

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta

Diplomová práce

Antifosfolipidový syndrom a komplikace v těhotenství
Antiphospholipid syndrome and complications during pregnancy

Vedoucí práce: MUDr. Kateřina Andělová
Vypracovala: Eva Vaněčková
Květen 2006

Obsah:

1. Souhrn.....	3
Souhrn v českém jazyce.....	3
Souhrn v anglickém jazyce.....	4
2. Úvod.....	5
3. Epidemiologie.....	6
4. Patofyziologie.....	8
Antifosfolipidové protilátky.....	8
Působení antifosfolipidových protilátek spojené se selháním reprodukce.....	10
5. Možnosti stanovení antifosfolipidových protilátek.....	13
6. Kritéria pro stanovení diagnózy APS.....	15
7. Klinický obraz.....	17
8. APS a těhotenství.....	19
9. Terapie APS (vyjma těhotné ženy).....	21
10. Léčba těhotných žen s APS.....	23
11. Prenatální péče a léčba komplikací u těhotných žen s APS.....	29
12. Neonatální outcome.....	31
13. Sledování dětí narozených matkám s APS.....	33
14. Závěr.....	35
15. Literatura.....	36

Souhrn

Antifosfolipidový syndrom je autoimunitní onemocnění charakterizované středními až vysokými hladinami antifosfolipidových protilátek v krvi a rekurentními venózními nebo arteriálními trombózami. V souvislosti s těhotenstvím byl APS definován jako jedna z příčin opakovaných těhotenských ztrát, ke kterým může dojít kdykoli v průběhu těhotenství. Na rozdíl od sporadických těhotenských ztrát, ke kterým nejčastěji dochází v období pre-embryonálním a embryonálním, u žen s APS je pozorována neobvyklá proporce těhotenských ztrát v období fetálním. Těhotenství žen s pozitivními antifosfolipidovými protilátkami jsou navíc komplikována placentární insuficiencí, předčasným porodem, preeklampsií a intrauterinní růstovou retardací. Tyto důsledky vyplývají z rozmanitého působení antifosfolipidových protilátek, jejichž nejčastějšími mechanismy jsou navození hyperkoagulačního stavu systémově nebo lokálně v uteroplacentární jednotce a zasahování do procesu invaze trofoblastu, jeho růstu a funkce.

Opakované těhotenské ztráty jsou v současnosti považovány za léčitelnou komplikaci spojenou s antifosfolipidovým syndromem. Jeho diagnostika, která je založena na klinických a laboratorních kritériích, je velmi důležitá, neboť při vhodně zvolené léčbě většina žen dosáhne úspěchu. Jak se shoduje většina odborníků, efektivní medikamentózní léčba je založena na kombinaci nízkých dávek aspirinu a heparinu a imunosupresivní terapie je určena pro refrakterní případy. Nicméně, kvůli do jisté míry konfliktním výsledkům omezeného množství studií je terapie APS stále předmětem dohadů. Je však jisté, že velký podíl na úspěšném donošení plodu má pečlivé monitorování, kvalitní porodnická péče a včasná intervence dobře koordinovaným týmem lékařů z řad porodníků, internistů/revmatologů a hematologů, neboť navzdory úspěšné léčbě antiagregační a antikoagulační, IUGR, předčasný porod, preeklampsie a fetální distres v těhotenství žen s antifosfolipidovým syndromem stále dosahují vyšších frekvencí než běžně v populaci.

Abstract

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disorder characterized by presence of moderate to high levels of antiphospholipid antibodies and recurrent venous or arterial

trombosis. In association with pregnancy, antiphospholipid syndrome was defined as one of the causes for recurrent pregnancy loss which can occur during the whole pregnancy period. In opposite of sporadic pregnancy losses which happen mostly in pre-embryonic or embryonic period, women with antophospholipid syndrome have an unusually high proportion of pregnancy losses within the fetal period. Pregnancies of women with antiphospholipid syndrome are also complicated by placental insufficiency, pre-term delivery, pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. These problems result from diverse acting of antiphospholipid antibodies whose most frequent mechanisms are promotion of hypercoagulation state, systemic or locally in the fetomaternal interface, interfering with trophoblast growth and invasion, and hampering with trophoblast function.

Recurrent pregnancy loss is considered as a treatable complication associated with antiphospholipid syndrome. Its diagnosis assessment which is based on clinical and laboratory criteria is very important because most of the women can achieve a successful pregnancy with optimal treatment. As most of the investigators agree, effective medicament therapy consists of low dose aspirin and heparin, and immunosuppressive modalities are for the refractory cases. However, because of lack of well designed studies and their conflict results there is still discussion concerning the optimal option of therapy. But it is clear that high quality monitoring, obstetric care and early intervention by a well-coordinated team of obstetricians, internist/rheumatologist, and haematologist play an important role in achievement of successful pregnancy because despite of antiaggregation and anticoagulation therapy, intrauterine growth retardation, pre-term delivery, pre-eclampsia, and fetal distress still reach higher frequency in pregnancies of women with antiphospholipid syndrome than generally in population.

Úvod

Antifosfolipidový syndrom je autoimunitní onemocnění charakterizované výskytem rekurentních venózních nebo arteriálních trombóz, těhotenskými ztrátami a přidruženými

komplikacemi v průběhu těhotenství ve spojení s typickými laboratorními abnormalitami. Těmi jsou zvýšené hladiny protilátek namířených proti záporně nabitým membránovým fosfolipidům. Pokud se APS vyskytne bez spojení s dalším chorobným procesem, je označován jako primární. Sekundární APS se vyskytuje u pacientů s jinými autoimunitními chorobami, jako je např. systémový lupus erythematosus, ve spojení s maligními onemocněními, s infekcemi (zejména chronickými procesy) a v souvislosti s užíváním některých léků (chinidin, hydralazin, fenytoin, prokainamid, chlorpromazin).¹ Zvláštní jednotkou je antiphospholipid-like syndrom, u kterého se vyskytují klinické znaky APS, ale testy pro antifosfolipidové protilátky jsou negativní.

Manifestace APS je velmi pestrá. Zdá se, že nejspecifičtější znakem jsou trombotické příhody, ke kterým dochází opakovaně. Bylo zjištěno, že více než 50% pacientů s APS a trombózou v anamnéze má recidivu a z toho 70% je na stejné straně cévního řečiště.² K trombózám dochází spontánně nebo se na jejich vzniku podílí různé spouštěcí situace, např. těhotenství, postpartum, exogenní estrogeny, infekce, operace, zákroky na cévách, vzplanutí SLE, zánětlivé procesy, dědičné prokoagulační stavy, imobilizace a další.

APS velmi často komplikuje fyziologický průběh těhotenství. Trombotické příhody a další mechanismy působení antifosfolipidových protilátek vedou k těhotenským ztrátám, charakteristicky ve fetálním období, a k placentární insuficienci, která má za následek intrauterinní růstovou retardaci, předčasnou porodu, fetální distres a rozvoj preeklampsie a eklampsie.³ K těmto porodnickým komplikacím dochází i navzdory antitrombotické a antikoagulační léčbě, která je hlavní léčebnou modalitou u pacientů s APS. Z toho vyplývá, že kromě medikamentózní terapie je u těhotných žen velmi důležitá komplexní péče dobře koordinovaným týmem odborníků včetně důsledného monitoringu.

Epidemiologie

Přesné epidemiologické údaje o prevalenci APS nejsou známy. APS se většinou vyskytuje v mladším až středním věku, nicméně může se manifestovat i u starších lidí a

děti. Začátek choroby byl pozorován u dětí pod 1 rok. Jisté je, že se vyskytuje 2-5x častěji u žen než u mužů, ženská predominance je charakteristická především pro sekundární APS. Pro primární APS nebyla definována rasová predominance, sekundární APS se může vyskytovat častěji u hispánské a černošské populace, neboť u nich byla prokázána vyšší prevalence SLE. Co se týče genetických predispozic, jedna studie odhalila 33% incidenci u příbuzných osob s APS.¹ Další studie prokázala asociaci mezi výskytem aCL a skupinou lidí nesoucích určité HLA geny, např. DRw53, DR7 (většinou u lidí hispánského původu) a DR4 (většinou běloši).¹ Zajímavé je, že u žen s diagnostikovaným primárním APS se téměř nikdy nevyvine SLE nebo jiná autoimunitní choroba.³ V USA byly antifosfolipidové protilátky nalezeny až u 5% zdravé populace a předpokládá se, že frekvence v Evropě je podobná.¹

Důležité je, že se antifosfolipidové protilátky vyskytují i u jiných chorob a při užívání některých léčiv (tab.1). Následující přehled uvádí procenta s APA u některých chorob.

