

Význam antifosfolipidových protilátek v porodnictví

The relevance of antiphospholipid antibodies in obstetrics

V. V. Matraszek¹, H. Heřman², I. Hromadníková^{1,2}

¹ Oddělení molekulární biologie a patologie buňky, 3. LF UK, Praha

² Ústav pro péči o matku a dítě, 3. LF UK, Praha

Souhrn: Cíl a metodika: Představit ucelený přehled nových poznatků a aktuálních doporučených postupů týkajících se antifosfolipidových protilátek s důrazem zejména na jejich klinický dopad v těhotenství. **Závěr:** Antifosfolipidové protilátky představují důležitý rizikový faktor pro rozvoj celé řady těhotenských komplikací. Jejich včasnou diagnostikou a správně zvolenou terapií lze snížit incidenci těhotenských ztrát a závažných těhotenských komplikací.

Klíčová slova: antifosfolipidové protilátky – antifosfolipidový syndrom – lupus antikoagulans – antikardiolipinové protilátky – anti-β2-glykoprotein I protilátky

Summary: Aim and methodology: To provide a comprehensive review on new findings and current recommendations regarding antiphospholipid antibodies with particular emphasis on clinical impact on gestation. **Conclusion:** Antiphospholipid antibodies are an important risk factor for the development of a series of pregnancy-related complications. Early diagnosis and appropriate therapy can reduce the incidence of pregnancy loss and pregnancy-related complications.

Key words: antiphospholipid antibodies – antiphospholipid syndrome – lupus anticoagulant – anticardiolipin antibodies – anti-β2-glycoprotein I antibodies

Úvod

Antifosfolipidové protilátky (APA) jsou heterogenní skupinou autoproti látek, jejichž antigenním cílem jsou převážně plazmatické proteiny navázané na fosfolipidy zakotvené v mitochondriální nebo plazmatické membráně, méně často pak samotné membránové fosfolipidy [1]. Z klinického hlediska jsou nejvýznamnějšími APA lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti β2-glykoproteinu I (anti-β2GPI).

LA tvoří soubor autoproti látek způsobujících prodloužení fosfolipid-dependentních koagulačních časů *in vitro*. Standardně se stanovují v třístupňovém procesu, kdy jako první jsou provedeny dva screeningové testy:

1. aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) stanovující funkční vnitřní koagulační kaskádu,
2. test se zředěným jedem Russelovy zmije (dRVVT).

V návaznosti na to je proveden směsný test (při smíchání plazmy pacienta s komerčně dodávanou plazmou zůstane koagulační čas prodloužen) a dále pak test konfirmační (přidání nadbytku fosfolipidů do směsi způsobí zkrácení času) [2,3]. Výstupem je přítomnost, či nepřítomnost LA v séru. Diagnostika LA je ztížena u pacientů na antitrombotické terapii (UFH – nefrakcionovaný heparin, antagonisté vitamínu K a přímá perorální antikoagulační léčiva), která může vést k falešně pozitivním, či falešně negativním

výsledkům [2]. Antigenním cílem většiny LA jsou plazmatické proteiny (protrombin a β2GPI) navázané na membránové fosfolipidy. Paradoxně má LA i přes antikoagulační působení *in vitro* obvykle prokoagulační efekt *in vivo* (způsobuje trombózu) [4].

ACLA jsou autoproti látkami interagujícími s plazmatickými proteiny (zejména β2GPI) navázanými na kardiolipin, lipid ve vnitřní mitochondriální membráně [4]. ACLA třídy IgM (imunoglobulin M) a IgG (imunoglobulin G) jsou stanovovány pomocí metody ELISA.

Anti-β2GPI jsou autoproti látky proti otevřené konformaci β2GPI (J forma), který se váže pátou doménou (DV) na různé membránové fosfolipidy. Biologická funkce β2GPI není zatím úplně

Tab. 1. Diagnostická kritéria APS – revidovaná Sapporo kritéria (Sydney kritéria) [16].

Tab. 1. Diagnostic APS criteria – revised Sapporo criteria (Sydney criteria) [16].

