

Antifosfolipidový syndróm v gynekológii a pôrodníctve

Ján Štefanovič, Ivan Štefanovič

Antiphospholipid syndrome in gynaecology and obstetrics

Súhrn

V prehľadovom článku sa diskutuje o patogenetickej úlohe antifosfolipidového syndrómu pri poruchách humánnej reprodukcie. Široké spektrum antifosfolipidových protilátok sa spája s rôznymi klinickými prejavmi zapríčinenými arteriálnymi alebo venóznymi tromboembolickými situáciami. Antifosfolipidové protilátky môžu v gynekológii a pôrodníctve zodpovedať za rekurentné potraty, retardáciu vývinu plodu, popôrodné pľúcne, kardiálne a renálne poruchy, včasný nástup ťažkej preeklampsie, predčasnú menopauzu a za tromboembolické komplikácie pri používaní hormonálnej antikoncepcie. Autori načrtávajú aj všeobecne akceptované terapeutické prístupy k antifosfolipidovému syndrómu (tab. 2, lit. 19).

Kľúčové slová: antifosfolipidové protilátky, antifosfolipidový syndróm, humánna reprodukcia, riziková tehotnosť, terapeutické prístupy.

Summary

In review article is discussed the pathogenetic role of antiphospholipid syndrome in human reproduction disorders. A wide spectrum of antiphospholipid antibodies is associated with miscellaneous clinical manifestation conditioned by arterial or venous thromboembolic events. Antiphospholipid antibodies could be responsible in gynaecology and obstetrics for recurrent fetal losses, fetal growth retardation, postpartum pulmonary, cardiac and renal disorders, early-onset severe preeclampsia, premature menopause and for thromboembolic complications due to using hormonal contraceptive drugs. There is outlined the most widely accepted therapeutical approach of antiphospholipid syndrome (Tab. 2, Ref. 19).

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, human reproduction, pregnancy at risk, therapeutical options.

Praktická gynekológia, 4, 1997, č. 1.

Antifosfolipidový syndróm (APLS) je označenie pre situácie podmienené výskytom antifosfolipidových protilátok (APLA) v sérach alebo v plazme postihnutých osôb s adekvátnymi klinickými prejavmi. APLA vytvárajú heterogénnu skupinu protilátok, ktoré reagujú s fosfolipidovými antigénmi tvoriacimi stálu súčasť bunkových membrán. Vznikajú ako odpoveď na fosfolipidové zložky organizmu a potom sa s nimi viažu v rôznych sérologických postupoch in vitro využívaných pri diagnostike (RIA, ELISA a i.). APLA reagujú in vitro aj in vivo s anionickými alebo bipolárne orientovanými

fosfolipidmi alebo s fosfolipidoproteínovými komplexami. V súčasnosti sú známe APLA proti anionickým fosfolipidom, ako napr. proti kardiolípinu (difosfatidylglycerol), fosfatidylserínu, fosfatidylinozitolu a fosfatidylglycerolu. Uvedené protilátky sa častejšie viažu na imunoglobulíny G (IgG) a menej na imunoglobulíny M (IgM). Pri protilátkach reagujúcich s bipolárne orientovanými fosfolipidmi prevládajú protilátky izotypu IgM nad protilátkami IgG a sú namierené proti fosfatidylcholínu, fosfatidyletanolamínu a sfingomyelínu (Jílek a spol., 1995). Identifikovala sa tiež zvláštna antifosfolipidová protilátka nazvaná „lupusový antikoagulans“ (LA), pretože sa prvýkrát zistila pri SLE a neskôr aj pri iných systémových autoimunitných ochoreniach. LA sa často vyskytuje medzi APLA a obzvlášť sa zisťuje pri opakovaných potratoch (Meroni, 1994).

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: Prof. MUDr. J. Štefanovič, DrSc., Imunologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko.

