

Antikoagulační léčba u antifosfolipidového syndromu – editorial

Z. Fojtík

Revmatologická ambulance Interní hematologické kliniky Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Podrazilová L et al. Antifosfolipidový syndrom – popisy dvou případů. Vnitř Lék 2006; 52(1): 89–94.

Antifosfolipidový syndrom (APS) představuje soubor klinických a laboratorních příznaků, o který je v posledních několika desetiletích intenzivní zájem vzhledem k nutnosti multioborové spolupráce v případech diagnostiky a následně léčby nemocných. Zajímavé jsou i historické mezníky s určitými protiklady, které vytyčovaly a „učesávaly“ klinická a laboratorní kritéria používána v dnešní době.

Antifosfolipidové protilátky – 100 let hodnocení

Již uběhlo téměř 100 let od doby, kdy se Wassermann pokoušel nalézt sérologický test pro diagnostiku syfilidy a jím popsaným komplement-fixačním testem byly pravděpodobně poprvé detekovány antifosfolipidové protilátky zvané reaginy [28]. Teprve za dalších 35 let po Wassermannově prvotních pozorováních, tedy v roce 1940, Mary Pangborn identifikovala aktivní antigenní komponentu tkáňového extraktu z hovězích srdcí užívaného v tomto sérologickém testu jako záporně nabitý fosfolipid, který byl pojmenován kardiolipin [23].

V 50. letech minulého století, respektive krátce po druhé světové válce, bylo nutno nalézt specifitější test pro depistáž syfilidy zejména u vracejících se válečných veteránů. Bylo

zjištěno, že u řady jedinců, kteří neměli známky syfilidy, byl zaznamenán falešně pozitivní sérologický test na syfilis (STS). U některých nemocných pozitivita po krátké době vymizela, u jiných přetrvávala i mnoho let a byla pozorována většinou u jedinců s následným rozvojem „kollagenických onemocnění“ [21]. Při vyšetřování krve některých nemocných se systémem lupus erythematosus (SLE) a s falešnou pozitivitou STS byly zjišťovány poruchy koagulace při in vitro koagulačních testech závislých na fosfolipidových površích. V roce 1952 Conley a Hartmann pozorovali u 2 nemocných se SLE koagulační abnormality, které byly zaznamenány jako prodloužení protrombinového času a byly nazvány cirkulující antikoagulans [3]. Přídáním normální plazmy nedošlo k úpravě prodloužených koagulačních časů, u jednoho došlo k úpravě po залечení kortikosteroidy [3]. Následně se v literatuře objevily práce, které popisují asociaci tohoto inhibitoru spíše s klinickými projevy trombózy než krvácením [2]. Termín lupus antikoagulans (LA) pro tento inhibitor byl poprvé použit v práci Feinsteina a Rapaporta v roce 1972 [7]. Autoři se domnívali, že LA fenomén by mohl být způsobován vazbou protilátek k fosfolipidovým povrchům,

protože tyto protilátky inhibovaly dva na fosfolipidových površích závislé koagulační pochody v koagulační kaskádě – konverzi protrombinu v trombin a aktivaci faktoru X [7,22]. Ačkoli přítomnost tohoto antikoagulantu předpokládá dle názvu v klinickém projevu známky hemoragické diatézy, krvácivé projevy byly pozorovány pouze u malého počtu nemocných v souvislosti s trombocytopenií nebo se získaným nedostatkem protrombinu [22]. Pojem LA představuje imunoglobuliny (IgG, IgM, IgA, směsky), specificky humánní, které interferují s jedním nebo více in vitro na fosfolipidech závislých koagulačních testech [26]. K častým klinickým manifestacím asociovaným s přítomností LA patří tromboembolické příhody, které mohou být arteriální, venózní nebo v oblasti mikrocirkulace.

Úsilí o zvýšení senzitivity a specifity detekce autoprotilátek odpovědných za chronickou pozitivitu biologicky falešně pozitivního sérologického testu na syfilis (STS) bylo korunováno v roce 1983, kdy bylo použito kardiolipinu (jeden z negativně nabitých fosfolipidů buněčné membrány) jako antigenu v pevné fázi RIA testu [12]. Tato metoda byla 200–400krát senzitivnější než do té doby užívané precipitační metody,

a tímto testem detekované autoprotílátky byly nazvány „antikardiolipinové protílátky“ [12]. Dalšími autory bylo zjištěno, že antikardiolipinové protílátky mohou zkříženě reagovat i s jinými negativně nabitými fosfolipidy, jako jsou fosfatidylserin či fosfatidylglycerol, a proto bylo doporučeno nazývat tyto protílátky antifosfolipidovými (aPl) [22].

