

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM: KLINIČKO STANJE KOJE SE NEDOVOLJNO ČESTO PREPOZNAJE

Svetlana Đukić¹, Nebojša Anđelković¹, Predrag Đurđević¹, Snežana Sretenović¹, Žaklina Necin-Jovanović¹,
Aleksandar Đukić², Nebojša Arsenijević³

¹Odeljenje za hematologiju, Interna klinika, Klinički centar Kragujevac

²Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Kragujevac

³Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Kragujevac

THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: UNDERESTIMATED CLINICAL PROBLEM

Svetlana Djukic¹, Nebojsa Andjelkovic¹, Predrag Djurdjevic¹, Snezana Sretenovic¹, Zaklina Necin-Jovanovic¹,
Aleksandar Djukic², Nebojsa Arsenijevic²

¹Department of hematology Internal Clinic Clinical Center Kragujevac,

²Medical Faculty Kragujevac

SAŽETAK

Antifosfolipidni sindrom (APS) je poremećaj koji se karakteriše rekurentnim trombozama (venskim ili arterijskim) i/ili spontanim abortusima, udruženim sa laboratorijskim abnormalnostima (perzistentno povišen nivo antifosfolipidnih antitela - aPL). aPL su usmerena protiv anjonskih fosfolipida membrana kao što je kardiolipin, ili za njih vezane proteine plazme među kojima je najznačajniji 2-glikoprotein-I ili kompleksa fosfolipid-plazmatski protein (lupus antikoagulans - LA, antikardiolipidna antitela - aCL, anti-2-glikoprotein-I antitela - a 2GP-I). APS je autoimunska oboljenja nepoznatog uzroka. U APS je poremećena homeostatska regulacija koagulacije sa manifestacijama predominantnog hiperkoagulabilnog stanja. Hiperkoagulabilnost se klinički manifestuje rekurentnim trombozama koje potencijalno mogu da zahvate bilo koji organski sistem, uključujući: periferni venski sistem (duboka venska tromboza), centralni nervni sistem (cerebrovaskularni inzulit, tromboza duralnih sinusa), hematopoetski sistem (trombocitopenija, hemolitička anemija), pojavu opstetričkih komplikacija (spontani pobačaji), respiratorni sistem (plućna embolija), kožu (livedo retikularis), kardiovaskularni sistem (akutni infarkt miokarda), oko (retinalna tromboza). Uz kliničke kriterijume, za postavljanje dijagnoze neophodno je postojanje i najmanje jednog laboratorijskog kriterijuma: prisustvo LA i/ili umerno do visokih koncentracija aCL ili a 2GP-I (IgG ili M) najmanje 2 puta tokom 12 nedelja. Cilj terapije APS je postizanje punog antikoagulantnog efekta primenom heparina, udruženog sa oralnim antikoagulansima (INR u opsegu 2,0-3,0 za venske i oko 3,0 za arterijske tromboze), sa ili bez malih doza aspirina.

Cljučne reči: antifosfolipidni sindrom, antifosfolipidna antitela, tromboza

DEFINICIJA

Antofosfolipidni sindrom (engl. Antiphospholipid Syndrome - APS) je poremećaj koji nije lako definisati. U savremenoj medicini, u ovakvim slučajevima,

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is a disorder characterized by recurrent thrombosis (venous or arterial) and/or miscarriage associated with laboratory abnormalities (persistently elevated levels of antiphospholipid antibodies - aPL). aPL are directed against membrane anionic phospholipids such as cardiolipin, or their associated plasma proteins, predominantly beta-2 glycoprotein-I, or phospholipid/plasma protein complexes (lupus anticoagulant - LA, anticardiolipin antibodies - aCL, anti-2-glycoprotein-I antibodies - aβ2GP-I). APS is an autoimmune disorder of unknown cause. The homeostatic regulation of blood coagulation is altered - hypercoagulable effect caused by the antiphospholipid antibodies is present. Clinically, the series of events that leads to hypercoagulability and recurrent thrombosis can affect virtually any organ system, including the following: the peripheral venous system (deep venous thrombosis), the central nervous system (cerebrovascular accident, sinus thrombosis), hematologic (thrombocytopenia, hemolytic anemia), obstetric (pregnancy loss), pulmonary (pulmonary embolism), dermatologic (livedo reticularis), cardiovascular (myocardial infarction), ocular (retinal thrombosis). In addition to the clinical criteria, at least one of the following laboratory criteria is necessary for the diagnosis of APS: presence of LA and/or presence of moderate to high levels of aCL and/or presence of a 2GP-I (IgG or IgM) on 2 or more occasions at least 12 weeks apart. The therapy goal is performing full anticoagulation with intravenous or subcutaneous heparin followed by oral anticoagulant therapy (reasonable target for INR is 2.0-3.0 for venous thrombosis and 3.0 for arterial thrombosis) with/without low-dose aspirin.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis

stručna javnost obično pribegava konsenzusu. Međutim, mudro je to rekao Abba Eban, čuveni engleski političar južnoafričkog porekla, "Konsenzus znači da većina ljudi kolektivno kaže ono što niko od njih pojedinačno ne misli". Zbog toga, aktuelna

definicija APS možda nije ni sveobuhvatna, ni dovoljno precizna, ali je upotrebljiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi i omogućava pravovremeno otkrivanje i sprečavanje ispoljavanja komplikacija ove tihe i podmukle bolesti.

Antifosfolipidni sindrom je nespecifični autoimunski poremećaj koji se klinički karakteriše rekurentnim trombozama (venskim i/ili arterijskim) i/ili rekurentnim spontanim pobačajima, a laboratorijski, perzistentno povišenim antifosfolipidnim antitelima (značajan porast ovih antitela najmanje 2 puta u periodu od 12 nedelja) (1,2).