Autoimunitní choroby a procenta s APA¹

- Systémový lupus erytematodes - 25-50%
- Sjögrenův syndrom - 42%
- Revmatoidní artritida - 33%
- Autoimunitní trombocytopenická purpura - 30%
- Psoriatická artritida - 28%
- Systémová sklerodermie - 25%
- Smíšená onemocnění pojiva - 22%
- Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná arteritida - 20%
- Behcetova choroba - 20%
- EBV - 70%
- HIV - až 96%

Autoimunitní choroby	Malignity	Léky	Infekční choroby	Jiné
----------------------	-----------	------	------------------	------

<u>Systémová onemocnění</u> <u>pojiva:</u> SLE Revmatická artritida Sjögrenův syndrom Sklerodermie Morbus Bechtěrev Difúzní fasciitida Dermatomyozitida Polymyozitida Vaskulitidy <u>Jiné:</u> Diabetes mellitus Crohnova choroba ITP Autoimunitní tyreoiditis Autoimunitní hemolytická anémie	<u>Solidní tumory:</u> Thymom Karcinomy (plíce, ledvina, ovarium, prostata, děložní čípek, kůže, trachea, močový měchýř, střevo, jícen, hepatocelulární) <u>Hematologické:</u> Lymfomy Leukémie Waldenströmova makroglobulinémie Myeloproliferativní choroby	Fenothiaziny Prokainamid Estrogenní kontraseptiva Propranolol Interleukin-2 Fenytoin Chinin Chinidin Hydralazin Acebutol Valproát Streptomycin Peniciliny	<u>Virové:</u> HIV Hepatitidy Parvovirus B 19 EBV CMV Adenovirus Příušnice Zarděnky Spalničky HTLV-1 <u>Bakteriální a</u> <u>parazitární:</u> Malárie Lues Lepra TBC Borelióza Mykoplazmata a ricketsie Salmonelóza Stafylokoky Streptokoky E. coli Legionely Tyfus	Renální selhání GVHD
---	--	--	--	----------------------------

Tabulka 1: Stavy s pozitivními APA

Patofyziologie

Antifosfolipidový syndrom je autoimunitní onemocnění charakterizované produkcí středních až vysokých hladin antifosfolipidových protilátek a určitými klinickými znaky.

Antifosfolipidové protilátky (APA)

APA jsou heterogenní skupinou autoprotilátek (obr.1), které rozpoznávají různé kombinace fosfolipidů buněčných membrán. Tyto protilátky jsou antikardiolipinové (aCL), lupus antikoagulans (LA), protilátky proti jiným negativně nabitým fosfolipidům, reaginy, protilátky proti mitochondriím (typ M5) a protilátky proti endoteliálním buňkám.⁴ Bylo zjištěno, že působení APA vyžaduje k uplatnění imunitních aktivit nějaký plazmatický bílkovinný kofaktor. Teprve spojením fosfolipidových struktur s kofaktorem vytváří komplex, při jehož vzniku dochází zřejmě k odhalení nových antigenních epitopů, jež podmiňují tvorbu vlastních patogenních APA. Kofaktory jsou β 2-glykoprotein I (β 2-GP1), protrombin, protein C, protein S, trombomodulin, annexin V a fosfolipáza A2. Byly prokázány protilátky i proti samotnému kofaktoru β 2-GP1.⁴

APA se mohou lišit ve své izotopové konfiguraci – IgG, IgM, IgA a nízké koncentrace byly zjištěny až u 5% jinak zdravé populace. Vysvětlení, proč ne všichni s pozitivními APA mají APS, přineslo vyšetření izotopů, jejich hladin v krvi, vazebných specificit a dalších přidružených faktorů. Hladiny APA u pacientů s APS jsou střední až vysoké, protilátkou nejčastěji asociovanou s APS je antikardiolipinový IgG.⁵

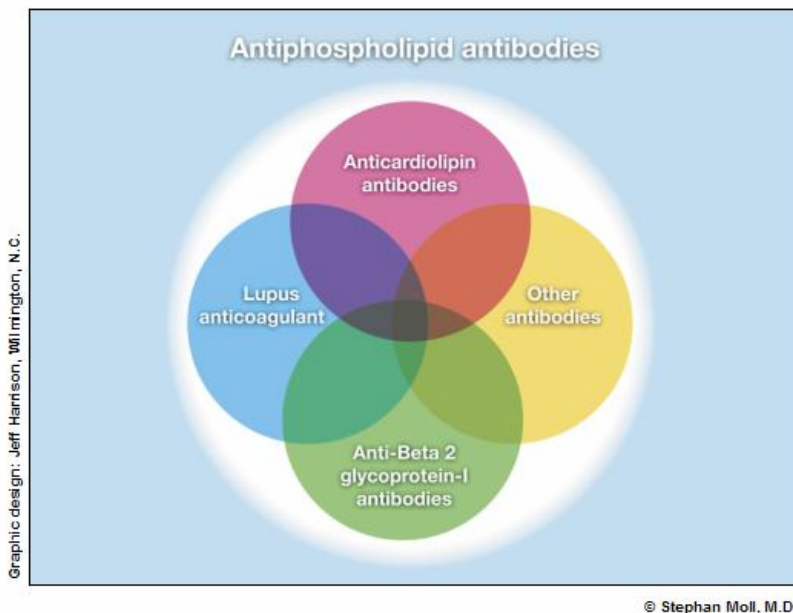
V populaci APA je nejvíce prostudovaná subpopulace **antikardiolipin/ β 2-GP1**. β 2-GP1 je kofaktorem pro aCL a sám o sobě je přirozeným antikoagulans schopným tlumit zvýšenou krevní srážlivost tím, že vytváří komplex s prokoagulačním negativně nabitým fosfolipidem, např. v plazmatické membráně narušené nebo aktivované krevní buňky (trombocyt, endotelie).⁴ In vitro se purifikované aCL pacientů s APS váží na fosfolipid pouze, pokud je do inkubační směsi přidán β 2-GP1. Zatímco aCL získané od pacientů s chronickými chorobami (TBC, HIV) váží fosfolipidy bez přítomnosti β 2-GP1.³

Pro **lupus antikoagulans** je kofaktorem protrombin. Způsobuje trombocytopenii,

dále brání aktivaci faktoru X a jeho přímé vazbě na membránu aktivovaných trombocytů. Jeho další působení je na úrovni konverze faktoru X zevním komplexem.⁴

Tyto dvě protilátky jsou nejvíce prozkoumány a jsou pro ně k dispozici dobře ustanovené laboratorní zkoušky. Další typy APA mají jiné mechanismy interakcí, některé jsou namířeny proti komplexu fosfolipidů s různými plazmatickými proteiny, např. s proteinem C, S, kinninogeny nebo annexinem V. Podrobnější vysvětlení jejich působení zaměřené zejména na jejich roli v průběhu těhotenství přináší následující část.

Figure 1



Obr.1: Antifosfolipidové protilátky (převzato z www.fvleiden.org)

Působení antifosfolipidových protilátek spojené se selháním reprodukce

Pozornost k ženám s pozitivními APA a opakovanými fetálními ztrátami byla obrácena v 80. letech minulého století a v roce 1986 navrhl Harris fetální ztrátu jako jedno z klinických kritérií pro stanovení diagnózy APS. Od té doby stoupl zájem o výzkum autoimunitních mechanismů jako možné příčiny těhotenských ztrát a stále více vědců se snaží nalézt vztah mezi působením APA a komplikacemi v těhotenství.

Trombóza

Patogenní role APA spočívá jednak ve schopnosti indukovat resorpci fétu a také ve schopnosti vyvolat různé porodnické komplikace. Jako jejich hlavní patogenní mechanismus je navrhována intraplacentální trombóza. APA navozují prokoagulační stav a to jednak systémově a také na úrovni placenty. Srovnáním histologických nálezů placent a embryonálních/fetálních tkání 44 žen s APS nebo APS-like syndromem léčených různými kombinacemi léků s kontrolní skupinou, kterou byly tkáně z 31 plánovaně ukončených těhotenství a 40 těhotenství komplikovaných předčasným porodem, byly zjištěny následující změny u žen s APS: placenta s intravaskulárními fibrinovými depozity a zónami infarktů, synticiotroblast s fibrózami, decidua s množstvím nekroz, akutního a chronického zánětu, vaskulárních trombů a zón fibrózy. Nebyly zjištěny histologické rozdíly mezi tkáněmi získanými z úspěšných těhotenství a ztrát, také z hlediska léčby nebyly signifikantní rozdíly u žen léčených či neléčených.⁶ Jiná, in vitro, studie prokázala signifikantní zvýšení syntézy tromboxanu v placentách ze zdravých těhotenství po inkubaci s IgG frakcí lupus antikoagulans.⁷ Je jisté, že trombotické příhody jsou odpovědné za těhotenské komplikace a ztráty a jsou hlavní příčinou selhání reprodukce především v pozdním těhotenství.

