

Az antifoszfolipid szindróma

Soltész Pál dr.

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika,
Angiológia és Intenzív Terápiás Részleg, Debrecen*

Az elmúlt évtized kutatási eredményei hívták fel a figyelmet arra, hogy az antifoszfolipid-antitestek klinikai jelentősége túlmutat a konkrét autoimmun betegségeken betöltött szerepén. Igazolást nyert, hogy szerepük van az ateroszklerózis kialakulásában (perifériás obliteratív érbetegség, stabil koronáriabetegség), a kialakult ateroszklerózis folyamatának felgyorsításában, valamint az ehhez társuló trombotikus manifesztációk kialakulásában (instabil angina, akut miokardiális infarktus). A közlemény az antifoszfolipid szindróma jellegzetességeit foglalja össze.

Az antifoszfolipid szindróma klinikai alapjai

Az antifoszfolipid szindróma (APS) megjelenése az orvostudományban azzal a megfigyeléssel indult, amikor 1952-ben Conley és Hartman endogén antikoaguláns jelenlétét ismerte fel két, szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegben (1). A lupus antikoaguláns (LA) terminust Feinstein és Rappaport 1972-ben vezette be (2), egy szerzett vér-alvadási inhibitor definiálva ezáltal. Bowie és munkatársai nevéhez fűződik a szindróma klinikai lényegét jelenleg is meghatározó megfigyelés, hogy LA jelenlétében – paradox módon, nevével ellentétben – a trombotikus események alakulnak ki, míg vérzéses szövödmények ritkán (3). Ezt követően egyre több trombotikus megbetegedésről derült ki összefüggése az LA és kardiopilin ellenes antitestek (aKL) jelenlétével. Tisztázódott, hogy szoros rokonság van az LA és az aKL-antitestek között (4).

A lupus antikoaguláns és a kardiopilin ellenes antitestek leggyakrabban SLE-ben fordulnak elő. Gyakoriságuk – irodalmi összegzések alapján – LA esetében 6-10%, aKL-antitest esetében 20-50%-ra tehető. Előfordulnak egyéb autoimmun megbetegedésekben is (rheumatoid arthritis, scleroderma, dermatomyositis-polymyositis, MCTD), infekciós kórképekben (TBC, lepra, szifilisz, *Pneumocystis carinii*, AIDS, hepatitis, rubeola, EBV), limfoproliferatív megbetegedésekben (hairy cell leukémia, Non-Hodgkin-lymphoma, Waldenström-macroglobulinaemia). Ismert drog-indukálta előfordulása (chlorpromazin, procainamid, hydralazin, quinidin, antibiotikum), valamint malignus alapbetegséghez való társulása (prosztata, bronchus, cervix karcinóma). Megjelenhetnek egészséges egyéneknél, illetve gyakrabban észleljük előfordulását időskorban. Az antifoszfolipid szindróma (APS) primer, amennyiben a korábbiakban részletezett alapbetegségek nélkül következik be egy

trombotikus esemény (véna trombotikus folyamat, artériás trombózis, ismétlődő vetélés), amely aKL-antitest vagy pedig LA kimutathatóságával társul (5). A szindróma további fejlődését jelentette a több szervet érintő, az esetek jelentős részében halálos kimenetellel végződő antifoszfolipid-katasztrófa szindróma (CAPS) leírása (6). Az elmúlt évtized kutatási eredményei hívták fel a figyelmet arra, hogy az antifoszfolipid-antitestek klinikai jelentősége túlmutat a konkrét autoimmun betegségeken betöltött szerepén. Igazolást nyert, hogy szerepük van az ateroszklerózis kialakulásában (perifériás obliteratív érbetegség, stabil koronáriabetegség), a kialakult ateroszklerózis folyamatának felgyorsításában, valamint az ehhez társuló trombotikus manifesztációk kialakulásában (instabil angina, akut miokardiális infarktus).

