

Antifosfolipīdu antivielu sindroms

Inese Mihailova

Testēš. datums	Nosakāmais rādītājs	Testēšanas metode	Testēšanas rezultāts	Referentais interv./mērvienība
10.2004	IgG	Nefelometrija/Dade Behring	14.9	7.0 - 16.0 g/l
10.2004	IgA	Nefelometrija/Dade Behring	2.8	0.7 - 4.0 g/l
10.2004	IgM	Nefelometrija/Dade Behring	2.0	0.4 - 2.3 g/l
10.2004	C3	Nefelometrija/Dade Behring	1.31	0.90 - 1.80 g/l
10.2004	C4	Nefelometrija/Dade Behring	0.18	0.10 - 0.40 g/l
10.2004	ANA skr.	Net. imūnfluoresc./Binding Site	pozitīvs	Negatīvs
10.2004	ANA:Membrānas	Net. imūnfluoresc./Binding Site	negatīvs	Negatīvs
10.2004	ANA:Homogēnās	Net. imūnfluoresc./Binding Site	1:800	Negatīvs
10.2004	ANA:Plankumveida	Net. imūnfluoresc./Binding Site	negatīvs	Negatīvs
10.2004	ANA:Centromēras	Net. imūnfluoresc./Binding Site	negatīvs	Negatīvs
10.2004	ANA:Kodoliņu	Net. imūnfluoresc./Binding Site	negatīvs	Negatīvs
10.2004	p-ANCA	Net. imūnfluoresc./Binding Site	pozitīvs	Negatīvs
10.2004	c-ANCA	Net. imūnfluoresc./Binding Site	negatīvs	Negatīvs
10.2004	Anti ds DNS antivielas	ELISA/Trinity Biotech	1.60 ↑	←
10.2004	ENA	ELISA/Trinity Biotech	0.50	≤0.90 koef.
10.2004	Autoantiv.pret kardiopīnīem	ELISA/Orgentec	>90,0 ↑	←

Livedo reticularis



Trombozes

- **Recidivē**
- **Notiek gan venozos gan arteriālos asinsvados**
- **Dažāda izmēra asinsvados**
- **Var skart jebkuru orgānu**
- **Gaita : latentā → vidēji smaga → fatāla (katastrofiskais AFA sindroms)**