Subpopulace protilátek antikardiolipin/ β 2-GP1 se uplatňuje ve vzniku komplikací v těhotenství mechanismy trombotickými a mechanismy s trombózou nesouvisejícími. Po podání aCL/ β 2-GP1 protilátky nebo anti- β 2-GP1 monoklonální protilátky březí myši byla přímo prokázána resorpce fétu.⁸ Tyto protilátky se také uplatňují při vzniku komplikací způsobených poruchou cirkulace v cévách placenty. Jedno z vysvětlení

tohoto selhání reprodukce je založeno na protrombotickém působení aCL/ β 2-GP1 a indukci uvolnění tkáňového faktoru vedoucích k tvorbě mikrovaskulárních trombů.⁸

Byla také ozřejmena role annexinu V, který je přirozeným antikoagulačním proteinem plazmy. Tento protein se váže na fosfolipidy vyskytující se na povrchu buněk, které jsou v kontaktu s krví. Jakýsi ochranný štít annexinem V tvoří anionický povrch buněk netrombogenním. Vyšetřením placent žen s APS byla zjištěna nižší distribuce annexinu V kryjícího intervilózní povrch placenty s porovnáním s kontrolní skupinou.⁷

Další subpopulací APA odpovědných za fetální ztráty v důsledku trombózy jsou antiphosfatidyletanolaminové protilátky (aPE), které se nalézají v plazmě žen s APS a SLE. Jsou polyklonální populací, která váže PE přímo anebo prostřednictvím plazmatických kinninogenů. Tyto plazmatické proteiny se uplatňují jak v kontaktní aktivaci koagulace, tak ve fibrinolytických procesech. Spojení s opakovanými těhotenskými ztrátami byly prokázáno u kininogen-dependentních aPE.⁸

V posledních letech získal pozornost další fosfolipid vázající molekula nazvaná protein Z (PZ). Je to vitamín K-dependentní plazmatický protein, který slouží jako kofaktor inaktivace faktoru Xa proteázovým inhibitorem. Navrženým mechanismem, kterým PZ působí prokoagulační stav ústící zejména v ischemické CMP a fetální ztráty, je schopnost IgG APA snížit tuto inaktivaci Xa, podmínkou je však přítomnost β 2-GP1.⁸

Jiné mechanismy

Dle epidemiologických studií existují další mechanismy, které hrají roli v patogenezi těhotenských ztrát a histopatologických nálezích v placentách žen s APS.⁷ Zejména ztráty v časně fázi těhotenství a abnormality funkcí trofoblastu mohou být způsobeny přímým působením APA na trofoblast. In vitro provedené experimenty ukázaly, že APA mohou narušit diferenciaci a maturaci trofoblastu mechanismy, které nejsou spojeny s trombózou.⁹ APA mohou po navázání na trofoblast způsobit přímé poškození buněk, navodit jejich apoptózu, inhibovat proliferaci a formaci synticia, snížit produkci hCG a narušit proces invaze. V tomto procesu se z APA uplatňují antifosfolipidové protilátky závislé na β 2-GP1. Například antifosfatidylserinové protilátky se váží prostřednictvím β 2-GP1 na fosfatidylserin, který se vykytuje ve vnější vrstvě

membrány buněk trofoblastu. Po navázání tyto APA in vitro narušují funkce trofoblastu a omezují invazivitu a produkci hCG. Normální trofoblastická invaze je dynamický proces, který je řízen sérií interakcí mezi deciduou a trofoblastem. Trofoblast se diferencuje ve svou invazivní formu a v tomto procesu hrají důležitou roli signální molekuly a buněčná adheze. Použitím in vitro modelu invaze trofoblastu bylo zjištěno, že APA způsobují abnormální expresi integrinů a katherinů na trofoblastických buňkách a narušují invazi do deciduy. Nejdůležitějším terčem pro APA jsou molekuly β 2-GP1.⁷

Imunohistochemické studie placent odhalily, že u žen s APS a fetálními ztrátami jsou molekuly β 2-GP1 exprimovány na klkách trofoblastu ve zvýšené míře a prokázaly depozita imunoglobulinů.⁷ Monoklonální i polyklonální APA se in vitro váží prostřednictvím β 2-GP1 na trofoblast a vysvětluje to, proč po podání APA zdravé březí myši rapidně mizí z cirkulace. Fakt, že APA jsou „vychytány“ placentárními strukturami mohou částečně vysvětlovat, proč APA způsobují trombózy u fétů a novorozenců jen zřídka.⁷

Cytokiny

Poškození buněk po navázání β 2-GP1 je mediované cytokiny. U žen s APS byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny TNF alfa a snížené hladiny IL-3.¹⁰ Jak prokázal in vitro provedený pokus s buňkami trofoblastu s navázanými APA, hematopoetický růstový faktor IL-3 je schopen antifosfolipidovými protilátkami inhibované placentární funkce obnovit.¹¹ Také studie na myších prokázaly nižší frekvenci resorpce fétu a pozitivní vliv IL-3 na proces trofoblastické invaze, implantace, vývoj placenty a růst plodu.

Možnosti stanovení antifosfolipidových protilátek

Pozitivní laboratorní nález je jedním z kritérií pro stanovení diagnózy APS. V současnosti jsou nejvíce široce akceptované testy pro přítomnost aCL a LA.

Historické souvislosti

V roce 1996 prokázal Bordettův-Wassermannův sérologický (komplement fixační test) u syfilitických nemocných autoprotilátky reagující s extraktem z jater fétů s kongenitálním lues. V roce 1941 bylo potvrzeno, že touto antigenní strukturou je kyselý fosfolipid z hovězího srdce, který byl později nazván kardiolipin. Kolem roku 1950 bylo v USA zjištěno, že existují osoby s biologicky falešně pozitivním testem pro lues. Tento jev, který se může vyskytovat u autoimunitních onemocnění včetně SLE, RA a který může klinickou manifestaci choroby předcházet, popsali někteří vědci již v roce 1951. V roce 1952 byl pojmenován fenomén lupus antikoagulans, který znamenal hemorrhagické obtíže, prodloužený APTT a paradoxně vyšší riziko trombózy. RIA test na přítomnost antikardiolipinových protilátek byl poprvé uveden v roce 1983, o dva roky později byl uveden test ELISA.

Standardně používané testy

LA je imunoglobulin, který interferuje s fosfolipid-dependentními koagulačními testy a způsobuje prodloužení srážecího času. Screeningovým testem je APTT a jeho výsledky se ověřují dRVVT testem s ředěným jedem Russelovy zmije (diluted Russel Viper Venom Time) a KCT testem (kaolin clotting time).

Pro stanovení aCL se používá ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) za použití purifikovaných fosfolipidů jako antigenů. Tyto testy jsou standardizovány. Hodnoty aCL jsou vyjadřovány v GPL (IgG aCL) a MPL (IgM aCL) jednotkách a jsou hodnoceny semikvantitativně jako negativní, nízcce, středně a vysoce pozitivní. Význam IgA nebyl zatím adekvátně studován.

Jak bylo již zmíněno, ne všechny aCL jsou patogenní. Za zodpovědné za trombózu se považují aCL vyžadující ke svému působení kofaktor β 2-GP1,³ proto byl vyvinut ELISA test specifický pro protilátky proti β 2-GP1. Bylo publikováno několik studií

hodnotících jeho specifitu a senzitivitu, ale výsledky je těžké interpretovat, neboť jsou konfliktní. Zatímco z některých studií vyplynulo, že anti- β 2-GP1 protilátky korelují lépe s aktivitou choroby než ostatní APA, jiné nenašly žádnou korelaci.³ Dvě skupiny vědců, kteří zjistili významný vztah mezi β 2-GP1 dependentními aCL a opakovanými těhotenskými ztrátami, požadují k dosažení maximální specifity a senzitivity ve stanovení diagnózy APS provedení alespoň 2 testů, z nichž jeden musí být na β 2-GP1 dependentní aCL.³ Navzdory svému významu není test pro přítomnost β 2-GP1 zatím standardizován. Další zajímavý poznatek přinesla jiná studie, která prokázala, že antifosfatidylserinové protilátky a ne β 2-GP1 dependentní aCL korelují velmi blízce s těhotenskými ztrátami.³ Stručně řečeno, není stanoven konsensus pro nejspecifičtější a nejsenzitivnější test pro APS a většina kliniků zatím používá test pro stanovení LA a aCL.

Kromě testů na APA, provádíme Coombsův test a stanovujeme trombocytémii.