Az antifoszfolipid-antitestek hatásmechanizmusai

A lupus antikoaguláns elsődleges gátló hatása a protrombin aktivátor komplex foszfolipid része ellen irányul. A gátlóhatás kialakulásához egy kofaktor szükséges. McNeil és mtsai. igazolták, hogy az antifoszfolipid-hatás kifejlődéséhez, az antitest-foszfolipid-interakció létrejöttéhez elengedhetetlen a β_2 -glikoprotein I (apolipoprotein H) jelenléte (7). A β_2 -glikoprotein I – amely a véralvadási rendszerben egy gátló tényező – kötődik a foszfolipid-antigénhez, maga az antifoszfolipid-hatás csak ez ellen a komplex ellen tud létrejönni. Összegezve, jelenlegi ismereteink szerint az antifoszfolipid-antitestek (LA- és aKL-antitestek) IgG-, IgM- és IgA-típusú autoantitestek, amelyek anionos foszfolipidek és ezekhez kötődő fehérjék ellen irányulnak. A foszfolipid targetek: foszfatidil-kolin, foszfatidil-szerin, foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-inozitol, foszfatidilsav és a lehetséges protein kofaktorok: β_2 -glikoprotein I, protein C, protein S, protrombin, annexin V, heparin-szulfát,

HMW-kininogén. Az antitestek nagy affinitással kötődnek az endothelhez és trombocitákhoz kapcsolódó fehérjékhez. A kialakuló aktiváció trombotikus folyamatok irányába történő patofiziológiai folyamatokat indítanak el artériákban és vénákban egyaránt. Terhesség során az antitestek a placenta ereinek trombózisát, vazokonstriktációját, a placenta nutritív funkciójának csökkenését idézik elő, amely folyamatok spontán vetélések és a magzatelhalások egy meghatározott csoportját okozzák.

Az antifoszfolipid-antitestek szerepet játszanak az ateroszklerózis folyamatának felgyorsításában, akcelerációjában. Ennek egy lehetséges mechanizmusa ezen autoantitestek keresztreakciója az oxidált-LDL-ellenanyagokkal. A mechanizmus makrofág IL-1-szekréción keresztül simaizom-proliferizációhoz vezet. További negatív hatás az oxidált-LDL komplex makrofág általi felvételének meggyorsítása.

Az antifoszfolipid szindróma kritériumrendszere

Klinikai kritériumok

TROMBÓZISOK

Bármely szerv artériáinak, vénáinak egy vagy több alkalommal bekövetkezett trombotikus folyamata. A trombózt képző eljárással vagy Doppler-vizsgálattal vagy hisztopatológiai vizsgálattal kell igazolni. Terhességi patológia

- A Egy vagy több terhesség során, a morfológiailag normális magzat mással nem magyarázható halála a 10. terhességi héten, vagy azon túl.
- B Morfológiailag normális magzat esetén koraszülés a 34. terhességi héten, vagy azon belül, súlyos preeklampszia vagy eklampszia miatt, vagy súlyos placentaelégtelenség kapcsán.
- C Három vagy több, mással nem magyarázható, egymást követő spontán abortusz a 10. terhességi hét előtt.

Laboratóriumi kritériumok

IGG ÉS/VAGY IGM KIMUTATÁSA

IgG- és/vagy IgM-típusú aKL-antitestek jelenléte a vérben, közepes vagy magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel meghatározva, a β_2 -glikoprotein I-dependens aKL-antitestek kimutatására standardizált ELISA-val mérve.

LA-JELENLÉT

LA jelenléte a plazmában, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel, a kimutatást a Nemzeti Thrombosis és Haemostasis Társaság ajánlása alapján kell elvégezni.

LA jelenlétét a következő kritériumok teljesülése esetén fogadhatjuk el:

- a vizsgált plazma aktivált parciális tromboplastin (APTI) ideje 10 másodperccel meghaladta az egészséges kontrollplazma aktivált parciális tromboplastin idejét.
- az APTI-megnyúlás nem korrigálható friss egészséges kontrollplazma 1:1 arányú keverésével.

- a hígított tromboplastin időráta 50 és 500× hígításban legalább a kontrollplazma 1,3-szerese. Definitív APS akkor állapítható meg, ha legalább egy klinikai és egy laboratóriumi kritérium is jelen van (8).

Az antifoszfolipid szindróma klinikai képe

Az APS klinikai képét a tromboembóliás folyamatok lokalizációja, kiterjedtsége, valamint az érintett szervek száma határozza meg. A trombotikus folyamat által érintett lehet a végtagok felszínes és mélyvénás rendszere egyaránt, pulmonalis embóliával vagy anélkül, vena cava inferior, hepaticus vénák, Budd–Chiari-szindróma, vese- és retina erei, agyi sinusoidok. A sokszínű artériás érintettségéből kiemelendő: a perifériás artériák – ulcus cruris, koronáriaerek – instabil angina és miokardiális infarktus (9), agyi erek – TIA és stroke, következményes multiinfark demencia.

A szerteágazó klinikai manifesztációk csoportosítására született egy áttekinthető és tudományos feldolgozást segítő ajánlás (10).

