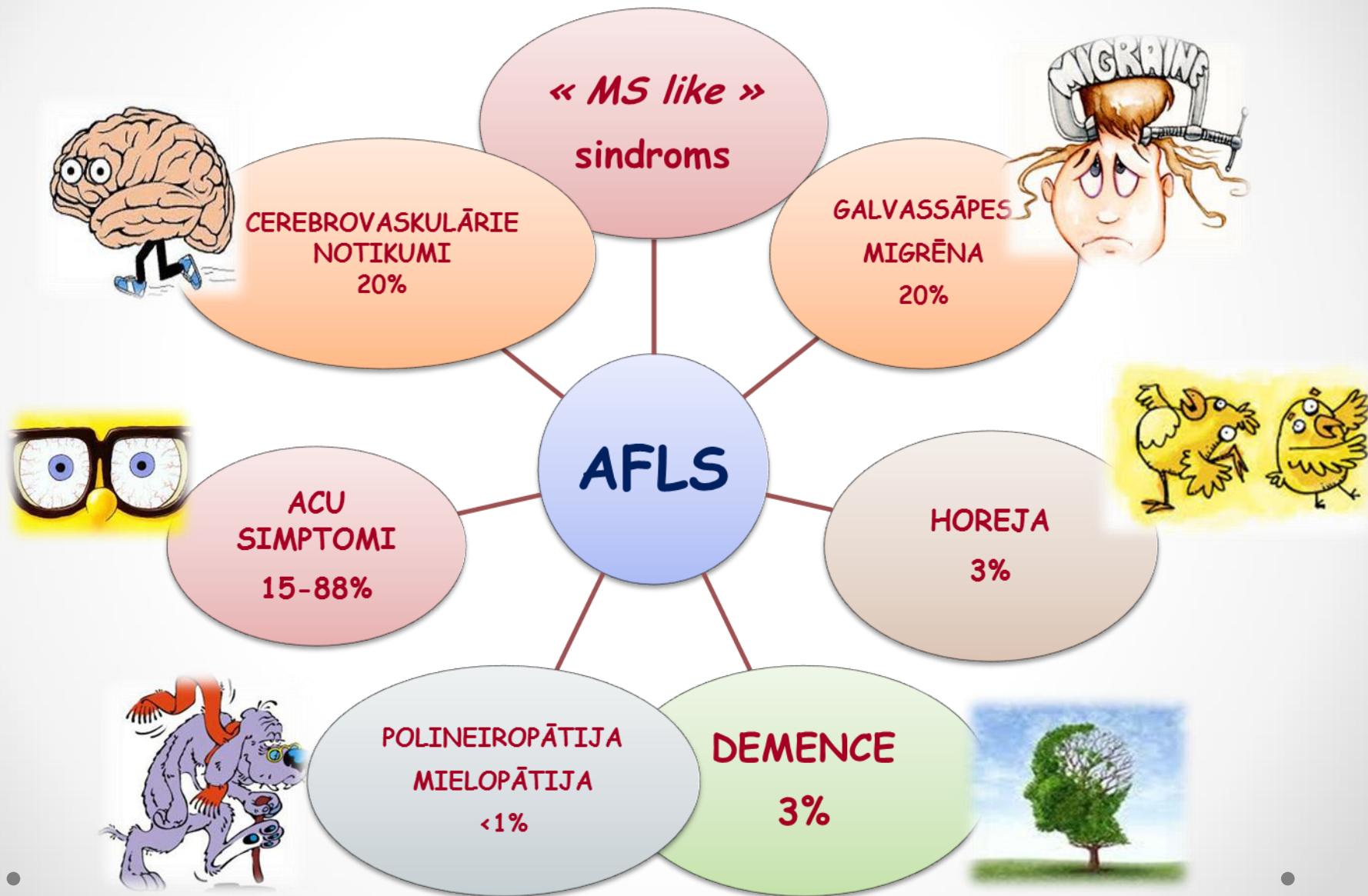




ANTIFOSFOLIPĪDU SINDROMA (AFLS) NEIROLOGISKĀS KOMPLIKĀCIJAS

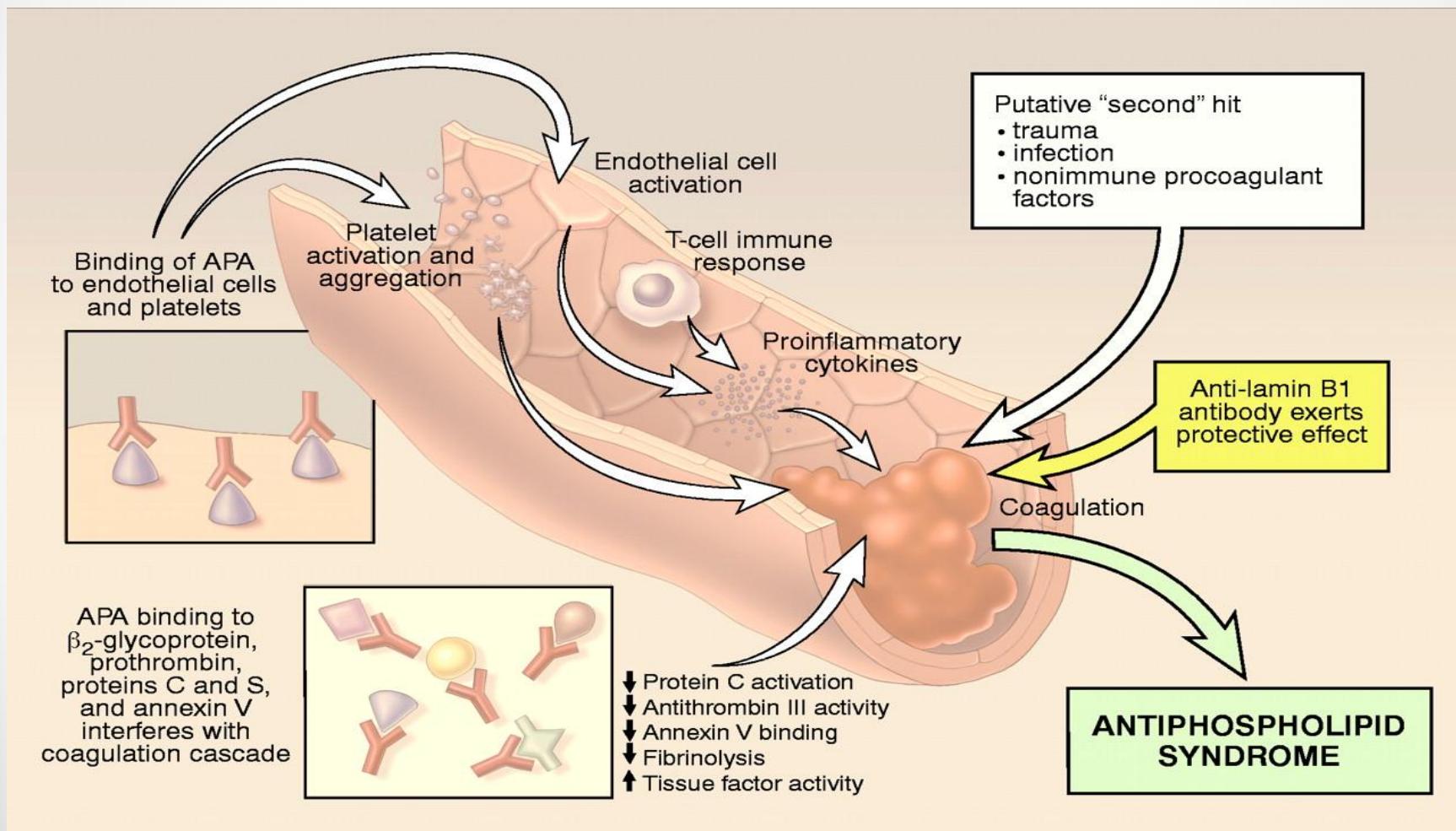
RSU docente Natalja Kurjāne
Imunoloģe- interniste

AFLS neiroloģiskās komplikācijas



PATOGENĒZE

• PATOGENĒZES PAMĀTĀ- TROMBOZE



CEREBROVASKULĀRIE

NOTIKUMI



- Biežāk sastopama un nopietna komplikācija ir AFLS
- Vairāk nekā 20% no visiem insultiem (arteriāliem un venoziem) pacientiem līdz 45 gadiem asociēti ar AFLS
- Cerebrālo vēnu tromboze ir biežāk sastopama nekā arteriāla tromboze vai embolija
- *Amaurosis fugax*, TIL, motorie un sensorie simptomi, *vertigo* un transitorā globāla išemija - biežākas izpausmes
- Atkārtoti insulti → biežākais kognitīvo traucējumu un demences iemesls pacientiem ar AFLS



CEREBROVASKULĀRIE

NOTIKUMI



- Pacientiem ar pozitīviem antifosfolipīdu antivielām cerebrāla infarkta risks 2 reizes lielāks nekā populācijā
(Group APASS. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. Neurology 1997;48:91–4.)
- Pozitīvas antifosfolipīdu antivielas pacientiem ar išēmisko insultu nepaaugstina atkārtota cerebrovaskulāra notikuma risku 2 gadu laikā, kā arī nenosaka atšķirīgu atbildi uz terapiju ar antitrombotisko terapiju
(Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA 2004;291:576–84.)
- Augsta antikardiolipīnu antivielu koncentrācija ticami paaugstina insulta vai TIA risku sievietēm
(Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. Stroke 2004;35:736–41.)

