitu k fosfolipidom a tak možno zodpovedá za patologický efekt APA. Jeho úloha v mechanizme trombózy nebola stanovená. Geneticky podmienený deficit β2GP I sa neprejavuje žiadnymi príznakmi, nie je jasné, prečo zohráva práve táto „nevýznamná“ bielkovina rozhodujúcu úlohu pri vzniku APS.

**Protrombín (F.II)** býva antigénom pre APA. Protilátky nemajú charakter inhibitora, t. j. neneutralizujú jeho aktivitu. U niektorých pacientov väzba protilátok môže spôsobiť zvýšenie clearance F.II, tým pokles hladiny F.II a hemoragické prejavy.

**Iné bielkoviny** viažu sa na fosfolipidy môžu byť tiež antigénom pre APA, ale ich vzťah ku klinickým prejavom oprávňujúcim stanoviť diagnózu APS nie je jednoznačný. Patrí sem proteín C, proteín S, annexin V, LMW-kininogén, trombomodulín i ďalšie. Súčasné poznatky o ich fyziologickej funkcii neobjasňujú ich úlohu v APS.

#### 3.1.2. FOSFOLIPIDY VIAŽUJE BIELKOVINY

**Kardiolipín** je fosfolipid izolovaný na laboratórne účely z hovädzieho myokardu. Je súčasťou intracelulárnych membrán, nie je exponovaný pre koagulačné proteíny in vivo, preto mechanizmus jeho uplatnenia v APS nie je objasnený.

##### **Iné**

**Fosfatidylserín** je súčasťou bunkovej membrány, čo je dôvod pre niektorých autorov pokladať protilátky proti fosfatidylserínu alebo komplexom fosfatidylserín-β2GP I či fosfatidylserín-protrombín za relevantnejšie v patogenéze APS ako ACLA, aj keď nie sú uznaným kritériom APS. **Fosfatidyletanolamín** v hexagonálnej fáze, ale nie v lamelárnej fáze, býva cieľom APA. Význam ďalších fosfolipidov - *fosfatidylinositol, kyselina fosfatidová, fosfatidylcholin* - je neistý.

### 3.2. Protilátky (APA)

APA prvýkrát opísal v r. 1906 Wasserman ako pozitívitu sérologických testov na syfilis. Protilátky pri syfilise reagujú priamo s kardiolipínom bez proteínových kofaktorov. APA u pacientov s APS sú iné, nereagujú priamo s purifikovaným kardiolipínom. Ak sa protilátky proti samotnému kardiolipínu vyskytnú ako primes aj pri APS, nemajú vzťah ku klinickým prejavom, len spôsobujú falošnú pozitívitu testu VDRL.

APA sú heterogénna skupina autoprotilátok namierených proti bielkovinám viazaným na fosfolipidy. Podľa metodiky stanovenia sa rozdeľujú na dve skupiny: **1. koagulačnými** testami stanovené protilátky nazývané **lupus antikoagulans (LAK)**, **2. ELISA** metodikou stanovené **antikardiolipínové protilátky (ACLA)**, **anti-β2glykoproteinové (anti-β2GPI)** a **iné**. Aj keď sú metodiky stanovenia oboch skupín veľmi rozdielne, môže ísť o tie isté Ig, namierené proti tomu istému antigénu, najčastejšie β2GP I. Samotná prítomnosť APA nemusí mať klinický význam, o APS hovoríme len v prípade výskytu klinických prejavov. Môžu sa vyskytovať aj u zdravých ľudí, LAK do 4 %, ACLA až 10 %, anti-β2GPI do 2 % . U pacientov so SLE sú ACLA v 30 až 50 %, ale len 10 % má APS<sup>(6)</sup>.

#### **Rozdelenie pacientov s APA<sup>(2)</sup>:**

- I.** antifosfolipidový sy -
  - a. „primárny“ bez SLE
  - b. „sekundárny“ so SLE alebo iným ochorením spojiva
- II.** protilátky stimulované infekciou
  - a. bez asociácie s trombózou - syfilis, lymfická choroba, cytomegalovírus, E-B vírus
  - b. občas aj asociácia s trombózou - varicela, HIV, hepatitída C (patria k APS)
- III.** liekmi indukované protilátky (chlorpromazín, iné fenotiazíny)
- IV.** protilátky prítomné v bežnej populácii (10%)