- *I. típus:* Mélyvéna trombózis tüdőembóliával vagy anélkül.
- *II. típus:* Koronáritrombózis, perifériás artéria trombózis, aortatrombózis, carotis artéria trombózis.
- *III. típus:* Retina artéria trombózis, retina véna trombózis, cerebrovaszkuláris trombózis, tranzitórikus agyi iszkémia (TIA).
- *IV. típus:* I., II., III. típus keveréke.
- *V. típus:* Placentáris erek trombózisa, ismétlődő vetélés az I. trimeszterben, vetélés a II. és III. trimeszterben, anyai thrombocytopenia.
- *VI. típus:* Antifoszfolipid-antitestek klinikai tünetek nélkül.

Az antifoszfolipid-katasztrófa szindróma (Catastrophic Antiphospholipid Antibody Syndrome – CAPS) az APS egy súlyos, mintegy 60%-ában halálos kimenettel végződő variánsa. A szindróma katasztrófális kimenetelű formáiban, amelyet elsőként Asherson definiált több, legalább három szervet érintő (gyakorisági sorrendben az agy, szív, tüdő illetve a vese), multiplex trombotikus folyamatai vezetnek együttesen a beteg halálához. A CAPS az esetek mintegy kétharmadában primer formában jelentkezett, egyharmadában pedig autoimmun kórképekhez, azon belül is leggyakrabban SLE-hez társultan lépett fel, de leírtak progresszív szisztémás szklerózishoz és rheumatoid arthritishez társuló CAPS-eseteket is.

Ismeretes, hogy malignus tumoros betegekben sok esetben antifoszfolipid-antitestek mutathatók ki, illetve ezen kórképekben gyakrabban alakulnak ki tromboembóliás állapotok (11).

Számos olyan klinikai entitás került leírásra az elmúlt időszakban, amelyekben az antifoszfolipid-antitestek előfordulási gyakorisága magas, de ezen állapotok antifoszfolipid szindrómába történő bevonására vonatkozóan még nincs konszenzus, ez erre vonatkozó vizsgálatok folyamatban vannak. Ezek a valvulopathiák egy csoportja (verrucosus trombotikus endocarditis), pulmonalis hipertónia, thrombocytopenia,

autoimmun hemolitikus anémia, livedo reticularis (Sneddon-szindróma), egyéb, nem trombotikus neurológiai betegségek (myelitis transversa, chorea, migrén).

Terápia

Az LA és aKL-antitestek jelenlétével összefüggő trombotikus folyamatok, illetve ismétlődő vetélések terápiaja egy igen fontos, de nem megoldott kérdés. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az alábbi terápiai ajánlások fogalmazhatóak meg.

A tünetmentes antifoszfolipid-antitest pozitivitás önmagában nem kezelendő, gondozás, illetve követés indokolt.

Profilaktikus kezelés indokolt (aszpirin, kumarin vagy kis dózisú heparin, illetve kis molekulású heparin – LMWH) – manifest trombotikus esemény nélkül is – a következő esetekben: hosszan tartó fekvőbetegség, posztoperatív periódus, orális fogamzásgátlók szedése, terhesség, aktív SLE, multiplex rizikófaktorok, mint pl. hipertónia és dohányzás. Magas LA vagy aKL-titer esetén aszimptómás esetekben is kis dózisú aszpirinkezelés javasolt.

Trombózis jelentkezése esetén annak kezelése azonos az antifoszfolipid-antitest negatív esetekével, általánosan heparin vagy LMWH alkalmazandó, amelyet kumarin kezeléssel folytatunk.

Az ismétlődő trombotikus folyamatok esetén a tartós kumarin terápia indokolt. Intenzív kumarin kezelés mellett (INR > 3) a legkevesebb a recidív trombózisok száma, de sajnos a vérzés veszélye megnő. Artériás trombotikus folyamattal járó APS szekunder prevenciójában kumarin és kis dózisú aszpirin együttes alkalmazása tűnik logikusnak. Enyhébb trombotikus esemény után indokolt az antifoszfolipid-antitestek titerének követése, és amennyiben ez csökken, a kezelés agresszivitása csökkenthető.

Magas autoantitest-titer, illetve súlyos vagy ismételt trombotikus folyamat esetén tartós kumarin kezelést alkalmazunk, lehetőség szerint aszpirinterápiával kiegészítve.

