



ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM



Petr Dulíček

IV. interní hematologická klinika

FN a LF

HRADEC KRÁLOVÉ

Antifosfolipidový syndrom (APS)

autoimunní onemocnění charakterizované přítomností antifosfolipidových protilátek jako

- lupus antikoagulans (LA)
- antikardiolipinových protilátek (ACa)
- protilátek proti β 2-glykoproteinu 1 (antiGlp-I)

Velká variabilita

- ve specifitě a afinitě k cílovým antigenům



- různé fosfolipidy, fosfolipidy vázající proteiny či obojí



- v klinické manifestaci (asymptomatický \Leftrightarrow katastrofický APS)

HISTORIE

1952 – Conley a Hartmann – 2 n. se SLE
+ protilátka – ↑ srážlivosti a PT

1964 – Bowie: VTE u SLE

1972 – Feinstein a Rapaport: termín LA

Hughes 1986 – l. vyjádření asociace mezi těmito protilátkami
a hyperkoagulačním stavem

Klinická manifestace APS

Velmi variabilní

- Trombóza: venózní, arteriální a mikrocirkulaci
- Těhotenské komplikace

Hlavní patofyziologickým znakem

: trombóza

: důležité mohou být další faktory, např. aktivace komplementu



Primární

Sekundární – autoimunní onemocnění (SLE, RA, i jiná)

- infekční onemocnění
- malignity
- léky

U infekcí většinou ve třídě IgM – trombózy vzácné

***** Možné klinické manifestace APS

Postižený systém	Konkrétní klinické manifestace
žilní	<ul style="list-style-type: none"> • hluboká žilní trombóza dolních končetin • trombózy v méně obvyklých lokalizacích (horních končetin, adrenální, jaterní, mezenterické, portální slezinné, dolní duté žíly) • povrchová tromboflebitida – současně s hlubokou flebotrombózou či izolovaně
tepenný	<ul style="list-style-type: none"> • trombóza periferních tepen • trombóza aorty, karotid, viscerálních tepen
nervový	<ul style="list-style-type: none"> • CMP či TIA • Sneddonův syndrom – ischemická CMP, livedo reticularis, případně též hypertenze • amaurosis fugax • multinfarktová demence • ischemická encefalopatie, trombóza mozkových žil, transverzální myelopatie
srdeční	<ul style="list-style-type: none"> • infarkt myokardu, angina pectoris • chlopňové léze • kardiomyopatie • intrakardiální tromby
plicní	<ul style="list-style-type: none"> • plicní embolie • plicní hypertenze • ARDS – syndrom akutní respirační tísně • alveolární hemoragie
renální	<ul style="list-style-type: none"> • trombóza ledvinné žíly či tepny • trombotická mikroanglopatie
endokrinní	<ul style="list-style-type: none"> • adrenální insuficience (při kombinaci trombózy adrenální žíly a následného hemoragického infarktu)
gastrointestinální	<ul style="list-style-type: none"> • Buddův-Chiarého syndrom • infarkt střeva, ischemická kolitida • portální hypertenze • hepatální veno-okluzivní nemoc, infarkt jater, perforace jícnu, ischemická pankreatitida
osteoartikulární	<ul style="list-style-type: none"> • avaskulární nekróza kostí • artralgie, artritidy
kožní	<ul style="list-style-type: none"> • livedo reticularis • kožní ulcerace, pseudo-vaskulitické léze, gangréna prstů, subungvální hemoragie, anetoderma
hematologické projevy	<ul style="list-style-type: none"> • trombocytopenie • hemolytická anémie
porodnické komplikace	<ul style="list-style-type: none"> • potrat, retardace intrauterinního růstu • HELLP syndrom (hemolýza, elevace jaterních testů, trombocytopenie), preeklampsie

Zkratky: APS – antifosfolipidový syndrom, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

K stanovení **diagnózy APS** – nutno splnit alespoň 1 z klinických a 1 z laboratorních kritérií

Klinická kritéria:

1, Vaskulární trombóza

1 \geq epizod VTE, ATE či trombózy v malých cévách, postihující kterýkoliv orgán či tkáň v těle