CEREBROVASKULĀRIE NOTIKUMI



- Pacienti ar arteriālām un venozām trombozēm, bet bez pilna (atbilstoši kritērijiem) AFLS, tiek ārstēti ka pacienti ar negatīvām antivielām

Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al.: Evidence based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus 2011;20:206–18.

- Pacientiem ar AFLS un insultu vai TIL, rekomendē orālo antikoagulantu lietošanu ar mērķa INR 2-3 (class 2a, level of evidence B)

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42:227–76.

Atkārtoto insultu profilaktiskā prettrombotiskā terapija pacientiem ar AFLS

Pacienti ar arterio/venoziem insultiem un pozitīvām antifosfolipīdu antivielām, bet bez pieradīta AFLsindroma	Rekomendācijas kā antifosfolipīdu antivielu negatīviem pacientiem
Pacienti ar AFLS un arteriālo išemisko insultu	Nav skaidrs! Jāizvelas Aspirins 325 mg vai Varfarins ar mērķi INR 2-3
Ar venozo išemisko insultu	Varfarins ar mērķi INR 2-3
Atkārtotie išemiskie insulti pielietojot Varfarīnu ar mērķi INR 2-3	Jāturpina Varfarīns ar mērķi INR 3-4 Zema molekulāra svara Heparīns Aspirīna 100 mg un Varfarīna (ar mērķi INR 2-3) kombinācija

Kessarin Panichpisal, Eduard Rozner, Steven Levine The management of Stroke in Antiphospholipid Syndrome. *CurrRheumatolRep* (2012) 14:99-106



GALVASSĀPES UN MIGRĒNA



- Hroniskās galvassāpes un migrēna ir bieža atradne pacientiem ar AFLS

Cevera R et al. The Euro-Phospholipid Project epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus 2009;18:889-93

- Galvassāpes pie AFLS parasti nepadodas terapijai, nereagē uz narkotiskām un analgētiskām pretsāpju vielām un parādās daudzus gadus pirms tiek diagnosticēts AFLS.

Labs efekts uz antikoagulantu terapiju.



- Sanna G et.al. Cerebral manifestations in the antiphospholipid syndrome. Rheum Dis North Am 2006;32:465-90
- Graham Hughes. Antiphospholipid syndrome, migraine and stroke. Lupus, 2010, 19:555-556
M.Antunes, D.Cruz, G.Hughes. Neurological manifestations of anti-phospholipid syndrome. ClinExpRheumatol, 2004, 22:771-775

AFLS UN HOREJA



- Aprakstītais fenomens pacientiem ar *lupus*, pozitīvi korelē ar antifosfolipīdu antivielu titru
- Horeja ir aprakstīta arī kā primārā antifosfolipīda sindroma izpausme, tad lielāka daļa no pacientiem ir bērni

Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestation of the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2001;3:286-92

AFLS UN HOREJA



- Horejas izpausme parasti ir subakūta un monofāziska
- Horeja var būt fokāla, unilaterāla vai ģeneralizēta
- Antifosfolipīdu antivielas bojā smadzeņu balto vielu un bazālo gangliju struktūras, ar ko var izskaidrot horeju ka AFLS izpausmi

Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. Lupus 2003;12:903-7

AFLS neuroģisko komplikāciju ārstēšana

Ar trombocitopēniju	Rituximab vai intravenozais imūnglobulīns un prednisolons
Horeja	Intravenozais metilprednizolons
Galvas sāpes un migrēna (bez išemiskiem insultiem anamnēzē)	Heparin vai Varfarin

Carlos Rodrigues, Jozelio Carvalho, Yehuda Shoenfeld. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*, Vol 40, 350-359, 2010

Graham Hughes. Antiphospholipid syndrome, migraine and stroke. *Lupus*, 2010, 19:555-556

M.Antunes, D.Cruz, G.Hughes. Neurological manifestations of anti-phospholipid syndrome. *ClinExpRheumatol*, 2004, 22:771-775

AFLS UN DEMENCE



- Demence bieži vien ir saistīta ar atkārtotiem cerebrovaskulāriem notikumiem (multi-infarktu demence)

Maria G. Tektonidou, et.al. Cognitive Deficits in Patients With Antiphospholipid Syndrome Association With Clinical, Laboratory, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Arch Intern Med. 2006;166:2278-2284

- Biežākās sūdzības - atmiņas pasliktināšanas, valodas traucējumi, koncentrācijas grūtības. Atmiņas traucējumi mazāk izteikti nekā pacientiem ar Alcheimera demenci un novēro pozitīvo dinamiku uzsākot antikoagulantu terapiju

