



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Monika Kroupová

**Nové trendy v léčbě
antifosfolipidového syndromu
v graviditě**

New trends in the treatment of antiphospholipid
syndrome in pregnancy

Diplomová práce

Praha, říjen 2009

Autor práce: Monika Kroupová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Kateřina Andělová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku
a dítě v Praze Podolí**

Datum a rok obhajoby: 10. listopadu 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 9. října 2009

Monika Kroupová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce Mudr. Kateřině Andělové za odborné vedení mé diplomové práce a za zapůjčení některých použitých studijních materiálů. Mé díky také patří rodičům za bezmeznou podporu a nesmírnou ochotu po celou dobu mého studia.

Obsah

ÚVOD	6
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:	7
ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM	8
ANTIFOSFOLIPIDOVÉ PROTILÁTKY	8
KLINICKÉ PROJEVY	11
KLINICKÉ PROJEVY V GRAVIDITĚ	14
LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA	16
TERAPIE APS	16
TERAPIE APS V GRAVIDITĚ	18
KAZUISTIKA Č.1	211
KAZUISTIKA Č.2	23
ZÁVĚR KAZUISTIK	24
SOUHRN	25
SUMMARY	26
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	27

Úvod

Antifosfolipidový syndrom je získané autoimunitní nemocnění definované klinicky a laboratorně. Mezi klinická kritéria patří žilní či arteriální trombózy, trombocytopenie a komplikace v těhotenství jako jsou placentární insuficience, předčasný porod, preeklampsie, nebo intrauterinní růstová retardace. Mezi laboratorní kritéria patří přítomnost antifosfolipidových protilátek buď koagulačními testy nebo ELISA metodou. Antifosfolipidový syndrom je předmětem dlouholetého bádání, které ještě není u konce. Cílem je co nejvíce snížit klinické projevy, zejména v těhotenství zabránit častým potratům a trombózám.

Seznam použitých zkratk:

- ACLA – antikardiolipinové protilátky
- aCL – antikardiolipinové protilátky
- aPL – antifosfolipidové protilátky
- APA – antifosfolipidové protilátky
- APS – antifosfolipidový syndrom
- aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
- AIHA - autoimunitní hemolytická anémie
- β_2 GPI – β_2 glykoprotein I
- CMV – cytomegalovirus
- EBV – virus Epstein-Barrové
- ELISA – enzyme linked immunosorbent assai
- ITP – idiopatická trombocytopenická purpura
- IUGR – intrauterinní růstová retardace
- IVIG – intravenózní imunoglobuliny
- KCT – kaolinový test (kaolin clotting time)
- LA – lupus antikoagulant
- LMWH – nízkomolekulární heparin
- RA – revmatoidní artritida
- SLE – systémový lupus erytematosus
- dRVVT – test jedem Russelovy zmije (diluted Russel Viper
Venom Time)

Antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom (APS) je charakterizován přítomností protilátek zaměřených proti záporně nabitým membránovým fosfolipidům. Syndrom je možné rozdělit do dvou základních forem: primární – pokud se APS vyskytne bez spojení s dalším chorobným procesem a sekundární – kdy se APS vyskytuje u pacientů s jinými autoimunitními chorobami, z toho nejčastěji u SLE. Mezi další onemocnění patří maligní transformace, infekce či v souvislosti s užíváním některých léků (chinidin, hydralazin, fenytoin, prokainamid, chlorpromazin).

V malé míře (asi v 1%) všech APS se vyskytuje tzv. katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS), který je asociovaný s arteriálními a venózními tromby, intraabdominální trombozou, renálním selháním, intraalveolární hemoragií, plicní embolií, kožní nekrosou a gangrény. Mortalita tohoto syndromu je až 50%. Léčba je zatím stejná jako u klasického APS, ale v akutní fázi se osvědčila plazmaferéza.

Antifosfolipidové protilátky

Hlavními cílovými antigeny antifosfolipidových protilátek (APA) jsou plazmatické proteiny navázané na negativně nabitý, nejčastěji fosfolipidový povrch. Samotné fosfolipidy nejsou vzhledem k velikosti molekuly imunogenní.

Mezi nejčastější APA patří antikardiolipinové (aCL), lupus antikoagulant (LA), protilátky proti jiným negativně nabitým fosfolipidům, reaginy, protilátky proti mitochondriím (typ M5) a protilátky proti endoteliálním buňkám.

