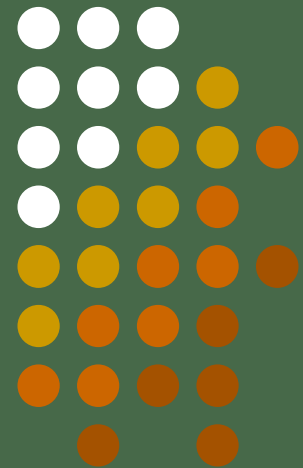


Antifosfolipidový syndróm

Jana Marušincová



Definícia



- nezápalové autoimúnne ochorenie charakterizované prítomnosťou antifosfolipidových protilátok a súčasne aj klinickými prejavmi –recidivujúce venózne a arteriálne trombózy často spojené s trombocytopéniou, u žien s opakovanými potratmi plodu
- najčastejšia príčina získaného trombofilného stavu
- na potvrdenie dg. musí byť prítomné 1 laboratórne a 1 klinické kritérium (podľa kritérií Sapporo revidovaných r. 2004 v Sydney)
- vyskytuje sa častejšie u žien ako u mužov (2:1)

APA – antifosfolipidové protilátky (fosfolipidovodependentné)



- heterogénna množina protilátok namierených proti rôznym bielkovinovým štruktúram naviazaným na fosfolipidové povrchy
- môžu sa vyskytovať aj u zdravých jedincov ako náhodný nález (prechodne po infekciách)
- v prípade infekčných ochorení - trieda IgM
- pri patogenetických mechanizmoch APS sú prevažne triedy IgG, niekedy aj IgA
- výsledkom ich pôsobenia je protrombotický efekt → dysregulovaná aktivácia trombocytov, endotelových buniek a monocytov, aktivácia komplementu, narušenie interakcie medzi inhibítormi koagulácie a fosfatidylserínovým povrchom, narušenie fibrinolýzy
- zvláštne postavenie majú protilátky označované ako „lupus antikoagulans“



Lupus antikoagulans – LA

- r. 1998 Arnout označil „protilátky, ktoré pôsobia ako koagulačný inhibítor, ale nerozpoznávajúci špecifický koagulačný faktor“
- sú zodpovedné za spomalenie tvorby trombínu a vznik krvnej zrazeniny
- dôkaz prítomnosti sa robí funkčnými koagulačnými testami (v ich prítomnosti sa predlžuje koagulačný čas v testoch, ktoré sú závislé na fosfolipidoch)

Antikardiolipínové protilátky – ACLA

- vykazujú väzbovú afinitu pre komplex kardiolipín – β -2glykoproteín 1
- stanovujú sa metódou ELISA, podtypy IgG, IgM
- izotyp IgG je najviac asociovaný s trombózou



Anti- β -2-glykoproteínové protilátky

- stanovenie metódou ELISA s purifikovaným β 2- GP1
- nie sú dostatočne štandardizované

Prítomnosť ACLA nie je rizikovým faktorom trombózy

kombinácie LA + ACLA alebo

LA + anti- β -2GP 1 sú vysokorizikové

Bielkoviny viažúce sa na fosfolipidy



1. β -2glykoproteín 1

- patrí do beta frakcie ľudského séra (označuje sa ako apolipoproteín H)
- v krvi cirkuluje vo voľnej forme
- syntetizuje sa hlavne v pečeni, epitelových bunkách GIT a bunkách syncytio-a cytotrofoblastu
- hladina v krvi je okolo 200 mg/L
- úloha: väzba aniónových fosfolipidov; viažúc sa na ich prokoagulačné miesta = antikoagulačné pôsobenie

2. protrombín (faktor II)

- je prekurzorom trombínu, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v koagulačnej kaskáde
- tvorí sa prevažne v pečeni
- má väzbové miesta pre fosfolipidy, ktoré po konverzii na trombín stráca
- protilátky typu LA sú namierené väčšinou proti protrombínu



3.iné bielkoviny

- patrí sem: proteín C, proteín S, annexin V, LMW-kininogén, trombomodulín a ďalšie
- súčasné poznatky o ich fyziologickej funkcii neobjasňujú ich úlohu v APS



Fosfolipidy viažúce bielkoviny

1.kardiolipín

- je súčasťou intracelulárnych membrán, ale nie je exponovaný pre koagulačné proteíny in vivo (mechanizmus pre APS je nejasný)