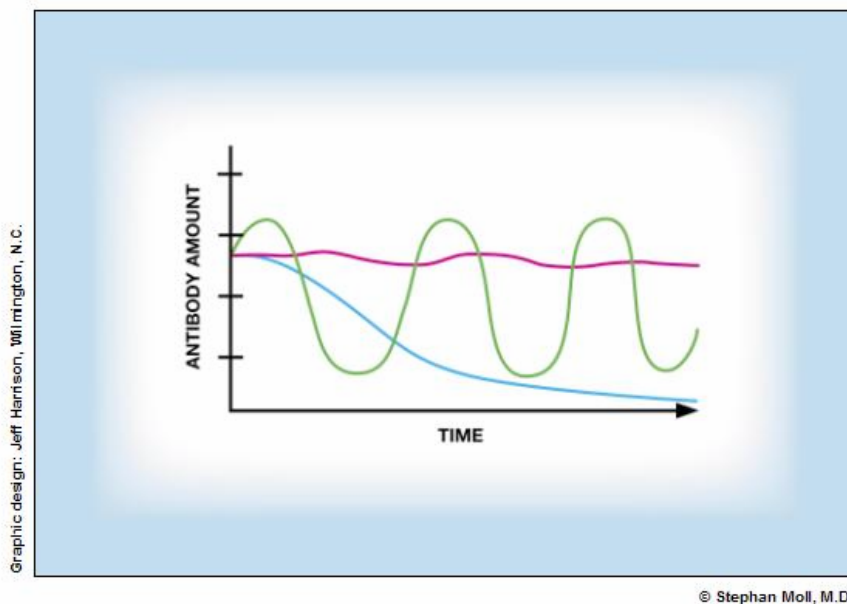
U pacientů s opakovanými trombózami musíme vyloučit ostatní příčiny koagulopatií. Trombóza ve spojení s těhotenskými ztrátami se může vyskytovat také při faktor V Leiden, deficienci proteinu C, S, antitrombinu III, mutacích protrombinu a dalších. Vyšetření mladých lidí s opakovanými trombózami objeví nejčastěji APS nebo faktor V Leiden, každé z těchto onemocnění asi ve 20%. V populaci nad 65 let jsou nejčastějšími příčinami trombóz ateroskleróza a malignity.

Kritéria pro stanovení diagnózy APS

Diagnostická kritéria APS jsou založena na laboratorním a klinickém nálezů. Ačkoli jsou stále předmětem diskuze, často používanými kritérii je alespoň jeden klinický znak a APA test nejméně dvakrát pozitivní s časovým odstupem alespoň tři měsíce.³ Nejvíce akceptované laboratorní markery jsou přítomné střední až vysoké hladiny aCL a pozitivní LA.

Za laboratorní kritérium se považují pouze persistující pozitivní APA. Tyto protilátky jsou často pozitivní v období akutní trombózy, ale po uběhnutí několika týdnů z cirkulace vymizí. Také mohou různě fluktuovat anebo persistovat v krvi na stálé hladině (obr.2). Proto je po obdržení pozitivního výsledku testu nutné dodržet časový odstup a test zopakovat, abychom mohli toto laboratorní kritérium označit za pozitivní.¹²

Figure 2



Obr. 2: Změny hladin APA v průběhu času (převzato z www.fvleiden.org)

Návrh nových klasifikačních kritérií APS – Sapporo kritéria 1998 ⁴

1. Antifosfolipidové protilátky	jejich přítomnost (aCL nebo LA) prokázaná alespoň dvakrát v období 6 týdnů současně s jedním či více klinickými příznaky.
2. Klinické příznaky	<p>a) prokázaná tepenná nebo žilní trombóza rentgenologicky, ultrasonograficky nebo histologicky</p> <p>b) tři a více po sobě jdoucí potraty (do 10. týdne), které nelze vysvětlit jinými důvody, nebo 1 a více úmrtí morfologicky normálního plodu po 10. týdnu těhotenství nebo 1 a více předčasných porodů po 34. týdnu, provázených závažnou preeklampií nebo placentární nedostatečností.</p> <p>c) 2 a více epizod mozkových tranzitorních ischemických atak</p> <p>d) přítomnost syndromu podobného sclerosis multiplex nebo ložisková nervová poškození, jež nelze jinak vysvětlit</p>
3. Doplnkové příznaky	<p>a) trombocytopenie méně než $100 \times 10^9/l$</p> <p>b) hemolytická anémie s retikulocytózou a pozitivním testem podle Coombse</p> <p>c) transverzální myelopatie nevysvětlitelná jinými důvody</p> <p>d) livedo reticularis</p> <p>e) zesílení mitrální nebo aortální chlopně, které nelze jinak vysvětlit, a regurgitace prokázaná echokardiograficky</p> <p>f) nevysvětlitelná chorea pozorovaná lékařem</p> <p>g) migréna trvající 1 rok se současnou přítomností APA v séru</p>

Tab. 2: Sapporo kritéria 1998

Klinický obraz

Hlavním klinickým projevem APS jsou opakované venózní a/nebo tepenné trombózy, které mohou postihnout jakýkoliv orgán nebo se APS manifestuje onemocněními bez přímé souvislosti s trombózou. Trombóza nejčastěji postihuje hluboké a povrchové žíly dolních končetin. V tepenném oběhu je nejčastější trombotická okluze v mozkových cévách. Podobně se předpokládá účast APA při trombotizaci cév myokardu, oční sítnice, mezenteria, nadledvin, jater a periferních tepen. U většiny pacientů postihne trombóza jednu anatomickou oblast.

Raritně může APS probíhat jako rapidně progresivní multisystémová trombóza, která pacienta bezprostředně ohrožuje na životě. Zatím bylo publikováno asi 50 případů tohoto tzv. katastrofického APS. Klinická manifestace zahrnuje ARDS, trombocytopenickou purpuru, DIC, gangrény, deteriorace CNS, masivní plicní embolii, progresivní renální selhání, infarkt myokardu, střeva, nadledvin, atd. Smrtnost dosahuje až 50 %.⁴

Přehled možných projevů APS ⁴

Bez přímé souvislosti s trombózou	
Neurologické	syndrom Guillain- Barré transverzální myelitida chorea migréna
Porodnické	těhotenské ztráty preeklampsie, eklampsie poporodní serozitida
Jiné	netrombogenní plicní hypertenze avaskulární kostní nekróza

V přímé souvislosti s trombózou	
Žilní	<p>hluboká žilní trombóza tromboflebitida Budd-Chiariho syndrom hepatomegalie zvýšení jaterních enzymů Addisonova choroba hypoadrenalismus plicní embolizace a plicní hypertenze livedo reticularis chronické bérčové vředy kožní uzle, povrchové kožní makuly trombóza žil sítnic</p>
Tepenná	<p>ischémie, gangrény končetin, klaudikace cévní mozkové příhody demence na podkladě mnohočetné infarzace organický psychosyndrom infarkt myokardu kardiomyopatie zástava srdce, cirkulační kolaps arytmie, bradykardie trombóza ledvinné tepny, mikroangiopatie ledvin infarkty jater angina abdominalis vegetace na srdečních chlopních</p>

Tab. 3: Klinické projevy APS

APS a těhotenství

Antifosfolipidový syndrom může interferovat s fyziologickým průběhem těhotenství.

Komplikace těhotenství u žen s APS
Těhotenské ztráty
Fetální distres
Intrauterinní růstová retardace
Předčasný porod
Preeklampsie, eklampsie

Tab. 4: Komplikace APS v těhotenství

APS se v průběhu těhotenství může manifestovat těhotenskou ztrátou a to v období preembryonálním, embryonálním i fetálním. Těhotenské ztráty specifické pro APS jsou ztráty fetální. Procento fetálních ztrát u žen s APS dosahuje 30 % všech těhotenských ztrát.⁵ To ostře kontrastuje s nízkou frekvencí fetálních ztrát u žen s těhotenskými ztrátami všeobecně. Studie těhotných žen s APS odhalila, že 55% žen se signifikantními titry aCL mělo fetální ztrátu.³ Dif. dg. těhotenských ztrát a to především v preembryonálním a embryonálním období (do 10. týdne gestace) zahrnuje široké spektrum abnormalit. Proto, než se uchýlíme k diagnostice autoimunitní choroby, vyloučíme další možné příčiny. Samozřejmostí je důkladná anamnéza a fyzikální vyšetření. Ke speciálním vyšetřením přikročíme po 2 spontánních těhotenských ztrátách (záleží na věku matky). Spočívají ve zhodnocení integrity reprodukčního traktu ženy, laboratorním vyšetření včetně hladin progesteronu, biopsii endometria k vyloučení luteální dysfunkce, chromozomální analýze a vyšetření systémových chorob včetně funkce thyroidey a pankreatu.³

U těhotných žen s APS může dojít k trombóze, a to jak systémově, tak v placentárních cévách. Ve vzniku klinicky manifestované trombózy, např. v hlubokém žilním systému DK, může těhotenství sehrát roli spouštěče. Trombózy ve fetomaternální jednotce vedou k placentární insuficienci, která způsobuje IUGR, fetální distres, předčasný porod a preeklampsii.³ Bylo zjištěno, že 50% žen s preeklampsii a

abnormální činností srdce fétu a 33 % žen s předčasným porodem a IUGR mělo pozitivní signifikantní množství APA.³

Pestrost manifestace APS v těhotenství

Některé ženy plod nikdy nedonosí navzdory různým terapeutickým intervencím, zatímco u jiných pacientek s APS k fetální ztrátě nedochází i když produkují různé druhy APA.² Některé APA jsou pravděpodobně více spojeny s trombózami, ale ostatní důvody pro tyto diskrepance nebyly vysvětleny. Pro některé pacientky je abort jedinou manifestací a nikdy nezažijí trombotickou příhodu, u jiných těhotenství funguje jako trigger pro klinickou manifestaci APS a těhotenství a postpartum je pro ně rizikovým obdobím. Někdy trombotické příhody a další komplikace vymizí ve chvíli, kdy se žena přestane snažit otěhotnět, někdy se náhle po mnohaleté absenci příznaků přihodí trombóza po 30 letech.