Protilátky nejsou schopné fungovat samostatně a potřebují k tomu plazmatický bílkovinný kofaktor. Teprve spojením fosfolipidových struktur s tímto kofaktorem vytváří komplex (fosfolipido-proteinový komplex), při jehož vzniku dochází zřejmě k odhalení nových antigenních epitopů, které podmiňují vznik a tvorbu vlastních patogenních APA. Pro lupus antikoagulans je tímto činitelem lidský protrombin. Pro antikardiolipinové protilátky je kofaktorem β_2 -glykoprotein I.

Tab. č. 1: Možné mechanismy působení fosfolipid-dependentních protilátek

Cíl-substrát	Možný důsledek působení
β_2 -glykoprotein I	inhibice aktivace PC inhibice aktivace fibrinolýzy komplexem FXII/PK potenciace tvorby FXa na trombocytech, snížení volného PS cestou inhibice interakce β_2 -glykoprotein I a C4-vázající protein
protrombin/trombin	vazba na trombinem aktivované destičky, inhibice uvolnění prostacyklinu pod vlivem trombinu, inhibice aktivace PC, potenciace vazby protrombinu na membrány
protein C	inhibice aktivace proteinu C, inhibice inaktivace FVa a FVIIIa cestou APC/PS
protein S	inhibice inaktivace FVa a FVIIIa cestou APC/PS
fosfolipáza A ₂	inhibice produkce prostacyklinu z endoteliálních buněk
trombomodulin	inhibice aktivace PC
heparan-sulfát cévní stěny	inhibice aktivace AT III. mediované heparan sulfátem
TFPI	inhibice vazby TFPI a F Xa na negativně nabitě fosfolipidové povrchy a tím zábrana vzniku komplexu, který brání další generaci trombinu
anexin V	ovlivnění funkce placentárního antikoagulačního proteinu 1 tvorbou komplexů, blokádu nebo odstraněním anexinu V z jeho přirozených míst v placentě

**Tab. č. 2: Onemocnění provázená výskytem antifosfolipidových
protilátek**

Autoimunitní choroby	Malignity	Léky	Infekční choroby	Jiné stavy
<u>Systémová onemocnění</u> <u>pojiva:</u> SLE, RA, MCTD, lupus like dinase, Sjogrenův sy, sklerodermie, ankylosující spondarthritis, difúzní fasciitida, dermatomyozitid a-polymyozitida, vaskulitidy	<u>Solidní tumory:</u> thymom, karcinomy (ledviny, plíce, ovarium, prostata, čípek děložní, kůže, střevo, jícen)	fenothiazidy, prokainamid, estrogenní kontraktiv a, propranolol, interleukin 2, fentyoin, hydralazin, penicilin a deriváty	malárie, lues, lepra, TBC, borelióza, salmonela, streptokoky, stafylokoky, coli, tyfus	renální selhání GVH D
<u>Jiné:</u> diabetes mellitus, Crohnova choroba, ITP, AIHA, autoimunitní thyreoiditis	<u>Hematologické</u> : lymfomy, leukémie, Waldenstromo va makroglobulin emie, myeloprolifera tivní choroby		<u>Virové:</u> HIV, hepatitidy, parvovirus B19, EBV, CMV, adenovirus, zarděnky, spalničky, HLTV-1	

Klinické projevy

Mezi nejčastější klinické projevy řadíme žilní a tepennou trombózu, která postihuje jakoukoli oblast žilního a tepenného řečiště.

V žilním systému jsou nemocní nejčastěji postiženi trombózou hlubokých a povrchných žil dolních končetin. Trombóza se většinou vrací a má často za následek plicní embolizaci. Někteří nemocní mají časně prokazatelnou plicní hypertenzi, která může být podmíněna opakovanými plicními embolizacemi nebo přímo trombózou plicních žil.

V tepenném oběhu je nejčastější trombotická okluze intrakraniálních tepen, projevující se klinicky jako akutní mozková příhoda nebo jen jako tranzitorní ischemická ataka. Jen málo nemocných s vysokou koncentrací aCL v krevním séru však dospěje až do konečného stadia těžkého poškození mozku, tzv. organického psychosyndromu, jenž končí vývojem progresivní demence. Podkladem pro tento stav jsou mnohočetné malé mozkové infarkty vyvolané uzávěrem mozkových cév nejmenšího průsvitu.