#### **Lupus antikoagulans (LAK)**

LAK sú protilátky, ktoré blokujú fosfolipidové povrchy dôležité pre koaguláciu. Redukujú koagulačný potenciál plazmy a predlžujú zrážací čas v testoch závislých od fosfolipidov. Predĺžené časy sa neskracujú v korekčných testoch pridaním normálnej beztrombocytovej plazmy 1 : 1, ale skracujú sa pridaním nadbytku fosfolipidov. Pretože žiadny z testov nemá 100 % senzitivitu, odporúča sa skríning aspoň dvoma testami zo skupiny: aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas (APTT), test s riedeným jedom Russelovej zmiže (dRVVT), kaolínový zrážací čas (KCT), riedený protrombínový čas (dPT/Quick), textarínový čas alebo tajpanový čas. Pozitívita jedného testu postačuje na potvrdenie prítomnosti LAK. Výsledky testov môžu byť modifikované antikoagulačnou liečbou.

#### **Antikardiolipínové protilátky (ACLA)**

ACLA vykazujú in vitro väzbovú afinitu pre komplex kardiolipín-β2GPI. Sú detekované ELISA. Izotypy môžu byť IgG, IgM alebo IgA. Izotyp IgG je najviac asociovaný s trombózou. Výsledky sa udávajú v titri, ale testy ACLA sú veľmi málo štandardizované, preto sa odporúča udávanie semikvantitívne (nízky, stredný, vysoký titer).

#### **Anti-β-2-glykoproteinové protilátky (anti-β2GP I)**

Stanovujú sa ELISA s purifikovaným β2GP I (bez kardiolipínu). Testy nie sú dostatočne štandardizované, preto sa ťažko porovnávajú výsledky štúdií.

### Iné protilátky

Okrem uvedených sú komerčne dostupné sety na vyšetrenie antiprotrombínových, antifosfatidylserínových, antifosfatidyletanolaminových a antiannexínových protilátok.

Prítomnosť ACLA nie je rizikovým faktorom trombózy<sup>(7)</sup>, naopak, kombinácie LAK a ACLA alebo LAK a anti- $\beta$ 2GP I sú vyskorizikové<sup>(8)</sup>.

## 4. DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ

Zavedenie prvých klinických a laboratórnych kritérií dohodnutých na stretnutí v Sappore v r. 1998 bolo veľkým prínosom. Nové klinické, laboratórne a experimentálne pripomienky boli adresované na workshop v Sydney pred 11. medzinárodným kongresom o antifosfolipidových protilátkach v r. 2004. Po ich vyhodnotení navrhla komisia revíziu sapporských kritérií. Revidované kritériá boli publikované v Journal of Thrombosis and Haemostasis v r. 2006, preto sa nazývajú sapporské kritériá 2006, niektorí autori ich volajú aj sydneyjské kritériá.

Zaujímavosťou je, že komisia neodporúča používať rozdelenie na primárny a sekundárny APS, pretože nevidí rozdiely v klinických následkoch prítomnosti APA v oboch skupinách a nie je jasné, či APS a SLE predstavujú dve samostatné koincidujúce choroby, alebo reprezentujú dva elementy toho istého procesu<sup>(9)</sup>. Vhodnejší je názov APS „s“ alebo APS „bez“ pridruženej reumatickej choroby.

**Revidované sapporské kritériá 2006 (Sydney 2004)<sup>(9)</sup>**

Antifosfolipidový sy je dokázaný, ak je splnené aspoň **jedno klinické a jedno laboratórne** kritérium.

### 4.1. Laboratórne kritériá

1. **Lupus antikoagulans (LAK)** - prítomné aspoň dvakrát s odstupom viac ako 12 týždňov, stanovené podľa odporúčení International Society on Thrombosis and Haemostasis<sup>(10)</sup> v nasledujúcich krokoch:
  - dôkaz predĺženia testu závislého od fosfolipidov (napr. APTT)
  - nedochádza ku korekcii normálnou beztrombocytovou plazmou
  - skrátenie alebo korekcia testu pridaním nadbytku fosfolipidov
  - vylúčenie iných porúch zrážania (inhibitor FVIII, heparín)
2. **Antikardiolipínové protilátky (ACLA)** - IgG a/alebo IgM izotyp v sére alebo plazme, prítomné v strednom alebo vysokom titri (t. j. > 40 GPL alebo MPL, alebo > ako 99 percentil) dokázané aspoň dvakrát s odstupom 12 týždňov
3. **Anti-beta-2-glykoproteínové protilátky** - IgG a/alebo IgM v sére alebo plazme (titer > 99 percentil) dokázané aspoň dvakrát s odstupom 12 týždňov

