Zespół antyfosfolipidowy w przebiegu ciąży – diagnostyka i profilaktyka

Antiphospholipid syndrome in pregnancy: diagnosis and prophylaxis

Marian Semczuk

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

Przegląd Menopauzalny 2010; 4: 271–274

Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy w przebiegu ciąży skutkuje wieloma powikłaniami położniczymi, jak również zwiększoną częstością wystąpienia zakrzepicy naczyniowej łożyska. Mimo intensywnych badań nadal nie ma jasności co do tego, które z wykrywanych autoprzeciwciał są szczególnie patogenne. Istnieją próby wykorzystania kryteriów laboratoryjnych w praktyce, ponieważ mogą się one łączyć z różnymi obrazami klinicznymi w przebiegu choroby. W niniejszej pracy omówiono zarówno współczesną diagnostykę zespołu antyfosfolipidowego w ciąży, jak i jego profilaktykę w aspekcie poprawy opieki położniczej w Polsce.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, ciąża, diagnostyka, profilaktyka

Summary

The antiphospholipid syndrome during pregnancy can result in many obstetrical complications as well as in higher prevalence of placental vascular thrombosis. In spite of intensive medical research it is still unclear which detected antibodies are mainly pathogenic. There are attempts to use laboratory results in practice because they can be related to different clinical pictures during illness. In this study we discuss modern diagnostics of the antiphospholipid syndrome in pregnancy as well as its preventive measures in the aspect of improvement of perinatal care in Poland.

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy, diagnosis, prophylaxis

Wstęp

Opisany w literaturze po raz pierwszy przez Hughesa i wsp. w 1986 r. [1] oraz rok później przez Harrisa i wsp. [2] zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest chorobą autoimmunologiczną o nieznanej etiologii. Jej cechą charakterystyczną jest występowanie w organizmie kobiety przeciwciał antyfosfolipidowych – heterogennej grupy autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom osocza tworzącym kompleksy z fosfolipidami błon komórkowych. Chociaż Hughes jako pierwszy sugerował istnienie tego zespołu, to Asherson [3] użył określenia „zespół antyfosfolipidowy", a następnie Gleicher [4] rozszerzył to pojęcie („zespół immunologicznego uszkodzenia reprodukcji"), mając na myśli szerokie spektrum procesów rozrodczych, które mogłyby być zaburzone poprzez opisane immunologiczne nieprawidłowości.

Rozpoznanie APS potwierdza laboratoryjne wykrycie przeciwciał klasy IgG lub IgM, a niekiedy IgA, klinicznie zaś – u kobiet w wieku rozrodczym – powtarzające się utraty ciąż (poronienia, porody przedwczesne, obumarcia płodu) i inne powikłania położnicze oraz zaburzenia hemostazy w postaci powtarzających się powikłań zakrzepowo-zatorowych. Niewyjaśniona zakrzepica dotyczy naczyń żylnych , bądź tętniczych, w tym drobnych naczyń, bez obserwowanych cech procesu zapalnego. Powyższa predyspozycja do powikłań zatorowo-zakrzepowych jest powodem zaliczenia APS do trombofilii nabytych.

Wcześniej APS był określany jako pierwotny, gdy występował bez współistniejącej choroby immunologicznej, oraz wtórny, gdy towarzyszył mu obok określonego miana przeciwciał – immunoglobulin antyfosfolipidowych, również układowy toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów lub inna choroba układowa tkanki łącznej. Podczas konferencji w Sydney w 2004 r. zespół ekspertów zakwestionował ten podział ze względu na brak różnic w klinicznych skutkach podwyższonego miana przeciwciał antyfosfolipidowych obecnych w obu opisanych zespołach APS [5].

Adres do korespondencji:
Marian Semczuk, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

Literatura dotycząca APS jest bardzo obszerna, zarówno obcojęzyczna [1–10], jak i rodzima [11–20].

Kryteria klasyfikacyjne rozpoznania APS ustalone po raz pierwszy w 1987 r. zostały poprawione w 1998 r., aby następnie podczas 11. Kongresu w Sydney w listopadzie 2004 r. zostać ostatecznie utrwalone [5].