PODELA

Antifosfolipidni sindrom se može podeliti na primarni i sekundarni (5). Primarni APS nastaje kao izolovan fenomen, kod bolesnika bez jasnih kliničkih znakova neke druge bolesti. Sekundarni APS prati čitav niz drugih bolesti i može biti udružen sa različitim grupama patoloških stanja. Najčešće bolesti sa kojima je udružen AFS su:

Autoimunske bolesti: sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, sistemska skleroza, primarni Sjögrenov sindrom, dermatomiozitis i polimiozitis, psorijatični artritis, vaskulitis, M. Behcet, mešovita bolest vezivnog tkiva i dr.

Hematološke bolesti: leukemije, mijeloproliferativne bolesti (policitemia rubra vera, osteomijelofibroza), limfoproliferativne bolesti (Hodgkin-ov i non-Hodgkin-ov limfom, kožni T ćelijski limfom - Sezary-ev sindrom), paraproteinemije (multipli mijelom, benigna monoklonska gamopatija, Waldenströмова makroglobulinemija), idiopatska trombocitopenijska purpura, hemolitička anemija, perniciozna anemija itd. (2,3).

Infektivne bolesti: virusne infekcije (HIV, EBV, Rubella, Parvovirus, Hepatitis A, B i C, Mumps), bakterijske infekcije (sifilis, boreliozna, infektivni endokarditis, reumatska groznica, Klebsiella infekcije), protozoe (toksoplazma, malarija) itd. (3) Maligne bolesti: solidni tumori bronha, kolona, jetre, dojke, prostate itd.

Neurološke bolesti: miastenia gravis, multipla skleroza (14).

Primena određenih lekova: prokainamid, kinidin, propranolol, hidralazin, oralni kontraceptivi, fenitoin, hlorpromazin, interferon alfa, amoksisilin, streptomycin itd.

Druge bolesti i stanja: *diabetes mellitus*, autoimunske bolesti štitaste žlezde, inflamatorne bolesti creva, Klinefelterova bolest, dijaliza (4).

ISTORIJSKI RAZVOJ

APS je bolest sa mnogo lica i saznanje o ovoj bolesti ima neuobičajen istorijski razvoj. Naime, ovo stanje je po prvi put prepoznato u kontekstu seroloških ispitivanja sifilisa. Prva saznanja o kliničkim manifestacijama APS bila su u vezi sa obolelim od sistemskog eritemskog lupusa, a svoj saveremeni, puni medicinski značaj APS dobija kroz upoznavanje autoimunskih fenomena koji prate različite bolesti. Otuda i terminologija koja prati ovaj autoimunski fenomen ima po nešto od obeležja svakog od ovih patoloških stanja (2,4).

Na ono što danas prepoznavamo kao APS verovatno je prvi ukazao Wasserman 1906. godine, opisujući pozitivan test na lues kod pacijenata koji nisu imali kliničko ispoljavanje ove infektivne bolesti. Poremećaj koagulacije kod pojedinih pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom prvi put je opisan 1952.godine, kada se posumnjalo na postojanje tzv. "cirkulišćeg antikoagulansa". Ovaj cirkulišćući anti-koagulans su 1972.godine Feinstein i Rapaport nazvali lupusnim antikoagulansom (LA). Posle tog otkrića, u ispitivanje APS uključili su se i hematolozi, povezujući LA sa trombozama, a kasnije i spontanim pobačajima i trombocitopenijom (3). Antikardiolipinski test je postavljen 1983.godine i kao mnogo osetljiviji od testa koji je uveo Wassermann, omogućio je testiranje većeg broja bolesnika sa sistemskim lupusom i ispitivanje udruženosti tih antitela sa trombozom i spontanim pobačajima. Ta antitela su tada nazvana antikardiolipinska antitela (AKA) (4). Kasnije je pokazano da su ta antitela povezana sa spontanim pobačajima kod pacijentkinja koje nisu bolovale od sistemskog eritemskog lupusa, kao i sa epilepsijom i drugim neurološkim manifestacijama, a dermatolozi koji su primetili veću učestalost ovih antitela kod pacijenata koji su imali neke kožne manifestacije, npr. *livedo retikularis* (5).

Antikardiolipinski sindrom (AKS) prvi put spominju Hughes i sar. 1986.godine, definišćući ga kao udruženost prisustva antikardiolipinskih antitela (AKA) sa trombozom i/ili spontanim pobačajem, pa se ovaj poremećaj naziva još i Hughes-ov sindrom. Kasnije, istićući patofiziološki značaj fosfolipida, ovaj sindrom je nazvan antifosfolipidnim, a tek početkom devedesetih godina sa rasvetljavanjem patofizioloških mehanizama, shvata se značaj plazmatskog proteina β_2 -glikoprotein I (β_2 GP-I) (2-4).

EPIDEMIOLOGIJA

Tačna prevalenca APS nije poznata. Prevalenca u opštoj populaciji stanovnika Sjedinjenih Amerićkih Država je oko 2-4%. Polovina pacijenata sa APS ima

primarni oblik bolesti. LA antitela su prisutna kod 1-5% zdravih osoba. Učestalost pojavljivanja tih antitela kod zdravih osoba povećava se sa godinama starosti, pa nalaz pozitivnih LA antitela sa oprezom treba tumačiti kod starijih osoba (3).