Terapie APS (vyjma těhotné ženy)

Heterogenní klinický obraz APS vede k diskrepancím v terapeutických doporučeních. Dvě dekády poté, co byl definován vztah mezi přítomností antifosfolipidových protilátek a syndromem spontánních trombóz a opakovaných těhotenských ztrát, po publikaci přibližně 3500 studií, stále postrádáme evidence-based pravidla pro léčbu APS. Kromě klinické komplexity syndromu je to také díky nedostatečně designovaným prospektivním studiím, nedostatečné standardizaci laboratorních zkoušek k detekci antifosfolipidových protilátek, malému počtu pacientů v individuálních studiích, různým vstupním kritériím a léčebným protokolům.

Teoreticky se naskýtají dvě léčebné modalitty:¹³

1) antiagregační a antikoagulační terapie

2) imunosupresivní terapie

Ačkoli role imunologických procesů a autoimunitních mechanismů v patogenezi APS je zřejmá, imunosupresivní terapie se neprokázala jako ideální lék volby při zvážení poměru efektivity, rizika a finančních nákladů. Nicméně své využití má imunosupresivní terapie v případě žen, které opakovaně potráčí navzdory léčbě aspirinem a heparinem. Hlavními pilíři farmakologické léčby je **antiagregační a antikoagulační terapie**.

Díky široké škále klinických projevů zůstává základní otázkou, které pacienty léčit. V současnosti se většina předních odborníků shoduje v tom, že chronická profylaktická léčba u asymptomatických osob s náhodně objevenými APA není indikována. Další skupinou jsou pacienti, u nichž byla trombóza spuštěna operací, chronickým zánětem, hormonální antikoncepcí nebo jinou tzv. spouštěcí situací. U tomto případě je odpověď na otázku, zda podávat chronickou profylaktickou léčbu u pacientů s pozitivními APA, neznámá. Zde zůstává na pečlivém zvážení, zda po iniciální tříměsíční antikoagulační terapii lze stav zvládnout režimovými opatřeními (zabránit imobilizaci, přestat kouřit, nepodávat exogenní estrogény, prevence kariézního chrupu, vyhýbání se potenciálním

infekcím). V tomto případě je nutné pacienta zajistit profylaktickou léčbou před každou rizikovou situací (např. operační zákrok). U pacientů se spontánně vzniklou trombózou zahrnují současná doporučení dlouhodobou profylaktickou léčbu, neboť riziko opakované trombózy se pohybuje kolem 50%.²

Iniciální antikoagulační léčba je prováděna nefrakcionovaným heparinem nebo LMWH, poté se přechází na Warfarin. Výsledky retrospektivní randomizované studie dvou různých dávek Warfarinu u pacientů s APS spojeným s trombózou přinesly zajímavý závěr.¹⁴ 114 pacientů bylo léčeno Warfarinem, cílová hodnota INR u jedné skupiny byla 2-3, u druhé 3,1-4. Studie trvala 2,7 roku. U zahrnutých pacientů nebyly analyzovány další rizikové faktory. U obou skupin byla četnost trombóz velmi nízká a nižší dávky Warfarinu byly stejně účinné jako ty vysoké. Mnozí odborníci doporučují doplnit terapii Warfarinem o aspirin v dávce 80-100 mg denně.

Jelikož prolongovaná terapie perorálními antikoagulancii je léčbou volby u pacientů s APS a trombózami, naskytá se otázka benefit versus riziko. Analýza 66 pacientů léčených Warfarinem k cílové hodnotě INR = 3,5 přinesla informace o výskytu krvácení a rekurentních trombóz u těchto pacientů.¹⁵ Výsledkem byl počet 6 případů krvácení na 100 let pacienta, žádná z nich nebyla fatální. Na základě anamnestických dat bylo zjištěno, že věk, doba antikoagulační terapie, primární versus sekundární APS, pozitivita aCL protilátek nebo LA nebyly prediktivní pro riziko vzniku krvácení. Četnost trombotických příhod byla 9,1 na 100 let pacientova života. Nicméně riziko rekurentních trombóz bylo vyšší u pacientů léčených Warfarinem po delší dobu.

Katastrofický APS vyžaduje kromě intenzivní antikoagulační terapie vysoké dávky kortikosteroidů, popřípadě cyklofosfamidu, při život ohrožující situaci urgentní plazmaferézu a podání IVIG.

Léčba těhotných žen s APS

Komplikace v těhotenství, které se vyskytují v souvislosti s APS, jsou rekurentní těhotenské ztráty po celou délku těhotenství, charakteristicky ve 2. a 3. trimestru, předčasný porod, fetální distres, IUGR, rekurentní venózní/arteriální trombózy, trombocytopenie, preeklampsie, selhání IVF, autoimunitní hemolytická anémie a plicní hypertenze. S cílem zvýšit přežití fétu a snížit komplikace v těhotenství a puerperiu byly vyzkoušené různé kombinace léčiv. Léčebné režimy obvykle obsahovaly aspirin, heparin, prednison a IVIG, samostatně nebo v kombinaci. Bez ohledu na užitý lék, většina studií ukázala efektivitu v léčbě těhotných žen s APS. Byly však nalezeny signifikantní rozdíly v úspěšnosti jednotlivých režimů.

Následující přehled přináší informace o nejvíce prozkoumaných lécích:

Prednison používaný v 80. letech kvůli asociaci APS s SLE se ukázal jako neefektivní v prevenci opakovaných těhotenských ztrát, navíc je jeho použití spojeno se zvýšenou mateřskou morbiditou (hypertenze, diabetes mellitus, osteopenie), předčasným porodem, předčasným odtokem plodové vody a preeklampií. Byl podáván většinou v dávce 40-80 mg/den. Při podání v kombinaci s aspirinem/heparinem byly výsledky přibližně stejné, jako když nebyl prednison užit, navíc v kombinaci s heparinem se ještě zvýšilo riziko osteopenie.³ Tyto výsledky byly ještě doplněny studií, která jasně prokázala zvýšené riziko předčasného porodu při přidání prednisonu k antikoagulační léčbě.³ Další studie objevila, že přidání prednisonu k aspirinu bylo rizikové a navíc ani nezvýšilo četnost živě narozených.³ Kortikosteroidy tedy nejsou k léčbě APS doporučovány.

Aspirin v nízkých dávkách (nejčastěji 80 mg) zlepšuje placentární cirkulaci snížením tromboxan:prostaglandinového poměru, působí antiagregačně na trombocyty a také bylo zjištěno, že redukuje resorpci fétu. Inhibicí aktivity cyklooxygenázy, která je zodpovědná za metabolismus kyseliny arachidonové, také zvyšuje produkci leukotrienů (B4, C4), které stimulují tvorbu IL-3. In vitro studií bylo zjištěno, že ke zvýšené produkci

IL-3 vedou pouze nízké dávky aspirinu, nikoli vysoké.¹⁶ Dobrých výsledků dosáhla s nízkými dávkami aspirinu (LDA) skupina Carmona a spol. V jejich studii dosáhlo 70% žen s anamnézou opakovaných fetálních ztrát spojených s APS při užití dávce 75-100 mg/den aspirinu úspěchu.¹³ Optimální dávka je stále nejasná, není však prokázáno, že by dávka nad 75 mg byla v prevenci trombotických příhod účinnější. LDA (dávky do 150 mg/den) se ukázal jako bezpečný pro matku i dítě. Potenciální komplikací je krvácení u matky i novorozence při předávkování (kolem 1500 mg/den). Při léčbě je nutné zohlednit některé stavy jako abnormální funkce trombocytů, trombocytopenie, hemorragická diatéza. Profylaktická léčba LDA je nejen efektivní, ale má i méně nežádoucích účinků v porovnání s ostatními režimy. Současná nejvíce doporučovaná léčba je kombinace LDA s heparinem.