Podľa typu dokázaných protilátok môžeme klasifikovať pacientov do štyroch **kategórií**:

**Typ I.** viac ako jedno laboratórne kritérium +

**Typ II.a** LAK +

**Typ II.b** ACLA +

**Typ II.c** anti- $\beta$ 2GP I +

## 4.2. Klinické kritériá

### 1. Vaskulárne trombózy

Prekonaná jedna alebo viac klinických epizód artériovej, venóznej alebo malocievnej trombózy v akomkoľvek tkanive alebo orgáne. Trombóza musí byť potvrdená objektívne validovanými kritériami (zobrazovacie metódy alebo histopatológia). Histopatologický nález trombózy musí byť bez prítomnosti zápalu v cievnej stene.

### 2. Tehotenská morbidita

- a. jedno alebo viac nevysvetlených úmrtí morfoloicky normálneho plodu v/alebo po 10. týždni gestácie, s normálnou morfológiou fétu dokumentovanou USG alebo priamym vyšetrením fétu
- b. jedno alebo viac predčasných narodení morfoloicky normálneho novorodenca pred 34. týždňom gestácie, ak príčinou je: (i) eklampsia alebo ťažká preeklampsia definovaná podľa štandardných definícií, alebo (ii) rozpoznané črty placentárnej insuficiencie
- c. tri alebo viac po sebe idúcich nevysvetlených spontánnych abortov pred 10. týždňom gestácie, s vylúčením anatomických alebo hormonálnych abnormalít matky a paternálnych a maternálnych chromozómových príčin

Diagnóza APS je nepravdepodobná, ak časový odstup medzi dôkazom APA a klinickou manifestáciou je väčší ako 5 rokov. Prítomnosť vrodených alebo iných získaných faktorov trombózy nevylučuje diagnózu APS. Je vhodné rozdeľovať pacientov do dvoch skupín: **a.** bez iných rizikových faktorov, **b.** s inými rizikovými faktormi (veľký vek mužov nad 55 rokov, ženy nad 65 rokov, rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb, vrodené trombofílie, orálne kontraceptíva, nefrotický syndróm, malignita, imobilizácia, chirurgická operácia).

Cieľom autorov revidovaných kritérií bolo spresniť diagnostiku APS, preto vyradili z kritérií prejavy, ktorých súvislosť s APS nebola zatiaľ jednoznačne potvrdená. Tieto „non-kritériá“ ponechali na zozname ako „prejavy asociované s APS“ alebo APA-asociované prejavy. Tak bola vyradená z kritérií povrchová venózna trombóza. U pacientov, ktorí spĺňajú laboratórne kritériá, ale majú klinické „non-kritériá“ prejavy alebo, naopak, spĺňajú klinické kritériá s „non-kritériami“ laboratórnymi, odporúčajú použiť pojem „**pravdepodobný APS**“.

**Laboratórne „non-kritériá“** sú protilátky: antikardiolipínové IgA, anti- $\beta$ 2GP I IgA, antifosfatidylserínové, antifosfatidyletanolaminové, antiprotrombínové a protilátky proti komplexom fosfatidylserín-protrombín. Niektoré z nich sa vyskytujú často, ale ich prijatie medzi samostatné kritériá by znížilo diagnostickú špecifickosť kritérií APS.

**Klinické „non-kritériá“** („APA-asociované prejavy“) je zložitejšie odlišiť od prejavov APS pokladaných za „kritériá“.

**KARDIÁLNE MANIFESTÁCIE.** Koronárna artériová choroba spĺňa trombotické kritérium pre APS. O incidencii ventrikulárnej dysfunkcie pri APS je málo údajov. Biopťicky dokázaná myokardiálna mikrotrombóza alebo

intrakardiálne tromby sa odporúča pokladať za splnené klinické kritérium APS.

„Non-kritérium“ je APA-asociovaná kardiálna chlopňová lézia. Lézie srdcových chlopní (vegetácie, zhrubnutie, dysfunkcia) spôsobené depozitmi Ig a komplementu sú pri APS časté, nezávisle od SLE, ale údaje sú kontradiktívne pre rôzne ECHO techniky a popisy nálezov, nekonzistentnú asociáciu s APA a populačnú heterogenitu.

