

Antifosfolipīdu sindroms

Prof. Sandra Lejniece

Latvijas Hematologu Asociācijas
prezidente

2014. gada 1. februārī

Definīcija

- Antifosfolipīdu sindroms (*antiphospholipid syndrome, APS*) ir autoimūns trombotisks stāvoklis, kad asinīs atrod antivielas, kas tiek identificēti kā fosfolipīdus saistoši olbaltumi, un kam raksturīgas atkārtotas trombozes un/vai atkārtotas spontānas grūtniecības pārtraukšanās

- ANTIVIELAS
- VENOZAS VAI ARTERIĀLAS
TROMBOZES
- GRŪTNIECĪBAS PATOLOĢIJA

Antifosfolipīdu antivielas

- Heterogēna antivielu grupa, kas var saistīties tikai pie:
 - Fosfolipīdiem
 - Olbaltumu-fosfolipīdu kompleksiem
 - Fosfolipīdus saistošām olbaltumvielām

APS vēsture

- 1983. gadā pierādīta antifosfolipīdu antivielu klīniskā nozīme
- 1985. gadā aprakstīts antikardiolipīna sindroms, kas šobrīd zināms kā **antifosfolipīdu sindroms** jeb *Hughes* sindroms
- Joprojām ir slikti atpazīta slimība, kas skar daudzas medicīnas nozares, saistot trombozes ar autoimunitāti

APS epidemioloģija

- Slimību slikti diagnosticē, dati par populāciju nav precīzi
- Reta, mazāk kā 1 gadījums uz 2 000 populācijas
- APS sistēmas sarkanās vilkēdes gadījumā
 - 12-30% atrod antikardiolipīnu antivielas (AKA)
 - 15-34% atrod lupus antikoagulantus
 - Tai pat laikā lielai daļai ar AKA nav APS klīnikas

APS epidemioloģija

- ASV 1-5% veseliem cilvēkiem atrod antifosfolipīdu antivielas, biežāk gados vecākiem
- APS biežāk jauniem un vidēja vecuma slimniekiem
 - Bērniem reti, ir aprakstīts 6 mēnešu vecumā
- Primārs APS visām rasēm vienādi bieži
- 50% APS asociēts ar kādu reimatoloģisku slimību, 30-40% ar sistēmas sarkano vilkēdi

APS epidemioloģija

- Populācijā tipiski ir APTL tranzitora palielināšanās
 - 522 asins donoriem IgG un IgM anti-kardiolipīna antivielas atrada 6,5 un 9,4%. Pēc 9 mēnešiem – antivielas atrada tikai 22% un 14% no tiem, kam bija atrastas pirmajā izmeklējumā
 - NETESTĒT, JA NAV KLĪNISKA PAMATOJUMA!

APS patoģenēze

- Slimības pamatā ir šūnu apoptozes defekts, kura gadījumā membrānas fosfolipīdi kļūst vairāk ekspresēti un pie tiem vieglāk saistās dažādi olbaltumi
- **Autoantivielas**, kas veidojas APS gadījumā, ir vērstas **pret fosfolipīdus saistošajiem olbaltumiem**, bieži pret beta-2-glikoproteīnu I

APS patoģenēze

- Antivielas ir vērstas arī pret olbaltumiem, kas piedalās koagulācijas procesā:
 - Protrombīnu
 - Proteīnu C
 - Proteīnu S
 - Anneksīnu
 - Trombīnu
 - X, XI un XII koagulācijas faktoriem

APS patoģenēze

- Tālāk tiek izraisīta trombocītu un asins vadu endotēlija aktivācija
- Antivielas darbojas arī pret zema blīvuma lipoproteīniem, kas ietekmē aterosklerozes attīstību
- Nevar izslēgt arī ģenētisko predispozīciju
 - Ja ģimenē ir APS, tad pārējiem ģimenes locekļiem risks ir 33%

Antifosfolipīdu antivielas

- Klīniski visnozīmīgākās ir:
 - Lupus antikoagulanti
 - Anti-beta-2-glikoproteīna I antivielas
 - Antikardiolipīnu antivielas
 - Antiprotrombīna antivielas

Antifosfolipīdu antivielu cēloņi (1)

1. Antifosfolipīdu sindroms (APS)

1. Primārs
2. Sekundārs
 1. Sistēmas sarkanā vīkēde
 2. Sjogren sindroms
 3. Bechet sindroms
 4. Reimatoīds artrīts

Antifosfolipīdu antivielu cēloņi (2)

2. Infekciju izraisītas antifosfolipīdu antivielas

- * Sifiliss
- * Hepatīts C
- * HIV
- * HTLV I infekcija
- * Malārija
- * Bakteriāla septicēmija

