

# Zespół antyfosfolipidowy

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO  
DLA LEKARZY POŁOŻNIKÓW I GINEKOLOGÓW



ACOG Practice Bulletin, numer 118, styczeń 2011  
(Zastępuje Practice Bulletin, numer 68, grudzień 2005)

**Z**espół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome, APS) jest chorobą autoimmunologiczną, którą definiuje występowanie charakterystycznych objawów klinicznych i określonego miana przeciwciał antyfosfolipidowych w krążeniu (ramka 1 i 2). Rozpoznanie tego zespołu wymaga spełnienia przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego. Ponieważ około 70% chorych na APS stanowią kobiety,<sup>1</sup> zespół jest względnie częsty wśród kobiet w wieku rozrodczym. Przeciwciała antyfosfolipidowe są zróżnicowaną grupą immunoglobulin wiążących się swoiście z ujemnie naładowanymi fosfolipidami na powierzchni komórek. Mimo częstego występowania i klinicznego znaczenia APS nadal przedmiotem kontrowersji są wskazania do wykonania i rodzaj testów w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych, jakich należy użyć, aby rozpoznać tę chorobę. Przyczyną kontrowersji jest przede wszystkim brak dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych poświęconych diagnostyce i leczeniu APS. Celem tej pracy jest ocena danych dotyczących rozpoznawania i leczenia APS.

Ten dokument został opracowany przez ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics z udziałem D. Ware Brancha, MD, Calli Holmgren, MD i Jamesa D. Goldberga, MD. Zawarte w nim informacje mają pomóc klinicytom w podejmowaniu właściwych decyzji położniczych i ginekologicznych. Tych wytycznych nie należy traktować jako wyłącznego sposobu leczenia i postępowania. Zastosowanie ich w praktyce może zależeć od potrzeb i oczekiwań pacjentek, możliwości oraz ograniczeń właściwych dla danej instytucji medycznej lub stosowanych w niej procedur.

## Wprowadzenie

Dostępne dane wskazują, że determinantą antygenową dla przeciwciał antyfosfolipidowych o największym znaczeniu klinicznym jest  $\beta_2$ -glikoproteina I. Ta glikoproteina jest powszechnie występującym wielofunkcyjnym białkiem osocza o powinowactwie do ujemnie naładowanych fosfolipidów. Pełni rolę regulacyjną w krzepnięciu, fibrynolizie i innych procesach fizjologicznych.<sup>2</sup> Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych wiąże się z różnymi problemami klinicznymi, w tym zakrzepicą żylną i tętniczą, małopłytkowością autoimmunologiczną i poronieniami.<sup>3-8</sup> Do kryteriów położniczych zespołu antyfosfolipidowego, poza poronieniami, należą stan przedrzucawkowy, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, niewydolność łożyska i poród przedwczesny.<sup>9,10</sup>

## Przeciwciała antyfosfolipidowe

Trzema typami przeciwciał antyfosfolipidowych, których wykrycie pozwala na rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego, są 1) antykoagulant toczniowy, 2) przeciwciała antykardiolipinowe i 3) przeciwciała przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I (ramka 1). Większość ekspertów jest zdania, że badania na obecność antykoagulantu toczniowego, który wykrywa się za pomocą testów krzepnięcia w osoczu, cechuje większa swoistość, ale mniejsza czułość niż dwa pozostałe testy.<sup>11,12</sup> U niektórych chorych na APS wykrywa się wszystkie trzy typy przeciwciał. U wielu pacjentów tak jednak nie jest, co wskazuje, że te trzy rodzaje przeciwciał nie są identyczne. Poszczególne typy przeciwciał

antyfosfolipidowych należałoby postrzegać jako pokrewne, ale różniące się między sobą immunoglobuliny. Ponieważ dodatni wynik testu na obecność przeciwciał może być przejściowy, do rozpoznania ASP wymagane są dwa dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych wykonanych w odstępie 12 tygodni.