Klinická kritéria	trombóza	≥ 1 objektivně prokázaná arteriální, venózní či mikrovaskulární trombóza v jakémkoliv orgánu (zobrazovací metody nebo histopatologie bez výrazných známek zánětu v cévní stěně)
	těhotenské komplikace	≥ 1 nevysvětlitelné intrauterinní úmrtí morfologicky normálního plodu ≥ 10. gestačním týdnem ≥ 1 předčasný porod morfologicky normálního plodu < 34. gestačním týdnem z důvodu: <ul style="list-style-type: none"> • závažné preeklampsie či eklampsie (standardní definice) • potvrzená placentární insuficience ≥ 3 nevysvětlitelné následné samovolné potraty < 10. gestačním týdnem při vyloučení materských anatomických a hormonálních abnormalit, maternálních a paternálních chromozomálních abnormalit
Laboratorní kritéria	přítomnost alespoň 1 typu z uvedených APA při ≥ 2 odběrech v časovém odstupu ≥ 12 týdnů	LA: doporučení ISTH 1995 [17]: <ul style="list-style-type: none"> • prodloužení fosfolipid-dependentního koagulačního testu (aPPT a/nebo dRVVT) • prodloužení aPPT zůstává po přidání normální plazmy • zkrácení aPPT po přidání nadbytku fosfolipidů
		ACLA: IgG nebo IgM izotyp přítomný ve středním (> 40 GPL nebo MPL jednotek) nebo vysokém titru (> 80 GPL nebo MPL jednotek), nebo > 99. percentil dané laboratoře (ELISA) anti-β2GPI: IgG nebo IgM izotyp přítomný ve středním nebo vysokém titru > 99. percentil dané laboratoře (ELISA)
Pro stanovení diagnózy APS je nutné splnit minimálně jedno klinické a jedno laboratorní kritérium.		
ACLA – antikardiolipinové protilátky, anti-β2GPI – protilátky proti β2-glykoproteinu, IAPA – antifosfolipidové protilátky, APS – antifosfolipidový syndrom, aPPT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, dRVVT – test se zředěným jedem Russelovy zmiže, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, LA – lupus antikoagulans		

objasněna, souvisí však s regulací komplementu a hemostázy. β2GPI má prokagulační i antikoagulační účinek v závislosti na různých okolnostech a dále inhibuje adhezi a agregaci trombocytů vazbou na von Willebrandův faktor [5,6]. Stanovení anti-β2GPI ve třídě IgM a IgG se provádí rovněž pomocí ELISA. I přes určitý překryv mezi LA, ACLA a anti-β2GPI způsobený vazbou všech tří APA na β2GPI může mít pacientka různé kombinace APA pozitivivity (např. může být LA a/nebo ACLA pozitivní, ale anti-β2GPI negativní atd.) [7].

APA se vyskytují zejména u pacientů s autoimunitními onemocněními (APS – antifosfolipidový syndrom, SLE – systémový lupus erythematoses, SSc – systémová sklerodermie, RA – revmatoidní artritida, SS – Sjögrenův syndrom, AAV – vaskulitidy s pozitivitou autoprotílátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů) [8]. Častý výskyt je také u pacientů s maligními onemocněními (lymfomy, leukemie, karcinom plic, renální karcinom, gastrointestinální tumory, urogenitální tumory) a s infekcemi (hepati-

tida C, příušnice, zarděnky, infekce virem EBV – Epstein-Barrové, HIV – virem lidské imunitní nedostatečnosti a CMV – cytomegalovirem, tuberkulóza, lepra, salmonelóza, syfilis, borrelióza a další) [9,10]. Dále jsou APA asociovány i s užíváním některých léčiv (antiarytmika třídy I, antipsychotika, tricyklická antidepresiva, antikonvulziva, antihypertenziva, antibiotika, imunoterapeutika) [11]. Klinicky se APA projevuje trombofilním (hyperkoagulačním) stavem, což může vést k mikrovaskulární, žilní a/nebo tepenné trombóze, v těhotenství pak navíc ke komplikacím, jako jsou opakované spontánní potraty, nitroděložní úmrtí plodu, předčasný porod, oligohydramnion, preeklampsie, HELLP syndrom, fetální růstová restrikce podmíněná insuficiencí placenty či mrtvorozenost [12].

Antifosfolipidový syndrom

APS je autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností APA a dále trombotickými či těhotenskými komplikacemi. V populaci se vyskytuje v prevalenci 40–50 případů na 100 000 oby-

vatel [13,14]. Rozlišujeme primární APS a sekundární APS, který je diagnostikován u pacientů s jinými autoimunitními chorobami (nejčastěji SLE). Vzácně se APS vyskytuje i u pacientů s maligními či infekčními onemocněními. Raritně vzniká také na základě užívání některých léčiv [15]. Diagnostika APS je založena na klinických a laboratorních kritériích. Historicky první ucelená diagnostická kritéria byla vytvořena v roce 1999 a v roce 2006 byla revidována, čímž vznikla tzv. revidovaná Sapporo kritéria (Sydney kritéria, rok 2006) [16]. Klinická kritéria zahrnují výskyt trombózy a/nebo těhotenských komplikací v anamnéze pacientky. Laboratorní kritéria zahrnují pozitivitu alespoň jedné z APA autoprotílátek: LA, ACLA a anti-β2GPI (tab. 1) [16,17].

Nedávno byla vydána nová podrobnější diagnostická kritéria pro APS se skórovacím systémem (ACR – American College of Rheumatology a EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology, rok 2023) (tab. 2) [2,18]. Oproti Sydney kritériím z roku 2006 mají

Tab. 2. Nová diagnostická kritéria APS – ACR/EULAR kritéria [18].

