



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav péče o matku a dítě

Podolské nábřeží 157

147 00, Praha 4 - Podolí

Kateřina Hoftová

**Antifosfolipidový syndrom a předčasné
těhotenské ztráty**

*Antiphospholipid syndrome and recurrent pregnancy
losses*

Diplomová práce

Praha, září 2008

Autor práce: **Kateřina Hoftová**

Studijní program: Všeobecn lékařství s preventivním zaměřenm

Vedoucí práce: **MUDr. Kateřina Andělov**

Pracoviřtě vedoucího práce: **stav péče o matku a dítě, Praha 4 - Podolí**

Datum a rok obhajoby: 10. září 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 1. září

Kateřina Hoftová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce MUDr. Kateřině Andělové za odborné vedení při zpracovávání této diplomové práce a za zapůjčení některých použitých studijních materiálů.

Poděkování si zaslouží i moji blízcí za podporu, psychickou i technickou, a za trpělivost, kterou se mnou měli v době zpracovávání této práce.

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	6
ÚVOD.....	7
METODIKA PRÁCE	8
ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM.....	9
Antifosfolipidové protilátky	11
Projevy APS kromě trombóz a těhotenských ztrát.....	12
Katastrofický APS.....	13
DIAGNOSTIKA APS	14
EPIDEMIOLOGIE.....	16
PATOGENEZE APS	17
TĚHOTENSKÉ ZTRÁTY U APS.....	20
TERAPIE A PROFYLAXE U APS.....	23
Terapie trombóz	23
Terapie APS v graviditě	24
KASUISTIKA	27
SOUHRN	29
SUMMARY	30
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	31

Seznam použitých zkratk

ACLA – antikardiolipinové protilátky
AIHA – autoimunitní hemolytická anémie
aPL – antifosfolipidové protilátky
APS – antifosfolipidový syndrom
aPS – antifosfatidylserinové protilátky
APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome (syndrom akutní respirační tísně)

β_2 -GP I - β_2 -glykoprotein I
BMI – Body Mass Index

CAPS – katastrofický antifosfolipidový syndrom
CMP – cévní mozková příhoda
CMV – cytomegalovirus
CNS – centrální nervový systém
CV – kardiovaskulární

EBV – virus Epstein-Barrové
ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay

GVHD – Graft versus host disease (nemoc z odmítnutí štěpu)

hCG – lidský choriový gonadotropin
HTLV-1 – Human T-lymphadenopathy-associated virus (virus nacházený u některých leukémií)

IgG, IgM, IgA – imunoglobuliny třídy G, M, A
IGFBP-1 – Insulin Like Growth Factor Binding Protein – 1
ICHS – ischemická choroba srdeční
INR – International Normalized Ratio
ITP – idiopatická trombocytopenická purpura
IU – mezinárodní jednotka
IUGR – intrauterinní růstová retardace
IVF-ET – *in vitro* fertilizace-embryotransfer
IVIG – intravenózní imunoglobuliny

LA – lupus antikoagulans
LMWH – nízkomolekulární heparin

RA – revmatoidní artritida

s.c. - subkutánně
SLE – systémový lupus erythematosus
STAT-5 – Signal Transducer and Activator of Transcription – 5

ÚPMD – Ústav péče o matku a dítě

Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je zajímavá nosologická jednotka, při jejíž diagnostice a terapii se prolíná mnoho lékařských oborů, nejčastěji vnitřní lékařství, gynekologie, neurologie a imunologie. Je to dáno rozmanitostí příznaků, jimiž se toto autoimunitní onemocnění projevuje. Podkladem těchto příznaků bývají trombózy, arteriální i venózní, které mohou postihovat kterýkoli orgán nebo tkáň v těle. APS není časté onemocnění a jeho diagnostika je problematická. Přesto ale je důležité na tento syndrom myslet, neboť je často terapeuticky ovlivnitelný.

Zjistilo se, že APS může být příčinou opakovaných těhotenských ztrát u jinak zdravých žen (primární APS) i u žen s jiným onemocněním (sekundární APS). Těhotenské ztráty zahrnují časně aborty (do 10. týdne gestace), pozdní aborty (nad 10. týden gestace), předčasné porody, to vše u morfologicky i geneticky normálních embryí a plodů. Zároveň se s APS pojí vyšší výskyt těhotenských komplikací jako preeklampsie, placentární insuficience, intrauterinní růstová retardace apod. Pokud je APS jako příčina těhotenských ztrát identifikován a léčen podle současných odborných doporučení, výsledkem je značné procento úspěšných těhotenství.

APS a antifosfolipidové protilátky jsou dnes předmětem bádání mnoha vědeckých skupin po celém světě. Zkoumá se patogeneze, jednotlivé druhy protilátek a fosfolipidů či fosfolipidy vázajících proteinů, zdokonalují se vyšetřovací metody a diskutují se způsoby terapie. Nové výsledky, publikované v odborných časopisech a přednášené na konferencích, nás posunují dopředu a dávají naději, že s tímto onemocněním budeme v budoucnu umět ještě lépe bojovat.

Ve své práci bych chtěla přehledně zpracovat základní poznatky o APS spolu s nejnovějšími informacemi uveřejňovanými v odborných časopisech.

Metodika práce

Tuto práci jsem vytvořila na základě informací čerpaných z dosavadních výzkumů antifosfolipidového syndromu publikovaných v renomovaných odborných časopisech v posledních patnácti letech. K vyhledávání článků jsem používala internetové databáze a webové stránky jednotlivých časopisů. Z některých článků jsem převzala originální obrázky a schémata. Všechny použité zdroje jsou sepsány v Seznamu použité literatury.

Antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom (APS) je získané autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností antifosfolipidových protilátek (aPL) a alespoň jednou klinickou manifestací – nejčastěji venózní či arteriální trombózou (jeden z nejčastějších získaných trombofilních stavů) nebo těhotenskými ztrátami. Tento syndrom se objevuje buď samostatně, bez známé příčiny – tzv. primární antifosfolipidový syndrom, nebo u pacientů s jiným onemocněním (nejčastěji systémová onemocnění pojiva, např. systémový lupus erythematosus, ale také nádory či infekce) a při užívání některých léků – tzv. sekundární APS. Akutní forma zvaná katastrofický APS je málo častá, ale má 50% mortalitu.

Tab. 1 Onemocnění provázená výskytem antifosfolipidových protilátek

(podle Standardu léčebného plánu Národní rady pro medicínské standardy ČR, autor MUDr. A. Buliková)¹

Autoimunitní choroby	Malignity	Léky	Infekční choroby	Jiné stavy
<u>Systémová onemocnění pojiva:</u> SLE, Lupus like disease, RA, Sjögrenův sy, sklerodermie, ankylosující spondylartritis, difúzní fasciitida, dermatomyositida – polymyositida, vaskulitidy	<u>Solidní tumory:</u> thymom, karcinomy (plíce, ledviny, ovarium, prostata, čípek děložní, kůže, trachea, močový měchýř, střevo, jícen, hepatocelulární ca)	fenothiaziny, prokainamid, estrogenní kontraceptiva, α-interferon, propranolol, interleukin 2, fenytoin, chinin/chinidin, hydralazin, acebutol, kys. valproová, streptomycin, penicilin a deriváty	<u>Bakteriální, parazitární:</u> malárie, lues, lepra, tuberkulóza a jiné mykobakteriízy, rickettsiové infekce, borelióza, salmonela, streptokoky, stafylokoky, E. coli, legionella, tyfus	renální selhání, GVHD
<u>Jiné:</u> diabetes mellitus, Crohnova choroba, ITP, AIHA, autoimunitní thyreoiditis	<u>Hematologické:</u> lymfomy, leukémie, Waldenströмова makroglobulinémie, myeloproliferativní choroby		<u>virové:</u> hepatitidy, parvovirus B 19, EBV, CMV, adenovirus, virus příušnic, zarděnky, spalničky, HTLV-1	

Diagnóza antifosfolipidového syndromu má svá kritéria, přijatá poprvé r. 1998 v Sapporu v Japonsku na „International Consensus statement“. Od té doby došlo již

k několika revizím a kritéria se upravila podle nových poznatků. Pro uznání diagnózy APS musí pacient splňovat alespoň jedno klinické a jedno laboratorní kritérium. Klinická i laboratorní kritéria (revize ze Sydney 2004) jsou definována v tabulce 2.