Výskyt APLA v sérach postihnutých osôb predurčuje aj objavenie sa viacerých patologických komplikácií, ktoré súvisia aj s humánnou reprodukciou a preto sa v gynekológii a pôrodníctve venuje APLS mimoriadna pozornosť (Fialová, 1994; Fialová a spol., 1994; Shapiro, 1994; Silver a spol., 1994; Ulčová-Gallová, 1994; Fialová a spol., 1995; Oshiro a spol., 1996).

O APLA v sére sa uvažuje už od roku 1906, kedy sa začalo so sérologickou diagnostikou syfilisu. Od roku 1940 sa v BWR používa ako antigén kardioplipín, čo je fosfolipidový extrakt z hovádzích srdiec. Pri realizácii diagnostických testov na syfilis sa objavovali falošne pozitívne reakcie, ktoré po použití iných testov s antigénmi *Treponema pallidum* boli negatívne. Falošne pozitívne reakcie sa objavovali u pacientov so systémovými autoimunitnými chorobami, infekčnými chorobami a prechodne aj u osôb s inými patologickými fenoménmi. Po štúdiu klinického obrazu a patofyziológie ochorenia s APLA zaviedol Harris so spolupracovníkmi (1983) označenie antifosfolipidový syndróm, pre ktorý sú typické komplikácie, ako je žilová trombóza, arteriálna trombóza, opakované potraty a trombocytopénia – samozrejme s pozitívnym nálezom APLA alebo LA. Môže ísť pritom o tzv. primárny APL-syndróm, ak ochorenie prebieha samostatne bez vedľajších príčin alebo sekundárny APL-syndróm, ak sa ochorenie vyskytuje spolu s ochoreniami imunopatologickej, infekčnej alebo nádorovej povahy. APLA sa často dokazujú pri SLE, reumatoidnej artritíde, dermatomyozitíde, Sjögrenovom syndróme, Bechcetovej chorobe, autoimunitnej hemolytickej anémii, diabete (I. typ), myasténii a Hashimotovej tyreoiditíde a i. APLA sa tiež môžu zistiť pri niektorých infekčných ochoreniach (tbc, lepra, syfilis, Lymfická borelióza, infekčné endokarditídy, klebsiellové infekcie, viaceré vírusové infekcie – AIDS, EBV, hepatitídy, ako aj protozoárne infekcie). Môžu sa tiež objaviť pri nádorových stavoch (leukémie, malígne lymfómy, karcinómy, hypernefróm, tymóm, Waldenströмова makroglobulinémia a i.). S APLA sa možno stretnúť aj pri hematologických chorobách (trombocytopenické purpury, anémie, polycytémia, myelofibróza, gamapatie a i.) a tiež po aplikácii niektorých liekov, ktoré indukujú tzv. lupus-like syndróm (napr. chlorpromazín, prokainamid, hydralazín, chinidín, fenytoín, sulfonamidy a i.) (Jílek a spol., 1995).

Na výskyt APLS sa myslí hlavne u pacientov mladších ako 45 rokov, ak prekonalu jednu alebo viac neobjasnených venózných trombóz, arteriálnych trombóz spojených s apoplexiou, myokardiálnym infarktom alebo s inými arteriálnymi tromboembolickými príhodami a u žien, ak prekonalu jeden alebo viac potratov bez náznakov iných rizikových faktorov. Môže ísť aj o kombináciu uvedených príznakov, avšak vždy sa musia dokázať APLA, antikardioplipínové protilátky alebo LA. Najčastejšie poruchy pri APLS uvádzame v tabuľke 1.

Diagnostika APLS vychádza z klinických prejavov a z nálezu APLA v sérach postihnutých osôb. Podklady pre definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu uvádzame v tabuľke 2.