LA antitela su detektovana kod oko 30-40% pacijenata koji boluju od sistemskog lupusa, međutim samo 10% obolelih od sistemskog lupusa ima i APS. Nije registrovana veća učestalost primarnog APS kod pojedinih rasa, iako je sistemski lupus mnogo učestaliji kod Amerikanaca afričkog porekla i Hispano Amerikanaca. Žene češće oboljevaju od sekundarnog APS, što se dovodi u vezu sa učestalijim oboljevanjem žena i od drugih autoimunskih bolesti. Najčešće oboljevaju osobe srednjeg životnog doba, a zabeleženi su i slučajevi obolele dece, čak i mlađe od osam meseci (20).

ETIOLOGIJA

Etiološki faktori primarnog, kao i sekundarnog APS nedovoljno su poznati. Ženski pol, starije životno doba, kao i rasa mogu biti od značaja za nastanak bolesti.

Precizna etiologija sekundarnog APS, kao i većine autoimunskih bolesti, nije rasvetljena (6). Sekundarni APS može pratiti čitav niz patoloških stanja, od sistemskih autoimunskih bolesti, preko malignih i infektivnih bolesti, do primene nekih lekova. Međutim, tačan "okidač" za nastanak APS u ovim bolestima nije utvrđen.

Etiološka pozadina primarnog APS još je veća nepoznanica. Pokazano je da osobe sa HLA genima DRw53, DR7 (koji imaju veliku učestalost u Hispano populaciji) i DR4 (koji ima najveću učestalost među belcima) imaju veću učestalost AKA. Sa druge strane, oko 1/3 rođaka pacijenata obolelih od APS ima pozitivna antifosfolipidna antitela (6,7). Ova saznanja, svakako, ukazuju na moguću genetsku predispoziciju, ali je potpuno jasno da je neophodan i uticaj drugih faktora da bi se bolest ispoljila.

PATOGENEZA

Centralno patofiziološko mesto u razvoju APS zauzimaju oštećenja posredovana humoralnim imunskim odgovorom, tj antifosfolipidnim antitelima. U prvom delu ovog poglavlja biće reči o prirodi i vrstama antifosfolipidnih antitela, a u drugom delu o njihovoj ulozi u patofiziološkim mehanizmima.

Antifosfolipidna antitela

Antifosfolipidna antitela (engl. Antiphospholipid Antibodies - aPL) su familija od

najmanje 20-tak antitela protiv negativno naelektrisanih proteina koji vezuju fosfolipide. Najveći klinički značaj imaju lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska antitela (engl. Anticardiolipin Antibodies - aCL) i anti- β 2-glikoprotein-I antitela ($\alpha\beta$ 2GP-I) (6-8).

Lupus antikoagulans obuhvata grupu aPL koja su usmerena protiv negativno naelektrisanih fosfolipida ili kompleksa fosfolipid-plazmatski protein (faktori koagulacije, β 2-glikoprotein-I itd.). LA su imunoglobulini klase IgG ili IgM koji kada se vežu za svoje antigene, produžavaju vreme koagulacije koje zavisi od fosfolipida. Detektuju se koagulacionim testovima u kojima LA antitela produžavaju koagulaciono vreme zavisno od fosfolipida (7). Najčešće primenjivani testovi su:

a) test kojim se ispituje zajednički put koagulacije: koagulaciono vreme sa razblaženim Rasellovim zmijskim otrovom (engl. Diluted Russell s Viper Venom Test - DRVVT). U praksi je najčešće označeno kao LAC. Izvodi se u dva koraka: preliminarni LAC (LAC screen) i potvrdni LAC (LAC confirm). U preliminarnom LAC testu ispitivanom serumu se dodaje reagens koji je siromašan fosfolipidima i u tim uslovima antifosfolipidna antitela se vezuju za fosfolipide i proteine odgovorne za koagulaciju, tako da je vreme koagulacije produženo u odnosu na normalni kontrolni serum. Ako je ovo vreme produženo za više od 20% u odnosu na kontrolu (relativni odnos $> 1,2$) prelazi se na drugi korak tokom kojeg se izvodi potvrdni LAC test. U ovom testu se koristi reagens bogat fosfolipidima koji se prethodno dodaje ispitivanom serumu, tako da se neutrališu prisutna antifosfolipidna antitela i time omogućuje normalizaciju koagulacionog procesa, odnosno, skraćuje koagulaciono vreme. Klinički značajnim smatra se odnos preliminarni LAC/potvrdni LAC veći od 1,2 (8).

b) testovi kojima se ispituje unutrašnji put koagulacije: kaolinsko koagulaciono vreme (KCT) i silika koagulaciono vreme (SCT).

Antikardiolipinska antitela su grupa antitela prvenstveno usmerenih protiv membranskih fosfolipida, kao što su kardiolipin i fosfatidilserin. Ova antitela se mogu detektovati imunskim testovima, kao što je ELISA. Postoje različite potklase i izotipovi imunoglobulina iz ove grupe, kao što su: IgG (IgG1-4), IgA i IgM. Povišen nivo subklase IgG nosi najveći rizik od tromboza i zato aCL IgG klase imaju najveći klinički značaj. Prema nekim autorima, korelacija pozitivnosti LAC i aCL ide i do 85% (6).

Anti- β 2-glikoprotein-I antitela se takođe mogu detektovati imunskim ELISA testom i danas se smatra da ovaj tip antifosfolipidnih antitela ima najveći klinički značaj.

Patofiziološki mehanizmi dejstva antifosfolipidnih antitela

Imajući u vidu antigenske determinante protiv kojih su usmerena aPL, suština njihovog dejstva je interakcija sa pojedinim komponentama hemostaznog sistema, čime se menja funkcija tih komponenti, zbog čega proces hemostaze postaje disfunkcionalan. U najvećem broju slučajeva dolazi do prevage prokoagulantnog sistema sa posledičnim nastankom tromboza. Veoma retko može doći i do aktivacije antikoagulantnih mehanizama i nastanka krvarenja (inhibicija aktivacije protrombina, Faktora IX iX) (6, 10).