Tab. 2. New diagnostic APS criteria – ACR/EULAR criteria [18].

Pro stanovení diagnózy APS je nutné:

- splnit **vstupní kritéria** (minimálně jedno klinické kritérium a pozitivní APA (LA, střední či vysoký titr ACLA nebo anti-β2GPI ve třídě IgG nebo IgM) v rozmezí 3 let od splnění klinického kritéria);
- dále získat alespoň 3 body z **aditivních klinických kritérií** a alespoň 3 body z **aditivních laboratorních kritérií**.

Aditivní klinická a laboratorní kritéria

Pokud je pro některé kritérium jiné možné vysvětlení než APS, kritérium nezapočítáváme.

Pokud je přítomno více kritérií v rámci jedné oblasti, započítává se pouze kritérium s nejvyšším bodovým skóre.

Aditivní klinická kritéria

Venózní trombóza		Arteriální trombóza		Mikrovaskulární trombóza	
s vysoce rizikovým VTE profilem (tab. 3)	1 b.	s vysoce rizikovým CVD profilem (tab. 3)	2 b.	Suspektní (≥ 1): livedo racemosa (fyzikální vyšetření) léze u livedoidní vaskulopatie (fyzikální vyšetření)	2 b.
bez vysoce rizikového VTE profilu (tab. 3)	3 b.	bez vysoce rizikového CVD profilu (tab. 3)	4 b.	akutní/chronická APA-nefropatie (fyzikální vyšetření nebo laboratoř) plicní hemoragie (symptomy a zobrazovací metody)	
				Prokázané (≥ 1): livedoidní vaskulopatie (patologie) akutní/chronická APA-nefropatie (patologie) plicní hemoragie (bronchoalveolární laváž nebo patologie) onemocnění myokardu (zobrazovací metody nebo patologie) adrenální hemoragie (zobrazovací metody nebo patologie)	5 b.

Abnormality srdeční chlopně		Hematologické abnormality		Těhotenské komplikace	
ztluštění chlopně	2 b.	trombocytopenie (20–30 × 10 ⁹ /l)	2 b.	≥ 3 nevysvětlitelné následné potraty (< 10. gestační týden) a/nebo časná úmrtí plodu (10+0 až 15+6 gestační týden)	1 b.
vegetace na chlopni	4 b.			úmrtí plodu (16+0 až 33+6 gestační týden) při absenci závažné preeklampsie či závažné placentární insuficience	1 b.
				závažná preeklampsie nebo závažná placentární insuficience (< 34+0 gestační týden) s/bez úmrtí plodu	3 b.
				závažná preeklampsie a závažná placentární insuficience (< 34+0 gestační týden) s/bez úmrtí plodu	4 b.

Aditivní laboratorní kritéria

LA (doporučení ISTH 2020 [2]):		ACLA a anti-β2GPI (ELISA, perzistentní pozitivita):	
jednorázová pozitivita	1 b.	střední nebo vysoký titr IgM (ACLA a/nebo anti-β2GPI)	1 b.
		střední titr IgG (ACLA a/nebo anti-β2GPI)	4 b.
perzistentní pozitivita	5 b.	vysoký titr IgG (ACLA nebo anti-β2GPI)	5 b.
		vysoký titr IgG (ACLA a anti-β2GPI)	7 b.

Perzistentní pozitivita = pozitivita při ≥ 2 odběrech v časovém odstupu ≥ 12 týdnů

Střední titr = 40–79 MPL nebo GPL jednotek

Vysoký titr ≥ 80 MPL nebo GPL jednotek

ACLA – antikardiolipinové protilátky, anti-β2GPI – protilátky proti β 2 glykoproteinu I, ACR – American College of Rheumatology, APA – antifosfolipidové protilátky, APS – antifosfolipidový syndrom, CVD – kardiovaskulární, EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, LA – lupus antikoagulans, VTE – venózní tromboembolický

vyšší specifitu (99,0 vs. 86,0 %), ale nižší senzitivitu (84,0 vs. 99,0 %). Nově v rámci těchto kritérií byly podrobně specifikovány typy trombózy vč. predisponujících rizikových faktorů (tab. 3) a dále byly podrobně specifikovány těhotenské komplikace. Navíc byly zařazeny i méně ob-

vyklé klinické projevy: livedo racemosa, nefropatie, plicní a adrenální hemoragie, patologické změny srdeční chlopně (nejčastěji mitrální chlopně) a trombocytopenie. V laboratorních kritériích je diferenciována v rámci skórovacího systému závažnost onemocnění na základě izo-

typu, výše titru a perzistence positivity APA. Nová diagnostická kritéria vznikla zejména za účelem standardizace výzkumu APS, ale není zatím jasné jejich využití v klinické praxi.

Katastrofický APS je nejzávažnější vzácná forma APS (< 1 % všech případů),

Tab. 3. Definice vysoce rizikového venózního tromboembolického a kardiovaskulárního profilu [15].