Tab. 2 Kritéria pro stanovení diagnózy APS (modifikováno podle Buliková, Penka, Antifosfolipidový syndrom, 2006)²

Klinická kritéria	Příznaky
Trombózy	jedna či více klinických manifestací arteriální a/nebo venózní trombózy, případně trombóza malých cév ve kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, Dopplerem nebo histopatologicky (nejsou žádné známky zánětu cévy)
Poruchy těhotenství	tři a více nevysvětlitelných následných samovolných potratů před 10. týdnem těhotenství s vyloučením anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů
	jedno nebo více nevysvětlitelných odúmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu gravidity s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky nebo přímým vyšetřením
	jeden a více předčasných porodů morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem gravidity z důvodů eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázaných známkách placentární insuficience
Laboratorní kritéria	Nálezy
Antikardiolipinové protilátky (ACLA)	v plazmě či séru IgG a/nebo IgM ve středním či vysokém titru (tj. 40 GPL či MPL nebo nad 99. percentilem), prokázané 2 a vícekrát v odstupu 12 a více týdnů standardizovaným testem ELISA
Lupus antikoagulans (LA)	prokázán v plazmě 2 a vícekrát v odstupu 12 a více týdnů, detekce dle platných doporučení v následujících krocích: - průkaz prodloužení fosfolipidově závislého screeningového testu - nedochází ke korekci normální plazmou chudou na destičky - zkrácení nebo korekce testu po přidání nadbytku fosfolipidů - vyloučení jiných poruch srážlivosti
Anti-β₂-glykoprotein-I-ové protilátky	v plazmě či séru IgG či IgM (titr nad 99. percentilem), prokázano 2 a vícekrát v odstupu 12 a více týdnů standardizovaným testem ELISA dle doporučeného postupu

Na mezinárodním konsenzu v Sydney bylo také doporučeno rozlišovat případy, kdy je u pacienta zjištěn další rizikový faktor klinické manifestace, od případů, kde žádná další možná příčina nebyla nalezena. Přidatné rizikové faktory jsou shrnuty v tabulce 3.

Tab. 3 Přídavné rizikové faktory pro klinickou manifestaci APS dle mezinárodního konsenzu v Sydney, 2004 (převzato z Buliková, Penka, *Interní medicína*, 2006)²

Věk	muži > 55 let, ženy > 65 let
Rizikové faktory kardiiovaskulární	hypertenze, diabetes mellitus, zvýšení LDL nebo snížení HDL cholesterolu, kouření cigaret, rodinná anamnéza předčasného výskytu CV onemocnění, BMI ≥ 30 kg/m ³ , mikroalbuminurie, průkaz glomerulární filtrace < 60 ml/min
Vrozené trombofilie	zejména Leidenská mutace f.V
Získané rizikové faktory trombózy	hormonální kontraceptiva, nefrotický syndrom, maligní onemocnění, imobilizace, operace

Antifosfolipidové protilátky

Antifosfolipidové protilátky jsou heterogenní skupinou protilátek, které vážou negativně nabitě fosfolipidy a sérové fosfolipidy vázající proteiny (phospholipids-binding proteins). Fosfolipidy mají v organismu významné funkce – jsou součástí membrán, poskytují reakční povrchy pro interakce koagulačních a antikoagulačních faktorů, účastní se přenosu signálů do buňky a transportu různých látek (nejvýznamnějšími cíly protilátek jsou β_2 -glykoprotein I, protrombin/trombin, protein C, protein S, anexin V atd.). Bylo dokázáno, že interakce fosfolipidů nebo komplexů fosfolipid/protein a antifosfolipidových protilátek jsou spojené s trombózami nebo těhotenskými ztrátami, případně s jinými klinickými manifestacemi. Někdy však přítomnost protilátek může mít za následek i krvácivost – důvodem může být sekundární hypoprotrombinémie, trombocytopenie, trombocytopenie či současný výskyt specifických inhibitorů krevního srážení.²

Podle metody detekce můžeme protilátky rozdělit na

- lupus antikoagulans (LA) – prokazujeme koagulačními metodami (ovlivňují koagulační fosfolipid-dependentní reakce *in vitro*); můžeme rozlišit dvě velké skupiny podle antigenního cíle – protilátky proti β_2 -glykoproteinu I (β_2 -GP I) a protilátky proti protrombinu
- antikardiolipinové (ACLA), antifosfolipidové (aPL), anti β_2 -glykoprotein I-ové (podle použitého antigenu) – detekujeme pomocí metody ELISA

Tyto dvě základní skupiny se částečně překrývají, ale nejsou synonymem. Mohou obsahovat jiné druhy protilátek, které jinak reagují. Pacient může mít vyšší hladinu jedné skupiny, ale málo detekovatelnou skupinu druhou. Laboratorní diagnostika je nesnadná, protože titry protilátek se u pacientů v čase mění, takže je možné, že při prvním vyšetření byly protilátky

nalezeny ve významném titru a při opakování jsou na hranici detekovatelnosti. Kromě toho se dodnes liší výsledky z různých laboratoří, neboť nejsou přesné standardy pro jednotlivé detekční metody. Možností do budoucna je zavedení monoklonálních protilátek jako kalibrátoru a pozitivní kontroly a povinnost laboratoří uspět v mezinárodních zevních kontrolách kvality.

Předmětem sporů mezi odborníky je zatím klinická důležitost hladin protilátek, jejich izotypů a specifity. Mezinárodní kritéria určují za hladinu prokazující APS více než 20 jednotek antikardiolipinových protilátek nebo lupus antikoagulans. Vědci se ale neshodují, zda přítomnost IgM či IgA protilátek je stejně klinicky významná jako přítomnost IgG. Silver et al. ve své studii z r. 1996³ prokazuje, že ženy s vysokým titrem protilátek IgG mají vyšší riziko těhotenských ztrát než ženy s nízkým titrem IgG, ženy pouze s IgM protilátkami a ženy negativně testované na antifosfolipidové protilátky. Přesto mezinárodní kritéria při hladině protilátek IgM nad 20 jednotek uznávají diagnózu APS.

Projevy APS kromě trombóz a těhotenských ztrát

APS má mnoho podob, mohou se s ním setkat lékaři ve většině oborů. Díky této rozmanitosti je jeho rozpoznání velmi svízelné. Projevy APS jiné než trombózy a těhotenské ztráty shrnuje tabulka 4.

Tab. 4 Jiné časté klinické manifestace APS

(Hluší, Krčová, *Interní medicína pro praxi 2003*)⁴

trombózy velkých cév	
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, chlopenní vegetace, intrakardiální tromby, kardiomyopatie
gastroenterologie	Buddův-Chiariho syndrom, trombózy jaterních žil, ischemie střevní
nefrologie	glomerulární trombózy, trombotická mikroangiopatie, vaskulitis, maligní hypertenze
endokrinologie	adrenální trombózy, Addisonova choroba
revmatologie	SLE-like syndrom, vaskulitis, aj.
dermatologie	livedo reticularis, Sneddonův syndrom, kožní ulcerace, Raynaudův fenomén, tříštivé hemoragie
oftalmologie	arteriální nebo žilní retinální okluze, aneuryzmata, vaskulitis, 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

Katastrofický APS

Většina pacientů s APS je postižena trombózou v jedné anatomické oblasti. Menšina pacientů, asi 0,8 %⁵ však může vyvinout multiorgánové postižení zvané katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS), které se vyznačuje vysokou mortalitou.

Kritéria pro CAPS jsou: postižení nejméně tří orgánových systémů s vývojem symptomů během dnů až týdnů. Můžou být postiženy i velké cévy, ale častější a typičtější je trombotická mikroangiopatie postihující cévy malého průměru v různých orgánech, hlavně v ledvinách, plicích, játrech, srdci a mozku a také v kůži. Onemocnění může být komplikováno diseminovanou intravaskulární koagulopatií, trombocytopenií, hemolytickou anémií a dalšími projevy.

Asherson⁶ ve své studii 50 pacientů s CAPS (zahrnuti pacienti s primárním i sekundárním APS) uvádí, že mortalita je 50 %. Hlavní příčinou úmrtí bývá srdeční selhání, někdy se přidružuje i respirační insuficience (ARDS, alveolární hemoragie).

U zkoumaných pacientů bylo použito několik terapeutických možností, nejčastěji v kombinacích – antikoagulační terapie, steroidy, plasmaferéza, intravenózní imunoglobuliny (IVIG). Ze 20 pacientů s terapeutickou kombinací antikoagulace + steroidy + plasmaferéza/IVIG se jich 14 (70 %) uzdravilo.

Diagnostika APS

Pro diagnózu APS je nutné, aby pacient splňoval alespoň jedno z klinických a jedno z laboratorních kritérií, jak již bylo zmíněno.

Laboratorně se stanovují antifosfolipidové protilátky (aPL) buď antikardiolipinové (ACLA) nebo lupus antikoagulans (LA), jejichž titr musí být střední až vysoký (přesněji se nespecifikuje). Značným problémem ovšem je, že tyto protilátky mohou být pozitivní u mnoha onemocnění a užívaných léků (viz výše).