Analizując dostępną literaturę przedmiotu, trudno nie zgodzić się z opinią, że:

1. Leczenie kobiet z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, szczególnie podczas ciąży, jest dyskusyjne z powodu braku laboratoryjnej standaryzacji miana przeciwciał.
2. Brak jest prospektywnych badań z randomizacją. Dysponujemy tylko danymi retrospektywnymi.
3. Zależnie od metody laboratoryjnej zwiększone miano przeciwciał antyfosfolipidowych wykrywa się u 10% zdrowych osobników i u 30–50% pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym (*systemic lupus erythematosus* – SLE), co jest świadectwem patogenności tych przeciwciał [21]. Dane polskie to potwierdzają [13, 14].

Cel pracy

W niniejszej pracy przedstawiono współczesne kryteria rozpoznania APS oraz próbę ustalenia postępowania profilaktycznego u kobiet ciężarnych z tym schorzeniem.

Współczesne kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego

Współcześnie APS rozpoznaje się wówczas, gdy spełnione jest jedno z kryteriów klinicznych i co najmniej jedno spośród przedstawionych poniżej kryteriów laboratoryjnych.

Kryteria kliniczne

1. Proces zakrzepowy (jeden lub więcej epizodów) w naczyniach tętniczych lub żylnych tkanek lub narządów, z wyłączeniem zakrzepicy naczyń powierzchownych i współistnienia cech zapalnych ściany naczynia, potwierdzony metodami obrazowymi (ultrasonografia – USG; doppler) lub badaniem histopatologicznym.
2. Utraty ciąży w postaci:
   - obumarcia w okresie od 10. tygodnia ciąży, z niewyjaśnionych przyczyn, prawidłowego morfologicznie płodu,
   - trzech lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed ukończeniem 10. tygodnia ciąży, po wykluczeniu u matki przyczyn anatomicznych lub hormonalnych oraz chromosomalnych u obojga rodziców,
   - przynamniej jedno ukończenie ciąży przed 34. tygodniem jej trwania (poród przedwczesny), w następstwie niewydolności łożyska lub/i ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki, przy morfologicznie prawidłowej budowie płodu.

Kryteria laboratoryjne

Kryteria laboratoryjne dotyczą wykrycia obecności (podwyższonego miana) przeciwciał antykardiolipidowych (*anticardiolipin antibodies* – aCL), przeciwko beta-2-glikoproteinie 1 (B2GP1) lub obecności antykoagulantu tocznia (*lupus anticoagulant* – LAC).

1. Wykrycie w surowicy lub osoczu obecności średniego lub dużego stężenia (> 40 GPL lub MPL; > 99. percentyla) aCL klasy IgG lub/i IgM, oznaczonych dwukrotnie w odstępie 12 tygodni [5].
2. Wykrycie w surowicy lub osoczu obecności przeciwciał przeciw beta-2-glikoproteinie 1 – klasy IgG i/lub IgM w mianie > 99. percentyla, oznaczonych dwukrotnie w odstępie 12 tygodni. Przeciwciała przeciwko B2GP1 wykazują dużą swoistość i stanowią w związku z tym wartościowy wskaźnik ryzyka wystąpienia zakrzepicy i utraty ciąży. Wart podkreślenia jest fakt, że w 3–10% przypadków zespołu antyfosfolipidowego są one jedynym wykrywalnym przeciwciałem antyfosfolipidowym [5].
3. Wykrycie w osoczu obecności LAC, oznaczonego dwukrotnie w odstępie co najmniej 12 tygodni [5].

Podsumowując kryteria laboratoryjne detekcji APS, należy dodać, że za nieprawidłowe wyniki testu ELISA uważa się wykrycie średnich lub wysokich mian przeciwciał klasy IgG (GPL) lub IgM (MPL) przekraczające 40 jednostek (aCl) lub wartość 99. percentyla (aCL, B2GP1) dla populacji zdrowej [5]. Warto podkreślić, że aCL są mniej swoiste niż opisane wyżej przeciwciała przeciwko B2GP1, bowiem występują one u 2–5% ludzi zdrowych w wieku średnim oraz u 1–10% kobiet w ciąży prawidłowej.