Tabuľka 1. Klinické prejavy po tromboembolickej poškodení orgánov

Poškodené cievy	Klinické prejavy
A. Vény	
Končatiny	tromboflebitída
– veľké cievy	Budd-Chiari syndróm
– malé cievy	hepatomegália, zvýšená aktivita enzýmov
Nadobličky	Addisonova choroba
	hypoadrenalizmus
Plúca	plúcna embólia, hypertenzia
Oči	trombóza retinálnej žily
B. Artérie	
Končatiny	ischémie, gangrény
Nervový systém	apoplexia, Snedonov syndróm
	akútne ischemické encefalopatie
	multiinfarktová demencia
	amaurosis fugax
	periférne neuropatie
Srdce	infarkt myokardu
	obehové zlyhanie
	kardiomyopatie, bradykardia
	komorová dyskinéza
Obličky	trombóza a. renalis
	trombotická mikroangiopatia
Hepar	infarkt heparu
	nodulárna regeneračná hyperplázia
Aorta	syndróm aortálneho oblúka
	mezenterické ischémie, infarkty
Koža	livedo reticularis, vaskulitídy
	kožné ulcerácie až nekrózy
Endokard	vegetácie, chlopňová dysfunkcia,
	pseudotumor v komore,
	embolizácia do mozgu
Kosť	avaskulárna nekróza

Mnohé príznaky sú neurologické (chorea, sy Guillain-Barré), hematologické (Evansov sy, anémie, neutropénie), reumatologické a iné.

Hodnotí sa počet a závažnosť klinických prejavov a hodnoty hladín APLA, antikardioplipínových protilátok alebo LA.

Z hľadiska humánnej reprodukcie je dôležité, že APLA sa vyskytujú aj u žien v reprodukčnom období. Najviac informácií je o asociácii APLA s opakovanými potratmi (Ulčová-Gallová, 1994; Oshiro a spol., 1996). Je však viac prác, v ktorých sa výskyt APLA dáva do súvislosti s ďalšími poruchami, ako sú inhibícia vývinu plodu intrauterinne, preeklampsia, hypertenzia v tehotnosti (Shapiro, 1994; Edelman, 1995), predčasná menopauza a niektoré sterility (Taubert a Kuhl, 1995), komplikácie tromboembolickej povahy po pôrode na srdci, obličkách a pľúcach (Kupferminc a spol., 1994; Thorp a spol., 1994) a neodporúča sa u žien s APLA

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá pre APLS (Meroni, 1994)

Definitívna diagnóza
– 2 alebo viac klinických prejavov
* rekurentné potraty
* venózna trombóza
* arteriálna trombóza
* vredy predkolenia
* livedo reticularis
* hemolytická anémia
* trombocytopenia
* vysoké hladiny APLA
Pravdepodobná diagnóza
– jeden klinický prejav a vysoká hladina APLA
alebo
– dva a viac klinických prejavov a nízke hladiny APLA

používať hormonálnu antikoncepciu pre vysoké riziko tromboembolických komplikácií. Výskyt APLA u žien kolíše podľa štruktúry a zdravotného stavu súboru a je u 1–2 % všetkých žien (Taubert a Kuhl, 1995) a u tehotných sa uvádza 9–10 %, pričom u žien so spontánnymi potratmi býva ich výskyt a hladina podstatne vyššia. Pri niektorých tehotenských komplikáciách korelovali hladiny APLA s nálezom alfa-fetoproteínu v sére (Silver a spol., 1994; Fialová a spol., 1995).

Z hľadiska patogenetického významu APLA nie sú jednotlivé mechanizmy objasnené a možno sa na tomto úseku stretnúť s viacerými hypotézami (Silver a spol., 1994; Fialová a spol., 1995). Vo väčšine prác sa však na základe úzkeho vzťahu medzi prítomnosťou APLA a klinickými prejavmi podporuje názor o priamom patogenetickom účinku uvedených protilátok. Pôvodne sa predpokladalo, že APLA reagujú iba s fosfodiesterovými skupinami, ktoré sú vo všetkých fosfolipidových molekulách. Sledovanie antigénových epitopov reagujúcich s APLA odhalilo hlbšiu zložitost celého problému. V skutočnosti APLA prejavujú vyššiu aviditu ku komplexom zloženým z negatívne nabitých fosfolipidov a z cirkulujúcich kationických glykoproteínov. Pri reakcii APLA s epitopmi antigénov pôsobia aj viaceré kofaktory, ako sú beta-2-glykoproteín I, protrombín, proteín C, proteín S a kininogény (Meroni, 1994; Jílek a spol., 1995). Ukázalo sa, že iba APLA vzniknuté v procese autoimunizácie potrebujú pri väzbe prítomnosť kofaktorov, kým APLA objavujúce sa pri infekciách (syfilis, AIDS a i.) nevyžadujú pri väzbe na antigén ďalšie kofaktory. Výsledky zo štúdia plazmových kofaktorov rozšírili a spresnili úlohu APLA aj v patogenetických mechanizmoch. O LA sa dnes tvrdí, že nie je totožný s antikardiolipínovými protilátkami (McNeil a spol., 1990) a podľa iných autorov (Bever a spol., 1991) LA reaguje s odlišnými epitopmi, ak nastáva väzba humánneho protrombínu s fosfolipidmi v prítomnosti Ca^{++} .