## Antykoagulant toczniowy

Antykoagulant toczniowy występuje u wielu osób, które nie chorują na toczeń rumieniowaty układowy, a jego obecność nie wiąże się z działaniem antykoagulacyjnym, ale z zakrzepicą. Obecność antykoagulantu toczniowego bada się pośrednio, a dla uzyskania rozpoznania laboratoryjnego konieczne jest przeprowadzenie serii testów. Wstępny test przesiewowy na obecność antykoagulantu toczniowego wykonuje się na ogół za pomocą czułych testów krzepnięcia, takich jak czuły wobec antykoagulantu toczniowego czas częściowej trombolastyny po aktywacji i test z rozcieńczonym jadem żmiji Russella. Paradoksalnie antykoagulant toczniowy blokuje zależne od fosfolipidów testy krzepnięcia, zaburzając wiązanie kompleksu protrombiny. Czułość i swoistość każdego z testów na obecność antykoagulantu toczniowego zależy w dużej mierze od użytych odczynników i różni się znacznie między laboratoriami.

Ponieważ wydłużenie czasu krzepnięcia w tych testach może zależeć od innych czynników niż obecność antykoagulantu toczniowego (na przykład błąd przy przygotowywaniu próbki, stosowane przez pacjenta leki przeciw-

## RAMKA 1

## Laboratoryjne kryteria rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego

- Antykoagulant toczniowy stwierdzony w osoczu przynajmniej dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni. Wynik interpretuje się jako czynnik obecny lub nieobecny. Najlepiej wykonać badanie na obecność antykoagulantu toczniowego przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego lub
- Przeciwciała antykardiolipinowe w klasie immunoglobulin G (IgG) lub immunoglobulin M (IgM) stwierdzane w surowicy lub osoczu w mianie średnim lub wysokim (tj. przekraczającym 40 GPL lub MPL, lub powyżej 99 centyla) przynajmniej dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni lub
- Przeciwciała przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I w klasie immunoglobulin G (IgG) lub immunoglobulin M (IgM) stwierdzane w surowicy lub osoczu (w mianie powyżej 99 centyla dla populacji ogólnej zgodnie z definicją laboratorium wykonującego badanie) przynajmniej dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni

Modyfikowane z Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.

krzepliwe, niedobory czynników krzepnięcia i obecność swoistych inhibitorów poszczególnych czynników), osocze, w którym na podstawie wydłużenia czasu krzepnięcia podejrzewa się obecność antykoagulantu toczniowego, jest poddawane dodatkowym badaniom. W przypadku, gdy wydłużenie czasu krzepnięcia jest spowodowane niedoborem czynników krzepnięcia, dodanie osocza osoby zdrowej (zawierającego brakujący czynnik) spowoduje, że w powtórny badaniu czas krzepnięcia będzie prawidłowy. W obecności inhibitora, jakim jest antykoagulant toczniowy, czas krzepnięcia pozostanie jednak wydłużony mimo dodania osocza osoby zdrowej. Zaleca się przeprowadzanie drugiego testu potwierdzającego, który polega na dodaniu lub usunięciu fosfolipidów. Na przykład wstępna inkubacja osocza z fosfolipidami powoduje zwiążanie i usunięcie antykoagulantu toczniowego z badanej próbki i prowadzi do normalizacji czasu krzepnięcia. Niezależnie od rodzaju użytego testu nie można ocenić zawartości antykoagulantu toczniowego ilościowo, a wynik badania informuje tylko, czy jest on obecny, czy nie.

### Przeciwciała antykardiolipinowe

Przeciwciała antykardiolipinowe najczęściej wykrywa się przy użyciu te-

stu immunoabsorpcji enzymatycznej (ELISA). Wskazane jest oznaczanie immunoglobulin w klasie IgG i IgM. Znaczenie kliniczne przeciwciał antykardiolipinowych należących do immunoglobulin klasy A nie jest pewne i nie należy opierać rozpoznania APS na stwierdzeniu wyizolowania przeciwciał antykardiolipinowych klasy A. W przeszłości standaryzacja testów wykrywających przeciwciała antykardiolipinowe stanowiła problem, co było przyczyną niskiego stopnia zgodności między laboratoriami.<sup>13</sup> Z tego powodu uprzednie wytyczne zalecały posługiwanie się wynikami półilościowymi (np. ujemne, niskie, średnie lub wysokie). Ten brak zgodności utrudniał interpretację kliniczną. Ostatnio jednak stopień zgodności wyników między laboratoriami wyraźnie się poprawił.<sup>14</sup>