Prokoagulantni efekat aPL je dominantan i on se ostvaruje preko čitavog niza mehanizama kojima se favorizuje prokoagulabilna aktivnost hemostaznog sistema. Među njima su najznačajniji:

Dejstvo aPL na funkciju proteina vezanih za fosfolipide. U ovoj grupi efekata aPL, danas se smatra da jedno od najznačajnijih mesta ima β 2-glikoprotein-I (β 2GP-I). Međutim, pored plazmatskog proteina β 2GP-I koji pomaže vezivanje aPL za fosfolipide, identifikovani su i drugi plazmatski proteini koji imaju istu funkciju, kao što su: aneksin V (AnxA5), protrombin, protein C i S, tkivni faktor itd.

β 2-glikoprotein-I, koji se naziva još i apolipoprotein H, je visoko glikolizirani protein (54,200) koji se sintetiše u jetri i u plazmi se nalazi u koncentraciji 100-200 μ g/ml. Oko 40% cirkulišućeg β 2GP-I vezano je za lipoproteine, po čemu je i dobio naziv apolipoprotein H. Biološka uloga ovog proteina nije u potpunosti jasna. Danas se posebno ispituje njegova uloga u vezivanju za anijonske membrane, pri čemu nastaje inhibicija od fosfolipida zavisne koagulacije, pa se smatra prirodnim antikoagulantom. Pokazano je da se β 2GP-I vezuje i za endotelne ćelije, trombocite, DNA, mitohondrije i heparin. Antifosfolipidna antitela usmerena protiv β 2GP-I prepoznaju molekule ovog proteina koji su vezani za endotelne ćelije i inhibiraju njegovu antikoagulantnu aktivnost. Najnovija istraživanja ukazuju i na to da oksidisani β 2GP-I može da se veže za dentritičnu ćeliju i da je aktivira, slično kao pri aktivaciji posredovanoj Toll-like receptorom 4 (TLR-4) (što u krajnjoj liniji može pojačati produkciju autoantitela) (3, 7-8).

aPL povećavaju vezivanje protrombina za membrane ćelija, inhibiraju aktivirani protein C, pojačavaju aktivnost tkivnog faktora (10).

Aneksin V je protein sa snažnim antikoagulantnim delovanjem koje nastaje kao posledica njegovog visokog afiniteta za anijonske fosfolipide na čijoj površini stvara kristalni štit koji zaustavlja koagulaciju (od fosfolipida zavisan proces koagulacije). AnxA5 je u

visokoj meri eksprimiran na apikalnim membranama horionskih ćupica. Utvrđeno je da je kod pacijentkinja sa APS na apikalnim membranama horionskih ćupica ovaj protein eksprimiran u znatno manjoj meri, a takođe ga ima u manjoj količini i na normalnim ćupicama koje su izložene antifosfolipidnim antitelima. Verovatni mehanizam nastanka tromboze i posledičnog gubitka ploda u APS je antifosfolipidnim antitelima posredovano cepanje AnxA5 i blokiranje njegove antikoagulantne funkcije. Pored ovog mehanizma do neželjenog ishoda trudnoće u APS mogu dovesti i drugi patofiziološki mehanizmi, kao što su antifosfolipidnim antitelima posredovana aktivacija komplementa, dejstvo aPL na funkciju trombocita, aktivaciju endotela, apoptozu, protein C i protein S i endotelni protein C receptor, sintezu prostaglandina, funkciju proteina Z i dr (9).

Dejstvo aPL na endotel krvnih sudova. aPL aktiviraju endotelne ćelije i povećavaju ekspresiju atehzivnih molekula na njima, kao i njihovu sekreciju citokina. Time, ova antitela povećavaju atehziju leukocita za endotelne ćelije i aktiviraju degranulaciju neutrofilnih leukocita. Ovo prouzrokuje nastanak endotelne disfunkcije u prisustvu aPL (10-12).

Dejstvo na trombocite. Smatra se da je jedna od najznačajnijih uloga aPL u povećanju stepena agregacije i aktivacije trombocita (2, 7).

Ostali činioci hemostaze: aPL inhibiraju aktivnost antitrombina i inhibiraju fibrinolizu (11).

Apoptoza. S obzirom na to da u poslednjoj fazi apoptoze, fagociti (uglavnom makrofazi) vrše fagocitozu, prepoznajući, pre svega, fosfolipide apoptotičnih ćelija (fosfatidilserin), pretpostavlja se da aPL mogu ometati fagocitozu ćelija u poslednjoj fazi apoptoze. Značajnu ulogu u procesu apoptoze ima i β 2GP-I, koji se najverovatnije vezuje za fosfatidilserinski ostatak na membrani apoptotične ćelije (4).

Ateroskleroza. Pojedine podgrupe antifosfolipidnih antitela, kao što su aCL, pokazuju afinitet prema oksidativno modulisanim LDL partikulama. Imajući u vidu jednu od centralnih uloga LDL partikula, posebno modifikovanih LDL partikula (oksidativno modulisanih, glikozilovanih itd.) u patogenezi aterogeneze, postoji mogućnost da antifosfolipidna antitela imaju ulogu i u ovom procesu (povećavaju influks modifikovanih LDL partikula u subendotelni prostor) (3, 10).

KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije APS su u najvećoj meri posledica hiperkoagulabilnog stanja koje prati ovaj sindrom. Veoma retko se mogu ispoljiti antikoagulantni efekti aPL. Kako svaki organ može

biti zahvaćen ovim procesima, AFS se može ispoljiti čitavom lepezom različitih kliničkih manifestacija.

Kardiovaskularni sistem. Na krvnim sudovima mogu se razviti duboka venska tromboza, okluzije velikih arterija, okluzija aorte ili njenih grana, a ukoliko patološki proces zahvati srce najčešće nastaje akutni koronarni sindrom (akutni infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, okluzija aortiko-koronarnog by-pass-a, reokluzija koronarnih arterija nakon angioplastičnih procedura), zatim kardiomiopatije, bolesti srčanih zalistaka (vegetacije, Libman-Sacks-ov endokarditis), intrakardijalna tromboza sa mogućnošću nastajanja udaljenih embolija, a mogu nastati i komplikacije kardiovaskularnih intervencija (12, 13).

Trudnoća. Trudnoća i puerperijum kod žena sa APS-om mogu biti komplikovane sledećim stanjima: pobačaj, arterijska hipertenzija uzrokovana trudnoćom (engl. Pregnancy Induced Hypertension - PIH), HELLP sindrom (engl. Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets), kardiopulmonalni postporođajni sindrom, *Chorea gravidarum*, postpartalni cerebralni infarkti, oligohidroamnion, uteroplacentarna insuficijencija itd. Najozbiljnije fetalne komplikacije su fetalna smrt i intrauterina retardacija ploda (3-4, 7).

Hematološke manifestacije. Najprominentnija hematološka manifestacija je trombocitopenija (koja je nekada ulazila i u definiciju ovog sindroma), ali se mogu sresti i autoimunska hemolizna anemija, neutropenija, hemolizno uremijski sindrom, trombotična trombocitopenijska purpura i dr (4, 7).

Neurološke manifestacije. Cerebrovaskularni inzult u čijoj je osnovi tromboza ili tromboembolija, Sneddon-ov sindrom (*Livedo reticularis* + cerebralni inzult + APS), tranzitorni ishemijski atak (TIA), multiinfarktna demencija, akutna ishemijska encefalopatija, tromboze duralnih sinusa i cerebralnih vena, psihoze, kognitivna disfunkcija, transverzalni mijelitis, mononeuritis multipleks, migrena, epilepsija, horea, hemibalizam, cerebelarna ataksija, Gullian-Barre-ov sindrom i dr (4, 12-14).

Oftalmološke manifestacije. Tromboza retinalne arterije i vene, akutni retrobulbarni neuritis nervi optici i amauroza su najčešće oftalmološke komplikacije u AFS (12).

Dermatološke manifestacije. Promene na koži i sluzokožama koje se mogu sresti u APS su: *Livedo reticularis*, ulceracije kože, superficijalni tromboflebitis, bolne ulceracije nogu, makule, noduli, nekroze, akrocijanaza, diskoidni lupus, intravaskularna koagulaciona nekroza kože, *Pyoderma gangrenosum* (12).

Plućne manifestacije. Najdramatičnija klinička manifestacije APS na respiratornom sistemu je akutna plućna embolija, ali mogu se razviti i infarkti pluća, plućna hipertenzija, ARDS, alveolarna plućna hemoragija, fibrozni alveolitis i dr (7, 11).

Renalne manifestacije. Glomerularna kapilarna tromboza u okviru lupus nefritisa, okluzija renalne arterije (sa mogućim razvojem renovaskularne hipertenzije), tromboza renalne vene, akutna i hronična bubrežna insuficijencija (7).

Gastrointestinalne manifestacije. U okviru ispitivanja etiologije Budd-Chiari-jevog sindroma neophodno je isključiti APS. APS može dovesti i do portne hipertenzije, venookluzivne bolesti jetre, infarkta jetre, creva, slezine i akalkulozne žučne kese, ishemičkog kolitisa, perforacije ezofagusa, gastričnih ulceracija, mezenterična inflamatorne okluzivne bolesti, inflamatorne bolesti creva (4, 7, 11).

Ostalo. Hemoragija u nadbubrezima, avaskularna nekroza kostiju itd.

Iako je zastupljenost APS u svakodnevnoj kliničkoj praksi je velika, dijagnoza se postavlja u izuzetno malom procentu. Tome doprinose, kako širok spektar kliničkih manifestacija APS i specifičnost njegove laboratorijske dijagnostike, tako i činjenica da je APS stanje na koje se ne misli dovoljno prilikom diferencijalno dijagnostičkih dilema.

Duboka venska tromboza je najčešća manifestacija APS-a, sa prevalencom od oko 32%. Polovina tih bolesnika kao komplikaciju razvije plućnu emboliju (11).

Arterijske tromboze su manje zastupljene i ispoljavaju se ishemijskom ili infarktom pojedinih organa. Najčešći su cerebrovaskularni inzult (CVI) 13%, tranzitorni ishemijski atak (TIA) 7%, koronarna okluzija sa 23%, i nešto ređe tromboza arterija (subklavije, renalne i retinalne arterije i arterijskog sistema ekstremiteta). Poseban klinički značaj ima činjenica da se ove bolesti javljaju kod mlađih osoba (muškarci mlađi od 55 godina i žene mlađe od 65 godina) (2).

Trombozna mikroangiopatija se ispoljava najčešće kao hemolizno-uremijski sindrom (HUS) i trombozna trombocitopenijska purpura (TTP). Insuficijencija organa zbog zahvaćenosti kapilara, arteriola ili venula može nastati kao posledica trombozne mikroangiopatije ili zbog tromboembolijske ishemije (11).