Tab. 3. Definitions of high-risk venous thromboembolism and cardiovascular disease profiles [15].

Vysoce rizikový VTE profil

(≥ 1 hlavní VTE rizikový faktor nebo ≥ 2 vedlejší VTE rizikové faktory v době venózní trombózy)

Hlavní VTE rizikové faktory

- aktivní malignita bez léčby nebo na nekurativní léčbě, na kurativní léčbě (vč. hormonální léčby), nebo rekurence/progrese malignity i přes kurativní léčbu
- min. třídenní hospitalizace na lůžku v rozmezí 3 měsíců před výskytem venózní trombózy
- významné trauma s frakturami nebo poraněním míchy v rozmezí 1 měsíce před výskytem venózní trombózy
- operace delší než 30 min v celkové/spinální/epidurální anestezii v rozmezí 3 měsíců před výskytem venózní trombózy

Vedlejší VTE rizikové faktory

- aktivní systémové autoimunitní onemocnění nebo aktivní nespecifický střevní zánět (aktivita onemocnění určena dle oficiálních doporučení)
- akutní závažná infekce (např. sepse, pneumonie, covid-19)
- centrální venózní katétr v cévním řečišti v místě výskytu trombózy
- užívání hormonální substituční terapie, perorálních kontraceptiv obsahujících estrogen, nebo podstoupení *in vitro* fertilizace
- cestování ≥ 8 hod
- obezita (BMI ≥ 30 kg/m²)
- těhotenství nebo šestinedělí
- dlouhodobá imobilizace nezapočítána do hlavních VTE rizikových faktorů (např. na lůžku mimo zdravotnické zařízení v délce ≥ 3 dny)
- operace kratší než 30 min v celkové/spinální/epidurální anestezii v rozmezí 3 měsíců před výskytem venózní trombózy

Vysoce rizikový CVD profil

(≥ 1 vysoce rizikový CVD faktor nebo ≥ 3 středně rizikový CVD faktory v době arteriální trombózy)

Vysoce rizikové CVD faktory

- arteriální hypertenze (SBP ≥ 180 mmHg nebo DBP ≥ 110 mmHg)
- chronické onemocnění ledvin (GF ≤ 60 ml/min déle než 3 měsíce)
- diabetes mellitus s orgánovým postižením (definice dle doporučených postupů ESC/EASD 2019) nebo dlouhotrvající onemocnění (typ 1 ≥ 20 let, typ 2 ≥ 10 let)
- závažná hyperlipidémie (celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l nebo LDL cholesterol > 4,9 mmol/l)

Středně rizikové CVD faktory

- arteriální hypertenze na léčbě nebo perzistentní SBP ≥ 140 mmHg nebo DBP ≥ 90 mmHg
- kouření cigaret
- diabetes mellitus bez orgánového postižení (definice dle doporučených postupů ESC/EASD 2019) a krátce trvající onemocnění (typ 1 < 20 let, typ 2 < 10 let)
- střední hyperlipidémie na léčbě nebo zvýšený celkový cholesterol < 8 mmol/l nebo zvýšený LDL cholesterol < 4,9 mmol/l
- obezita (BMI ≥ 30 kg/m²)

BMI – index tělesné hmotnosti, CVD – kardiovaskulární, DBP – diastolický tlak krve, EASD – European Association for the Study of Diabetes, ESC – European Society of Cardiology, GF – glomerulární filtrace, LDL – lipoprotein s nízkou densitou, SBP – systolický tlak krve, VTE – venózní tromboembolický

charakterizovaný mnohočetnými trombózami a multiorgánovým selháním, má vysokou mortalitu [19]. Výjimkou však není ani výskyt APA u asymptomatických osob, které tvoří 1–5 % populace [20].

Trombotický a porodnický APS

Doporučené postupy ACR a EULAR dělí APS na trombotický APS (TAPS) a porodnický APS (OAPS) podle toho, zda žena prodělala trombózu, či nikoli [21,22]. Podkladem pro toto dělení jsou rozdíly v klinickém projevu (TAPS je rizikovější pro vznik trombózy a těhotenských komplikací než OAPS) a v patogenezi onemocnění [23,24]. Centrální úlohu v patogenezi APS hraje protein β2GPI. V případě trombózy dochází nejprve k aktivaci endotelu např. infekcí v dů-

sledku městnání krve či mechanického poškození, následně dochází k vazbě β2GPI na aktivovaný endotel. Na neaktivovaný endotel se β2GPI zpravidla neváže, výjimkami jsou placentární trofoblast a deciduální endoteliální buňky během těhotenství. U OAPS tím pádem není nutná primární aktivace nebo poškození endotelu [23]. APA obvykle způsobují poruchu remodelace spirálních arterií, zánět deciduy, zvýšený počet syncytiálních uzlů a vazbu C4d složky komplementu na apikální membránu syncytiotrofoblastu. Infarkty placenty (definované jako oblasti ischemické nekrózy choriových klků) byly rovněž pozorovány u některých APA pozitivních těhotných žen, ale samotný nálezn trombů v placentě byl málo častý [25]. Pro roz-

dílňý mechanismus účinku APA u OAPS a TAPS svědčí také *in vitro* pokusy, kdy pouze ACLA a anti-β2GPI IgG izolované ze séra žen s OAPS měly inhibiční vliv na invazi trofoblastu. Izolované IgG žen s TAPS bez těhotenských komplikací v anamnéze tento efekt neměly [26].