Dostępne są standardowe, referencyjne odczynniki do testów na obecność przeciwciał antykardiolipinowych, a wyniki na ogół podawane są w międzynarodowych jednostkach standaryzowanych, oznaczanych jako GPL dla wiążących fosfolipidy IgG i MPL dla IgM. Mimo że dokładność i rzetelność ilościowych oznaczeń przeciwciał antykardiolipinowych była niegdyś dość ograniczona, aktualne wytyczne, będące wynikiem konsensusu ekspertów, mówią, że dodatni wynik oznacza

wartość powyżej 40 GPL lub 40 MPL (tj. powyżej 99 centyla).<sup>15</sup>

### Przeciwciała przeciwko $\beta_2$ -glikoproteinie I

Podobnie jak przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I najczęściej wykrywa się testem immunoenzymatycznym. Należy zmierzyć zawartość przeciwciał przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I zarówno izotypu w klasie IgG, jak i IgM. Najczęściej wynik podawany jest w standardowych jednostkach międzynarodowych SGU lub SMU odpowiednio dla IgG i IgM. Aktualne wytyczne będące wynikiem konsensusu ekspertów sugerują, że wynik dodatni ma przekraczać 99 centyl.<sup>15</sup>

### Inne przeciwciała antyfosfolipidowe

Według zmodyfikowanych kryteriów zespołu antyfosfolipidowego<sup>15</sup> tylko trzy typy przeciwciał: 1) antykoagulant toczniowy, 2) przeciwciała antykardiolipinowe i 3) przeciwciała przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I mogą być podstawą rozpoznania. Niektóre laboratoria często oferują testy na obecność innych przeciwciał antyfosfolipidowych. Wyniki takich testów nie zwiększają dokładności rozpoznania APS i ich oznaczanie nie jest zalecane.<sup>16</sup>

### Powikłania kliniczne zespołu antyfosfolipidowego

Najczęstszymi i najpoważniejszymi powikłaniami APS są zakrzepica żylna i tętnicza.<sup>5,6,17</sup> Większość epizodów zakrzepowych (65-70%) dotyczy układu żylnego.<sup>18,19</sup> U około 2% wszystkich chorych z zakrzepicą żylną stwierdza się przeciwciała typu antykoagulantu toczniowego.<sup>20</sup> Najczęstszą lokalizacją zakrzepicy żylny są kończyny dolne, ale zakrzepica może wystąpić niemal w każdym naczyniu krwionośnym. Zakrzepica, szczególnie o nietypowej lokalizacji, powinna skłaniać lekarza do uwzględnienia rozpoznania APS. Szacuje się, że każdego roku do zakrzepicy dochodzi u niespełna 1% dorosłych bez objawów chorobowych

i niebędących w ciąży, u których przypadkowo wykryto przeciwciała antyfosfolipidowe.<sup>21</sup> W retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 147 pacjentów stwierdzono, że częstość nawrotów zakrzepicy u nieleczonych osób z zespołem antyfosfolipidowym wynosi 25% rocznie, ale wykazano również, że tę liczbę można znacznie ograniczyć, stosując leki przeciwkrzepliwe.<sup>18</sup>

Ryzyko zakrzepicy u chorych na APS jest znacznie zwiększone w czasie ciąży. W dużym badaniu kohortowym blisko 25% epizodów zakrzepowych wśród chorych na APS wystąpiło podczas ciąży lub w okresie poporodowym.<sup>22</sup> Te wyniki znalazły potwierdzenie w badaniach prospektywnych wykazujących, że u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym ryzyko zakrzepicy w czasie ciąży lub okresie poporodowym wynosi 5-12%.<sup>9,10</sup>

Zakrzepica tętnicza ma również związek z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych i może mieć nietypową lokalizację, np. w tętnicy siatkówki, tętnicy podobojczykowej, tętnicach palców lub tętnicach ramiennych. Najczęstszą konsekwencją zamknięcia światła tętnicy jest udar niedokrwienny, przy czym zmiany występują najczęściej w tętnicy śródkowej mózgu. Z przeciwciałami antyfosfolipidowymi mają też związek przemijające epizody niedokrwienne i przejściowa ślepotą (amaurosis fugax).<sup>22,23</sup> Przeciwciała te występują u 4-6% zdrowych osób poniżej 50 roku życia, które przeżyły udar.<sup>24,25</sup> Opisano również epizody zamknięcia tętnic wieńcowych.<sup>4</sup> Osoby, u których wystąpił epizod zakrzepicy żyłnej niejasnego pochodzenia, udar, przejściowa ślepotą lub przemijające epizody niedokrwienne należy skierować na badania na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.