Dále je ve světě popsáno sedm procent nemocných, u kterých došlo k prudkému rozvoji trombotické mikroangiopatie, imitující trombotickou trombocytopenickou purpuru. Mikroangiopatická hemolytická anemie a trombocytopenie byly zjištěny u všech těchto popsaných nemocných, kteří současně měli různý charakter postižení ledvin a CNS, ale současně měli přítomné antinukleární protilátky.

Trombocytopenie jsou častým nálezem u nemocných. Většinou ale nedosahují takové úrovně, aby způsobily významné krvácivé projevy.

Nikdy nelze vyloučit možnost přechodu onemocnění do některého z typů systémových onemocnění pojiva.

Uvedené klinické příznaky pozorované ve spojitosti s průkazem aPL vedly ke stanovení pomocných kritérií, jež by určovaly přítomnost APS syndromu ať již primárního, nebo sekundárního (viz tab.č.3). Jejich platnost je však v poslední době zpochybňována a dochází k návrhům nových kritérií s rozšířenou klinickou symptomatologií (viz tab.č.4).

Tab. č. 3: Diagnostická kritéria primárního/sekundárního APS

Klinické příznaky	žilní trombóza, tepenná trombóza, opakovaná ztráta plodu
Laboratorní příznaky	trombocytopenie, IgG-aCL, IgM-aCL, pozitivní test na LA
Podmínky pro přítomnost APS	jeden klinický příznak včetně trombocytopenie a přítomnost aCL či LA, průkaz aPL alespoň dvakrát v rozmezí 3 měsíců, až 5leté sledování nemocného k vyloučení přítomnosti SLE nebo jiného autoimunitního onemocnění.

Tab. č. 4: Klasifikační kritéria APS (Sapporo, 1998)

<p>1.Antifosfolipidové protilátky: přítomnost aPL prokázaná alespoň dvakrát v období 6 týdnů současně s jedním či více klinickými příznaky</p>
<p>2.Klinické příznaky:</p> <ul style="list-style-type: none">a)prokázaná tepenná nebo žilní trombóza rentgenologicky, ultrasonograficky nebo histologickyb)tři a více po sobě jdoucí potraty (do 10 týdne), které nelze vysvětlit jinými důvody, nebo jeden a více úmrtí plodu morfologicky normálního po 10. týdnu těhotenství, nebo jeden a více předčasných porodů po 34. týdnu těhotenství, provázených závažnou preeklampsií nebo placentární nedostatečnostíc)dvě a více epizod mozkových tranzitorních ischemických atakd)přítomnost syndromu podobného roztroušené skleróze nebo ložisková nervová poškození, jež nelze jinak vysvětlit
<p>3.Doplňkové příznaky, ne kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none">a)trombocytopenie méně než $100 \times 10^9/l$b)hemolytická anémie s retikulocytózou s pozitivním testem dle Coombsec)transverzální myelopatie nevysvětlitelná jinými důvodyd)livedo reticularise)zesílení mitrální nebo aortální chlopně, které nelze jinak vysvětlit a regurgitace prokázaná echokardiografickyf)nevysvětlitelná chorea pozorovaná lékařemg)migréna trvající jeden rok se současnou přítomností aPL v séru

Klinické projevy v graviditě

Mezi nejčastější projevy v těhotenství patří maternální komplikace, kdy může vzniknout preeklampsie (až v 18%), zejména v případě primárního antifosfolipidového syndromu. Přítomna bývá také chorea gravidarum.

V souvislosti s APA je popisována vyšší incidence HELLP syndromu. Mezi vzácnější projevy patří „postpartum cardiopulmonary syndrome“. Vzniká u žen s APA typicky 2-10 den po porodu a je charakterizován febrilními špičkami, pleuritickou bolestí na hrudi, dyspnoí a pleurálními výpotky, skvrnitými plicními infiltráty, kardiomyopatií a komorovou arytmií. Tato symptomatologie nemusí být léčena, většinou spontánně odezní.

Mezi další projevy patří komplikace plodu: 1) předčasné ukončení těhotenství ve fázi - preembryonální (5 týdnů od 1.dne poslední menstruace), embryonální (od 5-9 týdne) či fetální (od 10 týdne gravidity). Opakované ztráty plodu v preembryonálním a embryonálním období jsou antifosfolipidovým syndromem způsobeny jen asi z 6%. Typické ztráty způsobené antifosfolipidovým syndromem jsou nejčastěji až ve fetální fázi. 2) porucha růstu plodu v děloze je popisována až u 31% případů a narození nezralého plodu až u 43% případů.