Arteriálna a venózna trombóza sa pokladajú za hlavný patogenetický mechanizmus pri vzniku klinických syndró-

mov. Od tejto situácie sa odvíjajú všetky neurologické, kožné, kardiologické a iné klinické prejavy. Trombotické a tromboembolické deje v placentе súvisia s prísunom výživných látok pre plod, čo môže súvisieť s retardáciou vývinu plodu, potratom a odumretím plodu. Možno však akceptovať aj uplatnenie sa ďalších mechanizmov. APLA krížovo reagujú s fosfolipidmi membrán rôznych buniek zúčastňujúcich sa na koagulácii (endotelové bunky, trombocyty) a tiež s placentovým trofoblastom. Uvedená reaktivnosť môže byť priama alebo sprostredkovaná kofaktormi adherovanými na bunky (napr. beta-2-glykoproteín I), z čoho rezultuje následná aktivizácia prokoagulácie. APLA môžu reagovať aj s rôznymi koagulačnými faktormi (protrombín, proteín C a proteín S), čo môže byť príčinou narušenia rovnováhy na prospech prokoagulačných podmienok. Väzba APLA s prirodzenými tkanivovými alebo antikoagulačnými cirkulujúcimi faktormi (napr. s beta-2-glykoproteínom I), ktoré pôsobia ako prirodzené plazmové antikoagulačné faktory, môže spôsobiť ich neutralizáciu a zníženie účinnosti s následným zvýšením aktivity prokoagulačných podmienok.

Pre priamu patogenetickú úlohu APLA svedčia aj viaceré pokusy na experimentálnych modeloch. Pokusy na myšiach jasne ukázali, že APLA spôsobili u gravidných myší potrat podobne ako v humánnej patológii. APLA rovnako reagovali s fosfolipidmi v membráne erytrocytov pri hemolytickej anémii (Meroni, 1994).

Nález APLA v sére postihnutej osoby je pre každého lekára zložitým diferenciálne diagnostickým problémom. Na základe komplexného posúdenia treba určiť, či ide o primárny alebo sekundárny APLS. V pozadí môže byť skrytý latentný patologický proces, ktorý ešte nemá typickú klinickú charakteristiku (napr. chronický únavový syndróm), môže ísť o nešpecifickú aktiváciu cytokínovej siete imunitného systému. Pacienta treba dispenzarizovať a riešiť situáciu podľa aktuálnych klinických podmienok, pretože nie každý výskyt APLA podmieňuje trombogénnu situáciu.

Mimoriadny význam má APLS v gynekológii a pôrodnictve, pretože signalizuje ohrozenie tehotnosti a výskyt celého radu ďalších komplikácií (sterilita, predčasná menopauza, hypertenzia, preeklampsia, pôrodné a popôrodné komplikácie) vrátane tromboembolických komplikácií po hormonálnej antikoncepcii. Vystupuje tu otázka, aké sú terapeutické možnosti stavov s klinickými a laboratórnymi prejavmi APLS a ako možno predchádzať tromboembolickým situáciám – vrátane potratov. Skúšali sa mnohé látky (aspirín, indometacín, antimalariká a i.) s antiagregačným účinkom. Osvedčil sa hlavne aspirín (70–80 mg/deň) a pri jasných trombotických stavoch antikoagulanciá (Warfarin, Pelentan, Coumadin, Heparin). Z imunomodulačných látok sa použili imunosupresíva (kortikosteroidy) a intravenózne imunoglobulín s priaznivým efektom (Edelman a Rouquette, 1995; Peaceman a Rehner, 1995; Valensise a spol., 1995). Robia sa pokusy aj s plazmaferézou, doteraz sú však bez jasného efektu