Tr agregācija

**Endotēlija
aktivācija**

**Sekundārie
veicinošie faktori;**

**Trauma
Infekcija**

Hiperkoagulācija

**AFA saistās ar
Tr un endotēlija
šūnām**

Platelet
activation and
aggregation

T šūnu atbilde

**Iekaisuma
citokīni**

Anti-lamin B1
antibody exerts
protective effect

KOAGULĀCIJA

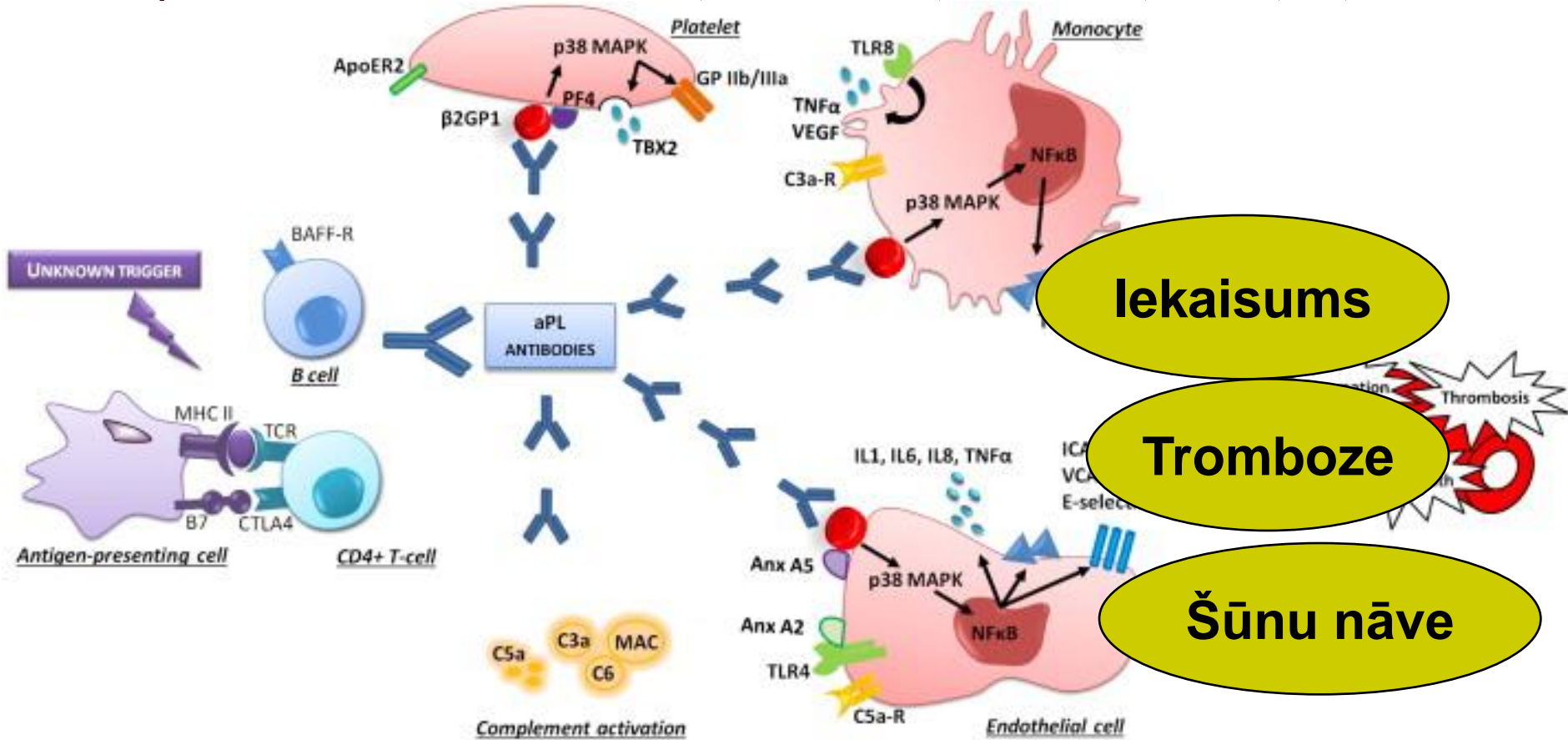
**AFA saistās ar:
B2 GPI I
Aneksīnu V
Proteīnu C un C**

- ↓ Protein C activation
- ↓ Antithrombin III activity
- ↓ Annexin V binding
- ↓ Fibrinolysis
- ↑ Tissue factor activity

**ANTIFOSFOLIPĪDU
SINDROMS**

AFA sindroma patoģenēze

Adaptēts no Commarmond P, Cacoub C, Aut Rev, 2013,12,7



AFA sindroma svarīgākās klīniskās pazīmes

- Abejādas: arteriālas un venozas trombozes
- Recidivējoši augļa zudumi
- Izteikti neiroloģiski simptomi
- Dažreiz trombocitopēnija

Laboratoriskās izmaiņas

- ❑ Pseudopozitīva sifilisa seroloģija
- ❑ Pagarināts aPTL
- ❑ **Lupus antikoagulanti (IgG vai IgM)**
- ❑ **Antikardiolipīna antivielas(IgG vai IgM)**
- ❑ **Antivielas pret β_2 glikoproteīnu I**
- ❑ Trombocitopēnija, hemolītiska anēmija
- ❑ ANA (nelielos titros var būt arī bez LED)

Table 1

International Consensus Statement on Revised Criteria for Classification of the Antiphospholipid Syndrome (APS)

Diagnosis of APS is made when at least one clinical and at least one laboratory criteria are met.*

Clinical Criteria

1) Vascular thrombosis

- a) One or more clinical episodes of arterial, venous, or small-vessel thrombosis in any tissue or organ
- b) Thrombosis must be confirmed by imaging or Doppler studies

2) Pregnancy morbidity

- a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th wk of gestation
- b) One or more premature births of a morphologically normal neonate at or before the 34th wk of gestation due to preeclampsia, eclampsia, or placenta insufficiency
- c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th wk of gestation with maternal anatomic or hormonal abnormalities

Laboratory Criteria†

1) aCL of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma present in medium (>40 GPL or MPL) or high titer (>99th percentile)

