

Venózní tromboembolismus u antifosfolipidového syndromu

Alena Buliková, Miroslav Penka

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno

Interní hematologická a onkologická klinika Masarykovy univerzity v Brně

Antifosfolipidový syndrom (APS) je definován přítomností klinických a laboratorních kritérií, tj. přítomností antifosfolipidových protilátek. Venózní tromboembolismus patří k nejčastějším klinickým manifestacím tohoto syndromu. Jsou shrnuty základní patofyziologické mechanismy vzniku žilní trombózy a plicní embolie, epidemiologie APS, resp. i situace, kdy má být tento syndrom zvažován. Jsou zmíněna možná úskalí laboratorní diagnostiky a dopad na léčbu.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, diagnostika, léčba.

Venous thromboembolism in antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome (APS) is defined by the presence of clinical and laboratory criteria, it means by presence of antiphospholipid antibodies. Venous thromboembolism belongs to the most frequent clinical manifestation of this syndrome. Here we summarised basic pathophysiological mechanisms of venous thrombosis and lung embolism development, epidemiology of APS, and also the situations when this syndrome should be considered. The possible difficulties of laboratory diagnosis and their therapy involvement are mentioned.

Key words: antiphospholipid syndrome, diagnose, treatment.

Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je klinicko-patologickou jednotkou, která je charakterizována přesně definovanými klinickými nálezy v přítomnosti antifosfolipidových protilátek. Byl popsán Hughesem v roce 1983, proto je taktéž nazýván jako Hughesův syndrom. Kritéria pro definici tohoto syndromu od svého prvního popisu doznala řadu změn. V současné době však stále platí mezinárodní konsenzus kritérií definitivní diagnózy APS, který byl ustanoven pracovní skupinou na workshopu, který předcházel 11. kongresu o antifosfolipidových protilátkách v Sydney v roce 2005. Tento konsenzus byl publikován krátce na to, na začátku roku 2006 (1) a jeho hlavní principy shrnuje tabulka 1. Nicméně nárůst poznatků o problematice v patofyziologii, klinické manifestaci a zejména v laboratorní diagnostice se vynutil mezioborovou a mezinárodní spoluprací nad tvorbou nových kritérií, přičemž toho úsilí probíhá koordinovaně již od roku 2013. Nová diagnostická a klasifikační kritéria měla původně být sumarizována v letošním roce. Nicméně proběhlá pandemie covidu-19 zamíchala se záměry odborníků

pro hemostázu nevídanou silou, včetně nevyjasněného vztahu této infekce k antifosfolipidovým protilátkám, které se zdály být v jisté fázi vývoje poznatků jednou z příčin neobvykle vysoké manifestace žilního tromboembolismu. Proto se zdá, že i předpokládaná doba ukončení práce na nových kritériích APS v organizaci Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) by mohla být zpožděna. To nás nutí vycházet z aktuálních informací dle literatury a nedržet se striktně řadu let starých diagnostických schémat (2).

Patofyziologie trombotických komplikací v přítomnosti antifosfolipidových protilátek

V první řadě je nutno připomenout známou skutečnost, že klinická manifestace venózního tromboembolismu je multifaktoriální geneze a že průkaz antifosfolipidových protilátek (APA) u klinické manifestace žilní trombózy a/nebo plicní embolie je jen jedním z kamínků složité mozaiky ovlivnění klasické Virchowovy triády. Jak mohou APA ovlivňovat hemostázu ve smyslu zvýšení trombotické tendence, je shrnuto velmi

Tab. 1. Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu

Klinická kritéria	Definice
trombóza	jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně
porucha těhotenství	a) jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením b) jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázání známek placentární insuficience c) tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů
Laboratorní kritéria	Definice
LA	je prokázán v plazmě dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
ACLA	jsou prokázány v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj. 40 GPL či MPL, nebo > 99. percentil), jsou prokázány dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů, jsou detekovány standardizovaným typem ELISA metody
antiβ2-GP I	jsou prokázány v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr > 99. percentil), jsou prokázány dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

Pro diagnózu je nutné splnění nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria

LA – lupus antikoagulant, ACLA – antikardiolipinové protilátky, antiβ2-GP I – protilátky proti iβ2-glykoproteinu I, GPL-fosfolipidové jednotky ve třídě IgG, MPL – fosfolipidové jednotky ve třídě IgM

Tab. 2. Protrombotické působení antifosfolipidových protilátek

zásah do hemostázy	
ovlivnění buněk	endotel: nastavení protrombotického a proinflatorního fenotypu, zvýšené uvolnění vWF, snížení funkce eNOS.. trombocyty: zvýšení proagregační a protrombotické funkce, tvorba destičkových mikropartikulí ... neutrofilů: zvýšená tvorba extracelulárních neutrofilových pastí monocyty: zvýšená exprese tkáňového faktoru, prozánětlivých cytokinů, zvýšení oxidativního stresu ...
ovlivnění plazmatických faktorů a fibrinolýzy	zásah do normální funkce přirozených inhibitorů hemostázy tj. antitrombinu, proteinu C, proteinu S, inhibitoru zevní cesty aktivace tkáňového faktoru a trombomodulinu, možný je zásah do normálních funkcí beta2-glykoproteinu I a annexinu V
další vlivy	ovlivnění oxidativního stresu, ovlivnění systému komplementu, ovlivnění procesů odbourávání vzniklého koagula – fibrinolýzy

vWF – von Willebrandův faktor, eNOS – endoteliální syntáza oxidu dusíku

rámcově v tabulce 2. Kromě zvýšené protrombotické tendence mohou APA působit na buněčné úrovni na celou řadu tkání (mimo jiné přímá aktivace neuronu, přímé ovlivnění syncio-trofoblastu, ovlivnění destičkových glykoproteinů a další), což se může podílet na pestré klinické manifestaci nemocných s nálezem APA, resp. s diagnózou APS. Nutné informace v péči nemocné s venózním tromboembolismem (VTE) se dále jiné opírají o zjištění, zda jde o neprovokovanou či provokovanou příhodu, případně zda jsou přítomny další choroby, které mohou samy o sobě, nebo jejich léčba, zvyšovat riziko tromboembolismu.

Asi v polovině případů je důvod ke tvorbě antifosfolipidových protilátek nejasný. Mohou se však vyskytovat i u zdravých osob běžné populace a jejich nárůst, resp. procento výskytu je závislé na rase a zejména věku jejich nositele; tak jako u jiných autoprottilátek jejich výskyt ve stáří narůstá, ale častý je jejich transienční, a v tomto případě většinou neškodný, výskyt i v dětském věku (3). Nicméně v řadě případů lze identifikovat, proč tyto protilátky, a v některých případech s malou klinickou významností a/nebo s přechodným působením, vznikly.

Kromě systémových a revmatických procesů, kdy tyto nemocní APA mohou exprimovat ve 30–40 % případů, je tento typ autoprottilátek popisován u nádorových onemocnění, ať již solidních či hemo- či lymfopoetických.

APA mohou být indukovány řadou infekčních agens, kdy tyto nálezy většinou jsou, ale ne výlučně, transienční a nesymptomatické, nicméně jsou popisovány i situace spojené s tromboembolickými komplikacemi (popisy případů u HIV, lepra, rickettsiáza a Q horečka), nebo mohou asoci-

ovány se spuštěním katastrofické varianty APS (CAPS – bezmála polovina těchto komplikací je takto indukována). Přehled přináší tabulka 3 (4). Hodně diskuzí o detekci APA u virových onemocnění rozvířila pandemie covidu-19, kdy u akutně nemocných hospitalizovaných případů byla tato pozitivita, zejména LA, popisována u poloviny nemocných. Nicméně meta-analýza těchto případů neprokázala vyšší incidenci venózního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s covidem-19 při porovnání APA pozitivních a negativních nemocných (5).

APA mohou být taktéž spojeny s celou řadou léků. Přehled přináší tabulka 4. Role takto indukovaných protilátek je sporná. V řadě případů je poléková indukce APA přechodná, tudíž z klinického pohledu málo zajímavá (6). Více trombotických komplikací je spojeno s medikací antipsychotik (7) či inhibitorů TNFα. Nicméně v těchto případech může být trombotická tendence způsobena více základním onemocněním, pro něž je léčba zaváděna, než vlastní medikací.