Již v roce 1959 Loeliger popsal fenomén kofaktoru u nemocných s pozitivním cirkulujícím antikoagulans a předpokládal, že možným kofaktorem, který je vyžadován pro expresi imunitních aktivit, může být protrombin [18]. V roce 1990 dvě skupiny badatelů nezávisle na sobě oznámily přítomnost sérové komponenty, proteinu, potřebného pro vazbu aCl protilátek k pevně navázanému kardiolipinu v ELISA testech [9,20]. Byl popsán β_2 -glykoprotein I jako kofaktor, který byl pozorován v normální plazmě a vykazoval specifickou vazbu pro vyjádření antikardiolipinové aktivity [9]. Již o rok později bylo zjištěno, že část protilátek detekovaných jako pozitivita LA není namířena proti samotnému fosfolipidu, ale pravděpodobně rozpoznává antigenní epitop nově formovaný při vazbě protrombinu na fosfolipidy za přítomnosti vápníkových iontů [1]. Na podkladě těchto nálezů byla vyslovena určitá analogická hypotéza obdobných vlastností anti- β_2 -glykoprotein I protilátek a antiprotrombinových protilátek, že obdobně jako anti- β_2 -glykoprotein I, tak i antiprotrombinové protílátky mohou být namířeny proti skrytým epitopům či nově vytvořeným epitopům vznikajícím expozicí protrombinu nebo β_2 -glykoproteinu I na negativně nabitých fosfolipidech.

V rámci patofyziologických mechanismů působení aPl autoprotilátek je zřejmé, že „skutečnými, cílovými“ antigenními determinanty v různých testovacích systémech mohou být různé kofaktory proteinové povahy, které v kombinaci s fosfolipido-

vými povrchy mohou vytvářet nové antigenní determinanty s následnou tvorbou autoprotilátek. Antifosfolipidové protílátky tedy představují autoprotílátky detekovatelné pomocí LA fenoménu v koagulačních testech, ELISA testů na přítomnost β_2 -glykoprotein I dependentních aCl protilátek a některými sérologickými testy pro syfilis. Je nutno podotknout, že standardizace a interpretace těchto autoprotilátek v rámci APS je doposud i přes řadu konferencí a návrhů nejednotná a že doposud není k dispozici jeden či více vysoce specifických testů umožňujících jednoznačnou diagnostiku APS. Přítomnost a pozitivita aPl protilátek byla nalezena u řady jiných onemocnění, zejména infekčních, kdy přechodná pozitivita hlavně na β_2 -glykoprotein I independentních aCl protilátek může činit diagnosticko terapeutické těžkosti.

Antifosfolipidový syndrom – historický přehled

Název antifosfolipidový syndrom byl představen poprvé v roce 1987 Harrisem [13] a vycházel ze syndromu nejprve nazývaného antikardiolipinový (Hughesův) syndrom [14,15]. Od té doby byla navržena řada kritérií, která byla postupně dotvářena do dnešní podoby [29]. Hlavní koncept antifosfolipidového syndromu vychází z historických znalostí a je založen na silné asociaci mezi specifickými klinickými manifestacemi, tedy opakovanými arteriálními a venózními trombózami a nebo opakovanými ztrátami plodu s přítomností laboratorních kritérií, tedy pozitivitou LA fenoménu a nebo středními a vysokými titry aCl protilátek [29]. Takto definované klinické příznaky jsou typickými nálezy u tohoto syndromu, ačkoli spektrum příznaků a charakteristik bylo za posledních 20 let výrazněji upravováno a příznaky jako livedo reticularis, Libmann-Sachsova endokarditida, trombocytopenie a další nemají charakter kritéria. Takto

definovaný APS představuje nejběžnější získanou formu trombofilních stavů, kdy základním formulovaným konceptem je právě silná asociace mezi specifickými klinickými manifestacemi a opakovaným průkazem LA a nebo aCL.

Rozlišení mezi primárním a sekundárním APS nám umožňuje další diagnostiku a výsledky laboratorních parametrů nalezených u systémových onemocnění pojiva, jako jsou pozitivita antinukleárních protilátek, protilátek proti nativní DNA a dalších protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům. Toto rozlišení nám napomáhá v následné léčbě, kdy u sekundárních APS probíhá současně či následně antikoagulační a imunosupresivní léčba [30].

Prevalence aPl protilátek u nemocných se SLE se pohybuje v rozmezí 30–63 % [11]. V přehledu z roku 1990 byla prevalence LA v rozmezí 6–73 % s průměrnou hodnotou 34 %, pro aCL protílátky byla tato hodnota 44 %, přičemž rozmezí bylo 21–63 % [19]. V některých studiích nebyla nalezena klinická významnost mezi pozitivitou aCL protilátek a trombofilními klinickými příznaky u nemocných se SLE [10], v jiných statistická významnost byla pozorována [27].