Analizując kryteria laboratoryjne w aspekcie ich zastosowania praktycznego, stworzono różne kategorie uzyskanych wyników, przy czym np. kategoria I – obecne więcej niż jedno kryterium laboratoryjne, kategoria IIa – obecny tylko LAC lub IIc – obecne tylko przeciwciała przeciwko B2GP1 [22], może być związana z większą częstością powikłań i niepowodzeń położniczych [23].

Jest faktem bezspornym, że ciąża u kobiety z APS jest ciążą wysokiego ryzyka, bowiem nie tylko w jej przebiegu, ale także w przeszłości u badanej ciężarnej mogły wystąpić znane niepowodzenia położnicze w postaci: nawracających poronień, zgonów morfologicznie zdrowych płodów po 20. tygodniu ciąży, porodów przedwczesnych spowodowanych ciężkim stanem przedrzucawkowym, rzucawką lub niewydolnością łożyska. Również zaburzenia hemostazy towarzyszące powyższym powikłaniom położniczym dodatkowo potwierdzają, że taka ciąża jest ciążą zagrożoną wysokim ryzykiem prawdopodobnych powikłań. Słusznie uważa Monika Galli w artykule redakcyjnym opublikowanym w „The Journal of Rheumatology"

że „ciąża jest ryzykownym przedsięwzięciem dla kobiety z pozytywnym wynikiem obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL), bowiem zwiększa ona możliwość wystąpienia obu zagrożeń, tj. zarówno niepomyślnego jej zakończenia, jak i wystąpienia zakrzepicy [8]". U ok. 20% ciężarnych z dodatnim wynikiem na obecność aPL wykrytych jeden raz lub częściej ciąża kończy się wczesnym poronieniem, śmiercią płodu lub jego opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym [24], podczas gdy rzeczywista częstość matczynej zakrzepicy w przebiegu ciąży, a także w okresie okołoporodowym pozostaje nieznana.

Postępowanie profilaktyczne w zespole antyfosfolipidowym w ciąży

W celu ograniczenia ryzyka powikłań (nawracające poronienie, obumarcie płodu, ryzyko jego opóźnionego rozwoju, zakrzepica w naczyniach macicy i łożyska) oraz zwiększenia szans pomyślnego jej zakończenia, ciąża u kobiet z APS powinna być zaplanowana. Ciąża ta powinna być prowadzona w ośrodkach specjalistycznych opieki nad matką i płodem, które dysponują odpowiednim personelem lekarskim, wyposażeniem oraz doświadczeniem w prowadzeniu ciąż wysokiego ryzyka, w tym z APS. Ciąże u kobiet z APS zaliczane są do ciąż wysokiego ryzyka, ponieważ stanowią one zagrożenie nie tylko dla płodu i noworodka, ale także dla matki. Pacjentki są narażone na powikłania zakrzepowo-zatorowe, które są szczególnie częste w czasie połogu. Zagrożenie prawidłowego rozwoju ciąży zaczyna się już w okresie wczesnego rozwoju embrionalnego płodu (jego obumarcie) i trwa aż do porodu, a dla matki do okresu późnego połogu.

Poprawę wyników położniczych u ciężarnych z APS można uzyskać poprzez postępowanie profilaktyczne oraz monitorowanie przebiegu ciąży i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Na podstawie współczesnej literatury, zarówno obcojęzycznej [7, 9, 10], jak i rodzimej [15, 16, 18, 19], stosuje się następujące metody (sposoby) profilaktyki i/lub leczenia ciężarnych z zespołem antyfosfolipidowym:

- leki działające antyagreagacyjnie – monoterapia niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego (ASA) – 75 mg/dobę,
- leki antykoagulacyjne – niskie dawki heparyny drobnocząsteczkowej (*low molecular weight heparin* – LMWH) stosowane podskórnie,
- glikokortykoidy – prednizon w dawce 40–60 mg/dobę,
- leki immunomodulacyjne – dożylne preparaty immunoglobulin G (*intravenous immunoglobulin* – IVIG) oraz leki stymulujące syntezę interleukiny 3 (IL-3),
- leki antyagregacyjne łącznie z lekami antykoagulacyjnymi – politerapia, w której zaleca się jednoczesne stosowanie LMWH z niskimi dawkami ASA (metoda najczęściej stosowana i uważana za standardową w leczeniu ciężarnych z APS [7, 9, 10, 15, 16, 18, 19]),
- wymiana osocza (plazmafereza) – w przypadkach wysokiego miana aPL.