2.fosfatidylserín

- súčasť bunkovej membrány
- podľa niektorých autorov protilátky proti fosfatidylserínu (alebo jeho komplexu s β - 2GP 1, príp. s protrombínom) sú relevantnejšie v patogenéze APS ako ACLA

3.iné fosfolipidy

- fosfatidyletanolamín v hexagonálnej (nie lamelárnej) fáze
- fosfatidylinositol, kys.fosfatidová, fosfatidylcholín – význam je neistý

Revidované kritéria APS (Sydney 2004)



Klinické kritériá:

- vaskulárne trombózy – jedna/viac arteriálnych/venózných trombóz, príp. trombózy malých ciev v ktoromkoľvek tkanive alebo orgáne
 - histopatologický nález musí byť bez prítomnosti zápalu cievy
- tehotenská morbidita – jedno alebo viac nevysvetlených úmrtí morfoloicky normálneho plodu po 10. týždni tehotenstva s potvrdením normálnej morfológie plodu (USG alebo priamym vyšetrením plodu)
 - jedno alebo viac predčasných narodení morfoloicky normálneho novorodenca pred 34.týždňom tehotenstva z dôvodu eklampsie, ťažkej preeklampsie definovanej podľa štandardných definícií alebo pri rozpoznanej placentárnej insuficiencii
 - tri alebo viac po sebe idúcich nevysvetlených spontánnych abortov pred 10. týždňom tehotenstva s vylúčením anatomických alebo hormonálnych abnormalít matky a po vylúčení chromozomálnych abnormalít u rodičov



Laboratórne kritériá:

1. LA - prítomné v plazme minimálne dvakrát s odstupom 12 a viac týždňov a testované podľa ISTH
2. ACLA - IgG a /alebo IgM izotyp v sére alebo plazme v strednom alebo vysokom titri (t.j.> 40 GPL alebo MPL alebo > 99.percentil) dokázané minimálne dvakrát s odstupom 12 a viac týždňov
 - merané ELISA metódou
3. anti- β -2 GP 1 - IgG a /alebo IgM izotyp v sére alebo plazme
 - dokázané minimálne dvakrát s odstupom 12 a viac týždňov

Podskupiny APS podľa laboratórných kritérií:

- skupina I. - prítomné viac ako jedno laboratórne kritérium
- skupina II.a - prítomnosť len LA
- skupina II.b - izolovaná prítomnosť ACLA
- skupina II.c - izolovaná prítomnosť protilátok proti β 2-glykoproteínu 1

Laboratórne „non-kritériá“



- niektoré sa vyskytujú často, ale ich prijatie by znížilo dg. špecificitu kritérií APS
- antikardiolipínové protilátky IgA, anti- β 2 GP1 IgA, antifosfatidylserínové, antifosfatidyletanolamínové, antiprotrombínové a protilátky proti komplexom fosfatidylserín - protrombín

Pravdepodobný APS

Definícia:

pacienti, ktorí spĺňajú laboratórne kritériá, ale majú klinické „non-kritériá“
prejavy alebo naopak spĺňajú klinické kritériá s „non-kritériami“
laboratórnymi

Odporúčenie pre testovanie LA podľa ISHT



Kritériá: každá vzorka by mala spĺňať nasledujúce:

1. dôkaz predĺženia testu závislého na fosfolipidoch (napr. APTT)
2. nedochádza ku korecii testu normálnou beztrombocytovou plazmou
3. skrátenie alebo korekcia testu pridaním nadbytku fosfolipidov
4. vylúčenie iných koagulopatií s podobným laboratórnym výsledkom (t.j. vyšetrenie špecifických inhibítorov, napr. inhibítor FVIII, heparín)



Odporúčania:

- počet trombocytov v plazme by mal byť čo najnižší
- dva a viac testov má byť použitých ako skriningové (majú mať rôzne princípy, napr. APTT,DRVV)
- konfirmačný test má mať rovnaký princíp ako skriningový, ktorý bol zistený ako abnormálny
- konfirmačný test musí byť vykonaný, t.j. dôkaz inhibítora nie je možný len použitím viacerých skriningových testov
- rutinné testy (PT,APTT,TT) musia byť vykonané na vylúčenie iných koagulopatií alebo k vylúčeniu vplyvu heparínu
- vyšetrenie ACLA nie je považované za confirmáciu LA
- vyšetrenie aktivity faktorov je indikované vždy pri podozrení na prítomnosť špecifického inhibítora; 2 a viac riedení by malo byť použité pre stanovenie každého faktora