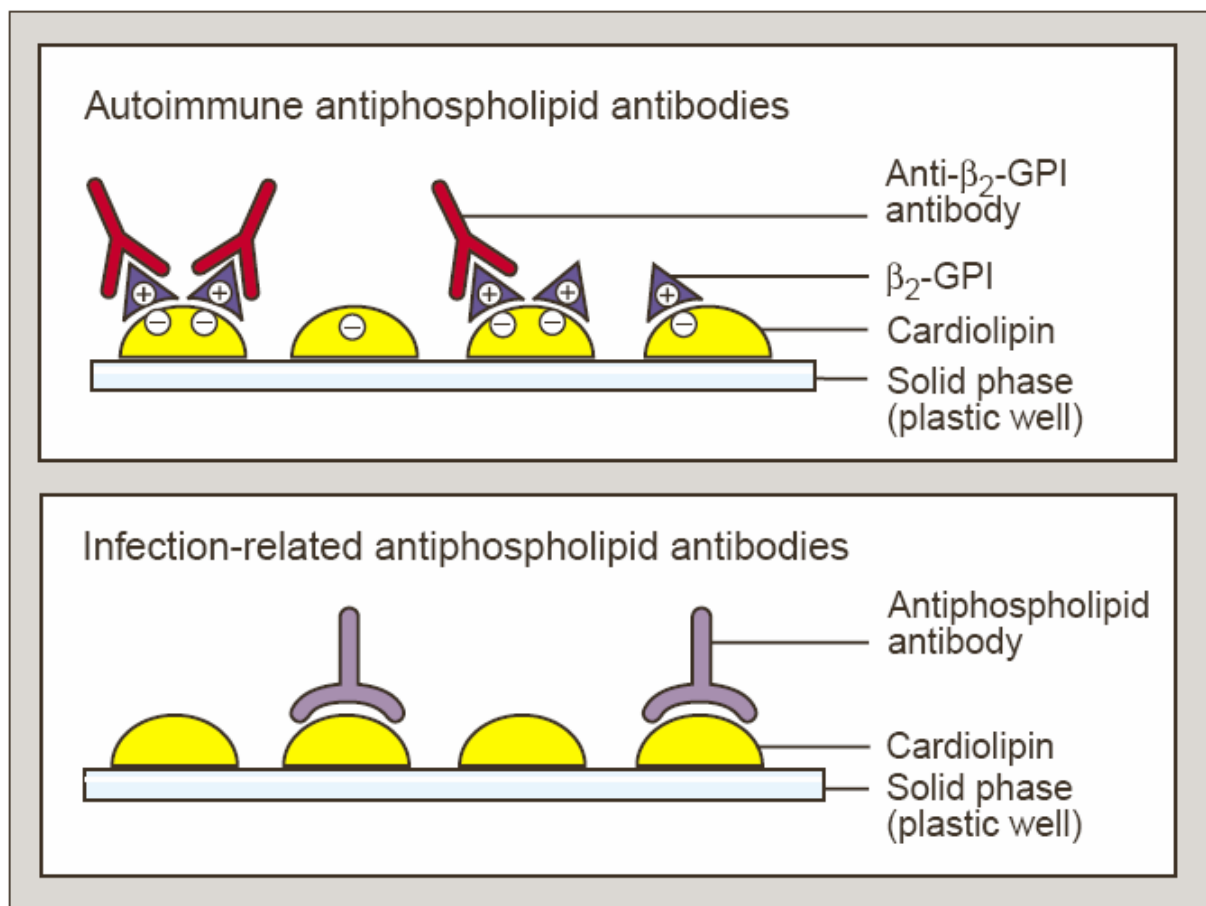
V r. 1983 v Londýně byla u jednoho pacienta se SLE pozorována koagulační abnormalita – prodloužení APTT. Ovšem namísto očekávaného krvácení se u pacienta vyvinula trombóza. Později byl tento fenomén vysvětlen tím, že protilátky vazbou na fosfolipidy inhibují dvě fosfolipid-dependentní koagulační reakce v koagulační kaskádě: konverzi protrombinu na trombin a aktivaci faktoru X. Zároveň jedna čtvrtina pacientů má falešně pozitivní test na syfilis.

Lupus antikoagulans je název pro imunoglobuliny, které in vivo zasahují do procesu hemokoagulace (je to spíše název pro laboratorní fenomén než pro specifický analyt). Vyšetřuje se sérií koagulačních testů závislých na fosfolipidech, např. aktivovaným parciálním tromboplastinovým testem (APTT), kaolinovým testem (KCT), testem s jedním Russelovy zmije (dRVVT), textarinovým testem (TT). V těchto testech způsobuje prodloužení koagulačních časů. U pacientů s APS je pozitivní méně často než ACLA, ale je specifitější, protože se objevuje méně u jiných chorobných stavů.⁷

Antikardiolipinové protilátky (ACLA) se dříve vyšetřovaly radioimunoesejí, dnes se standardně používá ELISA s kardiolipinem jako antigenem (princip viz obr.1). Tento test je senzitivnější než testy na LA, ale rovněž má své nedostatky: může být pozitivní u mnoha chorobných stavů; zároveň se ale zjistilo, že pacienti s APS mají tendenci k vysokým titrům protilátek, hlavně IgG izotopů. Hladiny protilátek IgG se udávají v GPL jednotkách, hladiny IgM v MPL jednotkách. Jednotka je definována jako 1 µg /ml afinitně purifikované protilátky ze standardního roztoku séra.

Běžné antikardiolipinové testy jsou pozitivní u více než 80 – 90 % pacientů s APS. Klinické manifestace se objevují hlavně u pacientů se středními až vysokými titry ACLA nebo aPL vůbec, více se zjištěnými IgG izotopy. Dříve se mělo zato, že IgM aPL nevedou ke klinickým manifestacím, ale již bylo potvrzeno, že vedou, ač samotná přítomnost IgM nebo IgM s malým množstvím IgG není častá.

Mnoho laboratoří do svého testování kromě ACLA zařadilo kompletní panel několika nejběžnějších antifosfolipidových protilátek jako protilátky proti fosfatidylserinu, kyselině fosfatidové, fosfatidylinositolu, fosfatidyletanolaminu, fosfatidylcholinu nebo fosfatidylglycerolu. Tyto testy však nejsou plně standardizovány.



Obr. 1 Detekce antifosfolipidových protilátek pomocí metody ELISA

(Převzato z Hanly, *CMAJ*, 2003)⁸

Ačkoli většině (70 %⁹) pacientů s APS je detekováno jak LA, tak ACLA (nebo lépe aPL), přibližně 10 – 16 % z nich je pozitivní jen na LA a asi 25 % jen na ACLA.⁷

Epidemiologie

Antifosfolipidové protilátky se vyskytují podobně jako většina autoimunitních onemocnění a projevů častěji u žen, přesná prevalence APS v populaci však není známa. Patologické hodnoty nejsou přesně definovány a diagnostika je obtížná. Přesto se aPL vyskytují s nízkou frekvencí i u zdravé populace, např. v 0,5 – 5,6 % u dárců krve.¹ Petri¹⁰ ve svém článku poukazuje na různé studie na zdravé populaci, kde se pozitivita LA pohybuje od 1,2 do 3,8 %, pozitivita ACLA mezi 1 a 5,6 %. Rovněž bývají doprovodným nálezem u mnoha chorob (tato sekundární pozitivita může být dočasná), u pacientů se SLE se dle různých pramenů (a v závislosti na použitých diagnostických metodách) vyskytují v 11 – 30 %. U starších pacientů je nález aPL běžnější než u mladších a u starších s chronickým onemocněním častější než u zdravých starších lidí.¹¹