Tab. č. 5: Jiné časté klinické manifestace APS

trombozy velkých cév	arteriální nebo venózní
neurologie	migrenózní stavy, tranzitorní ischemie, CMP, epilepsie, myelopatie, sclerosis multiplex, chorea, multiinfarktová demence, pseudotumor cerebri, trombózy mozkových sinů
kardiologie	trombózy věnčitých tepen s ICHS, infarkt myokardu, plicní hypertenze, chlopenní vegetace, intrakardiální tromby, kardiomyopatie
gastroenterologie	Buddův-Chiariho syndrom, trombózy jaterních žil, ischemie střevní
nefrologie	glomerulární trombózy, trombotická mikroangiopatie, vaskulitis, maligní hypertenze
endokrinologie	adrenální trombózy, Addisonova choroba
revmatologie	SLE-like syndrom, vaskulitis
oftalmologie	arteriální nebo žilní retinální okluze, aneuryzmata, vaskulitid, akutní retinální nekrozy, tranzitorní diplopie, amaurosis fugax, fotopsie, konjunktivální teleangiektázie, episcleritis, neuropatie optického nervu
dermatologie	livedo reticularis, Sneddonův syndrom, kožní ulcerace, Raynaudův fenomén, tříštivé hemoragie
hematologie	trombocytopenie, ITP, AIHA

Laboratorní diagnostika

Laboratorně se stanovují antifosfolipidové protilátky (aPL) a antikardiolipinové (ACLA), nebo lupus antikoagulans (LA). Dále je možné stanovit jednotlivé třídy APA (fosfatidylcholin, fosfatidylserin a fosfatidyletanolamin).

Lupus antikoagulans jsou imunoglobuliny třídy IgG, IgM, IgA nebo jejich směs, které reagují s fosfolipidy v koagulačních testech. Průkazem je poté prodloužení koagulačních testů závislých na fosfolipidech (APTT, KCT, dRVVT, textarinový test). U pacientů s APS je pozitivní méně často než ACLA, ale je specifitější, protože se objevuje méně u jiných chorobných stavů.

Antikardiolipinové protilátky (ACLA) se dnes vyšetřují pomocí metody ELISA s kardiolipinem jako antigenem. Tento test je senzitivnější než testy na LA, ale může být pozitivní i u jiných chorobných stavů. Ačkoli až u 70% pacientů bývají detekovány obě protilátky, není výjimkou, že se zjistí pozitivita jen LA (asi u 10-16% pacientů) a nebo jen ACLA (asi u 25% pacientů).

Terapie APS

Konečná, standardní a současně kauzální terapie nemocných s primárním či sekundárním APS nebyla dosud přesně a s konečnou platností stanovena. Účinná forma je založena na antiagregační či antikoagulační léčbě, u sekundární

formy APS je ale nezbytná i imunosuprese k potlačení aktivity základního patologického procesu.

Pacientky s trvalou přítomností antifosfolipidových protilátek a žádnou trombogenní příhodou není třeba profylakticky medikovat. Samozřejmě je třeba se vyvarovat trombofilním rizikům jako jsou kouření, hormonální antikoncepce apod. Profylaxe je vhodná až při situacích náchylných na vznik trombóz, např. operace, imobilizace, těhotenství či postpartální období.

Terapie arteriálních trombóz v akutním stavu bývá řešena rychle. Nejčastěji se používá trombolýza, cévní chirurgie, nebo rekanalizace cévy, případně bypass. Preventivně zde poté nasazujeme antikoagulační léčbu.

Venózní trombóza u APS se léčí jako u jiných příčin použitím nefrakcionovaného heparinu k dosažení aPTT mezi 1,25-2,5. V současnosti se využívají spíše nízkomolekulární hepariny. Po akutní fázi následuje antikoagulační léčba warfarinem s cílovým aPTT 2,5. Tato léčba se nepřerušuje po dobu trvání přítomnosti APA.

Při recidivujících tromboembolických příhodách je možné použít vyšší intenzitu antikoagulační léčby s cílovým aPTT 3,5 případně kombinaci s Anopyrinem 100mg.

Pokud se pacientka léčená warfarinem rozhodne otěhotnět, je nutné ji převést z potenciálně teratogenního warfarinu na terapeutické dávky heparinu či nízkomolekulárního heparinu, které plod nepoškozují.