**NEUROLOGICKÉ MANIFESTÁCIE.** Tranzitórna ischemická ataka (TIA) a cievna mozgová príhoda (CMP) patria do spektra trombózy, preto sú klinickým kritériom APS. Zatiaľ nie sú dostatočné údaje na to, aby kognitívna dysfunkcia, bolesti hlavy alebo migréna, skleróza multiplex, transversálna myelopatia a epilepsia sa mohli tiež zaradiť medzi revidované APS klasifikačné kritériá (môžeme ich pokladať za APA-asociované).

**KOŽNÉ PREJAVY.** APA-asociované livedo reticularis (LR) sú perzistujúce, zohriatím nereverzibilné, fialové, červené alebo modré retikulárne alebo škvrnité zmeny kože trupu, ramien alebo dolných končatín. Môže pozostávať z neprerušovaných krúžkov (regulárne LR) alebo z nepravidelne prerušovaných krúžkov (livedo racemoso). Patologické zmeny zahŕňajú parciálnu alebo kompletnú oklúziu lúmenu malých a stredných artérií a/alebo arterioli bez perivaskulárnej zápalovej infiltrácie. LR zmeny môžu viesť k ischemii a tkanivovým infarktom, nazývaným livedo vasculitis. LR nie je nezávislé kritérium. Kombinácia livedo reticularis a cievnej mozgovej príhody sa nazýva Sneddonov syndróm. Mnohí pacienti majú APA, takže Sneddonov syndróm potom spĺňa kritériá APS.

Iné kožné APA-asociované prejavy nepokladané za kritérium sú ulcerácie, pseudovaskulitické lézie, digitálna gangréna, superficiálna flebitída, subungválne hemorágie a anetoderma.

**RENÁLNE MANIFESTÁCIE.** APA-asociované renálne lézie sú vaskulopatia malých artérií a chronická renálna ischemia. Histopatologickým nálezom je trombotická mikroangiopatia postihujúca arterioly a glomerulárne kapiláry a/alebo aspoň jeden z ďalších nálezov: fibrózna intimálna hyperplázia zahrňujúca organizované tromby s rekanalizáciou alebo bez nej, fibrózne alebo fibrocelulárne oklúzie artérií alebo arterioli, fokálna kortikálna atrofia, tubulárna thyroizácia. Pri APS potvrdenom extrarenálnymi trombózami alebo abortmi sú renálne lézie identické u pacientov so SLE a u pacientov bez SLE, musia sa odlišiť od lupusovej nefritídy. Vylúčiť sa musí vaskulitída, trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hemolyticko-uremický syndróm (HUS), malígna hypertenzia a iné dôvody chronickej renálnej ischemie. Pri APS sa neodporúča robiť rutinne renálnu biopsiu, rozhodnutie sa má riadiť konvenčnými klinickými kritériami.

**TROMBOCYTOPÉNIA** sa už nepokladá za nezávislé klinické kritérium pre APS.

APA-asociovaná trombocytopenia je koexistencia APA a nasledujúcich podmienok:

- trombocytopenia pod  $100 \times 10^9/L$  potvrdená aspoň dvakrát s odstupom 12 týždňov

- vylúčenie pacientov s TTP, DIC, pseudotrombocytopeniou a heparínom indukovanou trombocytopeniou (HIT)

Za stredný stupeň sa pokladá počet  $50-100 \times 10^9/L$ , ťažký je pod  $50 \times 10^9/L$ . Je vhodná subklasifikácia pacientov podľa prítomnosti či neprítomnosti SLE.

Antitrombocytové protilátky sú namierené proti glykoproteínom trombocytovej membrány nielen pri ITP, ale aj pri APS a APA-asociovanej trombocytopenii. Napriek tomu trombocytopenia u pacientov s APA, aj za neprítomnosti APS, by sa mala pokladať za odlišnú od ITP, lebo títo pacienti majú zvýšené riziko trombózy.

Častou pridruženou hematologickou abnormalitou APS je autoimúna hemolytická anémia.

**ENDOKRINOLOGICKÉ PREJAVY.** Medzi prejavy „pravdepodobného APS“ najčastejšie patrí adrenálna insuficencia, zriedkavo hypopituitarizmus a raritne ovariálne alebo testikulárne postihnutie<sup>(11)</sup>.

**PLŮCNE PREJAVY.** Tromboembólia je typickým prejavom APS. O „pravdepodobnom APS“ uvažujeme pri pľúcnej hypertenzii, adultnom respiračnom distress syndróme (ARDS), intraalveolárnej hemorágii a postpartálnom syndróme<sup>(12)</sup>.