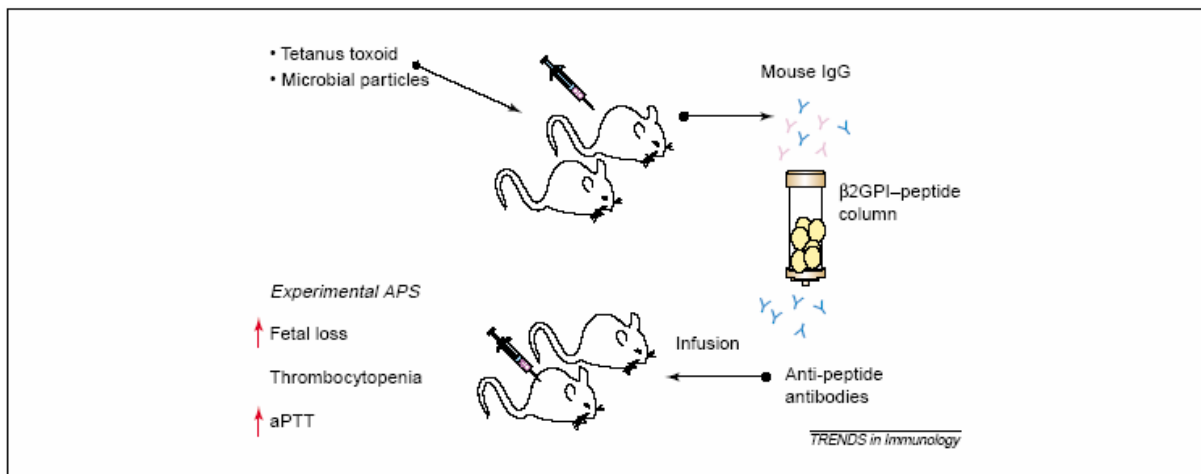
Studie prokázaly, že přítomnost aPL má prediktivní význam pro hlubokou žilní trombózu, opakované tromboembolické příhody a smrt, přičemž LA je s žilními tromboemboliemi asociováno silněji než ACLA. Dle studie Zanon et al.¹² jen 30 % pacientů se žilní trombózou nemělo zjištěno aPL ani LA. Venózní trombózu má asi 55 % pacientů s APS, polovina z nich někdy prodělá plicní embolii. Riziko trombózy bylo studováno na pacientech se SLE: 12 – 30 % těchto pacientů má pozitivní ACLA, 15 – 34 % LA, 38 % oboje a 50 % pacientů se SLE a aPL má v anamnéze opakované trombózy.⁸ Přítomnost aPL je rovněž asociována s vyšším výskytem CMP a ICHS.

Problémy s opakovanými potraty má dnes asi 1 % párů. Těhotenské ztráty u APS přicházejí nejčastěji ve fetálním období – od 10. týdne gestace. Naproti tomu celkově v populaci převažují aborty do 9. týdne. Na klinice zabývající se reprodukčními problémy se jako nejčastější etiologické faktory potratovosti ukázaly trombofilie (14 %) a APS (11 %), což řadí APS mezi nejdůležitější příčiny, které se dají léčit.¹³ Více než 20 % žen s opakovanými potraty má pozitivní aPL. Ve studii zahrnující ženy s opakovanými aborty bylo popsáno, že ACLA byly pozitivní u 40 % žen a antifosfatidylserinové protilátky (aPS) u 19 % žen.¹⁴

Patogeneze APS

I když jsou APS a aPL studovaným tématem, etiopatogeneze ještě nebyla zcela objasněna. Nabízí se celá řada možných patogenetických mechanismů a zřejmě se uplatňuje mnoho z nich, již vzhledem k velké variabilitě klinických manifestací. Teorií je mnoho, od indukce tkáňového faktoru, přes aktivaci komplementu až po nedostatek cytokinů a hormonů. Zmíním zde ty nejdůležitější předpokládané mechanismy.

Vzhledem k častému výskytu aPL ve spojení s infekcemi (virovými, bakteriálními i parazitárními) se nabízí teorie molekulárních mimikrů. Blank et al.¹⁵ našel hexapeptid rozpoznávaný monoklonální protilátkou proti β 2-glykoproteinu I, který je přirozeným antikoagulans. Na myším modelu vyvinula myš protilátku proti tomuto peptidu po imunizaci panelem mikrobiálních preparátů. Tento pokus je znázorněn schematicky na obr. 2.



Obr. 2 Indukce experimentálního APS u myši pomocí mikrobiálních preparátů

(Převzato z Shoefeld, *Trends in Immunology*, 2003)¹⁶

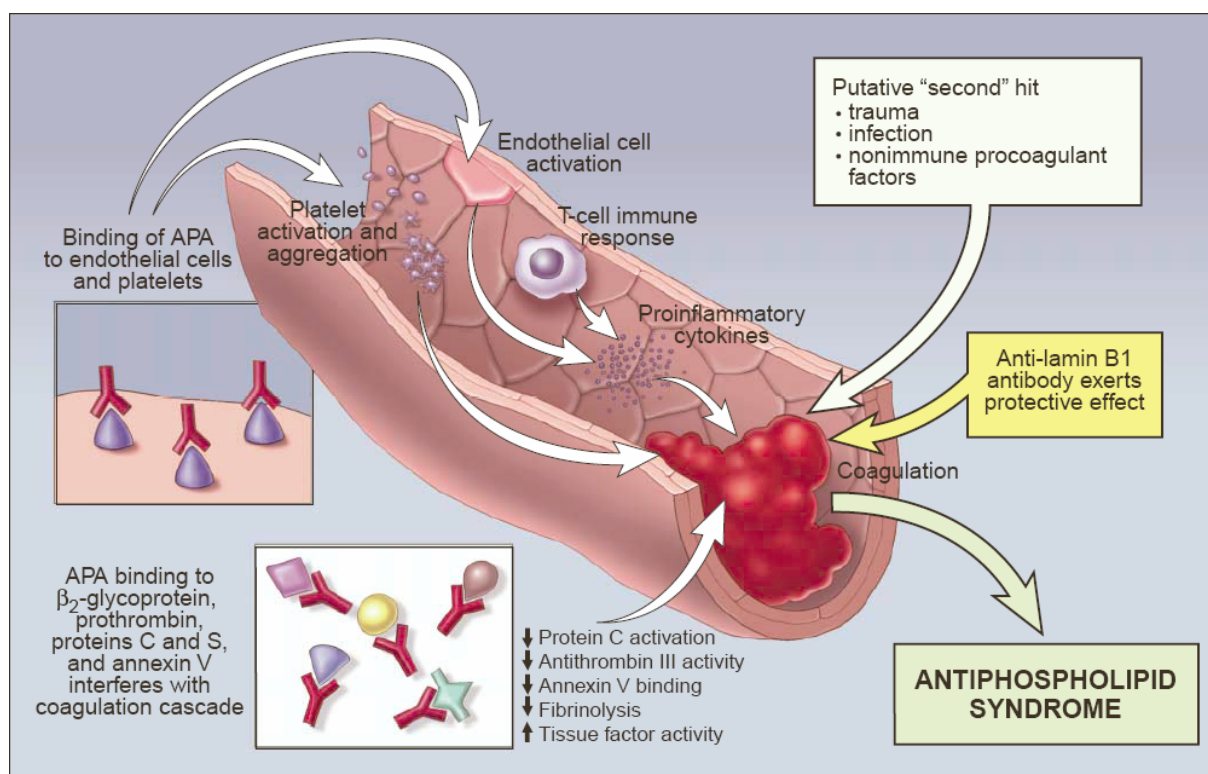
Cílem aPL mohou být také reaktanty účastníci se koagulačních dějů a jejich vazba s protilátkami vede k prokoagulačnímu stavu. Např. takovou interferencí může dojít k inhibici aktivovaného proteinu C, drah antitrombinu III, k inhibici fibrinolýzy, upregulaci aktivity tkáňového faktoru. β 2-glykoprotein I má *in vivo* patrně funkci antikoagulans, která je protilátkami narušena. Také vazba na anexin V, přirozený antikoagulační faktor buněčných povrchů, má zřejmě svůj význam, neboť se ukázalo, že jeho hladiny v organismu klesají po přidání aPL a povrch buněk se tak stává trombogenní. Dále mohou být interakcí s protilátkami narušeny funkce protrombinu, fosfolipázy A₂, heparansulfátu cévní stěny, trombomodulinu a dalších látek. Možné mechanismy působení ukazuje tabulka 5.

Rovněž je zdůrazňována role endotelu, trombocytů, monocytů a jejich cytokinů, aktivace komplementu a další mechanismy.

Některé studie zkoumaly interakci β_2 -GP I a endoteliálních buněk a zjistily, že vazba β_2 -GP I na povrch endoteliální buňky je facilitována negativním nábojem na povrchu buňky, znásobeným expresí negativně nabitého fosfatidylserinu během apoptózy. aPL vážící se na endoteliální povrch přes β_2 -GP I vedou k endoteliální aktivaci, k upregulaci povrchových adhezních molekul a ke zvýšené sekreci interleukinu-6, což podporuje koagulaci. Zároveň pak aPL mohou podpořit aktivaci a agregaci destiček.

Nedávné práce poukázaly na roli mechanismů buněčné imunity při APS. Mononukleáry v odpovědi na β_2 -GP I mohou tvořit interferon- γ a ten aktivuje endotel.