Roldan JF, Brey RL. Neurologic

Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. Curr Rheumatol Rep 2007;0:109-15

AFLS UN KONVULSIJAS



- Antifosfolipīdu antivielas var tieši izraisīt krampju lēkmes, paaugstinot neironu uzbudināmību sakarā ar gamma-aminobutirskaibes receptoru jonu kanālu kompleksa inhibīciju (*inhibition of γ -aminobutyric acid receptor-ion channel complex*) vai ar autoantivielām pret neironiem (pret GluR3 glutamata receptoriem)

J. Chapman, M. Cohen-Armon, Y. Shoenfeld, and A. D. Korczyn, “Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes,” *Lupus*, vol. 8, no. 2, pp. 127–133, 1999.
H. H. Liou, C. R. Wang, H. C. Chou et al., “Anticardiolipin antisera from lupus patients with seizures reduce a GABA receptor-mediated chloride current in snail neurons,” *Life Sciences*, vol. 54, no. 15, pp. 1119–1125, 1994.

AFLS UN KONVULSIJAS



- Tomēr pēdējo gadu pētījumi krampju lēkmes pacientiem ar primāro antifosfolipīdu sindromu saista ar atkārtotiem pārciestiem insultiem

Joz'elio Freire de Carvalho Seizures in Primary Antiphospholipid Syndrome: The Relevance of Smoking to Stroke Clinical and Developmental Immunology Volume 2012

- Pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un pozitīvām antivielām pret fosfolipīdiem, krampju biežums ir augstāks nekā ar negatīvam antivielām

Herranz MT, Rivier G et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994;37:568-71

Secinājumi jeb Atgādne ko paņemt uz mājām:

AFSL sindroma neuroloģiskās komplikācijas varētu būt pirmā kliniskā izpausme, ar kuru pacents griežas pēc palīdzības un kas prasa mērķtiecīgu terapiju.

Jāaizdomājas par AFLS, ja ir atkārtoti insulti jauniem pacientiem vai hroniskās galvas sāpes (arī migrēna)

Išemiska insulta risks strauji pieaug pacientēm (♀) ar pozitīvu Lupus antikoagulantu reakciju + smēķēšana + orālie kontraceptīvie līdz. + ja pacientes ir gados jaunas

Vissvarīgākās antivielas Antifosfolopīdu sindroma diagnostikā neuroloģijā : Lupus antikoagulants, antikardiolipīnu AV, anti- β 2glikoproteina AV

Jāatceras ka antifosfolipīdu antivielas varētu būt normā nelielos titros veciem cilvēkiem, onkoloģiskiem slimniekiem un pacientiem ar hronisku iekaisumu - 1-5% gadījumos

Secinājumi jeb

Atgādne ko paņemt uz mājām:

- Paaugstinātas antifosfolipīdu antivielas varētu būt bez AFLS, ja pacientam ir virusālas infekcijas: hronisks hepatīts C, HIV, herpes simplex infekcija, adenovirusa vai parvovirusa 19 infekcija; vai bakteriālas infekcijas, piem. sifilis.
- Paaugstinātas antifosfolipīdu AV varētu būt bez AFLS lietojot orālos kontraceptīvus, anti-TNF-alfa preparātus, alfa-Interferonu, procainamīdu, phenotiazīnu uc.

Izmeklēšanas algoritms ja neiroloģiskam pacientam ir aizdomas par AFLS:

- Pilna asins aina ar EGĀ, ANA, Lupus antikoagulantu, antikardiolipīnu AV, anti- β 2glikoproteina AV
- Lai izslēgtu sekundāro antifosfolipīdu sindromu (pie sistēmas sarkānas vilkēdes, reimatoīda artrīta, Šegrēna sd, sklerodermijas): ENA, antiDNS

Ja Lupus antikoagulants vai antifosfolipīdu AV ir pozitīvas, obligāti tās jāatkārto pēc 12 nedēļām

Rima Dafer, Jose Biller. Antiphospholipid Syndrome: Role of Antiphospholipid Antibodies in Neurology. *Hematol/Oncol/ClinN Am*22 (2008) 95-105

Iespējamā AFLS terapija un neiroloģisko komplikāciju profilakse

1. Antiagreganti (Clopidogrels vai aspirīna un dipiridamola kombinācija)
2. Zema molekulārsvara heparīns
3. Tiešie trombīna inhibitori (Dabigatran)
4. Faktora Xa inhibitori (rivaroxaban, apixaban)
5. Statini
6. Hydroxychloroquine (plaquenil)
7. Rituximab
8. Plazmaferēze

Kessarin Panichpisal, Eduard Rozner, Steven Levine The management of Stroke in
• Antiphospholipid Syndrome. *CurrRheumatolRep* (2012) 14:99-106

PALDIES PAR UZMANĪBU!

Antikoagulanti.....