Antifosfolipīdu antivielu cēloņi (3)

3. Medikamentu izraisītas

Procainamide

Amoxicillin

Quinidine

Hydralazine

Phenytoin

Clorpromazine

Alfa-interferons

4. Populācijā atrodamas antifosfolipīdu antivielas

Klīniskā aina

- VASKULĀRAS TROMBOZES –tipiska manifestācija
 - Atkārtotas trombozes, 2/3 slimnieku
 - 3% trombozes novēro katru gadu
 - 80% novēro atkārotas venozas trombozes
 - 20% ir gan arteriālas, gan venozas trombozes
 - Vispārzināmie riska faktori (smēķēšana, arteriāla hipertenzija, kontraseptīvie medikamenti) trombožu risku palielina

Klīniskā aina

- Visbiežākās trombotiskās manifestācijas:
 - Kāju/roku dziļās vēnas
 - Plaušu trombembolija
 - Išēmiski insulti
- Tromboze var būt arī citos asins vados:
 - Mezenteriālajos asins vados
 - Aknu asins vados
 - Portālajos asins vados
 - Intrakraniālajos asins vados

Klīniskā aina

- APS var būt arī gadiem ilgi, ir arī pārējošas formas, piemēram, pēc vīrusu infekcijām
- Ja autoimūno antivielu titrs ir augsts mēnešiem un gadiem ilgi, tad veidojas šādas komplikācijas:
 - Vēnu trombozes
 - Arteriālas trombozes
 - Trombocitopēnija, ko izraisa antivielas pret trombocītiem
 - Sirds vārstuļu slimības

Situācijas, kad APS jāvērtē kā iespējams

- Tromboze
- Aborti (pēdējā trimestrī, atkārtoti) vai priekšlaicīgas dzemdības
- Anamnēzē dati par sirds trokšņiem vai sirds vārstuļu veģetācijām
- Hematoloģiskas izmaiņas anamnēzē
 - Trombocitopēnija
 - Hemolītiska anēmija
- Nefropātijas anamnēzē

Situācijas, kad APS jāvērtē kā iespējams

- Ne trombotiski neiroloģiski sindromi
 - Migrēnas veida galvas sāpes
 - Krampji
 - Transverzs mielīts
 - *Guillain-Barre* sindroms
- Neizskaidrojam adrenāla mazspēja
- Avaskulāra kaulu nekroze bez citiem riska faktoriem
- Plaušu hipertenzija

Katastrofiskai APS

- *Catastrophic* APS, CAPS
- 1992. gadā aprakstīts
- Visbiežāk sistēmas sarkanās vilkēdes gadījumos vai primārs CAPS
- Daudzu orgānu apasiņojošo lielo un sīko asins vadu trombozes
- Daudzu orgānu išēmija un infarkti
 - Var atgādināt DIK vai trombotisku trombocitopēnisku purpuru
- Ļoti liela letalitāte

Katastrofiskais APS

- Masīvas vēnu trombembolijas
- Elpošanas mazspēja
 - Akūts elpošanas distresa sindroms
 - Difūzas hemorāģijas alveolās
- Stenokardija
- Aknu, nieru darbības traucējumi
- Virsnieru mazspēja
- Ādas nekrozes

Katastrofiskais APS

- 130 CAPS slimnieku analīze parādīja:
 - Lielākā daļa sievietes, vecums ap 35-40 gadi
 - Lielākai daļai primārs APS vai sistēmas sarkanā vilkēde, retāk – Sjogrens sindroms, skleroderma, reimatoīds artrīts
- Dažreiz kā provocējoši faktori:
 - Infekcijas
 - Medikamenti: diurētiķi, kaptoprils, orālie kontraceptīvi
 - Ķeizargrieziens
 - Iepriekšēja terapija ar antikoagulantiem

Objektīvā atrade

■ Ādā

- Livedo reticularis
- Virspusējas trombozes
- Čūlas uz kājām
- Sāpīga purpura
- Hemorāģijas

Objektīvā atrade

- Vēnu trombozes
 - Kāju tūska (dziļo vēnu trombozes)
 - Ascīts (Budd-Chiari sindroms)
 - Tahipnoe (plaušu trombembolija)
 - Perifēriska tūska (nieru vēnu tromboze)
 - Izmaiņas fundus oculi – retīnas vēnu tromboze