Autoimmunologiczna małopłytkowość występuje u 40-50% chorych na APS.<sup>3,4,26</sup> Małopłytkowość związana z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych jest niezwykle trudna do różnicowania z idiopatyczną plamicą małopłytkową (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), choć antygeny płytkowe pomagają w różnicowaniu

## RAMKA 2

### Kliniczne kryteria rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego

- Zakrzepica naczyń  
Przynajmniej jeden epizod zakrzepicy tętniczej, żyłnej lub małych naczyń dowolnej tkanki lub narządu  
lub
- Powikłania ciąży
  - a) Przynajmniej jeden zgon morfologicznie prawidłowego płodu w 10 tygodniu ciąży lub później, przy prawidłowej morfologii udokumentowanej USG lub bezpośrednim badaniem płodu  
lub
  - b) Przynajmniej jeden poród przedwczesny morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34 tygodniem ciąży z powodu rzucałki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub objawów odpowiadających niewydolności łożyska  
lub
- Przynajmniej trzy kolejne samoistne poronienia o niewyjaśnionej przyczynie przed upływem 10 tygodnia ciąży, przy wykluczeniu wad anatomicznych i zaburzeń hormonalnych u matki i wad chromosomowych u ojca i matki.

Modyfikowane z Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.

tych chorób. Małopłytkowość w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego leczy się tak samo jak idiopatyczną plamicę małopłytkową (ITP).

Z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych może wiązać się wiele innych chorób, w tym autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, siność siatkowata (livedo reticularis), owrzodzenia skóry, płasawica ciężarnych (chorea gravidarum), demencja wielozawałowa i poprzeczne zapalenie rdzenia.<sup>3,4</sup> Występujący u niektórych chorych stan, określany jako katastrofalny APS, charakteryzuje się postępującą zakrzepicą i niewydolnością wielonarządową.<sup>27</sup> U niektórych pacjentek w okresie poporodowym rozwija się ciężka choroba, na którą składa się głównie niewydolność krążeniowo-oddechowa, gorączka oraz niewydolność nerek i masywna zakrzepica.<sup>28-30</sup>

### Powikłania położnicze

#### Poronienia

Duży odsetek poronień związanych z przeciwciałami antyfosfolipidowymi następuje w okresie płodowym (powyżej 10 tygodnia ciąży). Obumarcie płodu w tym okresie odpowiada za stosunkowo niewielką liczbę poronień w populacji ogólnej, w której występu-

ją one głównie przed 10 tygodniem.<sup>7</sup> W kohorcie 76 kobiet, u których wykryto przeciwciała antyfosfolipidowe, 50% poronień wystąpiło w okresie płodowym, w porównaniu z 10% kobiet, które nie miały tych przeciwciał. Stwierdzono również, że u 84% kobiet z przeciwciałami antyfosfolipidowymi przynajmniej raz doszło do obumarcia płodu, w porównaniu z 24% kobiet bez tych przeciwciał.<sup>31</sup>

Przeciwciała antyfosfolipidowe nie mają związku ze sporadycznymi poronieniami w okresie embrionalnym, ale wiążą się z nawracającymi poronieniami w okresie embrionalnym lub płodowym. Badania obserwacyjne jednoznacznie wykazały, że dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych częściej uzyskuje się u kobiet z nawracającymi poronieniami niż w grupie kontrolnej.<sup>32-40</sup> Większość badań wykazuje, że przeciwciała antyfosfolipidowe występują u 5-20% kobiet z poronieniami nawracającymi, choć pozostaje kwestią sporną, czy przypadki te spełniają obowiązujące obecnie międzynarodowe kryteria rozpoznania APS.<sup>41</sup>