Klinická manifestace APA

APA mohou být u svých nositelů klinicky zcela němé u 1–10% případů, kdy tato prevalence byla obvykle stanovena na relativně zdravé populaci, většinou u dárců krve či těhotných ženách s normálním průběhem gravidity. Pozitivita záleží na věku (vyšší u starších jedinců), rase (vyšší u černošské populace) a typu detekované autoprottilátky (vyšší u sérologických nálezů zejména třídy IgM v porovnání s detekcí lupus antikoagulant). Incidence klinicky zjevného APS je odhadována na 2,1 na 100 000 ročně, prevalence 50 na 100 000 obyvatel (8).

Tab. 3. Infekční agens spojená s výskytem antifosfolipidových protilátek

infekční agens	
viry	HCV, HBV, HIV , CMV, EBV, akutní varicela, parvovirus B19, adenoviry, HLTV1, H1N1 , HSV , SARS-CoV2
bakterie	streptokoky skupiny A, zlatý stafylokok, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>H. pylori</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , atypická mykobakteria, <i>Treponema pallidum</i> , ricketsióza a Q horečka , leptospiróza, Lymeská nemoc, legionářská nemoc, středomořská skvrnitá horečka
parasité	malárie, Kalla-azar

HCV – virus hepatitidy C, HBV – virus hepatitidy B, CMV – cytomegalovirus, EBV – virus Epstein-Barrové, HLTV1 – virus lidské T leukemie, H1N1 – typ virus chřipky, HSV – virus herpes-simplex-varicella, SARS-CoV2 – virus indukující onemocnění covid-19, E – escherichia, H – helicobacter, M – mykobakterium
tučně uvedené agens jsou zmiňována s asociací s venózním tromboembolismem a/nebo s indukci katastrofického antifosfolipidového syndromu

Trvalá pozitivita antifosfolipidových protilátek v případě venózního tromboembolismu se nezdá být dramaticky vyšší než v běžné populaci a i u relativně mladých lidí a neprovokované příhodě je udávána v 9,0 % (9). Nicméně z pohledu diagnostiky a sledování nemocných s antifosfolipidovým syndromem, je žilní tromboembolismus nejčastější klinickou manifestací. Ve studii „Euro-phospholipid project“, na níž participuje 13 evropských zemí, je sledováno dlouhodobě 1000 pacientů s jasně naplněnou diagnózou antifosfolipidového syndromu (10). V tomto projektu mělo při vstupu do sledování hlubokou žilní trombózu (DVT) 38,9% nemocných a plicní embolii (PE) 14,1 %. Pro srovnání – cévní mozkovou příhodu mělo 19,8 % a transitorní ischemickou ataku 11,1 % zařazených jedinců. Nutno připomenout, že jde o klinická kritéria pro stanovení vlastní diagnózy APS, proto jde o čísla vyšší, než jsou očekávána v běžné populaci, resp. i u nemocných s VTE. V desetiletém sledování došlo k další klinické manifestaci DVT u 4,3 %, resp. i EP u 3,5 %, nemocných. Tato čísla jasně dokladují skutečnost, že přestože není vyšetření APA indikováno ve všech případech VTE, může mít toto vyšetření zásadní dopad v přesně vymezených klinických situacích. Navíc rozhodně hraje roli i skutečnost, zda byla některá z antifosfolipidových protilátek detekována jako izolovaný laboratorní nález, či zda jde o vícenásobný průkaz různých APA. U nemocných, kde byla prokázána trojnásobná pozitivita těchto autoprottilátek, tzv. „triple pozitivita“, což značí současný výskyt inhibitoru lupus antikoagulant (LA), vysoké titry protilátek proti kardioproteinu a protilátek proti beta-2glykoproteinu I ve stejné třídě imunoglobulinu (tedy buď IgG nebo IgM), je zřetelně vyšší riziko recurence tromboembolismu; kumulativně 12,2 % po roce sledování, 26,1 % po 5 letech a 44,2 % po 10 letech (11).