Na podstawie współczesnej wiedzy wyróżnia się następujące etapy postępowania profilaktycznego w APS w ciąży:

1. Profilaktyka podstawowa, która winna obejmować eliminację czynników ryzyka zakrzepicy w ciąży (zaniechanie palenia papierosów, zmniejszenie stężenia lipidów, normalizację poziomu cukru oraz ciśnienia tętniczego) i stosowanie leczenia w postaci jednoczesnego przyjmowania dwóch leków: małych dawek ASA (75 mg/dobę) i małych dawek heparyny drobnocząsteczkowej – enoksaparyny (Clexane 20–40 mg/dobę 1 raz dziennie podskórnie). Przy tym dawka 40 mg heparyny jest częściej stosowana [10]. Cytowani autorzy zalecają, aby u ciężarnych z niepowodzeniami położniczymi, ale bez żylnej lub tętniczej zakrzepicy w wywiadzie podawać profilaktyczne lub pośrednie dawki heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin* – UFH) lub profilaktyczną dawkę drobnocząsteczkowej heparyny w połączeniu z ASA. Podawanie leków należy kontynuować przez cały okres ciąży, oraz ok. 6 tygodni połogu, z zalecaną przerwą w okresie okołoporodowym.
2. Ze względu na potencjalne działanie uboczne ww. stosowanych leków należy badać liczbę płytek oraz wykonywać pomiar czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT) lub anty-Xa 1 raz w tygodniu, oraz stosować profilaktycznie preparaty wapnia (1,5 g/dobę) i witaminę D. Ze względu na poheparynowe zagrożenie osteopenią i osteoporozą zalecane jest monitorowanie gęstości kości, kiedy okres leczenia jest dłuższy niż 6 miesięcy.
3. Profilaktyka APS ulega modyfikacji przy nakładaniu się różnych rodzajów trombofilii:
   - u ciężarnych z LAC istnieje konieczność zwiększenia dawki leków lub podania poliwalentnych IVIG bądź glikokortykoidów (prednizonu) (40–60 mg/dobę) [15, 25],
   - u ciężarnych z obecnością aPL i z hiperhomocysteinemią celowe jest podawanie kwasu foliowego (> 5 mg/dobę) oraz witaminy B_6 i B_{12} [15].
4. Profilaktyka przeciwzakrzepowa:
   - zakrzepica w wywiadzie (co najmniej jeden epizod) – stosować heparynę (małe dawki) przez całą ciążę i antykoagulant doustny przez 6 tygodni połogu [15],
   - leczenie pacjentek z APS w ciąży z przebytą żylną lub tętniczą zakrzepicą, wg ośrodka poznańskiego [18] polega na stosowaniu małych dawek ASA i LMWH, w tym enoksaparyny w dawce 1 mg/kg m.c. lub 40–80 mg 2 razy dziennie,
   - niepowodzenia położnicze i zakrzepica w wywiadzie – stosować ASA (75–150 mg/dobę) i LMWH w daw-

ce wtórnej profilaktyki (można rozdzielić na dwie dawki), zaś po porodzie – LMWH w dawce profilaktyki pierwotnej (6–12 tygodni) lub doustny antykoagulant (DA) [10, 18, 20],

5. Należy również pamiętać o standardach i procedurach obowiązujących w postępowaniu lekarskim w dyscyplinach zabiegowych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej, szczególnie u kobiet ciężarnych. Ciąża – stan fizjologicznej nadkrzepliwości – wymaga w tym względzie szczególnej uwagi.

