

# Антифосфолипидни синдром у неурологији

Драган М. Павловић, Александра М. Павловић

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Антифосфолипидни синдром (АФС) је аутоимуна болест с понављаним тромбозама и компликацијама трудноће, а 90% болесника су жене. АФС може да буде примаран и секундаран када је удружен с неком аутоимуном болешћу. Антифосфолипидна антитела делују протромботички, али и директно на можда-но ткиво. За постављање дијагнозе неопходно је да се испуне један клинички и један лабораторијски критеријум. Позитиван серолошки тест мора се потврдити после најмање 12 недеља. Јављају се тромбозе у многим органима и спонтани побачаји, некад тромбоцитопенија и хемолитичка анемија, а неуролошки поремећаји, тежобе и стања су најчешћи, и то: главобоље, мождани удар, енцефалопатија, епилепсија, сметње вида, Снедонов (*Sneddon*) синдром, деменција, вртоглавица, хореа, бализам, пролазна општа амнезија, психоза, трансверзална мијелопатија и Гиљен-Бареов (*Guillain-Barré*) синдром. Око 50% можданих удара код особа млађих од 50 година настаје услед АФС. Прва линија терапије код можданог удара је антикоагулантна терапија: интравенски хепарин или нискомолекуларни хепарини. У лечењу хроничног АФС примењују се орална антикоагулантна и антиагрегациона терапија, варфарин и ацетилсалицилна киселина, најчешће доживотно. Код болесника резистентних на лечење примењују се кортикостероиди, интравенски имуноглобулини и терапијска измена плазме. Прогноза код већине болесника је добра, а код оних који не реагују добро на лечење настају понављане тромбозе, па и смрт.

**Кључне речи:** антифосфолипидни синдром; неурологија; антикардиолипинска антитела; лупус антикоагуланс; хепарин

## УВОД

Антифосфолипидни синдром (АФС) је аутоимуна болест која се клинички испољава поновљеним венским или артеријским тромбозама и поремећајима трудноће, а праћена је позитивним антифосфолипидним (*aPL*) антителима у плазми [1]. С хематолошког аспекта, АФС је стечена тромбофилија. Најопштија подела АФС је на примарни, у којем нема придружених обољења која би објаснила појаву *aPL* антитела (нешто више од 50% случајева), и секундарни, у којем су антитела повезана с неком другом болешћу. У примарном АФС долази до поновљених спонтаних побачаја и благе тромбоцитопеније, док су тестови на сифилис лажно позитивни [2]. Секундарни АФС се јавља код системског лупуса еритематодеса (*SLE*) и других имунолошких обољења, карцинома и услед примене неких лекова.

Васерман (*Wasserman*) и сарадници [3] су 1906. године описали методу серолошког дијагностиковања сифилиса. Уочено је да реактивна антитела код болесника са сифилисом препознају фосфолипид који је касније изолован из телећег срца и назван кардиолипин. Утврђено је да постоји група болесника без сифилиса с позитивним тестом на реактине који показују склоност ка тромбозама. Ово је довело до развоја теста на антикардиолипинска (*aCL*) антитела, а потом и лупус антикоагуланс (*LA*).

Прва клиничка испољавања која су касније повезана са АФС били су поремећаји

у трудноћи [4], а потом је откривена и веза између *LA* и тромбозе [5]. Осамдесетих година двадесетог века препознат је АФС [6]. Током деведесетих је установљено да *aPL* антитела не препознају фосфолипиде директно, него преко протеина плазме који везују фосфолипиде, а као клинички најзначајнији се показао бета-2 гликопротеин 1 ( *$\beta$ 2GPI*), који је природни антикоагуланс [7].

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Тачна преваленција АФС се не зна. Преваленција *aPL* антитела код здравих особа је 1-5%, а јављају се чешће код старих особа. Особе било којег животног доба могу да буду погођене, мада је највећа учесталост код млађих и средовечних одраслих особа. Утврђена је знатна преминација АФС код жена (75-90%), нарочито секундарни тип, повезан с аутоимуним болестима, које су иначе чешће код жена. Сматра се да чак 50% можданих инфаркта код особа млађих од 50 година настаје у склопу АФС [8]. Код особа с *aPL* антителима чешћи су *HLA* гени *DRw53* и *DR4* [9]. Запажена је и породична удруженост особа за АФС.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Основни поремећај у АФС је повећана коагулабилност крви с оклузијама крвних судова неинфламаторног типа и инфарктима.