Kromě těchto (a patrně mnohých dalších) mechanismů mohou hrát roli i další okolnosti, které přispějí ke klinické manifestaci APS – poškození cévní stěny, neimunologické prokoagulační faktory, infekce vedoucí k produkci cytokinů a k aktivaci endotelu. Některé ze jmenovaných mechanismů jsou zobrazeny na obr. 3.



Obr. 3 Patogenetické mechanismy u APS (APA – antifosfolipidové protilátky)

(Převzato z Hanly, CMAJ, 2003)⁸

Tab. 5 Možné mechanizmy pôsobení fosfolipid-dependentných protilátok*(podle Standardu)¹*

Cíl - substrát	Možný dôsledok pôsobení
β_2 -glykoprotein I	inhibice aktivace proteinu C, inhibice inaktivace faktoru Va a VIIIA cestou aktivovaného proteinu C/proteinu S, inhibice aktivace fibrinolýzy komplexem fXII/prekalikrein, inhibice aktivace antitrombinu mediované heparan sulfátem, potenciace aktivace trombocytů, potenciace tvorby fXa na trombocytech, snížení volného proteinu S cestou inhibice interakce β_2 -glykoproteinu I a C4-vázací protein, interference s funkcí odstraňování cizích částic a apoptotických buněk z cirkulace
protrombin / trombin	vazba na trombinem aktivované destičky, inhibice uvolnění prostacyklinu pod vlivem trombinu, inhibice aktivace proteinu C, potenciace vazby protrombinu na membrány
protein C	inhibice aktivace proteinu C, inhibice inaktivace fVa a fVIIIA cestou aktivovaného proteinu C/proteinu S
protein S	inhibice inaktivace fVa a fVIIIA cestou aktivovaného proteinu C/proteinu S
fosfolipáza A ₂	inhibice produkce prostacyklinu z endoteliálních buněk
trombomodulin	inhibice aktivace proteinu C
heparan-sulfát cévní stěny	inhibice aktivace antitrombinu mediované heparan sulfátem
TFPI (inhibitor zevní cesty koagulace)	inhibice vazby TFPI a fXa na negativně nabitě fosfolipidové povrchy a tím zábrana vzniku komplexu, který brání další generaci trombinu
anexin V	ovlivnění funkce anexinu V, placentárního antikoagulačního proteinu, tvorbou komplexů, bloádou nebo odstraněním anexinu V z jeho přirozených míst v placentě

Těhotenské ztráty u APS

V současné době je známo, že při antifosfolipidovém syndromu může docházet k těhotenským ztrátám, jsou dokonce mezi klinickými kritérii diagnózy. S rozvojem poznání této choroby se přišlo na to, že mnoho žen (údaje se různí od přibližně 10 po 50 %) s opakovanými těhotenskými ztrátami má pozitivní lupus antikoagulans nebo aPL nebo obojí. Dále že ženy s přítomností aPL v krvi mají častěji potíže s donošením plodu, dokonce opakovaně. Teorii o spojitosti aPL s potraty potvrzují i experimenty na myších, kde injekce lidských aPL do oběhu těhotných myší vyvolaly potraty.

Kromě spontánních abortů je pak APS spojen se selháním metody asistované reprodukce IVF-ET (*in vitro* fertilizace a embryotransfer)¹⁷ a s těhotenskými komplikacemi jako je preeklampsie (více než 10% žen s APS), uteroplacentární insuficience (až 30 % žen s APS), IUGR (12 % narozených dětí), fetální distres a trombózy v graviditě (5-12 %). Preeklampsie a fetální distres často vedou k předčasnému porodu (až 1/3 APS těhotenství).¹⁸

Těhotenské ztráty můžeme rozdělit na preembryonální (do 4. týdne od 1. dne poslední menstruace), embryonální (5.-9. týden), fetální (od 10. týdne do porodu) a neonatální. Při onemocnění APS nejsou vyloučeny žádné z těchto druhů, přesto ale jsou v největší míře zastoupeny ztráty fetální (80 % žen s APS zažije alespoň jednu fetální smrt), na rozdíl od normální populace, kde převažují aborty do 9. týdne. Jako aborty označujeme ztráty do 20. týdne gestace, pozdější označujeme jako mrtvorozenost. Dle různých pramenů 50 – 80 % produktů koncepce zaniká, většinou si žena ani neuvědomí, že je těhotná. 10 – 12 % poznaných gravidit končí spontánním potratem, více než 80 % v preembryonálním či embryonálním období.¹⁸

U pacientek s APS byly ztráty tradičně připisovány trombóze v uteroplacentární cirkulaci. Trombóza však není univerzálním a specifickým nálezem.

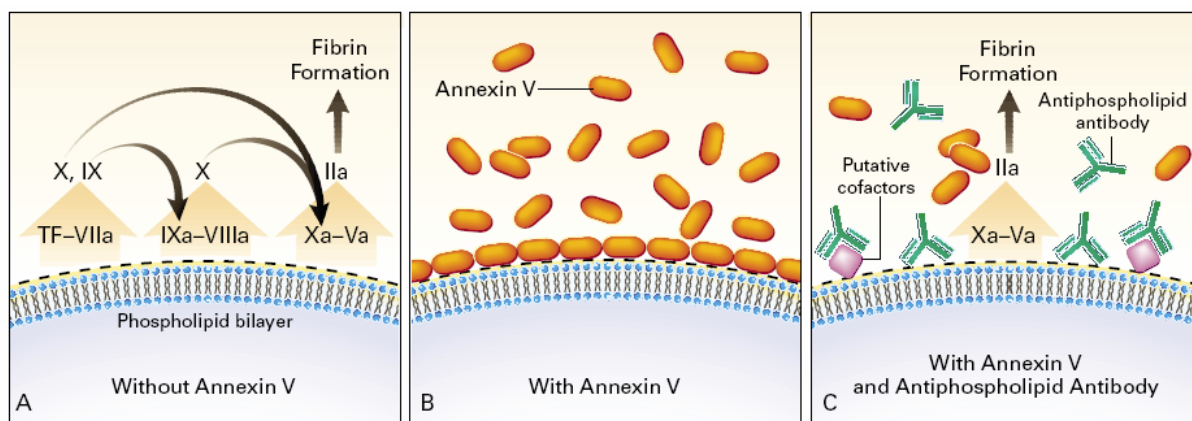
Úspěšnost těhotenství závisí na implantaci (startuje krátce po oplození), trofoblastické invazi a následné placentaci. *In vitro* pokusy ukazují, že aPL ovlivňují trofoblastickou diferenciaci, invazi a funkci. Vazba aPL na trofoblast vede totiž k poškození buňky, k apoptóze, k inhibici proliferace a syncytiální formace, ke snížení produkce hCG.¹⁹ Antifosfolipidová těhotenství jsou charakterizována defektní endovaskulární invazí do mateřských spirálních artérií dělohy, zatímco extravilózní invaze je normální.²⁰ Data potvrzují, že aPL ovlivňují i expresi markerů decidualizace (prolaktin a Insulin Like Growth Factor Binding Protein I - GFBP-1) a inhibují intracelulární signální dráhy zapojené do

exprese genů kontrolujících decidualizaci. Přítomností β 2-GP I na membráně buněk trofoblastu se vysvětluje aPL tropismus vůči placentě.¹⁹

Bylo naznačeno mnoho mechanismů, jimiž by aPL mohly zapříčiňovat těhotenské ztráty. Protilátky mohou interferovat s normální funkcí fosfolipidů a fosfolipidy vázajících proteinů ve vztahu ke koagulaci a její regulaci. Zároveň mohou aktivovat endoteliální buňky, jak ukazuje vyšší exprese adhezních molekul, sekrece cytokinů a produkce metabolitů kyseliny arachidonové. Dalším návrhem je účast na oxidačním poškození buněk endotelu. aPL se váží hlavně na buňky porušené, například na aktivované destičky nebo na apoptotické buňky, proto se stále s jistotou neví, jak to funguje *in vivo*. Značnou roli v APS může hrát i komplement, na myším modelu byly fetální ztráty spojeny s C3 aktivací.

Velmi zajímavým plazmatickým proteinem se stal v nedávné době anexin V, přirozený antikoagulační faktor, a protilátky proti němu. Plazmatická koncentrace anexinu V je velmi nízká (0 – 5 ng/ml), avšak placenta je na něj bohatá (250 mg/10 kg placentální tkáň). Protilátky proti němu byly známy u jiných autoimunitních onemocnění, později se začala zkoumat spojitost s APS a těhotenskými ztrátami. Pozitivitu antianexinových protilátek u žen s opakovanými potraty prokázal i Matsubayashi et al.²¹ Jejich studie zahrnovala pacientky s opakovanými těhotenskými ztrátami, pacientky se selháním metody IVF-ET a jako kontroly normální ženy těhotné a netěhotné. Rand²² zjistil, že u žen s aPL byly hladiny anexinu V značně snižené, což vedlo k trombofilnímu stavu.