Ďalšie odporúčania:

- je potrebné venovať pozornosť podmienkam preanalytickej fázy
- pri APTT ako skrínigovom teste je potrebné použiť reagensiu citlivú voči LA
- ak sú skrínigové testy predĺžené, treba urobiť zmesné (korekčné) testy
- imunologické stanovenie ACLA a/alebo β -2 GP 1 v triede IgG / IgM musí byť taktiež vykonané

Úskalia diagnostiky LA



Stanovenie LA je komplikované v priebehu antikoagulačnej liečby:

- nefrakcionovaný heparín – ¼ laboratórií má falošne pozitívne výsledky aj keď komerčné diagnostiká obsahujú antiheparínové substancie
- LMWH – nedá sa s istotou vylúčiť interferencia

V súčasnej dobe je iniciovaná práca na vytvorení nových odporúčaní.

Hlavná úloha SSC ISHT v tejto oblasti je príprava referenčného materiálu na diagnostiku LA (r. 2010)

Klinické prejavy APS



Sú veľmi pestré – každý systém, orgán alebo tkanivo môže byť postihnuté:

- trombózy tepien, žíl (aorta, axilárne, karotídy, HŽT)
- srdcové postihnutie (angina pectoris, infarkt myokardu, ateroskleróza)
- kožné prejavy (livedo reticularis, nekrotizujúca vaskulitída)
- postihnutie endokrinných a reprodukčných orgánov (infarkty nadobličiek, testes, prostaty)
- gastrointestinálne postihnutie (infarkty pečene, čriev, sleziny, perforácia esofágu)
- neurologické komplikácie
- pôrodnícke komplikácie
- pľúcne prejavy
- obličkové postihnutie
- očné
- hematologické zmeny



Katastrofický APS

- závažná forma mikroangiopatického syndrómu (Ashersonov sy.)
- oklúzia malých ciev
- 20 až 50% mortalita aj pri adekvátnej liečbe
- hlavne u pacientov s SLE
- vyvolaný infekciou, traumou, liekmi alebo chirurgickým zákrokom
- tzv. cytokínová búrka
- klasifikačné kritériá: 1.postihnutie troch alebo viac orgánov, systémov alebo tkanív
- 2.rozvoj prejavov simultánne alebo do jedného týždňa
- 3.histopatologický nález oklúzie malých ciev najmenej v jednom orgáne
- 4.laboratórne potvrdená prítomnosť APA

Liečba APS



- imunosupresívna liečba (autoimúnne ochorenie) je zriedkavá – nechráni pred trombózou
- antitrombotická
- profylaktická – podávanie ASA v nízkych dávkach (75-100mg denne)
- prítomnosť APA bez klinických prejavov nevyžaduje antitrombotickú profylaxiu iba pri kritických situáciách (operácie, imobilita) – LMWH
- rozvinutý APS s venóznym tromboembolizmom vyžaduje dlhodobú warfarinizáciu s INR 2,0 – 3,0
- prvá gravidita ženy s APA bez anamnézy trombózy nevyžaduje antitrombotickú profylaxiu, ale možno podať aspirín 100mg denne
- pri APS s jedným abortom sa pred počatím podáva aspirín, počas tehotenstva LMWH v profylaktických dávkach
- pri viacerých abortoch sa podáva počas celej gravidity LMWH v terapeutických dávkach alebo v profylaktických v kombinácii s aspirínom

Prognóza APS



- s adekvátnou liečbou a úpravou životného štýlu vedie väčšina pacientov normálny život
- stále ostáva veľa nezodpovedaných otázok:
 - diagnostika rôznych typov APA
 - štandardizácia diagnostiky APA
 - rozvoj poznatkov o patofyziológii APS (zápal)
 - séronegatívny APS
 - rozdiely v klinickej manifestácii APA v detskom a dospelom veku
 - úloha vitamínu D pri liečbe autoimúnnych ochorení
 - priaznivé pôsobenie antimalarík pri systémových ochoreniach



Ďakujem za pozornosť