## Correspondence to:

Dragan M. PAVLOVIĆ  
Institut za neurologiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 6, 11000 Beograd  
Srbija  
dpavlovic53@hotmail.com

Може да настане тромбоза *in situ* или емболизација из срца – валвуларна лезија у склопу Либман–Саксовог (*Libman-Sacks*) ендокардитиса. Преовлађује мишљење да *aPL* аутоантитела настају услед укрштене реактивности с антигенима уобичајених вируса или бактерија код генетски предиспонираног домаћина [10, 11]. Постоје специфична *aPL* антитела (анти- $\beta 2GP1$ ) и антитела на протеине *S* и *S*, антипротромбинска антитела, антианексин *V* антитела и друга [6].

Антитела на  $\beta 2GP1$  доводе до повећања резистенције на анексин *V* и активирани комплекс протеина *S* и повећања концентрације активираниог Фон Вилебрандовог (*von Willebrand*) фактора [1, 12, 13]. Анимални модел показује да је активација комплемента неопходан први корак у настанку поремећаја у АФС [13]. Ово се нарочито односи на компликације трудноће. Дисфункција ендотела није показана код болесника с примарним АФС без знакова атеросклерозе [14]. Нису искључене промене на малим крвним судовима. Само су нека *aPL* антитела повезана с тромбофилијом.

Многе аутоимуне болести, инфекције и лекови су удружени са *aPL* антителима [9]. Учесталост *aPL* антитела у *SLE* је 25-50%, Сјегреновом (*Sjögren*) синдрому 40%, реуматоидном артритису 33%, аутоимуној тромбоцитопенијској пурпури 30%, псоријатичном артритису 28%, системској склерози 25%, мешовитој болести везивног ткива 22%, полимиалгији реуматици, односно гигантоцелуларном артеритису 20%, а у Бечетовом (*Behçet*) синдрому 20%.

Установљена су *aPL* антитела и у инфективним болестима – сифилису, хепатитису *C*, *HIV* инфекцији, *HTLV1* инфекцији, маларији и бактеријској септикемији, као и код примене лекова прокаинамида, кинидина, пропранолола, хидралазина, фенитоина, хлор-

промазина, интерферона алфа, кинина и амоксицилина, али и код употребе кокаина.

У неким испољавањима АФС преовлађују имунолошки, нетромботички, процеси. У експерименталним истраживањима Алцхајмерове болести на женском трансгеном мишу АФС је изазван имунизацијом са  $\beta 2GP1$  [15]. Код животиње су се веома повећале вредности *aPL* антитела, а дошло је до смањења моторике и когниције и стварања амилоидних плакова. Коморбидитет Алцхајмерове болести и АФС би могао да доведе до тежих промена у мозгу. Претпоставља се да *aPL* антитела директно делују на ткиво централног нервног система и изазивају запаљење [15]. Такође се претпоставља да је у АФС мозак изложен високом нивоу тромбина, што троши инхибиторе коагулације, међу њима и амилоид-прекурсор протеин (*APP*), што би могло да доведе до компензаторног повећаног стварања *APP* и накупљања амилоида.

Показано је да се анти- $\beta 2GP1$  антитела и *aCL* антитела везују за астроците, неуроне, епендим, церебелум и хороидни плексус [16]. Други могући нетромботични механизми *aPL* антитела су неуроинфламација, дејство преко секундарних весника, поремећај неуротрансмисије и ремећење транскрипције и транслације с повећањем нивоа допамина, односно серотонина.