Negativní účinky antifosfolipidových protilátek na těhotenství se projevují abnormální placentální funkcí. Abnormality postihují spirální artérie – např. zúžení, intimální ztluštění, akutní ateroskleróza a fibrinoidní nekróza medie, mohou se objevit extenzivní placentální nekrózy, infarkty a trombózy. Takovéto vaskulopatie bývají spojeny s těhotenskými komplikacemi, jako je preeklampsie, IUGR a fetální smrt. Kromě vaskulopatií můžeme najít akumulaci pěníných buněk (makrofágy s lipidy), mononukleární infiltraci, normální fyziologické změny v myometrálním segmentu dělohy naopak chybí. To vše omezuje proudění mateřské krve do intervilózních prostor a tím i výměnu nutrientů s fetem. Pokud je stupeň placentární insuficience nižší, projeví se jen IUGR plodu. Ta může ale spolu s oligohydramniem a abnormalitami srdeční akce plodu indikujícími hypoxii předcházet fetální smrti.



Obr.4 Mechanismy redukce hladin anexinu V a akcelerace koagulace asociovaná s antifosfolipidovými protilátkami (převzato z *Rand, NEJM, 1997*)²³

A – negativně nabitě fosfolipidy na povrchu dvojvrstevné buněčné membrány slouží jako potenciální kofaktory pro tři koagulační komplexy: tkáňový faktor-fVIIa, IXa-VIIIa, Xa-Va; přítomnost fosfolipidů tak urychluje koagulaci; výsledkem reakcí je fIIa (trombin), který přeměňuje fibrinogen na fibrin

B – pokud nejsou přítomny aPL, anexin V tvoří shluky, které se s vysokou afinitou vážou na povrch fosfolipidů a blokují hromadění fosfolipid-dependentních koagulačních komplexů, takže inhibují koagulaci

C – přímo nebo přes interakci protein-fosfolipidní kofaktor aPL narušují schopnost anexinu shlukovat se na fosfolipidové povrchu; takto se redukuje vazebná afinita anexinu V a více fosfolipidů může tvořit komplexy s koagulačními proteiny; koagulace je urychlena, je možný vývoj trombózy

Produkce protilátek bývá přisuzována aktivaci B-buněčného klonu, přičemž jedním z předpokládaných stimulů je poškození pánevních tkání např. endometriózou, chronickou zánětlivou pánevní nemocí, pokusy o IVF-ET apod.

Terapie a profylaxe u APS

Z hlediska terapie a profylaxe můžeme pacienty rozdělit do několika skupin: v první skupině se nacházejí pacienti s historií jedné nebo více trombóz, v druhé skupině jsou ženy trpící opakovanými těhotenskými ztrátami na podkladě APS, ve třetí skupině jsou pacienti, kterým byly antifosfolipidové protilátky zjištěny během jiných vyšetření a kde se případný APS ještě klinicky neprojevil.

Pacientky s trvalou přítomností antifosfolipidových protilátek bez historie klinických komplikací není třeba chronicky profylakticky medikovat. Někteří odborníci doporučují užívat nízké dávky aspirinu jako prevenci trombóz. Profylaxe je každopádně vhodná v obdobích a situacích pro vznik trombózy náchylných (operace, imobilizace, těhotenství a postpartální období). Samozřejmě jsou při tom klasická opatření jako bandáže dolních končetin, omezení kouření, prevence aterosklerózy. Ženám se nedoporučuje užívat orální antikoncepční prostředky.²⁴

Terapie trombóz

Terapii u pacientů s trombózou můžeme rozdělit na akutní a chronickou. Akutní arteriální trombóza musí být řešena rychle vzhledem k vysokému riziku poškození tkání a orgánů. Používá se urgentní trombolýza, zásah cévních chirurgů nebo intervenčních radiologů vedoucí k rekanalizaci cévy případně k bypassu. Preventivně proti narůstání trombu či opakování příhody působí intenzivní antikoagulační léčba. Venózní trombóza u APS se léčí jako u jiných příčin použitím nefrakcionovaného heparinu v kontinuální infúzi k dosažení APTT mezi 1,5-2,5 násobku normálního času. Nutná je hospitalizace alespoň pět dní a pravidelný monitoring APTT. V současnosti se používají i nízkomolekulární hepariny (LMWH) pro lepší farmakologické vlastnosti, větší pohodlí pacienta i personálu a svou ekonomickou výhodnost.

Zatímco u pacientů s idiopatickou tromboembolickou příhodou (neznáme rizikové faktory trombózy) stačí 3 měsíce chronické antikoagulační terapie warfarinem, u pacientů s trombózou na podkladě APS je tato léčba dlouhodobá, nejlépe celoživotní. U těchto pacientů je zvýšeno riziko opakování trombózy o 22 – 69 % dle literatury.²⁵ Dle studie Khamashty et al.²⁶ mají menší riziko opakování trombotické příhody pacienti léčení warfarinem s optimálním INR nad 3,0 než pacienti léčení rovněž warfarinem, ale s cílovým INR 2 – 3. Podání anopyrinu v kombinaci s warfarinem neovlivnilo nijak výsledky. Naopak Crowther²⁷ ve své studii nepotvrzuje jako výhodnější podávání warfarinu s dosaženým INR

3 – 4 oproti dávám vedoucím k INR mezi 2 – 3. Také ve stejném článku doporučuje pacientům na warfarinu s opakovanými trombózami zvýšit dávky pro dosažení INR 3 – 4 dlouhodobě nebo převést pacienta na terapeutické dávky LMWH. U takovýchto pacientů je rovněž žádoucí pátrat po dalších rizikových faktorech prokoagulačních stavů (vysoký cholesterol, vysoká hladina homocysteinu či genové mutace).

Pokud se pacientka léčená warfarinem rozhodne otěhotnět, je nutné ji převést z potenciálně teratogenního warfarinu na terapeutické dávky heparinu či LMWH, které plod nepoškozují.

Antikoagulační terapie může mít samozřejmě své nežádoucí účinky, i když celkově můžeme říci, že je dobře snášena. Závažnou komplikací může být heparinem indukovaná trombocytopenie, avšak toto riziko se snižuje použitím nízkomolekulárních heparinů. Dlouhodobé užívání heparinu v terapeutických dávkách rovněž může vést k progresi osteoporózy, proto je třeba podporovat růst kostní hmoty jinými medikamenty. Nejčastější komplikací antikoagulační léčby jsou krvácivé stavy, od nevýznamného krvácení po fatální krvácení do CNS.

Terapie APS v graviditě

Farmakologická terapie v těhotenství je nutná. Při její správnosti se snižuje pravděpodobnost opakování těhotenských ztrát.

První terapeutické pokusy kombinovaly kortikoidy (prednison) s anopyrinem. Ukázalo se však, že takto léčené ženy měly více komplikací zahrnujících vzrůst mateřské morbidity (gestační diabetes, hypertenze, sepse), preeklampsii nebo předčasnou rupturu membrán. V r. 1984 se začalo úspěšně léčit heparinem v profylaktických dávkách, některé studie dosahují až 70% úspěšnost narození živých novorozenců.²⁸ Postupně se začaly k heparinu podávat nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Tato kombinace je v současnosti nejvíce doporučovanou terapeutickou možností, přičemž nefrakcionovaný heparin byl v této indikaci už takřka všude nahrazen nízkomolekulárními hepariny. Někteří odborníci se přiklánějí k užívání nízkých dávek aspirinu samostatně, ale existují studie, které prokazují, že kombinace heparin – aspirin nebo pouze heparin je efektivnější než aspirin v nízkých dávkách samostatně. Například Rai, Cohen, Dave et al.²⁹ do své studie z r. 1997 zahrnuli 90 žen s historií opakovaných potratů a perzistentní pozitivitou antifosfolipidových protilátek. Jedné skupině žen podávali pouze aspirin (v dávce 75 mg/ den), druhé skupině žen podávali aspirin s heparinem (5000 IU nefrakcionovaného heparinu s.c. po 12 hodinách), a to od doby

pozitivity močového těhotenského testu. Léčba končila při potratu nebo ve 34. týdnu gestace. Výsledkem bylo vyšší procento živě narozených dětí u žen léčených kombinací (71 %) oproti 42 % u žen na terapii pouze aspirinem. K podobným výsledkům dospěl o rok dříve ve své studii i Kutteh.³⁰ Doporučovalo se obvykle dávkování 5000 IU heparinu dvakrát denně od doby první detekce fetální srdeční aktivity do 34. týdne těhotenství. Nyní se jak už bylo řečeno používají takřka výhradně LMWH, např. Fraxiparin jednou denně s.c. v profylaktických či terapeutických dávkách dle potřeby.