Obstetrička komplikacije se javljaju u oko 30-40 % žena sa APS zbog nedovoljne placentalne perfuzije (interakcija aPL i trofoblastnog anksina V), ali i zbog smanjene sekrecije gonadotropina i redukcije proliferacije i diferencijacije. U APS-u čest je gubitak ploda posle desete nedelje gestacije (7).

Trombocitopenija se javlja kod 22% pacijenata sa APS, najčešće ne daje kliničke manifestacije i znatno ređe je teškog stepena, a hemolizna anemija kod 7%. *Livedo retikularis* ima učestalost oko 20%, a superficijalni tromboflebitis oko 9% (8, 10-12).

Katastrofični APS je retka, ozbiljna, često fatalna forma APS koja se manifestuje kao akutna, multipla, trombozna mikro- i ređe makroangiopatija sa zahvatanjem najmanje tri različita organa u trajanju od nekoliko dana do nekoliko nedelja (2). Bolest zahvata bubreg kod 78% bolesnika (najčešće kao renalna trombozna mikroangiopatija sa malignom hipertenzijom i potrebom za hemodijalizom), pluća kod 66% (obično u formi ARDS-a), centralni nervni sistem kod 56% (cerebralna mikrotromboza), kardiovaskularni sistem kod 50% (mikroinfarkti) i kožu kod 50% (6, 15). Često je udružen sa sindromom diseminovane intravaskularne koagulacije. Etiopato-geneza je nepoznata, a kao okidači ovog stanja pominju se infekcija, hirurška intervencija, obustavljanje anti-koagulantne terapije i upotreba oralnih kontraceptiva. Mortalitet je visok i pored intenzivnog lečenja i kreće se do 48% (15).

PATOHISTOLOŠKI NALAZ

Patohistološki nalaz nije specifičan za antifosfolipidni sindrom. Akutne promene su predstavljene stvaranjem intravaskularnog tromba bez znakova perivaskularne infamacije i leukocitoklastičnog vaskulitisa. Hronične promene se manifestuju ishemijom, atrofijom i fibrozom zahvaćenog organa (1, 10).

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Inicijalno, APS je bio definisan kao poremećaj karakterisan rekurentnim trombozama, spontanim pobačajima i trombocitopenijom udruženim sa perzistentno povišenim nivoima antifosfolipidnih antitela. Vremenom, kriterijumi za postavljanje dijagnoze APS su se menjali. Danas je opšte prihvaćen Internacionalni konsenzus kriterijuma za klasifikaciju antifosfolipidnog sindroma iz 2006.godine. (1, 2, 5)

Konsenzus obuhvata kliničke i laboratorijske kriterijume, pri čemu ne bi trebalo da prođe više od 5 godina za ispoljavanje kliničkih manifestacija u odnosu na laboratorijsku potvrdu (5).

Neke kliničke manifestacije udružene sa APS kao što su trombocitopenija, neurološke manifestacije, *livedo retikularis*, bolesti srčanih valvula su prepoznate ovim konsenzusom, ali nisu uključene u kriterijume.

Za utvrđivanje dijagnoze AFS neophodno je da bolesnik ima najmanje jedan klinički i jedan laboratorijski kriterijum od navedenih (5):

1. Klinički kriterijumi

a) **Vaskularne tromboze.** Trombotički proces može da zahvati cerebralni vaskularni sistem, koronarne arterije, plućne (plućna embolija ili tromboza), arterijski ili venski sistem ekstremiteta, hepatičke vene, renalne vene, očne arterije ili vene, ili krvne sudove nadbubrežne žlezde. Značajan je podatak o postojanju duboke venske tromboze, plućne embolije, akutna ishemija, akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult (naročito ako je recidivantan) kod mlađih pacijenata u odsustvu drugih faktora rizika.

b) **Komplikacije u trudnoći:** jedan ili više spontanih pobačaja u kasnijoj trudnoći (posle 10. nedelje gestacije), zatim jedan ili više prevremenih porođaja morfološki zdravog neonatusa pre ili u 34 nedelji gestacije (zbog preeklampsije, eklampsije ili placentarne insuficijencije) i tri ili više neobjašnjenih, uzastopnih spontanih pobačaja pre 10. nedelje gestacije.

2. Laboratorijski kriterijumi

a) **LA pozitivan test** najmanje 2 puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja

b) prisustvo umerenih do visokih serumskih ili plazmatskih koncentracija aCL klase IgG i/ili IgM (tj. za IgG: >40 IgG fosfolipidnih jedinica/mL (GPL/mL) ili za IgM: >40 IgM fosfolipidnih jedinica/mL (MPL/mL) ili vrednosti iznad granice 99 percentila metode) najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja

c) prisustvo umerenih do visokih serumskih ili plazmatskih koncentracija aβ2GP-I antitela klase IgG i/ili IgM (vrednosti iznad granice 99 percentila metode) prisutna najmanje 2 puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja (5).

TERAPIJA

Lečenje zahteva individualni pristup svakom pacijentu. U zavisnosti od trenutnog kliničkog statusa, kao i od podataka o postojanju tromboembolijskog događaja u ličnoj anamnezi, primenjuje se aktivni ili profilaktički tretman (16).