Klinický význam má také izotyp ACLA a anti-β2GPI. IgG jsou výrazněji asociované s trombózou než IgM, nicméně souvislost s těhotenskými komplikacemi je u IgM přesto signifikantní [27–29]. Srovnatelně s tím jsou IgG ACLA přítomny častěji u TAPS, kdežto u pacientek s OAPS jsou častější IgM anti-β2GPI [30]. Izolovaná pozitivita IgM je u TAPS vzácná, u OAPS se vyskytuje častěji [27].

Dalším parametrem ve stanovení klinického rizika je typ a četnost pozitiv-

ních APA. EULAR ve svých doporučených postupech rozděluje ženy na vysoce rizikové a nízké rizikové [22]. Vysoce rizikový profil obsahuje izolovanou LA pozitivitu, dvojitou APA pozitivitu v jakékoli kombinaci (LA, ACLA, anti-β2GPI) či trojitou pozitivitu při dvou nebo více odběrech alespoň v 12týdenním odstupu nebo perzistentně vysoké titry APA. Do nízké rizikové skupiny jsou zařazeny ženy s izolovanou ACLA či anti-β2GPI pozitivitou ve středním či nízkém titru. Toto dělení by mělo pomoci při rozhodování o terapii v nejednoznačných případech. Která konkrétní APA protilátka je nejvíce asociovaná s těhotenskými komplikacemi, však stále není jasné – někteří autoři se domnívají, že je to LA, jiní považují za hlavního viníka anti-β2GPI [29,31,32].

Pro predikci rizika u APA pozitivních pacientek byly dosud vyvinuty tři modely: nejstarší Antiphospholipid Antibody Score (aPL-score), dále Global Antiphospholipid Score (GAPSS) a adjusted GAPSS (aGAPSS) a nejnověji EUREKA [29,33,34]. GAPSS na rozdíl od aPL-score kromě positivity APA (LA, ACLA, anti-β2GPI a anti-PS/PT – protilátek proti komplexu fosfatidylserin/protrombin) zohledňuje také přítomnost hyperlipidemie a hypertenze. aGAPSS je pak verzí GAPSS bez hodnocení positivity anti-PS/PT, které nejsou zahrnuty v diagnostických kritériích APS a běžně se netestují. Oba tyto modely se však zaměřují zejména na riziko trombózy u APA pozitivních pacientů, pouze EUREKA byla vyvinuta spíše pro předpověď rizika těhotenských komplikací. Kromě positivity jednotlivých APA bere EUREKA v potaz také jejich titry, zatím však nebyla validována [35].

Pacientky nesplňující diagnostická kritéria

V běžné klinické praxi se mnohdy setkáváme se ženami, které nesplňují diagnostická kritéria APS (NC-APS) nebo jsou APA séronegativní (SN-APS), přesto však mají klinické obtíže podobné

APS [36–38]. Zatím nepanuje povšechná shoda na definicích těchto termínů, nicméně většina autorů považuje NC-APS za stav, kdy pacientka splňuje klinická či laboratorní diagnostická Sydney kritéria jen částečně. SN-APS je pak podskupinou NC-APS a nastává, když je klinický obraz vysoce suspektní pro APS, ale pacientka je opakovaně negativní na APA zahrnuté v diagnostických kritériích [36,37]. Tyto nové podskupiny APS pacientek jsou relevantní zejména v případě OAPS, kde jsou i nízké titry APA asociovány se vznikem těhotenských komplikací (na rozdíl od trombóz, kde pouze střední a vysoké titry jsou rizikové pro její vznik) [23,29,39]. Ženy s OAPS a nízkými titry APA navíc profitují ze standardní terapie během těhotenství (z některých studií vyplývá, že dokonce ve větší míře než ženy se středními či vysokými titry APA) [29,39].

Důležité je také zjištění, že hladina APA během těhotenství klesá (možným mechanismem je hemodiluce či navázání APA v placentě) [40]. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) proto doporučuje interpretovat výsledky APA během těhotenství s rozvahou a stanovit definitivní diagnózu APS až na základě měření provedeného 3 měsíce po porodu [2]. Otázka, jak postupovat u žen s hraniční APA pozitivitou zjištěnou během gravidity, bohužel není současnými doporučenými postupy zodpovězena. Shodují se však na tom, že i ženy s nízkými titry APA mohou být rizikové z hlediska výskytu těhotenských komplikací a že případnou terapii by měl stanovit ošetřující lékař na základě individuálních rizik [21,22].