- a) Measured by ELISA for β_2 GPI-dependent anticardiolipin Ab

2) LA in serum (detected in the following steps)

- a) Prolonged phospholipid-dependent coagulation demonstrated on a screening test (e.g., aPTT, dRVVT, dilute prothrombin time)
- b) Failure to correct the prolonged coagulation time by mixing with normal platelet plasma
- c) Shortening/correction of the prolonged coagulation time by adding excess phospholipid
- d) Exclusion of other coagulopathies (factor VIII inhibitor or heparin)

3) Anti- β_2 GPI antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer >99th percentile)

- a) Measured by standardized ELISA

* Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than five years separate the positive aPL test and the clinical manifestation.

† Present on two or more occasions, at least 12 weeks apart.

aCL: anticardiolipin antibodies; GPL: IgG phospholipid units; MPL: IgM phospholipid units; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; β_2 GPI: β_2 -glycoprotein I; LA: lupus anticoagulant; aPTT: activated partial thromboplastin time; dRVVT: dilute Russell viper venom time.

Source: Reference 7.

AFA sindroma diagnostiskie kritēriji

Adaptēti no *Miyakis et al, 2006*

□ Klīniskie:

1. Viens vai vairākas arteriālas, venozas vai sīko asinsvadu trombozes
2. Grūtniecības patoloģija:
 - (a) Viena vai vairākas neizskaidrojamas morfoloģiski normāla augļa nāves līdz 10 gr.ned.
 - (b) Viena vai vairākas morfoloģiski normāla augļa priekšlaicīgas dzemdības līdz 34 grūtniecības nedēļai preeklampsijas vai smagas preeklampsijas vai diagnosticētas placentas insuficiences dēļ
 - (c) Trīs vai vairāk sekojoši spontāni aborti līdz 10 grūtniec. nedēļai, ja mātes hormonālie un hromosomu traucējumi izslēgti

AFA sindroma diagnostiskie kritēriji

Adaptēti no *Miyakis et al, 2006*

□ Laboratoriskie:

- 1. Lupus antikoagulanti (LA) plazmā pozitīvi viena vai vairākas reizes ar vismaz 12 nedēļu starplaiku**
- 2. Antikardiolipīna antivielas IgG vai IgM izotipu paaugstinātas vidējā vai augstā titrā (>40 U/ml vai >90 U/ml) vienu vai vairākas reizes ar vismaz 12 nedēļu starplaiku**
- 3. Anti β 2- glikoproteīna I antivielas IgG un/vai IgM izotipa serumā paaugstinātas (> 90 cent) vienu vai vairākas reizes ar vismaz 12 nedēļu starplaiku**

AFA sindroma diagnostiskie kritēriji

Sidnejas starptautiskā vienošanās (2006)

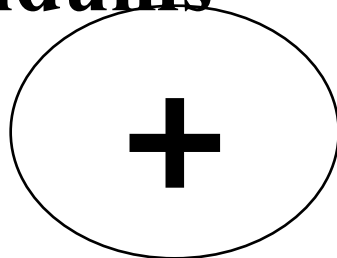
Miyakis S.et.al “International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APA)

“J.Tromb.Haemostat. 2006;4:295

- Vismaz 1 klīniskais kritērijs + vismaz 1 laboratoriskais kritērijs

AFA sindroma diagnoze

- Viena vai vairākas trombozes epizodes un/vai augļa zudums



- Pozitīvas IgG un/vai IgM antikardiolipīna antivielas un/vai lupus antikoagulantu aktivitāte 2 un > reizes ar **6-12 nedēļu starplaiku**

“Alternatīvie” diagnostiskie kritēriji (I)

□ Klīniskie:

- Galvassāpes un migrēna
- *Livedo reticularis*
- Pozitīvs Širmera tests (sausas acis)
- Trokšņi sirdī
- Izteikti smadzeņu bojājuma simptomi
- Ģimenē autoimūnas slimības

“Alternatīvie” diagnostiskie kritēriji (II)

□ **Laboratoriskie:**

- **Samazināts trombocītu skaits (piem. 110 000)**
- **Pozitīvs Kumbsa tests**
- **Antireoidālas antivielas**