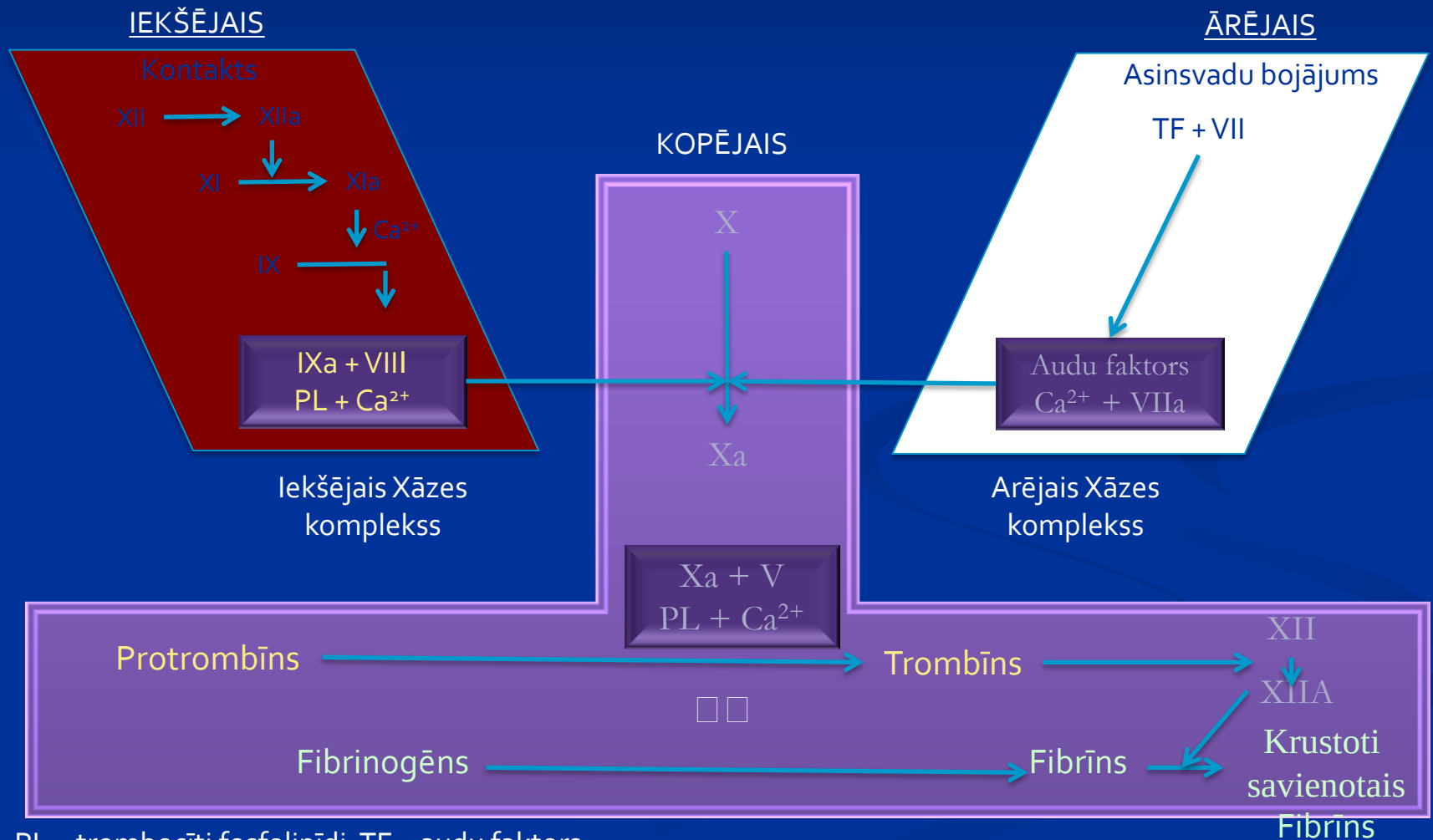
Objektīvā atrade

- Arteriālas trombozes
 - Neiroloģiskā simptomātika
 - Čūlas pirkstu distālajos galos
 - Miokarda infarkts
 - Sirds trokšņi un mitrāla mazspēja
 - Izmaiņas fundus oculi – retīnas artēriju oklūzija

Laboratoriskā diagnostika

- Antifosfolipīdu antivielas ir heterogēna antivielu grupa, tādēļ laboratoriski ir iespējami vairāki diagnostikas varianti
- Pamata testi jeb “trijnieks”
 - Lupus antikoagulanti
 - Antikardiolipīna antivielas
 - Kopējās, IgG un IgM atsevišķi
 - Anti-beta-2-glikoproteīna I antivielas
 - igG, IgM, IgA