Nedávná pozorování také přinesla zajímavý poznatek. Heparin, ač je tradičně předepisován pro antikoagulační schopnosti, má rovněž *in vitro* schopnost vázat aPL, neutralizovat je a obnovovat tak funkci trofoblastu. Kromě toho je zvažovanou možností i působení imunomodulační.³¹

Tam, kde selhává kombinace heparinu s aspirinem, se může léčba posílit ještě o další alternativy, které ovšem samostatně nemají takovou účinnost jako zmíněná kombinace. Jedná se o infúze intravenózních imunoglobulinů (IVIG), systémová enzymoterapie apod.

Terapii APS v těhotenství intravenózními imunoglobuliny (IVIG) se ve svém článku věnuje Triolo et al.³² IVIG, ačkoli jejich mechanismus působení není ještě zcela prozkoumán, můžou být vhodnou náhradou plazmaferézy při léčení chorob mediovaných autoprotilátkami nebo imunokomplexy. Mezi uvažovanými mechanismy působení se nachází modulace funkce a exprese Fc receptorů, interference s aktivací komplementu a cytokinů, ovlivnění diferenciací a funkce T a B- lymfocytů a další. Každopádně pozorováno bylo, že IVIG inhibují aPL, jejich produkci a urychlují jejich metabolismus. Zároveň patrně inhibují endoteliální aktivaci a trombotizaci navozenou aPL. Ve studii Triolo dosáhl těchto výsledků: ze 40 pacientek léčených pouze IVIG, jich 62.5 % porodilo zdravé dítě ve 38.- 40. týdnu. Ostatní těhotenství skončila předčasným porodem mezi 29. a 35. týdnem nebo abortem. 15 pacientek bylo léčeno kombinací IVIG a nízkých dávek aspirinu a všechna tato těhotenství byla úspěšná. Ovšem jiné studie poukazují vyšší incidenci těhotenských komplikací u pacientek léčených IVIG. Role IVIG v terapii těhotenských ztrát u APS je tudíž nejasná, ale stále se uvažuje o této léčbě jako o možnosti léčení pacientek neodpovídajících na klasickou terapii.

Terapeutický režim není přesně stanoven, ale většina odborníků se shoduje na 75 mg (případně 100/150 mg) kyseliny acetylsalicylové denně od doby první pozitivivity těhotenského testu a na 5000 IU nefrakcionovaného heparinu dvakrát denně subkutánně od průkazu srdeční akce plodu ultrazvukovým vyšetřením nebo na (dnes častěji) nízkomolekulárním heparinu jednou denně s.c. (např. Fraxiparine 0,8 ml). Dávky heparinu se od 10. týdne zvyšují na 7500

– 10000 IU dvakrát denně, neboť v tomto období hrozí matce tromboembolické komplikace ve větší míře. Léčba anopyrinem se doporučuje ukončit ve 37. týdnu, aby se omezila možnost krvácivých komplikací během porodního a poporodního období, heparin/LMWH se může ponechat až do porodu. U žen, kde se vyskytly trombotické komplikace v posledním trimestru se pokračuje v antikoagulační terapii až do porodu a tromboprolaxe se zavádí i v době poporodní. Pokud není důvod, léčbu heparinem neprodlužujeme, aby se nadále nerozvíjely nežádoucí účinky, např. osteoporóza. Nízkomolekulární hepariny mají nežádoucích účinků podstatně méně.

Kasuistika

V interní ambulanci Ústavu péče o matku a dítě (ÚPMD) byla opakovaně sledována 35letá pacientka L.N. s anamnézou SLE s orgánovými komplikacemi, sekundárním antifosfolipidovým syndromem a závažnou porodnickou anamnézou. Během r. 2008 byla sledována v průběhu své třetí gravidity. Tato gravidita byla oproti dvěma předchozím úspěšná. Tato kasuistika mapuje anamnézu pacientky, průběh poslední gravidity a terapii v graviditě.

Rodinná anamnéza: u matky hypertenze, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, u otce TBC, hypertenze

Osobní anamnéza: hypertenzní choroba II. stupně od r. 1995, r. 1999 pleuritis, herpes zoster, r. 2000 flebotrombóza pravé dolní končetiny s plicní embolií, infekční endokarditis, chronická žilní insuficience, SLE a sekundární APS (léčena v Revmatologickém ústavu)

operace, úrazy: r. 1985 tonsilektomie, r. 1989 a 1990 operace kolenních vazů, r. 2005 operace pupeční kýly, ostatní v gynekologické anamnéze

Alergie: Nifedipin, Lokren, Erytromycin

Gynekologická anamnéza: menstruace od 12 let, pravidelná; gyn. operace: adnexectomia l. dx pro rupturu cysty s hemoragickým šokem

předchozí těhotenství:

r. 1991 spontánní potrat v 11. týdnu

r. 2004 gravidita po intrauterinní inseminaci, spontánní potrat ve 22. týdnu, komplikovaný missed abortion

Průběh druhé gravidity:

Vzhledem k sekundárnímu APS byla pacientka léčena v průběhu gravidity LMWH, dále Medrolem, Anopyrin, ani další imunosupresiva nebrala. Hypertenze byla léčena Dopegytem a Vasocardinem. Gravidita probíhala až do 16. týdne bez komplikací, ale v 17. týdnu byla pacientka hospitalizována pro dekompenzovanou hypertenzi bez proteinurie. V antihypertenzní terapii byly použity i parenterální preparáty – Nepresol, Dihydralazin, Ebrantil, Betaloc, ale bez efektu. Byly shledány známky počínajícího srdečního selhávání a v 18. týdnu byla předána pacientka do péče nefrologie VFN. Uvažovalo se i o atace lupusové nefritidy, i přes negativní proteinurii. Biopsie ledvin však nebyla provedena vzhledem ke graviditě. Od 17. týdne byly na ultrazvuku pozorovány známky počínající růstové retardace a hraniční průtoky pupečnickovými cévami. Léčba na nefrologické JIP byla podobná jako v ÚPMD, přidána byla diuretika. Následovala poměrně rychlá úprava hypertenze, asi po předchozích třech týdnech snahy o zlepšení. Na ultrazvukové kontrole se však zjistilo, že jde o fetus mortuus. Pacientka proto byla opět přeložena do ÚPMD k indukci potratu. Potracen byl hypotrofický plod ve 22. týdnu gravidity. Pacientka byla propuštěna do

domácí péče s léčbou jako na počátku gravidity. Plod byl vyšetřen histologicky – bez zjevných vývojových vad, hmotnost placenty byla nízká a byly přítomny četné infarkty. Během těhotenství i mimo něj byly u pacientky zjišťovány vysoké titry aPL – ACLA a anti- β_2 -GP I a pozitivita LA.

Průběh nynější (třetí) gravidity:

Pacientka byla sledována v interní ambulanci od 7. týdne gravidity. Z důvodů vážné porodnické anamnézy byla vedena intenzivní terapie – Fraxiparin 0,8 ml 1x denně s.c., Dopegyt, Medrol, Imuran, Helicid, diuretika dle potřeby a případně další léky dle aktuálního stavu pacientky. Rovněž dávkování některých léků se upravovalo podle výsledků terapie. V 9. týdnu byl přidán Vasocardin a Anopyrin (jeho se dávky v průběhu gravidity měnily – 100/150 mg denně).

U pacientky byl sledován krevní tlak (po celé těhotenství normální), koagulační parametry (občasné prodloužení APTT), aPL (vysoké titry ACLA IgG a anti- β_2 -GP I gG, pozitivní LA), vzhledem ke stížnostem na tachykardie byla opakovaně prováděna echokardiografie a Holter, obojí bez abnormalit. U pacientky byla také zjištěna heterozygotní mutace f.V Leiden a homozygotní mutace MTHFR (protrombotické mutace). V těhotenské poradně byla pacientka sledována standardním způsobem, jen s častějšími kontrolami. Na ultrazvuku zjišťována normální morfologie a trofika plodu, přiměřené průtoky pupečnickovými cévami a opakovaně lehký oligohydramnion. Na mírnou anémii v posledním trimestru byl předepsán Maltofer, na žilní insuficienci pravého vnitřního kotníku lokálně Hirudoid, dále Detralex a bandáže. Během těhotenství nebyl zjištěn gestační diabetes, oGTT byl v normě.