**Pediatrický APS** je zriedkavý. Pre chýbanie známych pridružených rizikových faktorov (ateroskleróza, fajčenie, hypertenzia, užívanie kontraceptív, tehotenstvo) je manifestácia odlišná od dospelých, vyskytuje sa napr. chorea a trombóza jugulárnych vén. Častejši je výskyt nepatogénnych tranzitórnych APA po infekciách, bez rozvoja APS<sup>(13)</sup>. Ešte raritnejší je výskyt u novorodencov, kde môže ísť o prenos protilátok od matky s APS, alebo ide o novotvorbu protilátok plodom<sup>(14)</sup>.

Samostatnou závažnou formou sú **mikroangiopatické APS**. Patrí sem v prvom rade **katastrofický APS (KAPS)**, nazývaný aj Ashersonov sy. Oklúzia malých ciev má za následok 20 až 50% mortalitu. Postihuje zvyčajne pacientov so SLE, je vyvolaná infekciou, traumou, liekmi alebo chirurgickým zákrokom. Za ťažký priebeh zodpovedá tzv. cytokínová „búrka“. V klinickom obraze je trombotická mikroangiopatická hemolytická anémia s trombocytopeniou, tkanivové nekrózy a multiorgánové zlyhanie. Klasifikačné kritériá prijaté na workshope v Taormine sú nasledujúce: **1.** postihnutie troch alebo viacerých orgánov, systémov alebo tkanív, **2.** rozvoj prejavov simultánne alebo do jedného týždňa, **3.** histopatologický dôkaz oklúzie malých ciev najmenej v jednom orgáne alebo tkanive, **4.** laboratórne potvrdená prítomnosť APA<sup>(15)</sup>.

Ďalšie mikroangiopatické formy APS sú všeobecne známe trombotické mikroangiopatické hemolytické anémie (HUS, TTP, HELLP), ak sú združené s prítomnosťou APA. Ich varianty so súčasťou pozitívou APA majú omnoho ťažší priebeh ako varianty APA negatívne<sup>(16)</sup>.

Diskutabilná je existencia **séronegatívneho APS**. Uvažuje sa o troch možnostiach. Buď ide o nesprávne stanovenú diagnózu, nedokonalosť laboratórnych testov alebo vymiz-

nutie APA následkom „konzumpcie“ v akútnej trombóze, no pravdepodobnejšie pomaly dlhodobo<sup>(17)</sup>.

Ešte zložitejšia sa javí diagnostika eventuálneho séronegatívneho katastrofického APS<sup>(18)</sup>.

## 5. LIEČBA APS

Aj keď je APS autoimúnne ochorenie, imunosupresívna liečba je zriedkavá, nechráni pacienta pred trombózou. Používa sa tam, kde sa predpokladá netrombotický mechanizmus prejavov (trombocytopenia, transverzálna myelopatia a sclerosis multiplex-like sy pri „pravdepodobnom APS“), alebo kde antitrombotická liečba nepostačuje na zvládnutie prejavov (katastrofický APS).

Základnou liečbou APS ako najčastejšieho získaného trombofilného stavu, je liečba antitrombotická. Prítomnosť APA bez klinických prejavov (t. j. nie APS) bežne nevyžaduje antitrombotickú profylaxiu, ale v rizikových situáciách (operácia, úraz, imobilizácia) je vhodné podať nízkomolekulový heparín (LMW-heparín). Rozvinutý APS s venóznym tromboembolizmom vyžaduje dlhodobú warfarinizáciu s INR: 2,0-3,0. Prvá artérová cerebrálna trombóza sa lieči aspirínom 325 mg alebo warfarinom s INR:1,4-2,8. Prvá artérová necerebrálna trombóza vyžaduje dlhodobú warfarinizáciu s INR 2,0-3,0<sup>(2)</sup>.