2, Komplikace v graviditě

≥ 3 a více po sobě jdoucích nevysvětlených potratů
< 10. t. gravidity

≥ 1 a více nevysvětlených úmrtí plodu (normální morfologie plodu) v ≥ 10 . t. gravidity

≥ 1 a více nevysvětlených porodů (normálního plodu) do a v 34. t. gravidity

Klinická kritéria – přítomnost

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 ≥ 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

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

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 β_2 -glykoproteinu IgG a/nebo IgM v koncentraci nad 99. percentilem laboratorního testu dle doporučených metod

c) aktivita lupus antikoagulans

Úloha hematologa

1. Laboratorní: Správná diagnostika LA

2. Klinická:

a, management léčby trombóz

(+monitorování antikoagulační terapie) – LA !

b, rozvoj autoimunního onemocnění

3. V graviditě: Spolu s gynekologem

➤ zajištění gravidity

➤ diagnostika pozdních komplikací: *diferenciální dg.*
diff. dg. APS, TTP, aHUS, HELLP sy aj.

1. Laboratorní diagnostika

1, průkaz protilátky typu LA (SSC ISTH)

a to nejméně 2x v nejméně 6 t.-12 t. odstupu

2, průkaz ACA a anti Gp-I ve třídě IgM či IgG a to ve středním či vysokém titru a to nejméně 2x v nejméně 6. -12.t. odstupu

Prognosticky

Double positivity

Triple positivity

Stratifikace míry rizika antiphospholipid score (aPL-S) a the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score (GAPSS).

Epidemiologie

Frekvence výskytu LA a ACA v populaci není přesně známa

- Data se značně liší (metodika stanovení) 1% - 5%
stoupá s věkem a přidruženými chorobami
nejvyšší frekvence u SLE – 15% - 34% LA 12% - 30% ACA
- Jedinci s protilátkou LA – **5x větší riziko VTE**

Laboratorní kritéria

Stanovení LA (SSC ISTH) – zkušená a zavedená laboratoř
- $Plt < 10 \cdot 10^9/l$

- 1, prodloužení fosfolipid – dependentních koagulačních testů**
aPTT – LA, ředěný PT, dRVVT (dilute Russell's viper venom test)
- 2, po přidání plazmy nedochází ke korekci – průkaz protilátky**
- 3, konfirmační testy:** Ke zkrácení času dojde po přidání jiného fosfolipidu – *destičkový neutralizační test*
- hexagonální fosfolipid
- 4, vyloučení specifického inhibitoru (např. FVIII)**
 - pokud je podezření na inhibitor
 - negativitě konfirmačních testů

2. Léčba trombózy

Patogeneze

Vzniku trombózy není jasná – celá řada teorií

- multifaktoriální : jistě jiné vlivy při arteriální
při venózní trombóze

1, aktivace endotelu – *změna regulace adhezivních molekul
expresí cytokinů a změnou metabolismu
prostacyklinů*

2, poškození endotelu oxidovanými LDL lipoproteiny

3, interferencí s fosfolipidy – beta2 glykoprotein I

4, interferencí se systémem proteinu C

Vaskulární trombózy

- A,** nejčastější klinickou manifestací : **VTE (DVT)** (29% – 55%)
během 6 l. sledování, v 1/2 případů komplikována PE
- B,** arteriální trombózy – méně časté – ischemie nebo infarkt
- 1, mozkové artérie – 50% CMP, TIA
 - 2, kardiální – 23%
 - 3, ostatní: 27%
- v 4% vegetace na mitrální či aortální chlopni – embolie
- C,** postižení malých cév- kapilár – klinický obraz podobný TTP
HUS , aHUS, či jiným mikroangiopatiím, HELLP