Heparin kromě svého antikoagulačního efektu inhibuje funkci trombocytů a má imunomodulační účinky. Také bylo prokázáno, že inhibuje vazbu APA k cílovým strukturám a váže APA in vitro. Není ale jasné, zda toto funguje in vivo, zatím žádný test neprokázal snížení např. aCL protilátek in vivo v séru po akutním podání heparinu. V poslední dekádě několik studií prokázalo velmi dobrý efekt heparinu na zvýšení četnosti živě narozených dětí u matek s APS. Nyní se hromadí zkušenosti s LMWH a objevují se průkazy, že neprostupuje placentou a je bezpečný a efektivní. Studie z roku 1999, která testovala bezpečnost a efekt LMWH analyzovala 486 těhotenství u žen s APS a jiných autoimunitních onemocnění léčených LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin, reviparin, tinzaparin) jako jediným antikoagulans. Výsledkem bylo zanedbatelné procento trombembolických komplikací a žádné krvácení. LMWH se jeví výhodnější ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem (UFH), neboť méně indukuje trombocytopenii, má lepší bioavailabilitu, možnost podání jednou denně a nižší riziko osteoporózy.¹³ Efektivitu LMWH a UFH srovnávala studie 28 žen, které byly randomizovány. První skupina byla léčena profylaktickými dávkami UFH, druhá LMWH. Všechny ženy byly již prekoncepčně léčeny ASA a léčbu heparinem zahájily též prekoncepčně nebo v časně fázi těhotenství. V každé skupině jedna žena nepočala. Ve skupině s UFH 4 ze 13 těhotenství (31%) skončilo úspěchem, ve skupině s LMWH bylo ze 13 těhotenství úspěšných 9 (69%). Je tedy evidentní, že LMWH je efektivní

alternativou UFH v profylaxi fetálních ztrát.¹⁷

LDA samotný versus LDA + LMWH

Odpověď na otázku, zda volit terapii kombinací heparinu s aspirinem nebo samotným aspirinem, přineslo několik studií srovnávajících efekty těchto režimů.

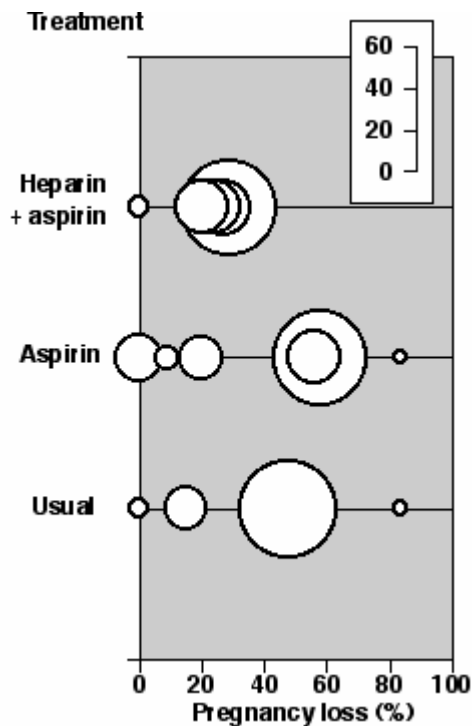
Devadesát osm žen s perzistujícími pozitivními APA a opakovanými aborty participovalo na studii srovnávající tyto dva režimy. Byly randomizovány před 12 týdnem gestace. Čtyřicet sedm žen bylo léčeno LDA 75 mg/den, 51 žen LDA + LMWH 5000 U/den po celou délku těhotenství. V první skupině bylo 13 ztrát a 34 živě narozených dětí (live-birth rate 72%), ve skupině druhé 11 ztrát a 40 živě narozených dětí (live-birth rate 78%). Ani v jedné skupině nedošlo u matky k trombóze. V obou případech bylo dosaženo vysoké četnosti úspěchu, u LMWH vyšší, avšak ne signifikantně.¹⁸

Jiná studie sledovala 60 těhotenství u 47 žen s APS (11 s primárním, 36 se sekundárním APS) a opakovanými těhotenskými ztrátami.¹⁹ Ženy byly léčeny LDA a ty, které měly v anamnéze trombotickou příhodu, navíc LMWH. Četnost živě narozených dětí vzrostla z 19 na 80 %, ale u 7 žen (12%) se vyskytla trombóza během těhotenství a šestinedělí. Těchto 7 žen bylo léčeno jen LDA, u LMWH režimu se žádná trombóza nevyskytla.

Studie z roku 1997 ukázala terapii kombinací LDA + LMWH signifikantně efektivnější v prevenci fetálních ztrát: 80 % ku 44%.¹³ S ohledem ke komplikacím, jako je předčasný porod, nebyly mezi oběma skupinami významné rozdíly.

Za účelem porovnání efektivity těchto dvou léčebných režimů proběhly desítky studií, jejichž výsledky jsou však mnohdy rozporuplné. Velkým problémem jsou rozdíly ve velikosti studií. Některé z nich zahrnují až 90 žen, některé pouhých 6. Liší se i dávky

léčiv, doba začátku terapie a vstupní kritéria. Přesto se však ukázalo, že kombinace LDA+heparin je nejefektivnější, neboť snižuje absolutní riziko těhotenských ztrát až o 40%. Obrázek 3 schématicky znázorňuje procenta těhotenských ztrát u žen s APS při léčbě heparinem s LDA, samotným LDA a obvyklou péčí. Obrázek zobrazuje rozporuplné výsledky různě velkých studií.²⁰



Obr. 3: Rozporuplné výsledky různě velkých studií (převzato z www.jr2.ox.ac.uk)

V současné době se většina předních odborníků shoduje, že léčbou volby u žen s rekurentními těhotenskými ztrátami spojenými s APS je kombinace nízké dávky kyseliny acetylsalicylové a heparinu. Podávání obou léčiv je bezpečné, pokud jsou dodržovány správné dávky. Ani u jednoho nebyly nikdy pozorovány teratogenní účinky.

IVIG – intravenózní gamaglobulin přináší benefit pacientům s autoimunitním onemocněním. Přesný mechanismus IVIG není úplně znám. Je akceptován jako efektivní alternativa plazmaferézy. IVIG inhibuje samotné APA a

jejich produkci a způsobuje jejich katabolismus. U žen s APS nehrají roli v těhotenských komplikacích pouze trombotické příhody, APA mají též vliv na inhibici produkce hCG, indukují aktivaci komplementu a poškození placenty a mají přímý efekt na buňky trofoblastu. Z tohoto hlediska, antikoagulační terapii nemůže být v prevenci komplikací plně uspokojivá. První zpráva o použití IVIG terapie pro opakované potrácení pochází od skup. Carreras a spol. z roku 1988. Žena s APS a 9 opakovanými aborty, která byla léčena IVIG, nakonec porodila zdravé dítě. Po této prezentaci se objevily další publikace na toto téma. Nicméně, dostupná data jsou limitována odlišnostmi v dávkách IVIG, času podání a přídatné terapie. Multicentrická randomizovaná studie z roku 2000 se pokusila definovat roli IVIG v prevenci komplikací v těhotenství u žen s APS. Všechny ženy s APS v této studii byly léčeny LDA a heparinem, část žen pak dostávala IVIG v dávce 1mg/kg každý měsíc, ostatní placebo. V obou skupinách nebyly pozorovány žádné ztráty, ale nějaké odlišnosti zaznamenány byly. Ve skupině s IVIG byla vyšší frekvence preeklampsie (44 versus 11%), předčasného narození (100 versus 33%) a nižší frekvence IUGR (14 versus 33%) a fetálního distresu (0 versus 33%).²¹ Další studie porovnála 2 režimy: IVIG a LDA+LMWH. Zahrnuto bylo 40 žen a terapie byla započata ihned po zjištění těhotenství. Ve skupině s LMWH+LDA byla vyšší frekvence živě narozených dětí (84% versus 57%).²¹ Z uvedených publikací je evidentní, že některé ženy mohou z terapie IVIG benefitovat. Ale i z důvodu vysokých nákladů je tato terapie považována za poslední možnost u žen neodpovídajících na jinou terapii.