## ДИЈАГНОЗА

Дијагноза АФС се поставља на основу клиничких и лабораторијских критеријума (допуњени Сапоро критеријуми – Табела 1) [17]: треба да постоје тромбоза, односно спонтани побачај и бар један позитиван тест потврђен најмање после 12 недеља, како би се искључи-

**Табела 1.** Сиднејска консензус-изјава о истраживачким критеријумима класификације антифосфолипидног синдрома (АФС) [17]. АФС постоји ако је испуњен бар један клинички и један лабораторијски критеријум.  
**Table 1.** Sydney Consensus Statement on Investigational Classification Criteria for the Antiphospholipid Syndrome (APS) [17]. APS is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met.

Критеријуми Criteria	
Клинички Clinical	Једна појава потврђене артеријске, венске или тромбозе малих крвних судова у било којем ткиву и органу или више појава One or more documented episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis
	Најмање једна необјашњена смрт морфолошки нормалног фетуса у 10. недељи гестације или дужем периоду At least one unexplained death of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation
	Најмање један превремени порођај морфолошки нормалног детета пре 34. недеље гестације услед: At least one premature birth of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of
Морбидитет трудноће Pregnancy morbidity	Најмање три заредом необјашњена спонтана побачаја пре 10. недеље гестације, уз искључене анатомске, хормонске и хромозомске узроке At least three unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with anatomic, hormonal and chromosomal causes excluded
Лабораторијски Laboratory	LA у плазми у два или више мерења у размаку од барем 12 недеља LA present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart
	<i>aCL</i> антитела <i>IgG</i> и/или <i>IgM</i> изотипа у серуму или плазми, у средњем или високом титру (тј. >40 GPL или MPL, или >99. перцентила) у најмање два мерења у размаку од барем 12 недеља aCL of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, in medium or high titer (i.e. >40 GPL or MPL, or >99th percentile), on at least two occasions, at least 12 weeks apart
	Анти- $\beta 2GP1$ антитела <i>IgG</i> и/или <i>IgM</i> изотипа у серуму или плазми (у титру >99. перцентила), у најмање два мерења у размаку од барем 12 недеља Anti-beta2-GP1 antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer >99th percentile), on at least two occasions, at least 12 weeks apart

LA – lupus anticoagulant; aCL – антикардиолипинска антитела  
LA – lupus anticoagulant; aCL – anticardiolipin antibody

ла неспецифична имунска активација услед интеркурентног обољења или дејства лекова [10]. Васкуларна тромбоза се мора потврдити методама визуелизације, ултразвуком или патохистолошки. На АФС нарочито указују тромбозе код мушкараца млађих од 55 година и жена млађих од 65 година, као и спонтани побачај или више њих после десете недеље гестације.

Антикардиолипички *ELISA* тест је високо осетљив, али ниско специфичан (код инфекција и неких лекова) [1]. *LA* најбоље корелира с тромбозом и понављаним губицима плода. Антикардиолипичка антитела корелирају са губицима плода, али не и са тромбозом. За мождани удар је нарочито везан *aCL* изотип *IgG/IgM* антитела. Анти- $\beta 2GPI$  антитела су хетерогена и не изазивају сва тромбозу. Клинички најзначајнији тестови су комбинација *LA* и *IgG aCL* или *LA* и *IgG  $\beta 2GPI$*  [18]. Уочено је да *LA* боље корелира с клиничким испољавањима од *aCL* антитела, *IgG aCL* боље корелира од *IgM aCL*, а *aCL* антитела у високом титру боље корелирају од антитела у ниском титру [13].

За дијагнозу секундарног АФС треба потврдити неки од наведених узрока удружених обољења. Тако заступљеност позитивних анти-*SS-A* антитела обично указује на *SLE* или Сјегренов синдром, а антинуклеарних антитела на *SLE*.

Код сумње на АФС треба испитати *LA*, *aCL*,  $\beta GPI$  антитела, активирано парцијално тромбопластинско време, тестове на сифилис (лажно позитивни) и крвну слику, у којој се могу наћи тромбоцитопенија и хемолитичка анемија [10]. У дијагностиковању АФС користе се неуровизуелизација (мождане промене), ултразвук крвних судова ногу (доказивање дубоке венске тромбозе) и ехокардиографија (процена стања срчаних залистака и евентуалних вегетација). У процени неуропсихолошких испада примењују се одговарајући тестови [19].