#### Stan przedrzucawkowy

Stan przedrzucawkowy ma związek z APS.<sup>9,10</sup> Mimo że u 11-17% kobiet

w stanie przedrzucawkowym stwierdza się przeciwciała antyfosfolipidowe,<sup>42-45</sup> to związek ten jest najsilniejszy u kobiet w ciężkim stanie przedrzucawkowym, który wystąpił przed 34 tygodniem ciąży. Ponadto wyniki prospective badania z udziałem ponad 1000 kobiet wykazały, że u ciężarnych mających przeciwciała antyfosfolipidowe istnieje zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą (iloraz szans 5,5), w tym również stanu przedrzucawkowego (iloraz szans 8,1).<sup>46</sup>

### Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (intrauterine growth restriction, IUGR) stanowi typowe powikłanie ciąży u chorych na APS i w większości badań stwierdzono, że występuje w 15-30% przypadków.<sup>9,10,34,47</sup> Mimo że APS ma związek z IUGR, istnieją sprzeczne dane na temat związku między samą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych a IUGR.<sup>48</sup> W niektórych badaniach nie stwierdzono korelacji między przeciwciałami antyfosfolipidowymi a IUGR,<sup>49,50</sup> ale ta rozbieżność może być spowodowana włączeniem do badań kobiet ze słabo dodatnimi wynikami testów na obecność tych przeciwciał.<sup>10,34,51</sup>

### Rozważania kliniczne i zalecenia

#### *Kogo należy poddać badaniom na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych?*

Powszechnie przyjęte wskazania do badań na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych wymieniono w ramce 2. Najważniejszymi objawami zespołu antyfosfolipidowego są zakrzepica żylna i tętnicza, typowe powikłania ciąży, poronienia w płodowym okresie ciąży i poronienia nawracające. Badania na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych należy wykonywać u kobiet, które przeżyły epizod zakrzepicy tętnicznej lub żylny niejasnego pochodzenia, z nowym epizodem zakrzepicy tętnicznej lub żylny podczas ciąży lub za-

krzepicą żylną w wywiadzie, u których nie wykonywano uprzednio takich badań. Do położniczych wskazań do oznaczania przeciwciał antyfosfolipidowych należy jedno poronienie w płodowym okresie ciąży albo trzy i więcej poronień nawracających w fazie embrionalnej. Chociaż ciężki stan przedrzucawkowy i wczesna niewydolność łożyska zostały uznane za kryteria kliniczne rozpoznania APS, dostępne piśmiennictwo nie potwierdza zasadności przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych u kobiet z tymi powikłaniami. Badania dotyczące tego problemu były małe, a kryteria położnicze nieprecyzyjnie zdefiniowane.

Do innych chorób skojarzonych z APS należą niedokrwiłość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość autoimmunologiczna, przejściowa ślepotą, siność siatkowata, toczень rumieniowaty układowy i fałszywie dodatnie wyniki odczynu szybkich reagin osoczowych. Wymienione zaburzenia nie należą do klinicznych kryteriów APS, dlatego nie zaleca się badania osób z izolowanymi zaburzeniami tego typu. Lekarz, który zleca oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych u kobiety bez klinicznych objawów APS, może stanąć przed problemem trudnego do interpretacji wyniku dodatniego oraz dylematem terapeutycznym. Należy unikać takich problemów i badać tylko te pacjentki, u których objawy chorobowe jednoznacznie wskazują na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.

#### *Jakie kryteria laboratoryjne stosuje się przy rozpoznawaniu zespołu antyfosfolipidowego?*

U pacjentki spełniającej przynajmniej jedno kryterium kliniczne APS (ramka 2) należy wykonać badania na obecność antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych (IgG i IgM) oraz przeciwciał przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I (IgG i IgM) (ramka 1). Wstępne dodatnie wyniki testów należy potwierdzić po upływie co najmniej 12 tygodni.<sup>15</sup> Utrzymywanie się dodatnich wyników potwierdza rozpoznanie tego zespołu.