Warfarin přechází placentou a byly u něj prokázány teratogenní účinky. Nejrizikovějším obdobím je 6.-12. týden, je proto absolutně kontraindikován v 1. trimestru. Pokud je žena dlouhodobě léčena Warfarinem a otěhotní, musí být Warfarin nahrazen heparinem do 2 týdnů od vynechání menses. V tomto případě je koncepce na kumarinových antikoagulancích bezpečná.¹³ Nicméně, ženy dlouhodobě warfarinizované by měly těhotenství plánovat a terapii upravit již prekoncepčně. I když warfarin není lékem volby v profylaxi trombóz v těhotenství, může nastat situace, kdy je žena vystavena vysokému riziku rekurentní arteriální trombózy a kdy může být indikace warfarinu znovu zvažována ve 2. trimestru a postpartálně. Dle časopisu Chest jsou kumarinové deriváty bezpečné během prvních šesti týdnů gestace. Nicméně časopis

přináší doporučení pro ženy užívající tyto léky dlouhodobě. Nabízí dvě možnosti: časté provádění těhotenských testů a náhrada kumarinových derivátů LMWH nebo UFH, když je těhotenství dosaženo anebo provedení této změny léčby již prekoncepčně.²²

Zajímavé výsledky přinesla rovněž studie srovnání dvou odlišných léčebných protokolů: LDA versus **deriváty rybího oleje**. 30 žen s APS 2 aborty v anamnéze bylo rozděleno na 2 skupiny. Z 15 žen léčených LDA dosáhlo úspěchu 12 (80%), u druhé skupiny 15 žen, které byly léčeny deriváty rybího oleje, skončilo těhotenství živě narozeným dítětem v 11 případech (73,3%). V obou skupinách nebyl signifikantní rozdíl s ohledem na gestační věk, porodní hmotnost, četnost císařského řezu a jiných komplikací.²³

Terapie kombinací LDA a heparinu vede přibližně ke 40% poklesu absolutního rizika těhotenských ztrát.²⁴ Nicméně mnohým ženám takto léčeným se nedaří mít úspěšné těhotenství a je nutno zvažovat imunologické manipulace s chorobou. Zde přichází v úvahu IVIG a plazmaferéza. Naději těmto ženám by mohly přinést i další léky, např. tacrolimus, monoklonální protilátky proti B-lymfocytům, růstové faktory B-lymfocytů, proteiny komplementu, molekuly integrinů a IL-3.²⁴ Jejich působení, pozitivní i negativní, však musí být prozkoumáno.

Prenatální péče a léčba komplikací u těhotných žen s APS

Prenatální péče žen s APS navazuje na péči prekoncepční, která je součástí plánovaného rodičovství. Porodnický management léčby APS je podobný jako u SLE, ale intenzivnější.²⁵ Těhotenství žen s anamnézou opakovaných abortů a komplikací jsou považována za riziková a tudíž vyžadují intenzivnější péči. Způsob a počet vyšetření se stanoví individuálně podle dané potřeby. Ženy jsou nejvíce ohroženy hypertenzí, rozvojem preeklampsie a eklampsie, další významnou komplikací je insuficience placenty se všemi svými důsledky. Bylo zjištěno, že i u žen léčených heparinem a aspirinem dosahuje četnost porodu před 37. týdnem gestace až jedné čtvrtiny.³

Preeklampsie je onemocnění vyvolané vlastním těhotenstvím, kdy je vždy přítomna hypertenze v kombinaci s edémy a proteinurií. Může progredovat v eklampsii a ohrozit ženu i dítě na životě. Hypertenze vzniklá v souvislosti s těhotenstvím je neobvyklá před 20. týdnem. Ženy mohou mít již preexistující hypertenzi díky tendenci k renální mikroangiopatii a to především u sekundárního APS spojeného s SLE. V časném těhotenství provedeme také screening již preexistující proteinurie. Od 20. týdne krevní tlak a proteinurii monitorujeme alespoň každé dva týdny, výhodný je i domácí self-monitoring. Ženy poučíme o symptomech hrožící preeklampsie – bolest hlavy, poruchy zraku, epigastrická bolest. Pokud u ženy zjistíme TK nad 140/90, proteinurii nad 300 mg/den a generalizovaný edém, hospitalizujeme ji a provedeme další vyšetření - stanovení jaterních enzymů, krevního obrazu, proteinů v séru, kyseliny močové a základních iontů, glykemický profil, vyšetření moči a funkce ledvin, hemokoagulaci, sledujeme příjem a výdej tekutin a hmotnost ženy, tlak měříme 5x denně. U ženy zavedeme přísný klidový režim a pomocí antihypertenziv se snažíme udržet krevní tlak v bezpečných mezích. Sledujeme také plod - biofyzikální profil, biometrie, non stress test, amnioskopie stanovení zralosti plic. Pokud se u ženy vyvine těžká preeklampsie s tlakem nad 160/110, proteinurií nad 5 g/den, poruchou vízu, zvracením, bolestí v epigastriu a cefaleou, zvažujeme ukončení těhotenství s odstraněním placenty, které je jedinou kauzální terapií tohoto stavu. Při progresi stavu a hrožící eklampsii zajistíme přísný klid na lůžku, udržujeme dobrou oxygenaci, podáme antikonvulziva - Magnesium sulphuricum, diazepam, thiopental, je možné podat lytickou směs - Dolsin,

Chlorpromazin, Prothazin, DH-ergotoxin, dále anihypertenziva a infúzní terapii, popřípadě diuretika. Bez ohledu na plod ukončujeme těhotenství z vitální indikace matky.²⁶

Insuficience placenty způsobená změnami vzniklými na podkladě nedostatečné invaze trofoblastu do spirálních artérií placentárního lůžka a vyřazením částí placenty infarkty a degenerativními změnami mohou způsobit retardaci růstu a chronickou hypoxii plodu. Diagnostika těchto stavů je založena na UZ biometrii, UZ flowmetrii, stanovení množství plodové vody, monitorování základních životních projevů plodu (non stress test, CTG, oxytocinový zátěžový test), biochemický screening, biofyzikální profil. Od 20.týdne by měly být časté sonografické kontroly k detekci IUGR, oligohydramnionu, od 32. týdne provádíme týdně non-stress testy, sono včetně dopplerovkého měření průtoku a. uterina a a. umbilicalis.²⁴ Při zjištění IUGR nebo hypoxii plodu jsou terapeutické možnosti omezené. U plodu s IUGR je velmi těžké rozhodnout optimální čas k ukončení těhotenství. Nejdůležitější je aktuální stav plodu. Posuzuje se velikost plodu, plicní zralost a prognózu vzhledem k další graviditě. Chronickou hypoxii prokáže nereaktivní non stress test, patologická flowmetrie, nízké biofyzikální scóre a těžký oligohydramnion. U plodu s hypoxií je nejčastěji jedinou možností plod porodit a zajistit mu intenzivní neonatální péči.²⁵ Před dosažením termínu porodu ukončení těhotenství znamená obvykle porod císařským řezem.

Důsledný dohled a péče o těhotné ženy s APS dobře koordinovaným týmem odborníků je vedle antitrombotické a antikoagulační léčby velmi důležitou součástí terapie těchto pacientek.

Neonatální outcome

Mezi komplikace vzniklé v důsledku protrombotického působení APA na cévy placenty patří fetální ztráta, IUGR, placentární insuficience, preeklampsie a předčasný porod. Case-control studie porovnávala výskyt porodnických komplikací u žen s primárním APS a bez.²⁷ Zahrnula 58 žen s APS, z jejichž 69 těhotenství vzešlo 71 živě narozených dětí. Těchto 71 dětí bylo porovnáno s 71 dětmi zdravých matek v odpovídajícím gestačním věku, porodní váhou a způsobem porodu. V APS těhotenstvích byly následující četnosti komplikací: 18,8% předčasně narozených, 11,6% preeklamsií, 4,3% předčasného odtoku plodové vody a 6% IUGR, což byly četnosti signifikantně vyšší než jsou obecně v populaci. Z hlediska neonatální intenzivní péče (RDS, hemocephalus, periventrikulární leukomalacie, retinopatie) nebyly statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami (tab.5). Celkově, pro nepříznivý neonatální outcome bylo nejsilnějším rizikovým faktorem předčasné narození. Kromě porodnických komplikací studie odhalila několik případů dětí trpících trombózami spojenými s výskytem APA, hlavně v povodí cerebrálních tepen.

Komplikace u novorozenců	Děti matek s APS (n=71)	Kontrolní skupina (n=71)
Přijetí na neonatologickou JIP	11 (15,5%)	10 (14%)
RDS	1 (1,4%)	0
Chronická nemoc plic	1 (1,4%)	2 (2,8%)
Krvácení do mozkových komor	3 (4,2%)	5 (7%)
Periventrikulární leukomalacie	2 (2,8%)	1 (1,4%)
Retinopatie	2 (2,8%)	2 (2,8%)

Tab. 5: Komplikace u novorozenců- děti matek s APS versus kontrolní skupina

Další studie výsledků 60 těhotenství 47 žen s APS léčených LDA nebo kombinací LDA a LMWH přinesla tyto závěry:¹⁹ Četnost živě narozených vzrostl z 19% na 80%, ale incidence porodnických a fetálních komplikací stále dosahovaly vysokých hodnot. Preeklampsie se objevila u 18%, prematurita u 43%, fetální distres u 50% a IUGR u

31% těhotenství. Kromě toho byly pozorovány 2 prediktory komplikací: předchozí pozitivní anamnéza a přítomnost trombocytopenie.