Koagulācijas kaskāde



APTL

■ IEKŠĒJAIS KOAGULĀCIJAS CEĻŠ

XII

Kallikreīns

XI

X

IX

VIII

V

II (Protrombīns)

I (Fibrinogēns)

Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (APTL)

- NOSAKA:
- Iekšējā koagulācijas ceļa faktoru iedzimtus un iegūtus defektus
- Lupus antikoagulantu skrīnings
- Heparīna terapijas kontrole
- Inhibitori pret specifiskiem koagulācijas faktoriem
- Fibrīna degradācijas produktu darbība

APTL pagarināts

■ Faktoru deficīts

- Ja viens no faktoriem samazinās zem 30% no normas
- Ja ir vairāku faktoru vidējs samazinājums (60-70% robežās)

APTL pagarināts

- Lupus inhibitori (antifosfolipīdu antivielas)
 - Tās ir antivielas, kas reaģē ar noteiktām fosfolipīdiem organismā
 - Tie reaģē arī ar fosfolipīdiem, kas ir testa reaģentā APTL noteikšanai, tādēļ tie šo testu pagarina

Laboratoriskā diagnostika

- Klīnikā visbiežāk lieto 2 pirmās – lupus antikoagulantus un antikardiolipīna antivielas
- Nelietot kā skrīningu asimptomātiskai populācijai!
 - Normālā veselā populācijā antikardiolipīna antivielas atrod 1-5,6% un lupus antikoagulantus 1-3,6%
 - Nejauša pozitīva atrade ar gadiem pieaug
- Jāveic tikai tad, kad klīniski ir aizdomas par APS

Papildus laboratoriskie rādītāji

- Anti-beta-2-glikoproteīna antivielas
 - IgG, IgM, IgA
- Anti-protrombīna antivielas
- Pseido pozitīvs sifilisa tests
- APTL pagarināšanās
 - Bet šajā gadījumā norāda trombožu risku!
- Antikardiolipīnu antivielas IgA

Papildus laboratoriskās analīzes

- Asins analīze
 - Trombocitopēnija
 - Hemolītiska anēmija
- Anti-fosfatidilserīna antivielas
- Anti-fosfatidilstanolamīna antivielas
- Antivielas pret fosfatidilserīna-protrombīna kompleksu

APS diagnostika

E.Gulbja laboratorijā

- Antikardiolipīna antivielas
 - Nosaka kopā IgG, IgM un IgA
- Lupus antikoagulantī
- Beta-2 glikoproteīna I IgG antivielas
- Antifosfolipīdu IgG antivielas, kur ietilpst:
 - Kardioliipīna IgG
 - Fosfatidilserīna, fosfatidilinositola, fosfatidilskābes IgG antivielas
 - Beta-2 glikoproteīna I IgG antivielas

APS diagnostika

E.Gulbja laboratorijā

- Antifosfolipīdu IgM antivielas, kur ietilpst:
 - Kardiolipīna IgM
 - Fosfatidilserīna, fosfatidilinositola, fosfatidilskābes IgM antivielas
 - Beta-2 glikoproteīna I IgM antivielas

Antifosfolipīdu antivielu biežums dažādu slimību gadījumos

- Sistēmas sarkanā vilkēde – 25-50%
- *Sjogren* sindroms – 42%
- Reimatoīdais artrīts – 33%
- Autoimūna trombocitopēniska purpura – 30%
- Autoimūna hemolītiska anēmija – nav precīzu datu
- Psoriātisks artrīts – 28%
- Sistēmas skleroze – 25%
- Jauktas saistaudu slimības – 22%
- *Behcet* sindroms – 20%

Sidnejas Konferences vienotais slēdziens par APS pētījumu klasifikācijas kritērijiem (2006)

Vismaz 1 klīniskais un
vismaz 1 laboratoriskais kritērijs

“Sidnejas kritēriji” klīniskie – asins vadu trombozes

1. Viena vai vairākas arteriālas, venozas vai sīko asins vadu trombozes jebkuros audos vai orgānos, izņemot virspusējo vēnu trombozes
2. Grūtniecības komplikācijas:
 - a. Viena vai vairākas morfoloģiski normāla augļa bojā ejas 10. un tālākā gestācijas nedēļā. Augļa normālā morfoloģija ir fiksēta vai nu ar ultraskaņas izmeklēšanu vai tieši izmeklējot augli, vai

“Sidnejas kritēriji” - klīniskie

- b. Viena vai vairākas morfoloģiski normāla bērna dzimšana pirms gestācijas 34. nedēļas, jo bijusi:
 - Pēc standarta kritērijiem definēta eklampsija vai smaga preeklampsija,
 - Apstiprināta placentas insuficiences.
- c. 3 vai vairāki neizskaidrojami spontāni aborti pēc kārtas pirms 10. gestācijas nedēļas, ja ir izslēgtas mātes anatomiskas vai hormonālas izmaiņas un tēva hromosomu izmaiņas.