Situace	Léčba + doporučení
SLE s antifosfolipidovými protilátkami bez tromboembolických příhod	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
Venózní tromboembolické příhody	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
Arteriální trombózy	dle stavu kombinace warfarinu (2,-3,0) s ASA, nebo vyšší INR než 3
Selhání léčby s rekurencí tromboembolických příhod	zvýšení cílené hodnoty INR 3,1-4), přidání ASA, LMWH či hydroxychlorololinu, neexistují dosud studie na porovnání jednotlivých postupů
Postižení CNS	TIA +APS – warfarin cílová; 2-3 pacienti v riziku CMP profylakticky ASA pacienti s recidivujícím CMP W s přidáním ASA, či LMWH
Kardiovaskulární komplikace	ztluštění chlopní bez systémové embolizace ASA nebakteriální vegetace, klinické známky systémové embolizace či IM asociovaného s ASP – LMWH s následnou účinnou warfarinizací
TTP/HUS	symptomatická léčba, opakované plazmaferézy
Katastrofický APS	eliminace vyvolávajících faktorů kombinační antikoagulační terapie LMWH s vysokými dávkami metyl prednizolonu plazmaferézy v případě mikroangiopatie, možno intravenózní imunoglobuliny

3. Komplikace gynekologické

≥ 3 a více po sobě jdoucích nevysvětlených potratů $< 10.$ t. gravidity

≥ 1 a více nevysvětlených úmrtí plodu (normální morfologie plodu) v $\geq 10.$ t. gravidity

≥ 1 a více nevysvětlených porodů (normálního plodu) do a v 34. t. gravidity

Diff. dg.: TTP, HUS ,aHUS, HELLP, IUGR, preeklampsie

Primární **Sekundární** (dle etiologie), ale u SLE



Při stejném zajištění → Lepší prognóza

PROMISSE Study

SLE a/nebo aPL (n=487)

Zdravé těhotné (n=204) do <12 t. gr.

*Predikce těhotenských komplikací: úmrtí plodu
porod <36 t.*

+ placentární insuficience

aktivace komplementu, zejména alternativní cesty

*Měření solubilního fms-like tyrosin kinázy1 (sFlt1),
placentárního růstového faktoru (PlGF),
solubilního endoglinu*

měření během 1. trimestru má vysokou NPV k vyloučení negativního průběhu – jako to změni management ??

Jaké máme možnosti v identifikaci prognózy průběhu gravidity ?

1/ **anamnéza** předchozích gravidit + včetně jejich zajištění (ASa, LMWH- kolik, komu a kdy začít ?)

2/ z běžných testů ? D dimer - NE

3/ ↓ ↓ ↓ ↓ Nejhorší triple positivita
↓ ↓ ↓ LA + ACa nebo antibeta2 glyI
↓ ↓ LA, nebo double positivita ACa nebo antibeta2 glyI
↓ ACa nebo antibeta2 glyI

anti-β2 glykoprotein-I: *nejméně porodů živého plodu a nejvyšší incidence preeklampsie, IUGR a stillbirth / samotnému ACa či LA*

Přes ASa a LMWH v profylaktické dávce- jen 30% donošených gravidit

Současná doporučení

⇒ Low-dose aspirin (81 mg – baby aspirin, 100 mg u nás)

⇒ LMWH v profylaktické dávce



Úspěšná gravidita >70% gravidit

Další

Kortikoidy → zlepšení laboratorního nálezu, klinický stav stejný

i.v. Ig → ?

Plasmaferéza → ?

Hydroxychloroquine

2 klinické studie, retrospektivní, multicentrické - imunomodulátor

hydroxychloroquine (HCQ) může hrát roli v prevenci těhotenských komplikací

Situace**Léčba****těhotné****netěhotné**

ASP s předcházejícím fetálním úmrtím (≥ 1) či opakovanými spontánními potraty (≥ 3)

profylaktická dávka heparinu (15 000–20 000 IU) subkutánně denně v rozdělených dávkách či ekvivalent LMWH + nízkodávková kyselina acetylsalicylová již prekoncepčně

optimální léčba není známa, možnost bez léčby nebo nízkodávková 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

1/ Studie: název: **HYPATIA**

Scientific evidence

Schreiber K, Hunt et al.: Pregnancy and antiphospholipid syndrome. **Semin Thromb Hemost** 2016 Oct;42(7):780-788.

2/ HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA)
Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies

Schreiber K, Cohan H. et al. **Semin Thromb Hemost** 2017; 43(06): 562-571

LMWH a ASa

Může mít benefit i:

- 2 nevysvětlené aborty po sobě
- 3 ale ne po sobě jdoucí
- abrupce placenty
- pozdní pre-eclampsia,
- pozdní premature birth,
- 2 a více nevysvětlených IVF selhání

X

Low dose ASa nezlepšuje průběh gravidity u nízko rizikových žen, které nesplní kritéria pro APS.