V souboru 46 SLE nemocných byla zjištěna přítomnost LA inhibitoru u 28 % nemocných a negativní LA byl u 72 % [8]. Ve skupině LA+ byla retrospektivně anamnesticky zjištěna u 62 % nemocných přítomnost žilních trombóz, ve skupině LA– bylo nemocných s anamnézou žilních trombóz zaznamenáno pouze 18 %. Arteriální trombózy byly pozorovány ve skupině LA+ u 31 % nemocných, ve skupině LA– pouze u 6 %, což představuje statisticky významný rozdíl [8].

Prevence a léčba nemocných s APS

Vzhledem k širokému spektru antifosfolipidových protilátek (aCl, LA fenomén, anti- β_2 -glykoprotein I, anti-

-protrombin a další) asociovaných s klinickými manifestacemi, významné morbiditě a i mortalitě u nemocných s APS, je velmi důležité rozhodnutí o preventivní léčbě v rámci primární a sekundární trombózy. V rámci primární prevence doposud nejsou dostatečná data založená na důkazech, která by mohla jednoznačně vyzdvihnout některé léčebné postupy. Samozřejmě se stává vyvažovat se dalších trombofilních rizik, jako jsou kouření, hormonální antikoncepce apod. V rámci sekundární prevence trombofilních stavů je doporučeno dlouhodobé, v řadě případů doživotní, podávání antikoagulační léčby. Nutnost podávání, délka podávání a intenzita antikoagulačního režimu jsou doposud velmi otevřené otázky a odpovědi na ně se spíše odvíjejí na osobních zkušenostech jednotlivých autorů.

Na základě retrospektivních studií v rámci prevence sekundárních trombofilních stavů u nemocných s APS bylo zjištěno, že 20–70 % nemocných po vysazení antikoagulační léčby utrpí opakovanou tromboembolií [5,6]. V rámci prospektivní studie bylo potvrzeno, že aPl pozitivní nemocní mají větší riziko opakované trombózy ve srovnání s aPl negativními nemocnými po ukončení antikoagulační léčby v délce 6 měsíců (29 % vs 14 % ve 4letém sledování) [25]. Ideální doba antikoagulační léčby vychází z předpokladu, že tato léčba by měla být ukončena tehdy, když riziko spojené s touto léčbou převyšuje riziko trombofilního stavu [16]. Běžně však nelze předpovídat či odhadnout, který nemocný s APS má předpoklady k opakování trombózy, pokud se vysadí antikoagulační léčba. Hypoteticky, pokud se trombofilní stav vyvine v případě kombinací více rizikových faktorů u nemocného s APS, při eliminaci těchto jiných rizikových faktorů, mimo aPl protilátky, lze uvažovat o ukončení antikoagulační léčby. Nemocní definovaní jako nemocní

s APS s nízkým rizikem opakované tromboembolie po vysazení warfarinu představují takové nemocné, kteří měli jednu epizodu a rozvoj této příhody byl na podkladě sekundárního rizikového faktoru, ke kterým patří hormonální antikoncepce, těhotenství, časné pooperační období a současně mají stabilizovanou autoimunitní chorobu v rámci sekundárního APS po dobu alespoň 2 let [6].

Intenzita antikoagulační léčby (INR > 3,0) byla statisticky významně lepší v rámci prevence trombofilního stavu u nemocných s APS než léčba s hodnotami INR 2,0–3,0, ale pouze v retrospektivních studiích [5]. Výsledky prospektivních studií zahrnující APS nemocné s pouze žilními trombózami ukazují, že nízkointenzivní antikoagulační režimy vykazovaly dostatečnou prevenci při dlouhodobém podávání [25]. Obdobné výsledky byly pozorovány i při hodnocení prospektivní randomizované studie srovnávající dvě intenzity warfarinu u APS nemocných s venózními i arteriálními trombózami [4].

Všeobecné riziko krvácení u nemocných léčených warfarinem je okolo 3 % ročně, z tohoto počtu je zhruba 20 % fatálních krvácení [6,16]. V retrospektivní studii u nemocných s APS léčených warfarinem s vysokou intenzitou nebyla zaznamenána významná fatální krvácení, ale antikoagulační kontrola nebyla striktní a pouze 37 % výsledků INR během studie bylo v terapeutickém rozmezí 3,5 INR [24].