Kromě žilního tromboembolismu se mohou APA projevovat celou řadou symptomů, jejichž přehled přináší tabulka 5. Z ní jednoznačně vyplývá, že APS je systémové onemocnění.

Limitace standardní akutní léčby VTE u APS/ APA

U pacientů se známou „triple“ pozitivitou antifosfolipidových protilátek a s první neprovokovanou příhodou VTE by neměla být léčba zahajována přímými orálními antitrombotiky (DOAC), byť v jiných případech

Tab. 4. Léky, které mohou být spojovány s indukci antifosfolipidových protilátek

zařazení	preparáty
antipsychotika	1. generace: chlorpromazin, perfenazin, fluferazin, haloperidol 2. generace: risperidon, klopazin, olazapin
antidepresiva	doxepin
antiarytmika	prokainamid, quinidin
antiepileptika	fenytoin, valproát
antibiotika	pencilin, amoxycilin, streptomycin (a další u nás nepoužívaná)
antihypertenziva	hydralazin, propanolol, acebutol
imunoterapeutika	interferon α, interleukin 2
imunosupresiva	etanercept, infliximab, adalimumab
jiné zaměření	sulfasalazin, propylthiouracil, akrylamid, kokain

vzniku DVT či PE je tato léčba po vyhodnocení klinické závažnosti stavu upřednostňována. DOAC nejsou lékem první volby ani u nemocných s APA, kteří mají v anamnéze trombózu tepennou, postižení malých cév, s APA asociovanou chorobou srdečních chlopní (1, podrobně viz tabulka 5), ale ani u nemocných, kterým selhala léčba kumariny, případně u těch, kteří nejsou adherentní k léčbě Warfarinem (12, 13).

V případech, kdy je nutné při těžším průběhu léčby plicní embolie použít přechodně nefrakcionovaný heparin, musíme počítat s tím, že nelze využít aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) k monitorování této léčby u nemocných, kteří mají LA. Aktuální hodnota testu je tímto inhibitorem ovlivněna, a to nepředvídatelným způsobem, takže neodráží vlastní vliv heparinu. V těchto případech je nezbytná kontrola stanovením anti-Xa aktivity, která je kalibrována na nefrakcionovaný heparin s cílovou terapeutickou hodnotou 0,3–0,7 U/ml.

Jinou limitací akutní léčby VTE u APS může být trombocytopenie. Tato je u nemocných s APS relativně častá, provází 20–25 % případů v případě primárního APS, resp. až 30–40 % sekundárního APS, tedy tam, kde nález APA provází systémová onemocnění. V „Euro-phospholipid-project“ byl pokles trombocytů vstupně zjištěn 29,6 % zařazených jedinců a u dalších 8,7 % nemocných tento nález vznikl v desetiletém sledování (10). Trombocytopenie však naštěstí bývá nejčastěji lehká nebo středně významná (obvykle vyšší než $50 \times 10^9/l$), takže antitrombotickou medikací je obvykle možné zavést, nicméně část nemocných vyžaduje přechodnou nebo trvalou imunosupresi, případně jinou léčbu k udržení náležitého počtu destiček.

Krvácivé komplikace u APS mohou vznikat i z jiných důvodů, jako jsou sekundární hypoprotrombinémie navozená lupus antikoagulant, trombocytopenie navozená vazbou APA na destičkové glykoproteiny, resp. i velmi obávaná difúzní alveolární hemoragie. Řešení trombo-hemoragické klinické manifestace těchto stavů si již obvykle vyžaduje multioborovou spolupráci.