Kromě standardně testovaných APA (ACLA, LA a anti-β2GPI) existuje řada dalších APA, které nejsou součástí rutinních laboratorních testů. Pozornost byla v posledních letech věnována zejména protilátkám anti-PS/PT, dále protilátkám proti fosfatidylethanolaminu (anti-PE), proti fosfatidylserinu, proti fosfatidylinositolu, proti komplexu vimentin-kardiolipin a proti annexinu (anti-annexin V) [37,41].

Některé studie uvádějí, že ženy se séronegativním OAPS mají pozitivní jiné APA, než jsou uvedené v diagnostických kritériích (testovány byly anti-PS/PT, anti-PE a anti-annexin V) [42]. Vzhledem k nedostatku důkazů o přínosu testování nekonvenčních APA v klinické praxi není jejich rutinní testování v současnosti doporučováno [21,22].

Možnosti terapie

Zlatým standardem terapie APS během gravidity je kombinace nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (ASA) a nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Dříve byl užíván UFH, nicméně u LMWH byl prokázán obdobný terapeutický účinek a bezpečnější profil, a proto je dnes preferován [43]. Doporučené postupy se shodují na dávce ASA v rozmezí 75–100 mg/den (dle ACR neexistuje dostatečný počet studií prokazujících, že by dávky ASA > 100 mg/den přinášely větší benefit) [21,22]. U LMWH se rozlišují dávky profylaktické (enoxaparin 40 mg/24 hod) a terapeutické (enoxaparin 1 mg/kg/12 hod) [21,22].

Doporučené postupy rozlišují v rámci terapie v graviditě tři skupiny pacientek: pacientky s TAPS, pacientky s OAPS a APA pozitivní pacientky nesplňující klinická kritéria APS [21,22]. Těhotné ženy s TAPS jsou nejvíce rizikové, a proto je jim v rámci terapie doporučena ASA a LMWH v terapeutické dávce. Tyto ženy většinou dlouhodobě užívají perorální antikoagulantia, je však důležité je vyměnit za LMWH, jakmile se potvrdí gravidita, protože antagonisté vitamínu K jsou teratogenní. Ženy s OAPS by měly být léčeny ASA a LMWH v profylaktické dávce. Společnost EULAR doporučuje při výskytu těhotenských komplikací i přes standardní terapii u OAPS zvýšení dávky LMWH z profylaktické na terapeutickou, ACR je však proti a raději doporučuje přidání dalšího léku (např. hydroxychlorochinonu) do kombinace [21,22]. U asymptomatických APA pozitivních těhotných žen je podávání ASA ve většině doporučených postupů ponecháno

na zvážení lékaře dle dalších rizikových faktorů pacientky (vysoce rizikový APA profil, autoimunitní komorbidity, přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů).

V současnosti je velmi diskutovaná léčba pomocí hydroxychlorochinu (HCQ). Jeho předpokládaným mechanismem účinku je inhibice aktivace komplexu, částečná redukce inhibice migrace placentárních trofoblastů způsobená vazbou APA a rozpojení vazby mezi anti- β 2GPI a β 2GPI [44,45]. Výsledky retrospektivních studií jsou slibné a vyplývá z nich pozitivní efekt HCQ na snížení těhotenských ztrát [46]. Finální slovo v této oblasti však budou mít výsledky tří v současné době probíhajících velkých randomizovaných klinických studií HYPATIA, HIBISCUS a HYDRO-SAPL [47–49]. Společnosti EULAR a ACR však již nyní doporučují přidání HCQ k ASA a LMWH při refrakterním APS ne reagujícím na standardní léčbu [21,22].

Mezi další terapeutické možnosti patří statiny, intravenózní imunoglobuliny (IVIG) a plazmaferéza. Pravastatin je v některých zemích doporučován v dávce 20 mg/den v případě výskytu preeklampsie či fetální růstové restrikce při standardní léčbě APS, nicméně ACR a EULAR ho zatím nedoporučují [50,51]. IVIG se v rámci terapie komplikací souvisejících s výskytem APA zkoumají dlouhodobě, avšak výsledky jsou i tak zatím nejednoznačné. Kvůli vysoké ceně rozhodně nepředstavují rutinní léčbu, nicméně v ojedinělých případech, zejména u katastrofického APS, mohou být použity [22]. Plazmaferéza se podobně jako IVIG využívá v terapii katastrofického APS, pro léčbu TAPS a OAPS se však nedoporučuje [22].