Mezi další léčebné možnosti patří imunosupresivní terapie, ve které se používají kortikoidy, cyklofosfamid, nebo vysokodávkované intravenózní imunoglobuliny. Tato léčba se ale doposud neukázala jako efektivní v terapii APS.

V kritických situacích může být využita plazmaferéza, zatím s žádnou znatelnou efektivitou.

Terapie APS v graviditě

Léčba těhotných žen s přítomností aPL je stále předmětem dohadů. Zkušenosti ukazují, že hlavní podíl na úspěšném donošení plodu má pečlivé monitorování, pravidelná a kvalitní porodnická péče a včasná intervence. Přechodná nebo i perzistující přítomnost aPL u těhotné ženy, která doposud neprodělala potrat či trombózu, není důvodem k léčbě. To se však netýká těhotných žen s cirkulujícími aPL a současně nemocných systémovým lupusem.

Aspirin – kyselina acetylsalicylová je velmi rozšířeným lékem v průběhu těhotenství. Příznivě ovlivňuje vzájemný poměr produkce tromboxanu a prostacyklinu, resp. stabilizuje trombocyty a tím znemožní jejich další aktivaci působením APA. Dalším výhodným efektem je stimulace produkce interleukinu 3. Výhodou je i velmi malé riziko komplikací při jejím podání. Podání k. acetylsalicylové (ASA) je obvykle zahájeno již prekoncepčně, následuje podávání v průběhu celé gravidity.

Heparin – většinou se nyní poukazuje na využívání nízkomolekulárních heparinů, které skýtají větší bezpečnost. Mají antitrombotické působení, ale uplatňují se i u zvyšování clearance APA. Heparin resp. nízkomolekulární heparin (LMWH) je obvykle indikován po průkazu ozev plodu. Jeho podání pokračuje po dobu tří měsíců, nebo do doby nástupu účinných hladin antikoagulační léčby warfarinem. Samozřejmě se liší preventivní a léčebné dávky. Léčba je upravována dle aktuálních hodnot anti Xa (inhibiční aktivita faktoru X). Zatím nejlepší

volbou léčby s nejlepším efektem se jeví podávání nízkomolekulárního heparinu v kombinaci s aspirinem.

IVIg – intravenozní gamaglobulin přináší benefit pacientům s autoimunitním onemocněním. Jeho mechanismus působení zatím není úplně znám. Slouží jako efektivní alternativa plazmaferézy. *IVIg* inhibuje samotné APA a jejich produkci a způsobuje jejich katabolismus. Zároveň patrně inhibuje endoteliální aktivaci a trombotizaci navozenou aPL. Ovšem jiné studie poukazují na vyšší incidenci těhotenských komplikací u pacientek léčených *IVIg*. Role *IVIg* je stále v terapii APS nejasná, ale je to metoda volby v léčbě pacientek neodpovídajících na klasickou léčbu.

Warfarin – jeho použití je všeobecně považováno za kontraindikované v průběhu těhotenství. Způsobuje různé embryopatie.

Používání různých typů imunosuprese zatím nezlepšilo výsledky gravidit žen s APS.

Tab. č. 6: Doporučení léčby těhotných žen s antifosfolipidovým syndromem (Lockshin 1999)

Charakteristika pacientek	Doporučená léčba
<u>Vysoký titr ACLA:</u> primipara	ASA 60-150 mg/D, nebo bez léčby a ASA v případě rozvoje lehké trombocytopenie
multipara, živě narozené dítě	dtto

<p>multipara, 1 potrat<15.týden</p> <p>multipara, potrat>15.týden bez jiného vysvětlení nebo více>1</p>	<p>ASA</p> <p>ASA před koncepcí, LMWH v dávkách dle tělesné hmotnosti</p>
<p><u>Nízký titr ACLA:</u></p> <p>primipara</p> <p>multipara, žádné potraty</p> <p>multipara, 1 potrat<15.týdne</p> <p>multipara, potrat po 15.týdnu bez jiného vysvětlení nebo více>1</p> <p>multipara, v předchozí graviditě preeklapsie, IUGR, hypertenze nebo onemocnění ledvin</p>	<p>bez terapie</p> <p>bez terapie ASA</p> <p>ASA před koncepcí, LMWH v dávkách dle tělesné hmotnosti</p> <p>ASA po ukončení 1. trimestru</p>

IUGR – intrauterine growth retardation, ASA – k.acetylsalicylová, UFH – nefrakcionovaný heparin

Kazuistika č.1

V interní ambulanci Ústavu péče o matku a dítě byla opakovaně sledována 37letá pacientka M.Z. s anamnézou SLE s lupusovou nefritidou, opakovanými flebotrombózami, esenciální hypertenzí a opakovanými potraty.