### *Jak należy leczyć zespół antyfosfolipidowy w czasie ciąży i w okresie poporodowym?*

Celem leczenia APS podczas ciąży jest poprawa rokowania dla matki i płodu/norodka. W dwóch pracach przeglądowych<sup>52,53</sup> podkreślono, że do badań obserwacyjnych serii przypadków i badań skuteczności leczenia włączano głównie osoby należące do jednej z dwóch grup: 1) z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie i 2) bez takich epizodów. W przypadku kobiet chorych na APS, u których doszło do epizodu zakrzepowego, większość ekspertów zaleca profilaktyczne leczenie heparyną w okresie ciąży i przez 6 tygodni po porodzie.<sup>54</sup> Pacjentki włączone do większości opublikowanych później badań otrzymywały również małą dawkę kwasu acetylosalicylowego, ale korzystny wpływ takiego postępowania z tych wskazań nie jest potwierdzony. Leczenie przeciwzakrzepowe należy kontynuować przez przynajmniej 6 tygodni po porodzie, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego u matki.<sup>52</sup> Po porodzie można bezpiecznie prowadzić taką profilaktykę, stosując pochodne kumaryny.

Nie przeprowadzono wystarczającej liczby badań nad optymalną metodą leczenia kobiet z zespołem antyfosfolipidowym bez epizodu zakrzepowego w wywiadzie. Według konsensusu ekspertów uzasadnione jest prowadzenie obserwacji klinicznej lub profilaktyczne stosowanie heparyny przed porodem oraz 6 tygodni po nim.<sup>54</sup> Wyniki metaanalizy sugerują, że u kobiet z poronieniami nawracającymi, u których występują przeciwciała antyfosfolipidowe, profilaktyczne stosowanie heparyny i małych dawek kwasu acetylosalicylowego może zmniejszyć częstość poronień o 50%.<sup>55</sup> Takie skojarzone leczenie wydaje się przeważać nad podawaniem tylko małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub prednizonu. W związku z tym u kobiet ze sporadycznymi poronieniami w wywiadzie lub poronieniami nawracającymi, ale bez epizodów zakrzepowych, należy rozważyć zastosowanie profilaktycznej dawki heparyny wraz z małą dawką kwasu acetylosalicylo-

wego podczas ciąży i 6 tygodni po porodzie.

Do innych metod leczenia, które sugerowano w terapii ciężarnych z zespołem antyfosfolipidowym, należy podawanie kortykosteroidów i dożyłnej immunoglobuliny (IVIG). W kilku badaniach serii przypadków po zestawieniu wcześniejszych danych własnych stwierdzono, że u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym leczonych prednizonem i małą dawką kwasu acetylosalicylowego 60-70% ciąży zakończyło się pomyślnie.<sup>56</sup> Metaanaliza badań klinicznych nie wykazała jednak zmniejszenia liczby poronień wśród kobiet leczonych prednizonem i małą dawką kwasu acetylosalicylowego.<sup>55</sup> Bezpośrednie porównanie badań jest trudne, ponieważ pacjentki różnią się objawami klinicznymi i laboratoryjnymi oraz sposobem dawkowania leków, a wiele badań było nierandomizowanych i bez odpowiedniej grupy kontrolnej. Skuteczność prednizonu w ciąży powikłanej APS pozostaje niepotwierdzona i w związku z ryzykiem związanym z profilaktycznym stosowaniem prednizonu z tych wskazań nie należy go podawać jedynie w leczeniu APS.

Skuteczność leczenia IVIG badano na małej liczbie przypadków, w których powikłania nie poddawały się leczeniu heparyną lub prednizonem.<sup>57-59</sup> Powikłania łożnicze u pacjentek leczonych IVIG występowały rzadko.<sup>59,60</sup> Większość kobiet otrzymujących IVIG była jednak leczona również heparyną lub prednizonem i małą dawką kwasu acetylosalicylowego. W małym randomizowanym badaniu kontrolowanym nie wykazano przewagi leczenia IVIG (z heparyną i kwasem acetylosalicylowym) nad stosowaniem samej heparyny i kwasu acetylosalicylowego.<sup>61</sup> W związku z tym, że skuteczność IVIG nie została potwierdzona w odpowiednio zaprojektowanych badaniach, a lek jest bardzo drogi, jego stosowanie nie jest zalecane.