Pokud není indikace k předčasnému ukončení těhotenství (např. výskyt závažné preeklampsie a/nebo fetální růstové restrikce), měl by porod proběhnout v gestačním týdnu 39+0 (indukce nebo císařský řez), aby bylo možné s dostatečným předstihem vysadit antikoagulační léčbu [52]. Pacientky na tera-

peutické dávce LMWH mohou v 36.–37. gestačním týdnu přejít na terapeutické dávky UFH, jelikož má kratší biologický poločas, což je výhodné při předčasném porodu. Podávání UFH by pak mělo být ukončeno 24 hod před porodem pro umožnění podání epidurální anestezie a minimalizaci porodního krvácení. U pacientek na profylaktických dávkách LMWH by terapie měla být ukončena 12 hod před epidurální anestezí nebo porodem. Co se týče ASA, u žen s OAPS může být ASA vysazena kdykoli po 36. týdnu těhotenství (lehce se tím snižuje riziko krvácení), ženy s arteriální trombózou v anamnéze by však měly pokračovat v terapii ASA i během porodu [52].

Důležité je nezapomínat také na trombofylaxi během šestinedělí, kdy mají APA pozitivní ženy nejvyšší riziko trombózy [53]. Obecně je doporučeno u žen s OAPS pokračovat v terapii LMWH v profylaktické dávce (samostatně či v kombinaci s ASA) 6–12 týdnů po porodu a u žen s TAPS přejít po porodu na antagonisty vitamínu K (obvykle warfarin s cílovou hodnotou INR 2–3 – mezinárodní normalizovaný poměr) [21,22].

Závěr

V posledních letech došlo k mnoha změnám v diagnostickém a terapeutickém přístupu u APA pozitivních pacientek. Pro správnou péči v těhotenství je potřeba rozlišovat mezi OAPS a TAPS a u suspektních pacientek nesplňujících diagnostická kritéria APS zvážit na základě individuálních rizik přínos potenciální terapie. Ač je výskyt APA a potažmo APS v běžné populaci poměrně vzácný, důsledky v graviditě mohou být velmi závažné a je důležité jim předcházet.

Literatura

1. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Sugi T. Phospholipid binding plasma proteins required for antiphospholipid antibody detection – an overview. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37(1): 101–110. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00198.x.

2. Devreese KM, de Groot PG, de Laat B et al. Guidance from the scientific and standardization committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020; 18(11): 2828–2839. doi: 10.1111/jth.15047.

3. Tripodi A. Diagnostic challenges on the laboratory detection of lupus anticoagulant. *Bio-medicines* 2021; 9(7): 844. doi: 10.3390/biomedicines9070844.

4. Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Turgut M et al. Current debates in antiphospholipid syndrome: the acquired antibody-mediated thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10(2): 89–126. doi: 10.1177/107602960401000201.

5. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: more than just APS. *Blood Rev* 2020; 39: 100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610.

6. Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B et al. beta2-Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood* 2007; 110(5): 1483–1491. doi: 10.1182/blood-2006-10-053199.

7. Devignes J, Smail-Tabbone M, Hervé A et al. Extended persistence of antiphospholipid antibodies beyond the 12-week time interval: association with baseline antiphospholipid antibodies titres. *Int J Lab Hematol* 2019; 41(6): 726–730. doi: 10.1111/ijlh.13094.

8. El Hasbani G, Viola M, Sciascia S et al. Antiphospholipid antibodies in inflammatory and autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases beyond lupus: a systematic review of the available evidence. *Rheumatol Ther* 2021; 8(1): 81–94. doi: 10.1007/s40744-020-00273-w.

9. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32(2): 184–187. doi: 10.1007/s12016-007-0003-1.

10. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5): 388–393. doi: 10.1136/ard.62.5.388.

11. Dlott JS, Roubey RA. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(1): 71–78. doi: 10.1007/s11926-011-0227-1.

12. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011; 5(2): 41–53.

13. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(9): 1545–1552. doi: 10.1002/art.40901.

14. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S et al. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general popula-