V 35. týdnu byla pacientka přijata k preventivní hospitalizaci a k rozhodnutí o ukončení porodu. Po porodnické stránce byla v pořádku (poloha plodu příčná) až na mírný oligohydramnion a suspektní kardiokograf. V 37. týdnu byl proveden elektivní císařský řez, novorozenec (dívka) byl eutrofický, mírně nezralý, hypotonický, spontánně dýchající (v 5. min hypoventilace, krátce nutnost ventilace). Anopyrin byl vysazen před porodem, k porodu byl podán i.v. Solumedrol, po porodu zvýšen Medrol, Imuran ponechán a Fraxiparin snížen na 0,6 ml/den. Léčba Fraxiparinem byla plánována na celé šestinedělí.

Souhrn

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností antifosfolipidových autoprotilátek v krvi. Víme, že tyto protilátky hrají důležitou roli v etiologii tohoto syndromu, ale přesné patogenetické mechanismy jsou zatím stále předmětem zkoumání. Nejčastějšími projevy antifosfolipidového syndromu jsou venózní i arteriální trombózy v kterékoli tkáni či orgánu v těle a těhotenské komplikace jako opakované těhotenské ztráty, preeklampsie, intrauterinní růstová retardace plodu, placentární insuficience a z toho plynoucí vyšší výskyt předčasných porodů. Z této různorodosti příznaků plyne, že se s touto diagnózou můžou setkat lékaři v mnohých oborech.

Antifosfolipidové protilátky (aPL) jsou heterogenní skupinou protilátek, která je schopna vázat se na fosfolipidy a fosfolipidy vázající proteiny na membránách endoteliálních buněk, trombocytů, monocytů a buněk trofoblastu a která je detekována pomocí imunoesejí a funkčních koagulačních testů. Svou vazbou pak aPL zasahují do koagulační rovnováhy v organismu ve prospěch trombogeneze. Předpokládaných cílů protilátek a mechanismů působení je mnoho, od narušení funkcí koagulačních faktorů (např. trombin, protein C, protein S), přes snížení hladin přirozených antikoagulačních faktorů (např. β_2 -glykoprotein I, annexin V), po aktivaci komplementu, endotelu atd.

Diagnostika je poněkud svízelná, laboratorně se stanovuje tzv. lupus antikoagulans (LA) a antifosfolipidové protilátky (aPL) různých druhů. LA se stanovuje pomocí série koagulačních testů, u kterých při pozitivitě dochází paradoxně k prodloužení koagulačních časů. aPL (např. antikardiolipinové, anti- β_2 -glykoprotein-I-ové, antifosfatidylserinové atd.) se stanovují metodou ELISA. Testy ale nejsou standardizovány, protilátky se objevují i u jiných onemocnění (sekundární APS) a v nízkém procentu (1-5 %) i v normální populaci.

APS je důležitá příčina opakovaných těhotenských ztrát a je třeba ji včas diagnostikovat, neboť při vhodné terapii je většina žen schopna plod donosit. V současné době nejvíce odborníků doporučuje jako lék volby heparin v kombinaci s nízkými dávkami aspirinu. U pacientů s trombózami, kteří nejsou gravidní, se doporučuje warfarin v dávce, při které jsou cílové hodnoty INR 2 – 3.

Antifosfolipidové protilátky, APS a jeho patogeneze jsou nadále předmětem výzkumu odborníků z celého světa. Díky lepšímu poznání této choroby budeme snad v budoucnosti umět pomoci všem pacientům s tímto onemocněním, i těm kteří nyní na léčbu plně neodpovídají.

Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterised by presence of the antiphospholipid antibodies in serum. These antibodies are known to be etiologically important in the syndrome, although the precise pathogenetic mechanisms are still being determined. Venous or arterial thrombosis in any tissue or organ in the body, obstetric complications like recurrent pregnancy losses, preeclampsy, intrauterine growth restriction, placental insufficiency and preterm delivery are the most common clinical manifestations. That is the reason why APS has emerged as one of the important diagnostic considerations in several medical fields.

Antiphospholipid antibodies (aPL) are a heterogeneous group of autoantibodies, that are detected by immunoassays and functional coagulation tests. The antigenic targets are membrane phospholipids and serum phospholipid-binding proteins. Proposed mechanisms include interference with coagulation homeostasis, activation of platelets, endothelial cells and complement etc.

The diagnosis of APS is complicated, including aPL measured in solid-phase immunoassays (ELISA) as anticardiolipin antibodies (ACLA) or detected in phospholipid-dependent clotting tests as lupus anticoagulans (LA). Positive LA is characterised by prolonged coagulation times. There is no standard testing method, aPL can occur also during other disorders (secondary APS) and are found in low percentage in normal population (1 – 5 %).

APS is an important cause of recurrent abortions but an early diagnosis and current treatment strategies could improve subsequent pregnancy outcomes. Low-molecular-weight-heparin (LMWH) (or unfractionated heparin) in combination with low-dose aspirin is the treatment currently preferred by the majority of experts. Non-pregnant patients with history of thrombosis are usually treated by warfarin to keep an INR between 2 – 3.

Antiphospholipid antibodies, APS and its pathogenesis are still investigated by many researchers throughout the world. A better understanding will help all patients suffering from this disorder, even those who are not responding to current therapy.

Seznam použité literatury

1. Buliková, A. Antifosfolipidový syndrom. Standard léčebného plánu. [on-line] přístupné z http://www.thrombosis.cz/sources/guidelines_aps.pdf
2. Buliková, A., Penka, M. Antifosfolipidový syndrom. *Interní Med.*, 2006, č. 5, s. 240-243
3. Silver, R. M. et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of „low titers“. *Obstet Gynecol*, 1996, vol. 87, p. 494-500
4. Hluší, A., Krčová, V. Antifosfolipidový syndrom. *Interní Med.*, 2003, č. 9, s. 434-436
5. Cervera, R. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expressions in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002, vol. 46, p. 1019-27
6. Asherson, R.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1998, vol. 77, no.3, p. 195-207
7. Pierangeli, S. S., Gharavi, A. E., Harris, E. N. Testing for antiphospholipid antibodies: Problems and solutions. *Clin Obstet Gyn*, 2001, vol. 44, no. 1, p. 48-57
8. Hanly, J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*, 2003, vol. 168, no. 13, p. 1675-82
9. Branch, D. W., Khamashta, M. A. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*, 2003, vol. 101, no. 6, p. 1333-44
10. Petri, M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 2000, vol. 15, p. 145-151
11. Juby, A. G., Davis, P. Prevalence and disease associations of certain autoantibodies in elderly patients. *Clin Invest Med*, 1998, vol. 21, p. 4-11
12. Zanon, E. et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with acute venous thromboembolism: prevalence and association with recurrent thromboembolism. *Thromb Res*, 1999, vol. 96, p. 269-274
13. Habayeb, M. H., Konje, J. C. The one-stop recurrent miscarriage clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. *Hum Reprod*, 2004, vol. 19, no.12, p. 2952-58
14. Velayuthaprabhu, S., Archunan, G. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion. *IJMS*, 2005, vol. 59, no. 8, p. 347-352
15. Blank, M. et al. Bacterial induction of autoantibodies to β 2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*, 2002, vol. 109, p. 794-804
16. Shoenfeld, Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the antiphospholipid syndrome unraveled. *Trends in Immunology*, 2003, vol. 24, no. 1, p. 2-4
17. Porter, T. F. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Clin Obstet Gyn*, 2001, vol. 44, no. 1, p. 29-35
18. Geis, W., Branch, D. W. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: Pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet Gyn*, 2001, vol. 44, no. 1, p. 2-10
19. Meroni, P. L. et al. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 649-652
20. Sebire, N. J. et al. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod*, 2002, vol. 17, p. 1067-71
21. Matsubayashi, H. et al. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures. *Fert Ster*, 2001, vol. 76, no. 4, p. 694-699

22. Rand, J. H. et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, vol. 171, p. 1566-72
23. Rand, J. H. et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *NEJM*, 1997, vol. 337, no. 3, p. 154-160
24. Alarcón – Segovia, D. et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*, 2003, vol. 12, p. 499-503
25. Chandramouli, N. B., Rodgers, G. M. Management of thrombosis in women with antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gyn*, 2001, vol. 44, no. 1, p. 36-47
26. Khamashta, M. A. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995, vol. 332, p. 993-997
27. Crowther, M. A. Antiphospholipid antibody syndrome: Recent findings on managing this challenging condition. *CCJM*, 2005, vol. 72, p. 245-249
28. Branch, D. W. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*, 1992, vol. 80, p. 614-620
29. Rai, R. et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J*, 1997, vol. 314, p. 253-257
30. Kutteh, W. H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, vol. 174, p. 1884-89
31. Rai, R. S. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2002, vol. 48, p. 3-4
32. Triolo, G. et al. IVIG in APS pregnancy. *Lupus*, 2004, vol. 13, p. 731-735