Cilj profilaktičkog lečenja je sprečavanje novog neželjenog kliničkog događaja (nove tromboze ili sponatnog pobačaja). Osnovni princip je eliminisati druge faktore rizika koji doprinose razvoju protrombotičkog stanja kao što su pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, primena oralnih kontraceptiva i dr. Aspirin (primenjen u niskim dozama) je našao široku primenu, ali efikasnost ovakvog davanja u primarnoj prevenciji nije dokazana (17). Klopidogrel može biti od koristi kod pacijenata alergičnih na aspirin. Sprovođenje primarne profilakse rutinski, antikoagulantnim sredstvima, ne preporučuje se, sem u stanjima u kojima postoji povećan rizik od

nastanka tromboze (dehidratacija, hirurška intervencija, trudnoća, porođaj, malignitet, imobilizacija, terapijska primena DDAVP npr. u insipidnom dijabetesu). Kod pacijenata koji boluju od sistemskog lupusa korisna je primena hidrosihlorokina (poseduje antitrombotička svojstva) (16, 17). Od koristi je i primena statina, naročito kod pacijenata sa hiperlipidemijom (19).

Aktivno lečenje APS sprovodi se u stanjima sa klinički manifestnom vaskularnom trombozom i tokom perioda trudnoće (18).

U slučaju kliničkog ispoljavanja vaskularnih tromboza primenjuje se antikoagulantna terapija nefrakcionisanim heparinom ili heparinom male molekulske težine u kombinaciji sa oralnim antikoagulantima. Doziranje je strogo individualno i podešava se prema kliničkim efektima, tj. protrombinskom vremenu (INR) (16-18). Za obolele od APS tokom vaskularnih događaja željene vrednosti INR-a su u oblasti 2,0-3,0 za venske i 3,0 za arterijske tromboze. Iako se smatralo da je kod pacijenata sa rekurentnim trombozama neophodno postići INR 3,0-4,0, dve najnovije studije pokazale su da lečenje oralnim antikoagulantima visokim intenzitetom (INR 3,1-4,5) nije superiornije u odnosu na standardne u profilaksi rekurentnih tromboza, ali da nosi visok rizik od krvarenja. U APS postoji visok rizik za nastanak rekurentnih tromboza kod prekidanja oralne antikoagulantne terapije, pa je kod ovih pacijenata neophodno da se posle prve epizode tromboembolizma primeni dugotrajnija antokoagulantna terapija, po nekim autorima, preporučuje se primena antikoagulantne terapije neograničeno dugo (posebno kod bolesnika sa više od dve tromboembolijske epizode) (17). Cerebralna arterijska tromboza u APS se smatra stanjem sa visokim rizikom za retrombozu. Preporučuje se sekundarna tromboprofilaksa aspirinom pre nego oralnim antikoagulantima. Ukoliko se primenjuju oralni antikoagulansi, preporučuje se održavanje INR-a u opsegu 2,0-3,0, mada ne postoji dovoljan broj kliničkih studija koje bi to potkrepile (19).

U lečenju APS može se primeniti i alternativni pristup koji podrazumeva primenu hlorokina ili hidrosihlorokina kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom, imunoterapija (Rituximab) ili autologa transplantacija matične ćelije hematopoeze (primenjena u nekoliko retkih slučajeva kod obolelih od refrakternog sistemskog lupusa) (19).

Terapija izbora APS u trudnoći je antikoagulantna terapija nefrakcionisanim heparinom ili niskomolekularnim heparinom. Kod pacijentkinja koje su pre trudnoće bile na terapiji oralnim antikoagulantima treba prekinuti sa njihovom primenom i nastaviti

terapiju nefrakcionisanim heparinom ili niskomolekularnim heparinom. Klinički kriterijum za primenu antikoagulantne terapije ("Sapporo" kriterijumi) kod žena sa dijagnostikovanim APS-om su anamnestički podatak o tri spontana abortusa pre 10. nedelje gestacije ili jednom spontanom pobačaju posle 10. nedelje gestacije (18). Posebno pitanje je kada treba otpočeti sa ovim vidom terapije. Preporučuje se otpočinjanje terapije pošto što se ultrazvučno detektuje gestacijski mešak, što se obično dešava oko pete nedelje gestacije. Razlog za ovakav stav je dvojak. Prvo, pronađeno je da se oko 60% spontanih pobačaja u APS dešava u prvom trimestru, što implicira započinjanje primene antikoagulantne terapije što pre, čim se otkrije trudnoća. Ipak, primena terapije tako rano može nositi rizike zbog mogućnosti ektoپیčne trudnoće, čija je učestalost preko 1% (rizik od hemoragije usled rupture tube) (18, 20). Drugo, kao što je već navedeno, oko 60% spontanih pobačaja u APS javlja se u prvom trimestru i ne postoje randomizovane kliničke studije koje bi dokazale efekte antikoagulantne terapije u ovom periodu, već samo one koje upoređuju efekte kortikosteroida i heparina, kao i aspirina sa kombinacijom aspirina i heparina. Primena aspirina u odnosu na placebo nije dala značajnije efekte (18).

Pronađeno je da je značajan dodatni faktor rizika za spontane abortuse i postojanje hromozomskih aberacija, koje su detektovane kod 30% slučajeva spontanih pobačaja u prvom trimestru obolelih od AFS (18, 19). U skladu sa tim, preporučuje se analiza kariotipa, čime bi se dobile korisne informacije o mogućem uzroku gubitka ploda, ali i informacije o tome da li je gubitak ploda posledica neuspeha antikoagulantne terapije u AFS i da li postoje indikacije da se takav tretman nastavi u budućim trudnoćama.

Terapija nefrakcionisanim heparinom zahteva monitoring aPTT (može biti produženo i zbog AFS), a ukoliko se primenjuje heparin male molekulske težine (LMWH) prati se antiXa aktivnost (16).