Sekundární profylaxe VTE u APS

V případě neprovokované příhody VTE u APS jsou lékem volby antagonisté vitamínu K, kumariny, s cílovým INR 2–3 (12), a to podávané doživotně. U trombózy či plicní embolie provokované je příhoda řešena stejně dlouho, jak to určují běžná národní či mezinárodní doporučení

Tab. 5. Spektrum klinické manifestace spojené s trvalou přítomností antifosfolipidových protilátek (opakovaný průkaz v časovém odstupu 12 a více týdnů)

Asymptomatická pozitivita protilátek
Antifosfolipidový syndrom s cévními projevy <ul style="list-style-type: none"> ■ žilní tromboembolismus ■ tepenná trombóza ■ trombóza v jakékoli lokalizaci ■ okluze v mikrocirkulaci, postižení je možné v jakémkoli orgánu – parenchymatózní, smyslové, kůže, endokrinní žlázy či syndrom X v kardiologii patří k nejčastějším
Antifosfolipidový syndrom s poruchami těhotenství <ul style="list-style-type: none"> ■ opakované časné reprodukční ztráty ■ pozdní reprodukční ztráty ■ dle některých studií častější výskyt preeklampsie/eklampsie, HELLP syndromu, intrauterinní růstové retardace, diskutována možnost infertility
Projevy antifosfolipidových protilátek nezahrnuté do diagnostických kritérií <ul style="list-style-type: none"> ■ APA spojené s trombocytopenií (tj. méně než $100 \times 10^9/l$ trombocytů zjištěné opakovaně v časovém odstupu 12 týdnů) ■ APA spojené s chorobou srdečních chlopní detekovanou echokardiografií tj. postižení mitrální a/nebo aortální chlopně regurgitací a/nebo stenózou s průkazem ztlustění chlopně > 3 mm a lokalizací v proximální nebo střední části, případně s nepravidelnými nodulacemi na síňové straně mitrální chlopně a na vaskulární straně aortální chlopně ■ APA spojené s livedo reticularis, resp. livedo racemosa, k dalším kožním projevům patří arhrophie blanche, kožní ulcerace, či pseudovaskulitické léze ■ APA spojené s postižením ledvin charakteru trombotické mikroangiopatie zahrnující arterioly a glomerulární kapiláry a/nebo fibrózní intimální hyperplazie s tromby s nebo bez rekanalizace případně fibrózní a/nebo fibrocytovou okluze arterií a arteriol; možná je i fokální kortikální atrofie či tubulární thyroizace; průkaz je založen na histologickém nálezu při renální biopsii, v klinickém obraze je nejčastějším nálezem proteinurie a hypertenze ■ APA spojené s plicní hypertenzí (zde vyloučit stavy po proběhlé plicní embolii) ■ APA spojené s avaskulární kostní nekrózou ■ APA spojené s difúzní alveolární hemoragií ■ APA spojené s neurologickými projevy s nejasným či nepravděpodobným vztahem k trombóze (chorea, epilepsie, migrény, sclerosis multiplex-like syndrom) ■ APA spojené s leukopenií (obvykle s neutropenií) ■ APA spojené s hemolytickou anémií
Katastrofický antifosfolipidový syndrom (definitivní kritéria při trvalé pozitivitě APA) <ul style="list-style-type: none"> ■ postižení tří orgánů, systémů či tkání ■ vývoj klinické manifestace současně v intervalu 1 týdne a méně ■ histopatologické ověření okluze malé cévy nejméně v jednom orgánu/tkání ■ většinou projevy okluze v mikrocirkulaci, trombóza velkých cév okolo 1/5 nemocných, postižení ledvin 73 %, postižení plic 58,5 %; postižení CNS 55,9 % (včetně akutní encefalopatie, křečí, iCMP), kardiální postižení 49,7 % (monitorovat troponin, nezávislý prediktor mortality) postižení kůže 45,4 %, hematologické nálezy: AIHA 32 %, trombocytopenie 63 %, DIC 21 %, průkaz schistocytů 12 %
Další možné jednotky <ul style="list-style-type: none"> ■ séronegativní antifosfolipidový syndrom (stejná klinická manifestace, event. včetně ne-kritéria manifestací, ale neprokázány protilátky zahrnuté do diagnostických kritérií, často prokázány protilátky s APS asociované, ale nediagnostické) ■ rychle probíhající antifosfolipidový syndrom ■ antifosfolipidový syndrom s trombotickou mikroangiopatií

HELLP – syndrom spojený s hemolýzou, zvýšením jaterních enzymů a poklesem trombocytů (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet), APA – antifosfolipidové protilátky, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, DIC – disseminovaná intravaskulární koagulace

s tím, že před jejím ukončením musí být uváženo, zda byly odstraněny vyvolávající rizikové faktory, resp. zda byl či nebyl zjištěn vysoce rizikový profil APA. Toto posouzení může vyústit v protrahování antitrombotické medikace (12).