RA- matka-nádor v dutině břišní, babička- CA endometria,dědeček- CA kolorektální karcinom

OA- od 1996 léčena pro SLE s lupusovou nefritidou, sekundárním anifosfolipidovým syndromem, 1995 a 1996 flebotromboza bérce během gravidit, 1997 ileofemorální tromboza l.sin. po missed abortion, mutace MTHFR homozygot, difúzní eufunkční struma, léčená esenciální hypertenze, cholelithiasa a steatoza.

FA- SLE léčena Medrolem 4 mg, Helicid, Mamavit, acidum folicum, pyridoxin, LMWH clexane 0.8, anopyrin, dopegyt a vasocardin.

Abusus 0, infekce 0, úrazy 0, operace 0, alergie 0.

GA- menstruace v 11 letech, pravidelná perioda, v roce 1988 gonorea. Gestační anamnéza- 1989 spont. potrat ve 30.t. těhotenství. 1995 indukovaný potrat ve 20.t. těhotenství pro plicní embolii pacientky. 1996 spontánní potrat v 18.t. těhotenství. Nyní sledována pro své čtvrté těhotenství od 13.týdne gravidity. Při opakovaném sledování plodu byly na UZ zjištěny opakované známky růstové retardace plodu a výrazné oligohydramnion. Dále byl prokázán prakticky nulový váhový přírůstek plodu, průtokové parametry v a. umbilicalis byly zhoršené. Proto bylo rozhodnuto o ukončení gravidity ve 23. týdnu těhotenství. Pacientce byla provedena indukce abortu a revize dutiny děložní kyretou. Výkon proběhl bez komplikací.

Pacientka musí dále pravidelně docházet do trombocentra a pokračovat v miniheparinizaci.

Kazuistika č.2

V interní ambulanci Ústavu péče o matku a dítě byla opakovaně sledována 33letá pacientka Z.P. s anamnézou primárního antifosfolipidového syndromu a hlubokou flebotrombozou PDK v minulosti.

RA- bez zátěže

OA- v 18.letech EBV, od 24 let léčenná thyreopathie euthyroxem, 2002 hluboká flebotromboza PDK, primární antifosfolipidový syndrom s pozitivitou ACLA, anti Beta2 gp1, LA, inno LIA a negativitou anti dsDNA.,homozygot MTHFR. Od roku 2002 léčena Warfarinem 7,5-6 mg.

FA- Fragmin 5000j a anopyrin 100, euthyrox 200, aktiferin tbl.

Operace 0, alergie- augmentin, PNC, flavobion, abusus 0, infekce- EBV.

GA- menstruace pravidelná, žádná hormonální léčba, těhotenství jedno spontánní, porod jeden, potrat 0.

Nynější těhotenství- pacientka pravidelně dochází do interní ambulance od počátku svého těhotenství. Během těhotenství zjištěn gestační diabetes mellitus léčen dietou. Celé těhotenství probíhá bez obtíží na UZ kontrolách je velikost plodu a množství plodové vody v normě. Porod přichází v termínu ve 39 týdnu těhotenství (po předchozím selhání indukce) císařským řezem. Novorozenec je eutrofický, s dobrou poporodní adaptací. Hmotnost 3450g, výška 50 cm.

Průběh šestinedělí - bez komplikací. Pacientka propuštěna po 4 dnech trvající hospitalizace bez známek komplikací se zdravým novorozencem.

Závěr kazuistik:

Výsledek gravidit nelze jednoznačně dopředu stanovit. U první pacientky byl přítomen již rozvinutý APS se systémovým onemocněním SLE a orgánovými změnami a to přispělo k malformacím plodu a mnohotným abortům. U druhé pacientky byl přítomen primární antifosfolipidový syndrom ale s výbornou kompenzací a bez jakéhokoli dalšího autoimunitního či jiného závažného postižení. Tato pacientka byla v dobrém stavu již před otěhotněním a během těhotenství se žádné další symptomy či nemoci neobjevili. Není možné předpovědět jak každé další těhotenství dopadne. Tyto pacientky by měly být dobře kompenzovány ještě před plánovaným otěhotněním, dodržovat zásady léčby a během těhotenství být pod bedlivou kontrolou lékařů.