Amniocenteza je neophodan dijagnostički postupak kod nekih pacijentkinja, ali ova procedura nosi rizik od gubitka fetusa i do 0,5%. Ova činjenica je dodatni problem kod pacijentkinja koje su već imale neuspele trudnoće (kao što su to pacijentkinje obolele od APS-a). U tom slučaju, neophodno je prekinuti primenu aspirina pet dana pre amniocenteze, a ukoliko je pacijentkinja na terapiji niskomolekularnim heparinima, ne treba ih dati na dan intervencije (16, 18).

U trećem trimestru potrebno je pratiti broj trombocita kod pacijentkinja koje primaju heparin, kao i sprovoditi standardni monitoring za PIH, uključujući: monitoring arterijskog pritiska,

proteinuriju, ultrazvučno praćenje rasta fetusa na 3-4 nedelje, ultrazvučna procena protoka krvi kroz arterijske krvne sudove pupčane vrpce.

Po nekim autorima, preporučuje se prekid primene niskomolekularnog heparina u 36. i 37. nedelji gestacije, da bi se izbegao rizik od epiduralnog hematoma kod pacijentkinja koje zahtevaju epiduralnu anesteziju (17). Ovaj stav nije široko prihvaćen i smatra se da je za ishod trudnoće povoljno nastaviti primenu niskomolekularnog heparina, te da njegovu primenu treba prekinuti jedan dan pre planiranog porođaja. Primena aspirina obično se prekida u 35. nedelji gestacije, da bi se omogućila obliteracija duktusa arteriozusa i preveniralo krvarenje tokom porođaja (18).

Ukoliko je neophodno da se, kod pacijentkinje koja još koristi antikoagulantnu i/ili antiagregacionu terapiju, neplanirano izvrši carski rez, postoji bojazan od krvarenja zbog nemogućnosti da se navedena terapija na vreme prekine. U literaturi su opisani takvi primeri i ova intervencija je sprovedena bez neželjenih dejstava (čak i kod pacijentkinja koje su primale 100 mg dnevno enoxaparina) (19).

Protrombotički efekti su izraženi u puerperijumu, pa je zbog preteće tromboze neophodno nastaviti primenu antitrombotičke terapije još mesec dana posle porođaja (18).

Refraktorni AFS. U pojedinim slučajevima i pored primene heparina i aspirina dolazi do spontanih pobačaja (16-18). Ukoliko se spontani pobačaj dogodi u prvom trimestru, moguće je da se radi o embrionalnim hromozomskim anomalijama i tada je neophodno da se u budućim trudnoćama lečenje nastavi na isti način, primenom niskomolekularnog heparina, sa ili bez aspirina.

Ukoliko se fetalna smrt dogodi u srednjem trimestru, manja je verovatnoća da se radi o hromozomskim abnormalnostima, već je verovatno u pitanju neuspeh terapije. Tada je neophodno odrediti optimalne doze i razmotriti primenu većih doza u odnosu na inicijalne. Kod sekundarnog AFS koji je praćen autoimunskim fenomenima u sklopu osnovnog oboljenja (npr. sistemskog lupusa ili vaskulitisa) treba razmotriti i primenu kortikosteroida ili imunoglobulina. Ukoliko je potrebno da se zbog komplikacija osnovne bolesti, obavi arteficialni završetak trudnoće, potrebno je dodatno edukovati pacijentkinju o mogućim rizicima eventualno planiranih budućih trudnoća. Kada su uzrok gubitka trudnoće obstetričke komplikacije, kao što su PIH, abrupcija placente ili prevremeni porođaj, primena intravenskih imunoglobulina u sledećoj trudnoći bila bi opravdana (18).

ZAKLJUČAK

APS je klinički sindrom sa mnogo lica. Manifestuje se kao izolovan entitet ili prati čitav niz različitih patofizioloških stanja i može dodatno komplikovati njihov tok. APS je najpre prepoznavan po svom patofiziološkom potencijalu tokom trudnoće, ali boljim upoznavanjem njegove prirode postalo je jasno da mu je značaj u savremenoj medicini, neuporedivo veći. Pravovremeno otkrivanje APS je dragocen podatak za svakog kliničara jer, sa jedne strane, omogućava sprečavanje komplikacija (pre svega tromboza), a sa druge strane sam APS može biti samo prateći fenomen drugih bolesti (npr. sistemske bolesti vezivnog tkiva).

LITERATURA:

1. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. Jan 15 2007;109(2):422-30.
2. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):57-9.
3. Lockshin M. Antiphospholipid antibody syndrome. In: Kelley WR, Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, Ruddy S, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th. Philadelphia: WB Saunders; 1248-57.
4. Harris EN. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London, UK: Mosby; 1998:7.35.1-7.35.6.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. Feb 2006;4(2):295-306.
6. Galli M, Luciani D, Bertolini G. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
7. Cervera R, Piette JC, Fornt J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27.
8. Goldberg SN, Conti-Kelly AM, Greco TP. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. *Am J Med*. Nov 1995;99(5):473-9.
9. Salmon JE, Girrardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun*. 2004;7:133-48.
10. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by

- antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest.* Nov 1995;96(5):2211-9.
11. Zanon E, Saggiorato G, Ramon R. Anti-prothrombin antibodies as a potential risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2004;91(2):255-8.
 12. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991;49:193-280.
 13. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):77-82.
 14. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2003;30(5):985-92.
 15. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* Nov. 2001;80(6):355-77.
 16. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* Mar 1 2006;295(9):1050-7.
 17. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med.* Nov 2004;10(11):1222-6.
 18. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* Apr 2004;50(4):1028-39.
 19. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* Feb 2006;32(1):129-48.
 20. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am.* Aug 1997;23(3):657-76.