“Sidnejas kritēriji” - laboratoriskie

1. Lupus antikoagulanti, ko atrod plazmā, 2 vai vairākas reizes ar vismaz 12 nedēļu intervālu.
2. Antikardiolipīna antivielas IgG un/vai IgM izotopa sērumā vai plazmā, to titrs ir vidējs vai augsts, atrod 2 vai vairākas reizes ar vismaz 12 nedēļu intervālu.
3. Anti-beta-2glikoproteīna-I antivielas IgG un/vai IgM izotopa sērumā vai plazmā, kas atrastas 2 vai vairākas reizes ar vismaz 12 nedēļu starpību.

Histoloģiskā diagnostika

- Adu biopsijas veic reti
- Atrod neiztektu trombozi ar perivaskulāru iekaisumu vai leukostātisku vasklītu
- Nieru biopsijā atrod glomerulu un sīko asins vadu arteriālu trombozi

Papildus izmeklēšanas metodes

- DT
- MRI
- Doplerogrāfija
- Divu dimensiju ehokardiogrāfija

APS ārstēšana

- Ārstēšanu nosaka klīniskais stāvoklis un trombozes anamnēzē
- Ja slimnieki ir asimptomātiski – bez terapijas
- Sistēmas sarkanās vilkēdes terapija
- Profilaktiski:
 - Jānovērš citi trombožu riska faktori
 - Mazas Aspirīna devas
 - Hiperlipidēmijas korekcija

Trombožu ārstēšana

- Heparīns i/v vai s/c, pēc tam pāriet uz Varfarīnu
 - INR, ja venozas trombozes – 2,0-3,0
 - INR 3,0, ja arteriālas trombozes
 - Ja atkārtotas trombozes, tad INR 3,0-4,0
- Smagos gadījumos – Varfarīns kopā ar Aspirīnu
- Terpija parasti uz visu mūžu

Grūtniecība

- Aspirīns mazās devās - 75 mg
 - Terapija jāuzsāk pirms grūtniecības vai tiklīdz pierādīta grūtniecība un jāturpina līdz 34/35 gr. ned.
- Mazmolekulārais heparīns (MMH) profilaktiskās devās
 - Terapija jāuzsāk, kad konstatē augļa sirdsdarbību un jāturpina visu grūtniecību
 - Terapija jāpārtrauc, sākoties dzemdību darbībai vai 12-24 stundas pirms plānotas ķeizargrieziena operācijas

Grūtniecība

- MMH terapija jāatsāk 12 stundas pēc dzemdībām un jāturpina 3-5 dienas (var turpināt no 6 līdz 12 nedēļām) pēc dzemdībām (var pāriet uz Varfarīnu)
- Injekciju drīkst veikt ne ātrāk kā 4-6 stundas pēc epidurālā katetra izņemšanas
- Kā alternatīvu var lietot arī nefrakcionēto heparīnu profilaktiskās devās (5.000 DV s/c 2x dienā)
 - APTL kontrole!

Grūtniecība

- Ja antifosfolipīdu sindroms ar trombozi anamnēzē:
 - Aspirīns mazās devās (75 mg)
 - Terapija jāuzsāk pirms grūtniecības vai tiklīdz pierādīta grūtniecība un jāturpina līdz 34/35 gr.ned.
 - MMH vai NFH ārstnieciskās devās
 - Ja paciente pirms grūtniecības lietojusi Varfarīnu, tad, iestājoties grūtniecībai, tas jānomaina ar MMH vai Heparīnu. Varfarīna iedarbība ir no 6 līdz 12 gr.ned.

Kirurgiska ārstēšana

- Ja atkārtotas dziļo vēnu trombozes, tad rekomendē ielikt vena cava inferior filtrus

Katastrofiskā APS ārstēšana

- Pacienti ļoti smagā stāvoklī
- Intensīva antikoagulācija
- Plazmas apmaiņa
- Glikokortikīdi
- Gadījumu apraksti
 - Lielas i/v globulīnu devas
 - Ciklofosfāns

Secinājumi

- APS - slikti diagnosticēts sindroms
- Grūtniecības patoloģija ir viens no klīniskajiem kritērijiem, diagnosticējot antifosfolipīdu sindromu
- Svarīga ļoti sāka un precīza anamnēze, kā arī precīza laboratoriska diagnostika