Amikor a foszfolipid-ellenes antitestek jelenléte meghatározott – legtöbbször SLE – alapbetegséghez kötött, a kezelés az alapbetegségre irányul. Ilyenkor indokolt az esetenként nagy dózisú alternáló pulzus kortikoszteroid terápia alkalmazása, szükség esetén immunszuppresszív kezeléssel (azathioprin, illetve cyclophosphamid) kombinálva. Súlyos esetekben (idegrendszeri érintettség, vesemanifestáció, nekrotizáló vasculitis) esetén alkalmazzuk a plazmaferézis kezelést, amellyel jelentős autoantitest-redukció érhető el. A nagy dózisú intravénás immunglobulin alkalmazása önmagában vagy plazmaferézis kezeléshez szinkronizálva az SLE-hez társuló mikroangiopátiás trombotikus szövődmények kezelésében kiegészítő jelentőségű. Az SLE-ről általában elmondható, hogy az alapbetegség aktivitása – több thrombogén tényező aktiválása révén – jelentősebb trombózisra hajlamosító állapot, mint önmagában az LA jelenléte egy inaktív klinikai helyzetben. Ezért döntő az alapbetegség azonnali aktív kezelése, az aktivitási tünetek minél előbbi letörése. Speciális kérdés az antifoszfolipid szindrómás terhesek kezelése, a vetélés, illetve a magzati halálozás megakadályozása. Korábban a prednisolon és kis dózisú aszpirin kombinált kezelésre, valamint a nagy dózisú intravénás immunglobulinok alkalmazására voltak támogató ajánlások, jelenleg az LMWH-terápiát javasoló irodalmi adatok kerültek előtérbe.

Az antikoaguláns és a trombocitaaktivációt gátló terápiás lehetőségek kutatása azokban a klinikai helyzetekben (TIA, stroke, instabil angina, akut miokardiális infarktus), amelyekben az antifoszfolipid-antitesteknek patológiai szerepe lehet, messze előbb jár, mint az antifoszfolipid szindróma kezelésének vizs-

Ceclor[®]

cefaclor

Ugye természetes, hogy az eper finom...
... és hogy a Ceclor[®] és Cecloretta[®]
már bizonyított...



További információért forduljon irodánkhoz:
Kéri Pharma Generics Kft.
H 4032 Debrecen, Bartha B. u. 7.
Tel: (52) 431-313, fax: (52) 431-315 · www.keri.hu

Kérjük, alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előírásokat: Cecloretta 125 mg/5ml gran. szuszp-hoz, Ceclor 250mg/5ml gran. szuszp-hoz, Ceclor 375 mg/5ml gran. szuszp-hoz: 1631/41/2005.

Ceclor Retard 375 mg, 500 mg és 750 mg tableta: 1630/41/2005. Ceclor 500 mg kapszula: 1629/41/2005. Kiadhatóság: orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V).

gálatti eredményei. Ennek megfelelően a ticlopidin, clopidogrel, dipyridamol, valamint az új antikoaguláns lehetőségek (szintetikus pentaszacharid, direkt trombin inhibitorok, orális trombin inhibitor, valamint rekombináns aktivált protein C) alkalmazási lehetőségei APS-ben még nem tisztázottak. Új adat, hogy a statinok és hydroxychloroquin gátolja a monociták szöveti faktor expresszióját, így ígéretesnek tűnik az APS szekunder prevenciójában. A biológiai terápia is bevetésre készül az antifosfolipid szindróma kezelésében, kezdeti eredmények vannak a monoklonális CD 20 ellenes antitest (rituximab) alkalmazására vonatkozóan (12).

Irodalom: 1. Conley CL, Hartman, RC. A haemorrhagic disorders caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621. – 2. Feinstein DI, Rappaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75. – 3. Bowie EJW, Thompson, JH, et al. Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416. – 4. Harris N, Hughes G, Gharavi A. Antiphospholipid antibodies – a risk factor for thrombosis and fetal loss. In: *Rheuma-*

tology 85. Brooks PM, York JR, editors. Elsevier; 1985. p. 137. – 5. Asherson RA, Khamasta MA, et al. The primary antiphospholipid syndrome. Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989; 68: 366–374. – 6. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508–512. – 7. McNeil HP, Simpson RJ, et al. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-Glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1990; 87: 4120–4124. – 8. Wilson WA, Gharavi AE, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Am Coll Rheumatol* 1999; 42: 1309–11. – 9. Veres K, Lakos G, Kerényi A, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 2004; 13: 1–5. – 10. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Seminars Thromb Haemost* 1999; 25: 333–50. – 11. Soltész P, Szekanecz Z, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer. *Haematologia* 2000; 30: 303–311. – 12. Erkan D, Ortel TL, Lockshin MD. Warfarin in antiphospholipid syndrome-time to explore new horizons. *J Rheumatol* 2005; 32 (2): 208–12.