## КЛИНИЧКА СЛИКА

### Ненеуролошке промене

У АФС може да дође до спонтаних побачаја у било којем периоду трудноће, прееклампсије и еклампсије, тромбоцитопеније (око 30% болесника), хемолитичке анемије (*IgM aCL* антитела), дубоке венске тромбозе, емболије плућа, тромбозе, плућне хипертензије, поремећаја митралне и аортне валвуле, кардиогене емболије, инфаркта или крварења у надбубрежним жлездама, аваскуларне некрозе костију, тромботичких или емболијских догађаја везаних за централни нервни систем, кожу, мрежњачу, видни живац, срце, јетру и бубреге [2]. Често се запажају *livedo reticularis*, крварења и инфаркти у кожи, површински тромбофлебитиси, дистална исхемија коже, *ulcus cruris* и синдром „плавог ножног прста”. Када се број тромбоцита смањи на  $50000/\mu l$ , повећава се ризик од крварења. Најчешће артеријске тромбозе су у церебралној васкулатури, а венске у дубоким венама ногу [20].

### Неуролошке промене

Неуролошке сметње су најчешћа појава у АФС [21]. Бележе се: главобоље, мождани удар (артеријски или венски), енцефалопатија, епилептички напади, сметње вида, Снедонов (*Sneddon*) синдром, мултиинфарктна васкуларна деменција и вртоглавица [2, 22]. У тежим случајевима енцефалопатија је праћена и бихемипарезом, а описани су и деменција, хореа, бализам, пролазна општа амнезија, трансверзална мијелопатија и Гиљен-Бареов (*Guillain-Barré*) синдром [22]. Нетромботичка испољавања су мигрена, хореа, епилепсија, трансверзални мијелитис и Гиљен-Бареов синдром.

### Церебрална циркулација

Најчешће место артеријске и поновљене оклузије у оквиру АФС је мождана циркулација [23]. Цереброваскуларни догађаји могу да испољавају особености можданог удара или пролазног исхемијског напада („транзиторног исхемијског атака”; енгл. *transient ischemic attack* – *TIA*), а бележе се код око 35% болесника [21]. Код болесника са АФС који су преживели мождани удар ризик од поновног инсульта је од два до седам пута већи него код болесника без АФС.

Особе које су доживеле мождани удар у оквиру АФС су по правилу млађе у тренутку дијагностиковања обољења (најчешће 30-50 година), углавном су женског пола, а чешће је захваћен каротидни слив [23]. Значајна повезаност можданог удара и *aPL* антитела уочена је за  $\beta 2GPI$  *IgG* класу [20]. Код старијих особа су, чак и код позитивног налаза *aPL* антитела, значајнији други васкуларни фактори ризика.

Промене могу да буду у виду акутног можданог удара или вишеструких малих инфаркта у белој маси, кори мозга (најчешће паријеталној) и базалним ганглијама са сликом *TIA*, главобоље или споронапредујућег неуролошког оштећења (на пример, сметње когниције и говора) [24]. Чешће су промене на мањим крвним судовима. Јављају се ретинопатија са *amaurosis fugax* и акутна исхемијска оптичка неуропатија или ретинопатија [2]. Болесницима може трајно да се оштети вид, а може да настане и слепило.

### Демиелинизација

Утврђено је да се код акутног погоршања мултипле склерозе (МС) повећава титар *aPL* антитела, а да се у ремисији смањује или нестаје. Промене у белој маси код АФС су мање величине и не пребојавају се гадолинијумом, док су код МС веће, пребојавају се контрастним средством, а могу да буду и конфлуентне. Титрови *aPL* антитела су високи у АФС, а ниски или изостају у МС [25]. У МС *LA* је негативан, а тромботички догађаји су ретки, што је уобичајена појава у АФС. У МС доминира перивенска инфламаторна демиелинизација, а у АФС артеријска тромбоза [25].