Sledování dětí narozených matkám s APS

V roce 2003 vznikl Evropský registr dětí narozených matkám s APS.²⁸ Je to multicentrická studie, která umožňuje vyšetřování a sledování vývoje dětí narozených matkám s APS splňujících Sapporo kritéria. Plánuje zahrnout na 300 dětí a hlavním cílem je odpovědět na otázky, v jaké míře způsobuje choroba matky a její momentální stadium neonatologické komplikace a jak ovlivňuje vývoj dítěte. Pozornost k dětem narozených matkám s APS obrátil případ 10-letého dítěte, u kterého se rozvinula hemiparéza v důsledku arteriální trombózy. Evropský registr sbírá klinické znaky matek s APS, informace o průběhu a výsledku těhotenství, způsobu léčby a imunologickém stavu matky. Děti jsou vyšetřeny klinicky a imunologicky při narození a do 5 let je u nich sledován neuromotorický vývoj. Několik studií se nashromáždilo před založením registru, bohužel je jich nedostatek. Mezi rokem 1987 a 2002 bylo publikováno celkem 13 případů novorozenců s pozitivními APA nebo klinickým APS, u kterých se vyvinula trombóza, většinou v arteriálním řečišti. Při vyšetřování novorozenců byly zjištěny APA pouze, když měla matka aktivní chorobu. U matky i dítěte byly objeveny IgG APA, u matky též IgM a u dítěte nové idiotypy. V průběhu 3 měsíců progresivně klesly a za 6 měsíců byly nedetekovatelné. Od roku 1992 do roku 1999 byly publikovány 3 case-control studie hodnotící rozdíly v komplikacích u novorozenců matek s APS. Výsledky ukázaly, že není signifikantní rozdíl v novorozeneckých komplikacích u matek s APS, většina z nich byla způsobena prematuritou. Další pediatrické sledování ukázalo normální neurologický a fyziologický vývoj. Retrospektivní studie 55 novorozenců matek s APS léčených calcium heparinem potvrdilo, že neonatální komplikace byly v souvislosti v prematuritou.

Evropský registr dětí narozených matkám s APS přinesl několik průběžných výsledků. V květnu 2004 obsahoval klinická data 21 dětí a jejich matek a imunologická data dalších 15 novorozenců. Klinické výsledky 21 dětí: 16 narozeno v termínu, 5 předčasně. Z těchto předčasně narozených dětí 2 byly s IUGR, 1 s trombocytopenií, 1 s předčasným odtokem plodové vody a 1 se sepsí, dva posledně jmenovaní novorozenci se narodili matkám s hypertenzí. Imunologická data byla obdržena od 33 novorozenců matek s APS. U 15 z nich byla nalezena alespoň 1 antifosfolipidová

protilátka v 1. týdnu, LA byl ve stejné frekvenci u matek i dětí, aCL protilátky a β 2-glykoprotein I a antitrombinové protilátky převažovaly u matek. Většina výsledků je vysvětlitelná pasívním transplacentárním transferem. Je však evidentní, že některé protilátky vznikají de novo v organizmu dítěte. Následnou kinetiku protilátek a vývoj dětí bude studie nadále sledovat.

Děti narozené matkám s APS vstupují do života znevýhodněny, neboť se rodí z těhotenství provázených komplikacemi, které se vyskytují ve zvýšené míře navzdory matčině léčbě. Navíc jsou známy případy trombózy u novorozenců a existuje genetická zátěž onemocněním APS. Odpověď na otázky, jak dalece nemoc matky ovlivňuje vývoj dětí, jakou roli hraje výběr léčby matky a zda je možné komplikace u dětí predikovat, jistě přinese tato studie.

Závěr

APS je onemocnění s pestrým klinickým obrazem a průběhem, které se může rozmanitě manifestovat i v těhotenství a vážně je komplikovat. Vznik komplikací je podmíněn působením APA, a i když je stále nedostatek studií ukazujících silnou korelaci mezi APA a komplikacemi, hromadí se poznatky vysvětlující mechanismy, kterými APA interferují s normálním průběhem těhotenství. Patogeneze onemocnění však není úplně dořešena, neboť některé APA působí patogenně, jiné ne (až 5% zdravé populace má pozitivní nález) a někdy mohou být APA pouze jednou z příčin obtíží.

Diagnostika APS je velmi důležitá, neboť optimální léčba snižuje riziko fetálních ztrát až o 40% a těhotenství žen s APS je nutné považovat za rizikové. Stále ještě není jednotný konsensus v léčbě těhotných žen s APS, nicméně většina předních odborníků se shoduje v tom, že lékem volby jsou nízké dávky aspirinu v kombinaci s heparinem. Vzhledem tomu, že i při této léčbě dochází často k porodnickým komplikacím, je prenatální péče nesmírně důležitou součástí komplexní péče. Ženě poskytujeme intenzivní porodnickou péči a důsledný monitoring, který pomůže při odhalení komplikací a umožní zavést opatření, která vedou k udržení těhotenství a jeho dovedení do zdárného konce.

Mezi výzvy, které na lékaře v následujících letech čekají, patří stanovení léčebných protokolů, objasnění působení některých dalších léčiv, která by mohla přinést naději ženám s na léčbu zatím refrakterním APS, nalezení dalších postupů, které by snížily vysokou perinatální morbiditu žen, a objasnění vlivu choroby matky na vývoj dítěte.

Literatura

- 1) Carsons S. Antiphospholipid syndrome, 2004. [Http://www.emedicine.com/linkus.htm](http://www.emedicine.com/linkus.htm)
- 2) Parke A. Short and long-term Materna outcomes in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2004; **13**: 703-704.
- 1) Suchin S. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Einstein Quart. J. Biol. Med.* 1999; **16**: 3-10.
- 2) Karel Pavelka, Jozef Rovenský. *Klinická revmatologie*, Galén 2003.
- 3) Bardett Fausett M, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Sem Reprod Med* 2000; **18**: 379-392.
- 4) Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placenta and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*. 2004 Aug; **25(7)**: 642-8.
- 5) Meroni PL, di Simone N, Testoni C, D'Asta M, Acaia B, Causo A. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. *Lupus* 2004; **13**: 649-625.
- 6) Shoenfeld Y, Blank M. Autoantibodies associated with reproductive failure. *Lupus* 2004; **13**: 643-648.
- 7) Blank M, Shoenfeld Y. Antiphosphatidylserine antibodies and reproductive failure. *Lupus* 2004; **13**: 661-665.
- 8) Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage. *Lupus* 2004; **13**: 630-634.
- 9) Di Simone N, Caliandro D et al. Interleukin-3 and human trophoblast: in vitro explanations for the effect of interleukin in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Fertil Steril*. 2000 Jun; **73(6)**:1194-200.
- 10) Stephan M. Antiphospholipid antibodies. [Http://www.fvleiden.org/ask/21.html](http://www.fvleiden.org/ask/21.html)
- 11) Cervera R, Balash J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; **13**: 683-687.
- 12) Crowther MA. Antiphospholipid antibody syndrome: Recent findings on managing this challenging condition. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2005; **72**: 245-249.

- 13) Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite APS: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target INR 3,5. *Arch Intern Med* 2002 May 27; **162 (10)**: 1164-9.
- 14) Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B et al. Aspirin-interleukin-3 interrelationships in patients with anti-phospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 1996 Feb; **35(2)**: 80-4.
- 15) Stephenson MD, Ballem PJ et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004 Aug; **26(8)**:729-34.
- 16) Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002 Dec; **100(3)**: 408-13.
- 19) Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerlake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of 60 pregnancies in patients with APS. *Clin Exp Rheumatol* 1996 Mar-Apr; **14(2)**: 131-6.
- 20) Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss. Bandolier. <http://www.jr2.ox.ac.uk>
- 21) Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, Ciccio F et al. IVIG in APS pregnancy. *Lupus* 2004; **13**: 731-735.
- 22) Bates MS, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; **126**: 627-644.
- 23) Carta G, Iovenitti P, Falciglia K. Recurrent miscarriage Associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low dose aspirin and fish oil derivatives. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005; **32(1)**:49-51.
- 24) Benson EM. Immunologic manipulation for the threatened fetus. *Thromb Res*. 2004; **114(5-6)**:427-34.
- 25) Branch DW. Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring. *Lupus* 2004; **13**: 696-698.
- 26) Evžen Čech, Zdeněk Hájek, Karel Maršál, Bedřich Srp a kolektiv. Porodnictví, Grada 1999.
- 27) Motta M, Tincani A, Lojacono A, Faden D et al. Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. *Lupus* 2004; **13**: 718-723.
- 28) Boffa MC, Aurousseau MH, Lachassinne E, Dauphin H et al. European register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; **13**: 713-717.