Prvé tehotenstvo ženy s pozitívnymi APA bez anamnézy trombózy (t. j. nie APS) nevyžaduje antitrombotickú profylaxiu, ale možno podať aspirín 100 mg denne. Pri APS s jedným abortom v anamnéze sa pred koncepciou podáva aspirín, počas celého tehotenstva LMW-heparín v profylaktických dávkach. V prípade anamnézy viacerých abortov sa podáva počas celého tehotenstva LMW-heparín v terapeutických dávkach alebo v profylaktických dávkach v kombinácii s aspirínom<sup>(19)</sup>. Heparín je dôležitý možno viac pre inhibíciu komplementu ako pre inhibíciu koagulácie. Kortikoidy sú pri primárnom APS neúčinné a zvyšujú maternálnu morbiditu a fetálnu prematuritu. Na zníženie rizika postpartálnej hlbokjej flebotrombózy sa podáva aspoň 6 týždňov LMW-heparín alebo warfarín<sup>(2)</sup>.

### Literatúra

1. Joseph J, Scopolitis E. Seronegative antiphospholipid syndrome associated with plasminogen activator inhibitor. *Lupus* 1994; 3(3): 201-203.
2. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Hematology ASH Education Book* 2007; 2007: 510-515.
3. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S et al. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007; 109: 422-430.
4. Forastiero R. Antiphospholipid syndrome: new lights comes from in vivo studies. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1825-1827.
5. Peluso G, Morrone G. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortions: possible pathogenetic role of annexin A5 investigated by confocal microscopy. *Minerva Ginecol*. 2007; 59(3): 223-229.
6. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 64(1-2): 57-59.
7. Galli M, Luciani D, Bertolini G et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of literature. *Blood* 2003; 101: 1827-1832.
8. Swadźba J, Iwaniec T, Szczeklik A et al. Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1883-1889.
9. 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.
10. Brandt TJ, Triplett DA, Alving B et al. Criteria for diagnosis of lupus antocoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74 (4): 1185-1190.

Manažment katastrofického APS má tri hlavné ciele: **1.** liečba precipitujúcich faktorov (ATB pri infekcii, amputácia akéhokoľvek nekrotického orgánu, opatrnosť u pacientov s APS pri operáciách a invazívnych zákrokoch), **2.** liečba trombotických komplikácií, **3.** potlačenie cytokínovej „búrky“. Antikoagulácia (i. v. heparín s nasledujúcou warfarinizáciou), kortikosteroidy, plazmaferéza, i. v. imunoglobulín (IVIG), a v prípade vzplanutia SLE aj cyklofosfamid, sú najčastejšie modalita<sup>(15)</sup>.

## 6. PROGNOZA APS

S adekvátnou medikáciou a úpravou životného štýlu s elimináciou rizikových faktorov trombózy väčšina pacientov s primárnym APS vedie normálny život. Len malá časť pacientov máva opakované trombotické príhody napriek agresívnej liečbe. U týchto pacientov je priebeh choroby devastujúci so signifikantou morbiditou alebo včasnou smrťou. Najčastejšou príčinou smrti je bakteriálna infekcia (21 %), infarkt myokardu (19 %) a CMP (13 %)<sup>(20)</sup>. Pacienti so sekundárnym APS majú rovnakú prognózu, hoci morbidita a mortalita môže byť ovplyvnená základným autoimúnnym alebo reumatickým ochorením, najzávažnejšou komplikáciou môže byť katastrofický APS. Ženy s opakovanými abortmi majú zlepšenú prognózu v ďalších tehotenstvách, ak sa liečia aspirínom a heparínom.

## 7. ZÁVER

APS je autoimúnne ochorenie nezápalového charakteru, dominujúcim prejavom je trombóza. Klinické diagnostické kritériá sú dostatočne prísne, problémom je neštandardnosť laboratórných testov. Časť pacientov uniká diagnostike pre neznalosť diagnostických kritérií a, naopak, u časti pacientov sa diagnóza stanoví neoprávnenou zlou interpretáciou laboratórných výsledkov.

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ján Lazúr  
IV. interná klinika - hematologická ambulancia  
FN L. Pasteura  
Rastislavova 43, 041 90 Košice

11. Uthman I, Salti I, Khamashta M. Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15(8): 485-489.
12. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006; 5(5): 344-348.
13. Cimaz R, Descloux E. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(3): 553-573.
14. Soares Rolim AM, Castro M, Santiago MB. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15(5): 301-303.
15. 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.
16. Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes („MAPS“): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev* 2008; 7(3): 164-167.
17. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
18. Lazurova I, Macejova Z, Lazur J et al. Severe limb necrosis: Primary thrombotic microangiopathy or „seronegative“ catastrophic antiphospholipid syndrome? A diagnostic dilemma. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1737-1740.
19. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-1057.
20. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1,000 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; Sept 18 (Epub ahead of print).