Del Ross, Ruffatti et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. J Rheumatol 2013 Apr;40(4):425-9.

Závěr

APS patří k nejrozmanitějším syndromům v medicíně vůbec – klinická expresivita
- laboratorní nález



těžko předpovídat vývoj

Děkuji za pozornost



Tab. 1 Možné mechanizmy pôsobení antifosfolipidových protiatek

Protrombotické a prozánětlivé působení					
Přirozené inhibitory	Plazmatická koagulace	Monocyty	Trombocyty	Endotel	Fibrinolýza
Inhibice aktivity proteinu C a funkce APC	Ovlivnění fáze kontaktu	Zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů (TNF α)	Aktivace adheze a agregace	Snížení tvorby prostacyklinu	Zvýšení tvorby PAI Inhibice aktivity tPA
Inhibice funkce proteinu S	Zvýšení počtu mikropartikulí		Zvýšení počtu mikropartikulí	Zvýšení exprese TF	Zvýšení hodnoty lipoproteinu a
Inhibice aktivity AT závislé na heparanu	Interakce β_2 -glykoproteinu I a trombinu	Zvýšení exprese TLR4	Prokoagulační nastavení (APOER2 ⁻ -GP Iba komplex)	Zvýšení tvorby tromboxanu	Jiné vlivy
Inhibice TFPI		Zvýšení exprese TF		Zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů	
Inhibice trombomodulinu		Zvýšení oxidativního stresu			Zvýšení oxidativního stresu (snížení hodnoty paraoxonázy)
Inhibice aktivity β_2 -glykoproteinu I					
Ovlivnění funkce annexinu V				Zvýšení uvolnění vWF Porucha funkce eNOS	

Netrombotické působení – ovlivnění gravidity, nefropatie, neurologické projevy

Porucha tvorby/funkce trofoblastu	Lokální zánětlivé změny	Další působení
Přímé buněčné poškození, indukce apoptózy	Aktivace komplementu, vzplanutí neutrofilů	Narušení štítu tvořeného annexinem V
Inhibice proliferace a tvorby syncytia	Prozánětlivé cytokiny/chemokiny	Inhibice endometriální angiogeneze
Snížení produkce choriového gonadotropinu	Prozánětlivé nastavení buněk endometria	Selhání placentace pro poruchu TF/TFPI
Defektní invazivita trofoblastu	Zvýšení hodnot TNF α , IL-6, IL-1 β , snížení IL-3	Porušená fibrinolýza
Snížení hodnoty IL-3 v trofoblastu	Vyšší zastoupení buněk zánětu (makrofágy, neutrofilů a deciduální NK buňky)	Inhibice cesty mTORC
Zvýšení hodnoty placentárního tromboxanu		Přímá aktivace neuronu
Snížení hodnoty HB-EGF nutného pro tvorbu trofoblastu		

APC – aktivovaný protein C; APOER2 – receptor E2 pro apolipoprotein; AT – antitrombin; eNOS – endoteliální syntáza oxidu dusnatého; GP Iba – glykoprotein Iba; HB-EGF – heparin-binding EGF-like growth factor, růstový faktor napodobující epiteliální, který váže heparin; IL – interleukin; mTORC – mammalian target of rapamycin, komplex zasahovaný rapamycinem u savců; NK – natural killers, přirození zabiteli; PAI – inhibitor aktivátoru plazminogenu; TF – tkáňový faktor; TFPI – tissue factor pathway inhibitor, inhibitor cesty tkáňového faktoru; TLR4 – toll like receptor 4; TNF α – tumor nekrotizující faktor α ; tPA – tkáňový aktivátor plazminogenu; vWF – von Willebrandův faktor

Podle [2–6,8] – Giannakopoulos, Krilis, 2013; Du, et al., 2013; Canaud, et al., 2015; Meroni, 2008; Gómez-Puerta, Cervera, 2014; Meroni, et al., 2014