Souhrn

Antifosfolipidový syndrom je autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností antifosfolipidových autoprotilátek v séru, které jsou schopny vázat se na fosfolipidy a fosfolipidy vázající proteiny na membránách endoteliálních buněk, trombocytů, či monocytů a navozovat tak koagulační stav a snížit hladiny antikoagulačních faktorů.

Diagnostika je založena na laboratorních a klinických kriteriích. Laboratorně se stanovuje lupus antikoagulans a antifosfolipidové protilátky různých druhů. LA se stanovuje pomocí série koagulačních testů, u kterých při pozitivě dochází k prodloužení koagulačních časů. aPL se stanovuje metodou ELISA.

V těhotenství je APS charakterizován placentární insuficiencí, předčasnými porody, intrauterinní růstovou retardací, pre-eklampsií či poruchou invaze trofoblastu, jeho růstu a funkce.

V současné době je lékem volby heparin v kombinaci s nízkými dávkami aspirinu. U pacientek, které nejsou gravidní se užívá warfarin v dávce, při které jsou hodnoty aPTT 2-3.

Summary

Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease characterised by presence of the antiphospholipid antibodies in serum.

The diagnosis of APS including aPL measured in solid-phase immunoassays (ELISA) as anticardiolipin antibodies or detected in phospholipid dependent clotting tests as lupus anticoagulans. Positive APS is characterised by prolonged coagulation times.

In Pregnancy APS is characterised by placental insufficiency, pre-term delivery, pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. It interferes in trophoblast growth and invasion and hampers in trophoblast function.

At present is used low-molecular-weight heparin in combination with low-dose aspirin. Non-pregnant patients with history of thrombosis are usually treated by warfarin to keep an APTT between 2-3.

Seznam použité literatury

- 1.Karel Pavelka, Jozef Rovenský. Klinická revmatologie, Galén 2003, p. 265-272.
- 2.Bulíková Alena. Antifosfolipidový syndrom, standard léčebného plánu.
http://www.trombosis.cz/sources/guidelines_aps.pdf
- 3.Bulíková Alena, Penka M. Antifosfolipidový syndrom. Interní Med., 2006, p. 240-243.
- 4.Hluší A., Krčová V. Antifosfolipidový syndrom. Interní Med.,2003, p. 434-436.
- 5.Carsons S. Antiphospholipid syndrome, 2004.
<http://emedicine.com/linkus.htm>
- 6.Wendy lim, Mark A. Vrowther. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome, 2009.
<http://www.jama.com>
- 7.Z. Fojtík. Antikoagulační léčba u antifosfolipidového syndromu, 2006. <http://www.vnitrnilekarstvi.cz>
- 8.Shoenfeld Y, Blank M. Autoantibodies associated with reproductive silure. Lupus 2004, p. 643-648.
- 9.Stephenson MD, Ballem PJ et al. Treatment of antifosfolipid antipody syndrome in pregnancy. Obstet gynaecol can. 2004, p. 729-734.
- 10.Evžen Čech, Zdeněk Hájek a kolektiv. Porodnictví, Grada 1999.
- 11.Zanon E.,et al. Anti beta 2 glycoprotein 1 antibodies in patiens with acute velus thromboembolism. Thromb Res, 1999, vol. 96, p. 269-274.

12. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the antiphospholipid syndrome unraveled. Trends in Immunology, 2003, vol. 24, no 1, p. 2-4.
13. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW. Histologic feature of placenta and abortion specimen from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. Placenta. 2004 Aug. p. 642-8.
14. Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage. Lupus 2004. p. 630-634.
15. D.O.El-Haieg, M.F.Zanati, F.M.El-Foual. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with APS. [online]. 2007. Dostupné z www.sciencedirect.com
16. John. A. McIntire, Dawn. R. Wagenknecht, W. Page. Faulk. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detections and disease. [online]. 2007. Dostupné z www.sciencedirect.com
17. Imad Uthman, Ali Shamseddine, Ali Taber. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. [online]. 2005. Dostupné z www.sciencedirect.com
18. Jean Luis Pasqual, Vincent Poindron, Anne Sophie Korganow. The antiphospholipid syndrome. [online]. 2008. Dostupné z www.sciencedirect.com