### Когнитивни поремећаји и деменција

Болесници са АФС могу да имају когнитивне сметње као последицу васкуларних оштећења, али и без њих [26]. Описују се: изоловани когнитивни испади, благо когнитивно оштећење, деменција и пролазна општа амнезија [23, 27].

Деменција у АФС, према подацима из литературе и наведеним когнитивним испадима, највише одговара слици васкуларне деменције [28], али су могући и нетромботички механизми. Типично за деменције у АФС је њихов пресенилни почетак (настају између 16. до 79. године) [26]. Методе неуровизуелизације показују кортикалне инфаркте код 63% болесника, супкортикалне инфаркте код 30%, инфаркте базалних ганглија код 23%, атрофију мозга код 37%, а немеждане инфаркте код 47% испитаника [26]. Лезије беле масе могу да доведу до васкуларне деменције с неуропсихолошким поремећајима по префронтално-супкортикалном типу [29].

Код болесника се често уочава кардиоемболијски механизам можданог удара. Когнитивна и неуропсихијатријска испољавања могу да се јаве и пре других неуролошких симптома. Примена антикоагулантне терапије код дементних болесника са АФС је посебан проблем због лоше комплијансе, опасности од падова с могућим интракранијалним хематомом и честе полипрагмазије с интеракцијама лекова. При дијагностиковању деменције уопште, а посебно васкуларне, треба мислити на АФС.

У старијој популацији и међу дементним болесницима је већа учесталост *aPL* антитела [26]. Старост је фактор ризика за оштећења когнитивне функције и деменцију [30]. Неуропсихолошка испитивања су код особа без неуролошких сметњи позитивних на *aPL* антитела показала смањење интелигенције, памћења, учења, концептуалног мишљења, пажње, психомоторне брзине и визуоспацијалних способности [31].

### Бихејвиоралне измене

Удруженост АФС и *SLE* је нарочито повезана с неуропсихијатријским испољавањима и тешким инвалидитетом, али се они јављају и у примарном АФС. Описане су промене личности, агитација, психозе, депресија, анорексија и булимија [23]. Вероватно је да су у популацији болесника с психијатријским обољењима заступљени и препознати случајеви АФС.

Описана је акутна психоза код дванаестогодишњег дечака с менталном ретардацијом, Аспергеровим (*Asperger*) поремећајем [32] и позитивним *IgG aCL* антитела у цереброспиналном ликвору, али не и у серуму. Показан је повишен титар *aPL* антитела у ликвору код неких одраслих болесника с акутном психозом. Однос антитела у серуму и њихова појава у ликвору код болесника с неуролошким и психијатријским испољавањима аналогна је Хашимотовој (*Hashimoto*) енцефалопатији [33].

### Невољни покрети

У АФС се описују различити невољни покрети: хореа, хемибализам, паркинсонизам, дистонија, тикови и пароксизмалне дискинезије [34]. Имуни механизам дејства на мозак у АФС је показан код девојчице с церебеларном атаксијом и подрхтавањем главе с позитивним *aPL* антителима [16]. Плазмафереза је брзо довела до повлачења клиничке слике и нормализације *aPL* антитела. Настављено је лечење болеснице хидрокси-хлорокином с одржавањем ремисије током шест месеци надгледања.

### Снедонов синдром

Код особа са Снедоновим синдромом удружено се јављају *livedo reticularis*, који је заправо исхемијска дермопатија, и мождани удар. Обично је реч о понављаним можданим ударима и *TIA*, али се јављају и друга неуролошка испољавања, као што су главобоља, вртоглавица и епилепсија. Углавном се овај синдром дијагностикује код одраслих жена (60-80%). Код неких болесника са Снедоновим синдромом и *aPL* антителима може да се развије тешка васкуларна деменција [35].

### Главобоље

Мигрениформне главобоље су честе у АФС, а нарочито с удруженим *SLE*. Главобоље могу да се јаве у виду повремених мигренских напада, али и тешких, хроничних главобоља [27]. Код болесника с мигреном титрови *aPL* антитела нису повишени, сем код мигрене компликоване нпр. можданим ударом, где се ова антитела бележе код око једне трећине болесника. Болесници са АФС и главобољама углавном немају паренхимске промене мозга [23]. Тромбоза венских синуса мозга може да изазове главобољу с повишеним интракранијалним притиском [27].