Další léčebnou možností je podání kyseliny acetylsalicylové, která působí ireverzibilní blokádu cyklooxygenázy a následně tromboxanu A₂ s významnými antiagregačními účinky. Kyselina acetylsalicylová je standardní preventivní léčba pro aPl negativní nemocné k zabránění recidiv tranzitorních ischemických atak a iktů. V prospektivní studii (Antiphospholipid Antibody in Stroke – APASS),

tedy u nemocných s APS, nebyly rovněž zjištěny rozdíly v riziku opakování ischemické léze CNS po dobu 2 let ve skupinách s kyselinou acetylsalicylovou (325 mg denně) a warfarinem (INR v rozmezí 1,4–2,8) [17]. Autoři uzavírají, že pro vybranou skupinu nemocných s pozitivitou aPl protilátek v čase mozkové příhody, kteří nemají fibrilaci síní, významné stenózy karotid, kyselina acetylsalicylová a warfarin (INR okolo 2,2) mají stejný efekt co se týče účinnosti, recidiv a krvácivých komplikací [17]. Avšak výsledky této studie nelze přijmout všeobecně, protože nemocní nebyli léčeni warfarinem ve vysokém režimu (INR > 3), průměrný věk nemocných byl okolo 60 let a aPl protilátky byly hodnoceny pouze 1krát ve sledování.

Léky působící antiagregačně na trombocyty jiné než acetylsalicylová kyselina nebyly u APS nemocných zkoušeny ve větších studiích, a tudíž se nelze jednoznačně vyjádřit k jejich účinnosti. V případě heparinu a jeho produktů rovněž neexistují dlouhodobé studie pro sekundární prevenci trombofilního stavu u nemocných s APS, ačkoliv byl heparin použit empiricky u nemocných s rezistencí na léčbu warfarinem [6].

Pro preventivní podávání vzniku trombofilních příhod lze použít hydroxychlorochin a statiny, které v experimentálních zvířecích modelech ukazují vhodné antikoagulační vlastnosti využitelné i u nemocných s APS.

V současné době existují četné otázky na poli základního i klinického výzkumu u APS, na které neznáme odpověď a které zahrnují mechanismus onemocnění, změny na molekulární úrovni, klinické projevy a preventivní a léčebné možnosti. Existuje mnoho nemocných s nevysvětlitelnými žilními a arteriálními trombózami, existuje mnoho žen s neumožností ukončit těhotenství pro předčasné ztráty plodu, existuje mnoho nemocných s řadou nevysvětlitel-

ných koagulačních poruch. Tyto otázky představují výzvu pro následující (doufejme, že ne téměř 100 let od první publikace zabývající se touto problematikou) období.

Literatura

1. Bevers EM, Galli M, Barbui T et al. Lupus anticoagulant IgGs (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629–632.
2. Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416–430.
3. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621–622.
4. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. Comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
5. Derksen RH, de Groot PG, Kater L et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689–692.
6. Erkan D, Ortel TL, Lockshin MD. Warfarin in antiphospholipid syndrome – time to explore new horizons. *J Rheumatol* 2005; 32: 208–212.
7. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemostas Thromb* 1972; 1: 75–95.
8. Fojtík Z, Beránek M, Klabusay M et al. Výskyt vybraných antifosfolipidových protilátek u skupiny nemocných se systémovým lupus erythematosus. *Vnitř Lék* 2004; 50: 267–273.
9. Galli M, Comfurius P, Maasen C et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544–1547.
10. Ginsberg J, Wells P, Brill-Edwards P et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685–3691.
11. Godfrey T, Cruz D. Antiphospholipid syndrome: general features. In: Hughes syndrome. *Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag 2000: 8–19.
12. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 338: 1211–1214.
13. Harris EN, Baguley E, Asherson RA et al. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. *Abstract. Br J Rheumatol* 1987; 26: 19.
14. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 187: 1088–1089.
15. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285.
16. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907.
17. Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576–584.
18. Loeliger A. Prothrombin as a cofactor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Diath Haemorrh* 1959; 3: 237–256.
19. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Internal Med* 1990; 112: 682–698.
20. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CJ et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes lipid binding inhibitor of coagulation: β_2 -glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120–4124.
21. Moore JE, Mohr CHF. Biologically false positive serologic test for syphilis. *JAMA* 1952; 50: 467–473.
22. Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Anticardiolipin testing. In: Hughes syndrome. *Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag 2000: 205–213.
23. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484–486.
24. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164–1169.
25. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332–338.
26. Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2): 18–22.
27. Wahl DG, Guillemin F, deMaistre E et al. Metaanalysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15–22.
28. Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsch Med Wochenschr* 1906; 32: 475–489.
29. Wilson WA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin* 2001; 37: 499–505.
30. Weber M, Hayem G, de Bandt M et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus-like disease: primary or secondary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1999; 26: 2131–2136.

MUDr. Zdeněk Fojtík, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: zfojtik@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 28. 11. 2005