O použití DOAC u nemocných s APS jsou stále vedeny diskuze. Ty otevřela zejména studie TRAPS (14), která srovnávala léčbu trombotických projevů APS rivaroxabanem a warfarinem u nemocných s vysoce rizikovým profilem APA, tedy s „triple“ pozitivitou a byla předčasně ukončena pro nesrovnatelně vyšší výskyt trombóz zejména v arteriálním řečišti u pacientů na standardních dávkách Xarelta. Taktéž studie ASTRO-APS, která srovnávala použití apixabanu v porovnání s warfarinem při trombotických projevech APS, a přes různé změny dávkování, limitace zařazených pacientů atd. byla taktéž předčasně ukončena pro vyšší výskyt ischemických cévních mozkových příhod ve skupině nemocných s Eliquisem. Bylo provedeno několik meta-analýz publikovaných případů a žádná z nich nevyzněla ve prospěch DOAC. Proto taktéž Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology – ESC) a Americká hematologická společnost (American Society of Hematology – ASH) vydaly doporučení, že DOAC nemají

být používány u všech nemocných s APS (16). Jisté zvážení těchto léků připouští EULAR (12), mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (International Society of Thrombosis and Haemostasis – ISTH) (13), resp. i Britská hematologická společnost (BSH). Obvykle jde o nemocné, kteří nemají vysoký rizikový profil APA zejména přítomnost LA, jsou dlouhodobě stabilní na zavedené léčbě DOAC pro žilní trombózu a byli náležitě informováni o možných rizicích tepenné trombózy přes zavedenou medikaci (13).

Existuje řada teoreticky zvažovaných možných dalších léčebných postupů, které jsou brány v úvahu v případech, kdy běžná antitrombotická medikace pacientům nepomáhá. Kromě vyššího dávkování kumarinů s cílovým INR 2,5–3,5 jsou jako přídatná medikace k antitrombotickým postupům nejčastěji používány hydroxychloroquin, statiny, vitamin D, je taktéž používána léčba biologická, zde nejčastěji rituximab, belimumab či blokace TNFα. Blokace komplementu – eculizumab – byla rovněž použita, a to jak na trombotické, porodnické, ale i na mikrovaskulární klinické projevy. Je zmiňována i koenzym Q10, resp. po té, co byla zjištěna role extracelulárních neutrofilových pastí, tedy základního mechanismu působení periferních neutrofilů k zachycení

různých patogenů, i v patofyziologii APS, uvažuje se i posílení role adenosinu či použití agonistů adenosinových receptorů, což protrombotické nastavení u pacientů s APA může ovlivňovat (17).

Vyšetřování antifosfolipidových protilátek u nemocných s žilním tromboembolismem

Plošná screeningová vyšetření výskytu APA u každé DVT či EP jsou vysoce nedoporučována (18). Zejména u starších jedinců, u nichž je častý nález nepatogenních APA, resp. u nemocných v akutním stavu, kdy může být pozitivita APA tranzitní nebo „falešně pozitivní“, může být aktuální stanovení APA zavádějící a vést k nesprávnému léčebnému rozhodnutí. Souhrn indikací k vyšetření APA u DVT či EP se pokouší shrnout tabulka 6. Výše uvedené však neupozorňuje na limitace a nutné procesy. Jedním z základů diagnostického schématu je podmínka, že pro diagnózu APS je nezbytné nutné opakované stanovení APA v časovém úseku 12 a více týdnů. Toto je „sine qua non“ diagnostiky APS a tím respektování výše uvedených léčebných doporučení.