### Кичмена мождина

Појава трансверзалног мијелитиса у АФС сматра се последицом тромбозе крвних судова који кичмену мождину снабдевају крвљу. Постоји и аутоимуно оштећење кичмене мождине. Код болесника с позитивним *aPL* антителима уочава се клиничка слика хроничне, споронапредујуће мијелопатије [25].

### Еpileпсија

Епилепсија се јавља у склопу АФС и сматра се последицом можданог удара са стварањем оживљеног ткива, али и дејством антитела на *GABA*-ергички систем. Честа је удруженост епилепсије, можданог удара, оштећења срчаних залистака и *livedo reticularis* [26]. Присуство

IgG *aCL* антитела је повезано с поновљеним нападима код болесника с рефрактерном фокалном епилепсијом (без дијагнозе АФС) у односу на особе без скоријих напада и здравих испитаника контролне групе [36]. Сматра се да хронично запаљење и реорганизација неурона настају с епилептичким нападима праћеним повећањем нивоа интерлеукина 6. Остаје, међутим, нејасно да ли је епилепсија последица запаљења или га узрокује.

### Катастрофични АФС

Катастрофични АФС је редак ентитет (погађа 1% особа са АФС) који се испољава инфарктима насталим истовремено или у кратком временском периоду у више органа (на пример, у кожи, мозгу, плућима, срцу, бубрезима и цревима) услед тромбозе и оклузије малих крвних судова [37]. Ток овог облика АФС је акутан, траје од неколико дана или недеља, а болеснике с овим АФС потребно је лечити интензивном антикоагулантном и имunosупресивном терапијом. Стопа морталитета је око 50%.

Катастрофични АФС је често изазван траумом, хируршким захватом, престанком примене антикоагулантне терапије, прееклампсијом, синдромом *HELLP* или инфекцијом, а праћен дисеминованом интраваскуларном коагулопатијом (*DIC*) [38]. Катастрофични АФС ређе настаје у пуерперијуму и после киретаже због смрти плода, код погоршања малигних болести и *SLE*. У већини случајева постоји генетска предиспозиција.

### Серонегативни АФС

Постоје клинички јасни случајеви АФС који имају у неколико наврата негативне серолошке налазе, па је за њих предложен термин „серонегативни АФС” [39]. Постоји могућност да је дијагноза погрешна, али је могуће да лабораторијски тестови не покривају одговарајућа антитела код конкретне болесника или да су антитела истрошена.

### Пројноза

Код болесника који су правилно лечени и где је постигнута добра контрола фактора ризика прогноза је добра и они могу да воде нормалан живот. Има болесника који не реагују добро на терапију ма како агресивна она била, и то нису само болесници са катастрофичним АФС. У оваквим случајевима прогноза је лоша, а тромботички догађаји се понављају, што може изазвати тешку онеспособљеност или чак смрт болесника.

### ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Клиничка слика АФС се често преклапа са сликом МС и *SLE* [41]. Све три болести су имунски посредоване,

често имају ремитентан ток, погађају млађе одрасле особе и чешће особе женског пола. Нетипична слика МС уз позитивна *aPL* антитела увек треба да побуди сумњу на АФС. Када су *aPL* антитела у више наврата негативна, дијагноза АФС је мало вероватна.

У диференцијалну дијагнозу се убрајају и: *DIC*, инфективни ендокардитис, тромботичка тромбоцитопенијска пурпура, атеросклероза, системски некротизујући васкулитис, разни неуролошки и психијатријски поремећаји. Такође се морају размотрити хиперкоагулабилна стања: малигни тумори, стања изазвана применом оралних контрацептивних средстава, стања настала услед примене хормонске супституционе терапије, хомоцистеинемиија, недостатак антитромбина III, протеина S и C, мутација фактора *V Leiden*, протромбина A и постојање антипротромбинских антитела.