- tion. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 23(12): 85. doi: 10.1007/s11926021-01038-2.
15. Rahman A, Raimondo MG. Secondary Antiphospholipid Syndrome. In: Meroni P (ed). *Antiphospholipid Antibody Syndrome. Rare Diseases of the Immune System*. Cham: Springer 2015: 233–248.
16. 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(2): 295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
17. Brandt JT, Triplett DA, Alving B et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74(4): 1185–1190.
18. The American College of Rheumatology, The European Alliance of Associations for Rheumatology. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(10): 1258–1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609.
19. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12(7): 530–534. doi: 10.1191/0961203303lu3940a.
20. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5): A299–A304. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.013.
21. Sammaritano LR, Bonnie LB, Chakravarty EE et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(4): 529–556. doi: 10.1002/art.41191.
22. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(10): 1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
23. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C et al. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14(7): 433–440. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6.
24. Bramham K, Hunt BJ, Germain S et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19(1): 58–64. doi: 10.1177/0961203309347794.
25. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015; 14(5): 446–471. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.008.
26. Poulton K, Ripoll VM, Pericleous C et al. Purified IgG from patients with obstetric but not IgG from non-obstetric antiphospholipid syndrome inhibit trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73(5): 390–401. doi: 10.1111/aji.12341.
27. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B et al. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(8): 1530–1548. doi: 10.1111/jth.13379.
28. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris JC et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18(1): 169–179. doi: 10.1111/jth.16333.
29. Pregnolato F, Gerosa M, Raimondo MG et al. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(3): 1114–1124. doi: 10.1093/rheumatology/keaa203.
30. Anunciación-Llunell A, Muñoz C, Roggenbuck D et al. Differences in antiphospholipid antibody profile between patients with obstetric and thrombotic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21): 12819. doi: 10.3390/ijms232112819.
31. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 2016; 3(1): e000131. doi: 10.1136/lupus-2015-000131.
32. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(5): 525.e1–525.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.026.
33. Otomo K, Atsumi T, Amengual O et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 2012; 64(2): 504–512. doi: 10.1002/art.33340.
34. Sciascia S, Sanna G, Murru V et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(8): 1397–1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388.
35. Del Barrio-Longarela S, Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P et al. Does adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) predict the obstetric outcome in antiphospholipid antibody carriers? A single-center study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 63(2): 297–310. doi: 10.1007/s12016-021-08915-9.
36. Pires da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I et al. "Non-criteria" antiphospholipid syndrome: a nomenclature proposal. *Autoimmun Rev* 2020; 19(12): 102689. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102689.
37. Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Del Barrio-Longarela S et al. Non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome: how different is from Sidney criteria? A single-center study. *Biomedicine* 2022; 10(11): 2938. doi: 10.3390/biomedicine10112938.
38. Conti F, Andreoli L, Crisafulli F et al. Does seronegative obstetric APS exist? "pro" and "cons". *Autoimmun Rev* 2019; 18(12): 102407. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102407.
39. Chighizola CB, Raimondo MG, Comerio C et al. The risk of obstetric complications and the effects of treatment in women with low titer and medium-high titer anti-phospholipid antibodies. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(S10): Abstract 1074.
40. Yelnik CM, Porter TF, Branch DW et al. Brief report: changes in antiphospholipid antibody titers during pregnancy: effects on pregnancy outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(8): 1964–1969. doi: 10.1002/art.39668.
41. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica* 2020; 105(3): 562–572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945.
42. Mekinian A, Bourrienne MC, Carbillon L et al. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: prevalence and treatment efficacy in pregnancies. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(2): 232–237. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.006.
43. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5(5): CD012852. doi: 10.1002/14651858.CD012852.pub2.
44. Fierro JJ, Velásquez-Berrío M, Ospina A et al. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2024; 44(2): 223–234. doi: 10.1007/s00296-023-05457-5.
45. Albert CR, Schlesinger WJ, Viall CA et al. Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71(2): 154–164. doi: 10.1111/aji.12184.
46. Tian Y, Xu J, Chen D et al. The additional use of hydroxychloroquine can improve the live birth rate in pregnant women with persistent positive antiphospholipid antibodies: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50(8): 102121. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102121.
47. Schreiber K, Breen K, Cohen H et al. Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloro-

roquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(6): 562–571. doi: 10.1055/s-0037-1603359.

48. Belizna C, Pregnolato F, Abad S et al. HIBISCUS: hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2018; 17(12): 1153–1168. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.012.

49. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J et al. Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46(7–8): 598–604. doi: 10.1016/j.gofs.2018.06.008.

50. Cáliz RC, Del Campo Fontecha PD, Izquierdo MG et al. Recommendations of the

Spanish rheumatology society for primary antiphospholipid syndrome. Part II: obstetric antiphospholipid syndrome and special situations. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020; 16(2 Pt 2): 133–148. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.004

51. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016; 126(8): 2933–2940. doi: 10.1172/JCI86957.

52. Lockwood CJ, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome: obstetric implications and management in pregnancy. In: Post T (ed). *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate 2023 [online]. Available from: www.uptodate.com.

53. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EU-ROAPS): a survey of 1000 consecutive cases.

Autoimmun Rev 2019; 18(4): 406–414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006.

ORCID autorů

V. V. Matraszek 0009-0003-9897-4259

H. Heřman 0000-0001-5732-3159

I. Hromadníková 0000-0002-4396-3304

Doručeno/Submitted: 28. 11. 2023

Přijato/Accepted: 28. 11. 2023

MUDr. Veronika Viktoria Matraszek

Oddělení molekulární biologie

a patologie buňky

3. LF UK

Ruská 87

100 00 Praha 10

veronika.matraszek@lf3.cuni.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: Podpořeno Univerzitou Karlovou v rámci programu Cooperatio no. 35 – Maternal and Childhood Care.

Dedication: Supported by Charles University within the Cooperatio no. 35 – Maternal and Childhood Care.