Uwagi końcowe

W chwili obecnej brak jest udokumentowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia zakrzepicy w ciąży i w okresie połogowym u kobiet z APS. Nie ma także odpowiedniego przewodnika w tym względzie, jak również zgodności co do właściwego leczenia pacjentek z utratami ciąży, zakrzepicą w wywiadzie i współistniejącym APS. Sugeruje się, aby w planowanych w przyszłości badaniach rekrutować grupę badaną z grona pacjentek jeszcze przed ich okresem koncepcyjnym i prowadzić je aż do końca połogu. Mam głębokie przeświadczenie, że prowadzone w licznych ośrodkach na świecie badania naukowe dadzą w nieodległej przyszłości odpowiedź na podstawowe pytanie – jak prowadzić postępowanie kliniczne w ciąży powikłanej APS.

Wnioski

1. Brak jest w chwili obecnej udokumentowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki APS w ciąży.
2. Istnieje jedynie zgodność co do profilaktycznego stosowania w tych przypadkach małych dawek ASA w połączeniu z małymi dawkami LMWH.

Piśmiennictwo

1. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986; 13: 486-9.
2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, et al. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). Br J Rheumatol 1987; 26 (Suppl. 2): 19.
3. Asherson R. A "primary" antiphospholipid syndrome? J Rheumatol 1988; 15: 1742-6.
4. Gleischer N, el-Roeiy A. The reproductive autoimmune failure syndrome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 223-7.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.
6. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Circ Res 2002; 90: 29-37.
7. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid syndrome: a systematic review. JAMA 2006; 295: 1050-7.
8. Galli M. Improving management of pregnancy in antiphospholipid antibody-positive women. J Rheumatol 2006; 33: 2108-9.
9. Erkan D, Patel S, Nuzzo M, et al. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies; a guide for clinicians and researches. Rheumatology 2008; 47 (Suppl. 3): iii23-7.
10. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl.): 844S-86S.
11. Pisarski T, Bręborowicz E, Skrzypczak J. Uogólniony toczeń rumieniowaty. Gin Pol 1983; 54: 355-60.
12. Litorowicz A, Sienkiewicz E. Zaburzenia hemostazy u kobiet z utratą ciąż o niewyjaśnionej etiologii. Gin Pol 1995; 66: 89-92.
13. Nestorowicz B, Ostanek L, Ronin-Walknowska E i wsp. Przeciwciała antyfosfolipidowe w ciąży wysokiego ryzyka. Gin Pol 2000; 71: 500-8.
14. Malinowski A, Dyński M. Kliniczne znaczenie autoprzeciwciał antyfosfolipidowych w położnictwie i ginekologii. Gin Pol 2000; 71: 339-447.
15. Uszyński M, Uszyński W. Zespół antyfosfolipidowy w położnictwie – nowa wersja kryteriów, patomechanizm i profilaktyka. Gin Pol 2002; 73: 553-66.
16. Malinowski A, Dyński M, Maciołek-Bleniewska G i wsp. Wyniki leczenia kobiet z nawracającymi samoistnymi poronieniami i zespołem antyfosfolipidowym. Gin Pol 2003: 74: 1213-22.
17. Rekomendacje PTG w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu in vitro. Ginekologia po Dyplomie 2006; wyd. specjalne: 51-5.
18. Skrzypczak J. Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży. Pol Arch Med Wewn 2007; 117 (Supl.): S50-3.
19. Matusiak-Kita M, Murawski M, Gryboś M. Zespół antyfosfolipidowy w ciąży – współczesne poglądy na etiopatogenezę i kryteria diagnostyczne. Wiad Lek 2009; 62: 21-5.
20. Szturmowicz M. Zespół antyfosfolipidowy – współczesne kryteria rozpoznania i leczenia. Pneumol Alergol Pol 2009; 77: 460-8.
21. Carmena F, Font J, Cervera R, et al. Obstetrical outcome of pregnancy in patient with systemic Lupus erythematous. A study of 60 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83: 137-42.
22. Zawilska K. Przeciwciała antyfosfolipidowe – czynnik zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i zakrzepicą tętniczą. Pol Arch Med Wewn 2007; 117 (Supl.): S41-5.
23. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated artherosclerosis in autoimmune rheumatis diseases. Circulation 2005; 112: 3337-47.
24. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse outcome. A prospective study. Ann Intern Med 1994; 120: 470-5.
25. Girardi G, Lockshin MD, Salmon JE. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implication for therapy of pregnant patients. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3: 140-7.