### ЛЕЧЕЊЕ

Лечење болесника са АФС мора да буде индивидуално. Иако је у питању аутоимуна болест, имunosупресија није прва линија терапије, већ је то антикоагулантна терапија [10]. Код акутног можданог удара у оквиру АФС неопходно је применити интравенско или супкутанано лечење нискомолекуларним хепаринима, а затим наставити оралну примену антикоагулантних средстава [9]. Хепарин се примењује интравенски, у почетку 5.000 јединица, а потом 5.000-10.000 јединица на 12 сати у акутним случајевима [10]. С обзиром на то да хепарин може изазвати остеопорозу, код потребе дуже примене овога лека неопходно је истовремено давати калцијум и витамин Д или прећи на нискомолекуларне хепарине, који се примењују једном дневно и смањују ризик од настанка тромбоцитопеније и остеопорозе. Од нискомолекулских хепарина еноксапарин се даје у дози 20-40 *mg* дневно супкутано за профилаксу губитка плода у трудноћи, док се у секундарној превенцији тромбозе примењују веће дозе – и до 1 *mg/kg* на 12 сати или 1,5 *mg/kg* дневно супкутано. Такође је неопходно водити рачуна о могућим интеракцијама лекова који утичу на *INR* (енгл. *international normalised ratio* – међународни стандардизовани однос). Нема јасних индиција да је неопходна дуготрајна антикоагулантна терапија после артеријске тромбозе, најчешће можданог удара [13].

Оптималне вредности *INR* у терапијске сврхе су, према наводима неких аутора, веће од 3,0, док други сматрају да су вредности *INR* од 2,0 до 3,0 једнако ефикасне [2, 41]. Веће вредности *INR* такође повећавају ризик од хеморагијских компликација. Код венских тромбоза ниво *INR* би требало да буде 2,0-3,0, а код артеријске тромбозе око 3,0. Већина болесника добро реагује када је *INR* 2,5. Када су у питању рекурентни случајеви, вредност *INR* би требало да буде 3,0-4,0.

У лечењу хроничног АФС примењују се орална антикоагулантна и антиагрегациона терапија. Варфарин се дозира индивидуално уз редовне контроле вредности *INR*. Овај лек је и даље окосница лечења тром-

ботичких појава, а хепарин компликација трудноће [11]. У тешким и резистентним случајевима је могуће дати варфарин и ацетилсалицилну киселину заједно [9]. Ацетилсалицилна киселина се примењује у дози од 100 mg дневно. Понекад се користи и клопидогрел, нарочито ако су болесници алергични на ацетилсалицилну киселину или је њено дејство слабо. Ефикасност антикоагулантних лекова није потврђена код тромботичке микроангиопатије, валвуларне болести срца, *livedo reticularis*, улкуса на ногама и магнетнорезонантним променама које су удружене с когнитивним променама [11].

Код трудница се примењује профилактичка антикоагулантна терапија нискомолекуларним хепаринима супкутано и антиагрегациона терапија. Варфарин се избегава јер је тератоген. Перипартално се терапија обуставља и наставља после порођаја још 6-12 недеља, а затим се продужује профилактичка терапија. Током дојења може да се примењује терапија за АФС.

Лечење АФС углавном траје до краја живота болесника. Показана је ефикасност варфарина током његове петогодишње примене са само 10% рецидива према 70% код прекидања профилаксе [42]. Код венских тромбоза антикоагулантна терапија се даје 6-12 месеци, а код артеријских тромбоза неопходно је дугогодишње лечење. Код изолованих проблема у трудноћи примењује се антиагрегациона терапија малим дозама ацетилсалицилне киселине, а код придружених нових тромботичких догађаја и целоживотна антикоагулантна терапија [43]. Профилактична терапија код асимптоматских особа са *aPL* антителима није оправ-

дана због мале инциденције тромботичких догађаја у овој групи болесника [13].