Nicméně diagnostika zejména lupus antikoagulant (LA) není jednoduchá a v případě akutní manifestace VTE není vůbec doporučena, neboť celá řada vlivů, jako je vyšší CRP, použití katecholaminů, antitrombotická medikace, zánětlivé procesy a jiné situace, mohou být provázeny falešnou pozitivitou i negativitou testování (19). Průkaz APA může být problematický zejména v graviditě, kdy vysoká hladina faktoru VIII navozená těhotenstvím může limitovat průkaz LA, ale i vazba jiných APA na cílové struktury může titry APA snižovat, což se projeví ve falešné negativitě jejich průkazu.

I testování LA na jakékoli antitrombotické léčbě (ať již se jedná o testování na nefrakcionovaném heparinu, nízkomolekulárním heparinu, při léčbě pentasacharidem, na kumarinech či DOAC) může být potenciálně ovlivněno. Proto je nutná úzká spolupráce kliniků

Tab. 6. Indikace pro vyšetření antifosfolipidových protilátek u VTE

míra indikace	příznaky, klinické projevy
vysoká	neprovokovaná VTE u jedinců do 50ti let (zejména u žen okolo 40ti let věku) VTE spojená s předchozí anamnézou pozdní reprodukční ztráty či s anamnézou 3 a více následných ztrát reprodukčních (viz dg. APS), resp. s dalšími komplikacemi gravidity (viz tabulka 5) VTE spojená s jakýmkoli autoimunitním onemocněním VTE spojená s jakýmkoli možnými projevy APS (viz tabulka 5) nejčastěji s trombocytopenií, současným prodloužením aPTT, ale i s celou řadou systémových projevů
ke zvážení	náhodně zjištěné prodloužení aPTT, které není spojeno ani s trombotickými ani krvácivými komplikacemi, či je provázeno provokovanou VTE VTE spojená s méně než 3 časnými reprodukčními ztrátami v anamnéze

s hemostazeologickou laboratoří, která by měla mít nastaven systém limitních nálezů (cut off) pro určení pozitivních a negativních výsledků v jednotlivých situacích včetně limitací terapeutickým ovlivněním. Je doporučena řada postupů, jak eliminovat vliv DOAC na stanovení přítomnosti LA, žádná z nich nefunguje na 100 %.

Závěr

Antifosfolipidové protilátky mohou být kauzální příčinou vzniku žilního tromboembolismu a jejich průkaz je v tom případě součástí diagnózy APS, která u nemocného může být důvodem ke změně léčebné strategie. Nicméně průkaz APA je u těchto nemocných relativně řídký a vyloučení APS u nemocných s klinickou manifestací žilní trombózy/a nebo plicní embolizace je nutno uvážit dle řady dalších klinických a laboratorních nálezů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

- Miyakis S, Lockshin D, 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.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *NEJM.* 2018;378:2010-2021.
- Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. *Blood Cells Mol, DiS.* 2017;67:34-40.
- Rauch et al. Origin of antiphospholipid antibodies. In Ercan G, Loschin MD. Antiphospholipid syndrome. Current research highlights and clinical insights. Springer international publishing 2017; pp 29-52. DOI: 1007/978-319-55442-6.
- Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open* 2021;7:e001580.
- Risse J, Viera M, Beuret F et al. Reversible drug-induced antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27:333-33.
- Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of a venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62:3-8
- Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: A population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71:1545-1552
- Miranda S, Park J, Le Gal G et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020;18:916-930.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheumat, DiS.* 2015;74:1011-1018.
- Pengo V, Ruffatti A, Lenani C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;8:237-242.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum, DiS.* 2019;78:1296-1304.
- Zuily S, Cohen H, Isenberger D et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2126-2137.
- Pengo V, Denas D, Zopplellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018. doi: 10.1182/Blood-2018-04-848333.
- ASTRO-APS investigators. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Advances* 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808/1829277
- Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: A systematic review and comparison of the international Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021; doi: 10.3389/fcvm.2021. 715878.
- Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D et al. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid antibodies treatment trends. *Lupus.* 2020;29:1571-1593.
- Keeling D, Mackie I, Moore GW et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *BJH* 2012;157:47-58.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G et al. Up-date of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737-1740.