(Meroni, 1994). Pri rizikových tehotnostiach sa osvedčil intravenózný imunoglobulín s dobrými výsledkami, keď u pacientok s APLA sa nezistili rozdiely v porovnaní s rodičkami bez APLA v počte potratov a v retardácii plodu (Valensise a spol., 1995).

Literatúra

1. **Bervers E.M., Galli M., Barbui T. et al.:** Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human protrombin. *Tromb. Haemostasis*, 66, 1991, s. 629–632.
2. **Edelman P.L.:** The antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 7, 1995, s. 427–431.
3. **Edelman P.L., Rouquette A.M.:** Evaluation of the obstetrical risks of the antiphospholipid syndrome and therapeutic management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 13, 1995, s. 91–99.
4. **Fialová L.:** Antifosfolipidové protilátky, antifosfolipidový syndróm a tehotenstvá. *Čes. Gynek.*, 59, 1994, s. 276–280.
5. **Fialová L., Mikulíková L. et al.:** Antifosfolipidové protilátky u žien s některými poruchami reprodukce. *Čes. Gynek.*, 59, 1994, s. 186–189.
6. **Fialová L., Mikulíková L. et al.:** Antikardiolipínové protilátky a onkogenní antigeny u těhotných žen. *Čes. Gynek.*, 60, 1995, s. 22–25.
7. **Harris E.N., Charavi A.E. et al.:** Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 111, 1983, s. 1211–1214.
8. **Jílek D., Král V., Slavičková R. et al.:** Některé problémy klinické interpretace vyšetření antikardiolipínových protilátek. *Klin. Immunol. Alergol.*, 5, 1995, s. 5–8.
9. **Kupferminc M.J., Lee M.J. et al.:** Severe postpartum pulmonary, cardiac and renal syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet. Gynecol.*, 83, 1994, s. 806–807.
10. **McNeil H.P., Simpson R.J. et al.:** *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 87, 1990, s. 4120–4124.
11. **Meroni P.L.:** Antiphospholipid syndrome (APS). Update in Rheumatology IV. *Mayo Euro Date*, 1994, č. 23, s. 27–34.
12. **Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R. et al.:** Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet. Gynecol.*, 87, 1996, s. 489–493.
13. **Peaceman A.M., Rehberg K.A.:** The effect of aspirin and indomethacin on prostacyclin and thromboxane production by placental tissue incubated with immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 173, 1995, s. 1391–1396.
14. **Shapiro G.A.:** Antiphospholipid syndrome in obstetrics and gynaecology. *Sem. Thromb. Hemostat.*, 20, 1994, s. 64–70.
15. **Silver R.M., Porter T.F., van Leeuwen I. et al.:** Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". *Obstet. Gynecol.*, 87, 1996, s. 494–500.
16. **Taubert H.D., Kuhl H.:** Kontrazeption mit Hormonen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1995, 482 s.
17. **Thorp J.M., Chescheir N.C., Fann B.:** Postpartum myocardial infection in patient with antiphospholipid syndrome. *Amer. J. Perinatol.*, 11, 1994, s. 1–3.
18. **Ulčová-Gallová Z.:** Antifosfolipidové protilátky (APA) v gynekologii a porodnictví. *Čes. Gynek.*, 59, 1994, s. 276–280.
19. **Valensise H., Vaquero E., DeCarolis C. et al.:** Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high dose intravenous immunoglobulin (IVIG). *Prenat. Diagn.*, 15, 1995, s. 509–517.

Do redakcie došlo 15.1.1997.