Citas AFA

- IgA antikardiolipīna
- IgA anti β -2 glikoproteīna I
- Antifosfadilserīna
- Antifosfadiletanolamīna
- Antiprotrombīna
- Antivielas pret fosfadilserīna-protrombīna kompleksu

Klīniskā aina

- **Venozās trombozes biežākā izpausme**
 - **Dziļo kāju vēnu tromboze**
 - **Plaušu trombembolija**
 - **Cerebrālo vv tromboze – reta komplikācija**

CNS simptomi ir dominējošie

- Insulti
- Atmiņas zudumi
- Kustību traucējumi (horeja)
- Līdzsvara traucējumi (“Menjēra”s-ms)
- Miega traucējumi
- Reflektoru simpatētisku sāpju sindroms
- Krampji
- Redzes traucējumi
- Autonoma un perifēra neiropātija

Cerebrovaskulārā patoloģija pie AFA sindroma

- Išēmiski insulti un tranzitoras išēmiskas lēkmes – 2. biežākā izpausme (aiz venozām trombozēm)
- Salīdzinoši jaunākiem pacientiem
- Recidivē
- Recidivējoša gaita ar multifokāliem defektiem

Biežākās AFA sindroma izpausmes pēc Eiroprojekta pētījuma

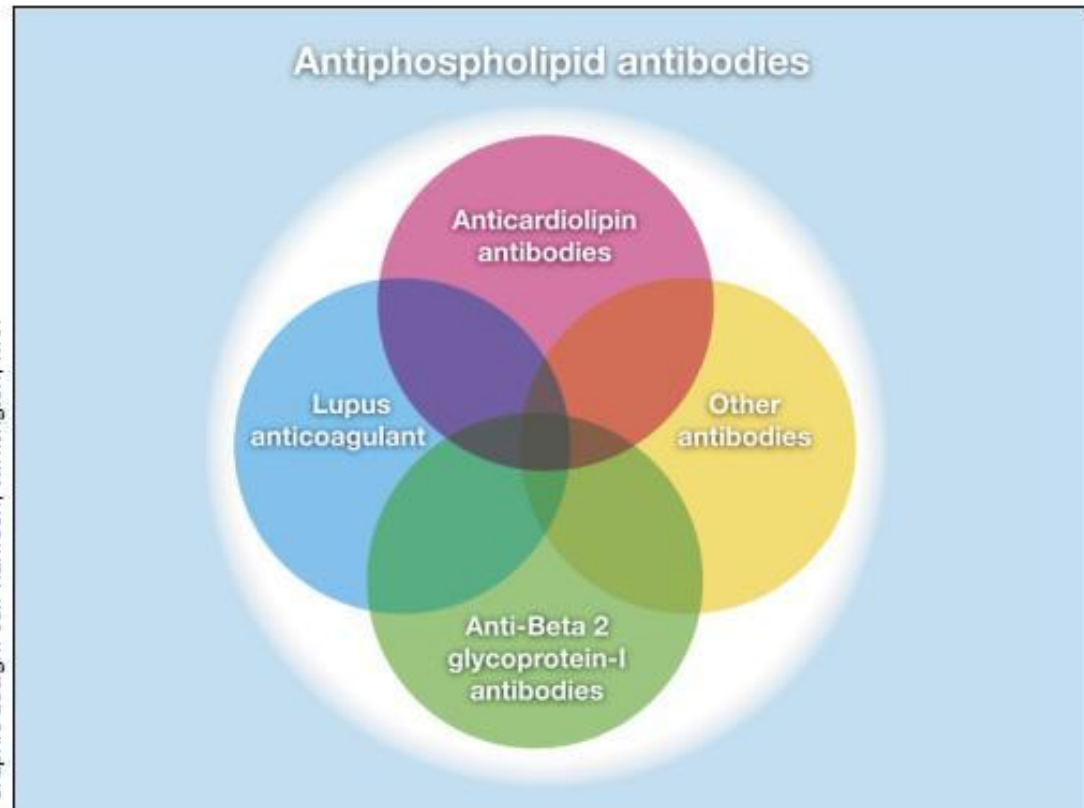
□ Dziļo vv trombozes	38,9 %
□ Insults	19,8 %
□ PATE	14,1 %
□ Virspusējs tromboflebīts	11,7%
□ Tranzitora koronāra išēmija	11,1%