### ***Czy kobiety z zespołem antyfosfolipidowym powinny być obserwowane przed porodem?***

W związku z potencjalnym ryzykiem wewnątrzmacicznego zahamowania

wzrostu płodu i jego martwego urodzenia sugerowano potrzebę przedporodowej oceny płodu u ciężarnych z APS. Brakuje przekonujących danych na poparcie lub zanegowanie takiego postępowania, ale wielu ekspertów zaleca regularne badania ultrasonograficzne i przedporodową ocenę płodu w trzecim trymestrze.

### ***Na czym polega właściwe przewlekłe leczenie zespołu antyfosfolipidowego?***

Do długotrwałych czynników ryzyka u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym należą zakrzepica i udar. W badaniach z udziałem kobiet chorych na APS, w tym również bez zakrzepicy w wywiadzie, stwierdzono, że w ciągu 3-10 lat obserwacji u połowy badanych wystąpiły epizody zakrzepowe, a u 10% rozwinął się toczeń rumieniowaty układowy.<sup>22,62,63</sup> Badana populacja składała się z kierowanych do specjalisty wybranych pacjentów i dlatego mogła obejmować przypadki o cięższym przebiegu. Nie ma jednak obecnie metody pozwalającej przewidzieć, u których pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym stosujących leki przeciwkrzepliwe dojdzie do nawrotu zakrzepicy po odstawieniu leków. Ponadto brakuje dowodów uzasadniających przewlekłe leczenie w przypadku wystąpienia epizodu zakrzepowego w skojarzeniu z innym czynnikiem ryzyka.<sup>62</sup> Z tego powodu pacjentki z APS należy po porodzie kierować na długotrwałe leczenie do specjalisty posiadającego doświadczenie w leczeniu tego zespołu, np. internisty, hematologa lub reumatologa.

Ciąża i stosowanie zawierających estrogeny środków antykoncepcyjnych wydaje się zwiększać ryzyko zakrzepicy u kobiet z APS. Ekspertci są zgodni, że kobiety z APS nie powinny stosować środków antykoncepcyjnych z estrogenami,<sup>64</sup> ale preparaty progesteronowe nie są przeciwwskazane.

### **Podsumowanie wniosków i rekomendacji**

**Poniższe rekomendacje oparto na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (stopień zaleceń B):**

- Wskazania łożnicze do badania w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych powinny się ograniczać do przypadków z jednym poronieniem w okresie płodowym w wywiadzie lub przynajmniej trzema poronieniami nawracającymi w okresie embrionalnym.
- Badania w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych należy wykonywać u kobiet z zakrzepicą żylną niejasnego pochodzenia w wywiadzie, nowym epizodem zakrzepicy żyłnej podczas ciąży lub z epizodami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie, które nie były uprzednio badane.
- U kobiet z APS i dodatnim wywiadem w kierunku martwych urodzeń lub poronień nawracających, ale bez epizodów zakrzepowych, należy rozważyć profilaktyczne podawanie heparyny wraz z małą dawką kwasu acetylosalicylowego w czasie ciąży i 6 tygodni po porodzie.

### **Poniższe rekomendacje oparto na konsensusie i opinii ekspertów (stopień zaleceń C):**

- W przypadku kobiet z APS, które przeżyły epizod zakrzepowy, większość ekspertów zaleca profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe heparyną w czasie ciąży i 6 tygodni po porodzie.
- W przypadku kobiet z APS, u których nie wystąpił epizod zakrzepowy, eksperci uważają za wskazaną obserwację kliniczną lub profilaktyczne stosowanie heparyny przed porodem oraz 6-tygodniowe leczenie po porodzie.
- W celu prowadzenia przewlekłego leczenia po porodzie pacjentki z APS należy kierować do specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu tego zespołu, np. internistów, hematologów lub reumatologów.
- Kobiety z APS nie powinny stosować środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny.

Copyright © January 2011 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher.