Citas biežas izpausmes (“mazie kritēriji”)

<input type="checkbox"/> Trombocitopēnija	29,6%
<input type="checkbox"/> Livedo reticularis	24,1
<input type="checkbox"/> Sirds vārstuļu bojājums	14,3
<input type="checkbox"/> Hemolītiska anēmija	9,7
<input type="checkbox"/> Epilepsija	7
<input type="checkbox"/> Kāju čūlas	5,5
<input type="checkbox"/> Mikarda infarkti	5,5
<input type="checkbox"/> <i>Amaurosis fugas</i>	5,4

AFA

Figure 1



Graphic design: Jeff Harrison, Wilmington, N.C.

© Stephan Moll, M.D.

AFA sindroma diferenciāldiagnostika

- Diseminētā intravazālā koagulopātija
- Infekciozais endokardīts
- Trombotiski-trombocitopēniskā purpura

AFA sindroma

diferenciāldiagnostika (II)

- Citi hiperkoagulācijas stāvokļi:**
 - Malignitāte**
 - Orāla kontracepcija un HAT**
 - Primāra trombofilija**
- Aterosklerotiska asinsvadu slimība**
- Multipli holesterīna emboli**
- Sistēmas nekrotizējošs vaskulīts**

AFA sindroma

diferenciāldiagnostika (III)

- **Primāras trombofilijas:**
 - 23% gadījumu kombinējas ar AFA sindromu
 - Nav tik retas, kā domājam
(V Leidena faktora mutācija – 3-8% populācijā)
 - Koagulācijas rādītāji jānosaka
 - Ģimenē trombozes (< 50 g veciem)
 - Trombozes anamnēzē

Nodozais poliarterīts ādas čūlas



Profilakse un ārstēšana

Ārstēšana. Antikoagulācija

- **Individuāla, atkarībā**
 - no klīniskām izpausmēm
 - riska faktoriem
 - AFA laboratoriskās atrades (pozitīvas 1 vai 2 vai 3 antivielas)
 - Antikoagulācijas asiņošanas risks
- **Nav nepieciešama asimptomātiskiem pacientiem**

Novērst un ārstēt citus trombožu riska faktorus:

- **Orālie kontraceptīvi un HAT**
- **Smēķēšana**
- **Arteriāla hipertensija**
- **Hiperlipidēmija**
- **Infekcija**

Papildus venozo trombožu riski

- Audzēji
- Ķirurģiskas manipulācijas
- Imobilizācija
- Estrogēnu terapija
- Grūtniecība
- Ilgstošs (>8 stundām) ceļojums
- Iedzimta trombofilija

Profilakse

- Aspirīns : jā,
 - bet profilaktiska efektivitāte nav pierādīta
 - Pacienti ar paralēlām citām indikācijām
- Klopidrogēls : ja aspirīna alerģija
- Pacienti ar LED:
 - hidrochlorohīns
- Statīni - īpaši pacientiem ar hiperlipidēmiju



Primārā profilakse LED + AFA

- **Statīni**
- **Hidrohlorohinolons**

Ārstēšana. Trombozes

- **Pilna antikoagulācija:**
 - ar i/v vai s/c heparīnu
 - seko varfarīns
- **Mērķa INR:**
 - 2,0 – 3,0 pie venozām trombozēm
 - 3,0 pie arteriālām trombozēm
- **Ilgums – visu dzīvi, ja nopietna tromboze**

Sekundārā profilakse pie venozām trombozēm

- Antikoagulanti INR ~ 2 -3
 - Pētījums : labāk ilgāk 2-4 gadi ar mērķa INR 1,5-2 nekā 6 mēn ar INR 2-3 (Rigker et al)
 - Ilgi 2-4 gadi
- Antikoagulācija ar varfarīnu **ilgstoši**
- Atceļot, indicēta doplerogrāfija (tromba rezolūcija?)
- Regulāri pārskatīt antikoagulācijas asiņošanas riskus
 - Ar laiku trombožu risks mazinās, bet asiņošanas - pieaug



Pacientu izglītošana

- Iemācīt pazīt trombožu klīniskās izpausmes
- Informēt par antikoagulācijas terapiju
- Grūtniecības plānošana

PALDIES PAR UZMANĪBU!