## PIŚMIENNICTWO

- Lockshin MD. Antiphospholipid antibody. Babies, blood clots, biology. *JAMA* 1997;277:1549–51. (Level III)
- de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005;105:1540–5. (Level III)
- Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275–86. (Level II-2)
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The „primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366–74. (Level III)
- Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987;26:324–6. (Level III)
- Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986;146:2153–6. (Level II-3)
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752–63. (Level III)
- Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:181–6. (Level II-3)
- Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614–20. (Level II-3)
- Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131–6. (Level II-3)
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbuti T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–32. (Level III)
- Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:195–7. (Level III)
- Triplet DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1424–9. (Level III)
- Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, Sammaritano L, Pierangeli SS, Roubey R, et al. Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1321–5. (Level II-3)
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306. (Level III)
- Tebo AE, Jaskowski TD, Phansalkar AR, Litwin CM, Branch DW, Hill HR. Diagnostic performance of phospholipid-specific assays for the evaluation of antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2008;129:870–5. (Level II-3)
- Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486–9. (Level III)
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993–7. (Level II-2)
- Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303–8. (Level II-2)
- Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B. Thromboembolic disease—critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68:7–13. (Level II-2)
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050–7. (Level III)
- Silver RM, Draper ML, Scott JR, Lyon JL, Reading J, Branch DW. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994;83:372–7. (Level II-3)
- Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, Jeng G, Scott JR, Branch DW. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of „low titers”. *Obstet Gynecol* 1996;87:494–500. (Level II-3)
- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190–6. (Level II-2)
- Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, Antonini G, Violi F. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993;24:368–70. (Level II-2)
- Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE, Morgan SH, Derue G, Hughes GR. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 1985;59:227–30. (Level II-3)
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:195–207. (Level III)
- Hochfeld M, Druzin ML, Maia D, Wright J, Lambert RE, McGuire J. Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:804–5. (Level III)
- Kochenour NK, Branch DW, Rote NS, Scott JR. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1987;69:460–8. (Level III)
- Kupferminc MJ, Lee MJ, Green D, Peaceman AM. Severe postpartum pulmonary, cardiac, and renal syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1994;83:806–7. (Level III)
- Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489–93. (Level II-2)
- Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5. (Level II-3)
- Balasz J, Creus M, Fabregues F, Reverter JC, Carmona F, Tassies D, et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod* 1996;11:2310–5. (Level II-2)
- Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584–9. (Level II-1)
- MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:103–6. (Level II-3)
- Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placenta from patients with intrauterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86. (Level II-3)
- Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovotti M, Marelli G, Cortelazzo S. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991;77:854–8. (Level II-2)
- Parke AL, Wilson D, Maier D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum* 1991;34:1231–5. (Level II-3)
- Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O’Keefe Q, Corash L, Hellmann D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum* 1987;30:601–6. (Level II-2)
- Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996;66:540–6. (Level II-2)
- Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010;19:446–52. (Level III)
- Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:541–5. (Level II-2)
- Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, el Medjadji M, Latrous H, et al. The prevalence of autoantibodies during third-trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:51–6. (Level II-2)
- Moodley J, Bhoola V, Duursma J, Pudifin D, Byrne S, Kenoyer DG. The association of antiphospholipid antibodies with severe early-onset pre-eclampsia. *S Afr Med J* 1995;85:105–7. (Level III)
- Sletnes KE, Wisloff F, Moe N, Dale PO. Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:112–7. (Level II-2)
- Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 2009;79:188–95. (Level II-2)
- Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, Valesini G, Caforio L, Mancuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;82:970–7. (Level II-3)
- Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1991;78:1108–11. (Level II-2)
- Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994;120:470–5. (Level II-2)
- Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13. (Level II-3)
- Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:439–43. (Level II-3)
- Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. [see comment]. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333–44. (Level III)
- Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028–39. (Level III)
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S–865S. (Level III)
- Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44. (Level III)
- Lubbe WF, Walkom P, Alexander CJ. Hepatic and splenic haemorrhage as a complication of toxemia of pregnancy in a patient with circulating lupus anticoagulant. *N Z Med J* 1982;95:842–4. (Level III)
- Carreras LD, Perez GN, Vega HR, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet* 1988;2:393–4. (Level III)
- Scott JR, Branch DW, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1055–6. (Level III)
- Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:690–4. (Level III)
- Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002859. DOI: 10.1002/14651858.CD002859.pub2. (Meta-analysis)
- Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *The Pregnancy Loss Study Group*. *m J Obstet Gynecol* 2000;182:122–7. (Level I)
- Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466–7. (Level III)
- Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3–6. (Level II-2)
- Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, et al. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology* 2008;47 (suppl 3):iii23–7. (Level III)