Узроци секундарног АФС морају да се траже и лече. Уколико постоји *SLE*, може да се примењује хидрокси-хлорокин (примарно антимаљарик с антиинфламаторним својствима), који се добро подноси, обично у дози 200-400 mg дневно или у подељеним дозама. Често је са *SLE* удружен катастрофични АФС, који је потребно интензивно лечити антикоагулантним лековима, као и терапијском изменом плазме и кортикостероидима, а некад и интравенским имуноглобулинима и циклофосфамидом [13]. Примена преднизона је индивидуална. Имуноглобулини се дају интравенски, обично у дози од 400 mg/kg дневно током пет дана, углавном код особа резистентних на конвенционалну терапију.

## ЗАКЉУЧАК

АФС је аутоимуна болест која се одликује понављаним тромбозама, поремећајима трудноће и директним дејством антитела, а јавља се у сваком животном добу. У клиничкој слици се запажа захваћеност многих органа, али су неуролошка испољавања најчешћа. Прогноза лечења је добра код већине болесника. Прва линија терапије код можданог удара су антикоагулантни лекови (интравенски хепарин или нискомолекуларни хепарини). Код хроничног облика АФС примењују се варфарин и ацетилсалицилна киселина, најчешће доживотно. У резистентним случајевима мора да се примени имunosупресивна терапија.

## ЛИТЕРАТУРА

- de Laat B, Mertens K, de Groot PG. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies – from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4(4):192-9.
- Yatsu FM. Other cerebrovascular syndromes. In: Rowland LP, editor. *Merritt's Neurology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.308-12.
- Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaction bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1906; 32:745-89.
- Beaumont JL. Syndrome hemorrhagac acquis du a un anticoagulant. *Sang*. 1954; 25:1-5.
- Bowie EJW, Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1963; 62:416-30.
- Horstman LL, Jy W, Bidot CJ, Ahn YS, Kelley RE, Zivadinov R, et al. Antiphospholipid antibodies: paradigm in transition. *J Neuroinflammation*. 2009; 6:3.
- De Laat B, Derksen RH, de Groot PG. beta2-glycoprotein I, playmaker in the antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol*. 2004; 112:161-8.
- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology*. 1990; 40:1190-6.
- Belilos E, Carsons S. Antiphospholipid syndrome. 2009. Available from: <http://www.emedicine.medscape.com>.
- Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*. 2003; 168(13):1675-82.
- Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008; 66(3):195-7.
- Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med*. 1997; 337:154-60.
- Greaves M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2009; 123(Suppl 2):S4-9.
- Gresele P, Migliacci R, Vedovati MC, Ruffatti A, Becattini C, Facco M, et al. Patients with primary antiphospholipid antibody syndrome and without associated vascular risk factors present a normal endothelial function. *Thromb Res*. 2009; 123:444-51.
- Katzav A, Faust-Socher A, Kvapil F, Michaelson DM, Blank M, Pick CG, et al. Antiphospholipid syndrome induction exacerbates a transgenic Alzheimer disease model on a female background. *Neurobiol Aging*. 2009 [in press].
- Chen WH, Chen CJ. Antiphospholipid antibody, head-shaking and ataxia: an evidence of non-vascular neurotoxicity and successful treatment by plasmapheresis. *Rheumatol Int*. 2008; 29(7):827-9.
- 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.
- Swadzba J, Musial J. More on: the debate on antiphospholipid syndrome classification criteria. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:501-2.
- Pavlović D. Neuropsihološka dijagnostika. *Engrami*. 1997; 19:9-20.
- Brey RL. Management of the neurological manifestations of APS-what do the trials tell us? *Thromb Res*. 2004; 114:489-99.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1019-27.
- Aminoff MJ. Neurological complications of systemic disease. In adults. In: Bradley, et al., editors. *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth, Heinemann; 2000. p.1009-34.
- Jacobson MW, Abraham E, Tietjen GE. A review of neurological sequelae and cognitive deficits associated with antiphospholipid antibodies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1996; 6(2):61-6.

24. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic DM, Jovanovic Z, Mijajlovic M, et al. Is there a difference in risk factors for single and multiple symptomatic lesions in small vessel disease? What is the difference between one and plenty – experience from 201 Serbian patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006; 108:358-62.
25. Chapman J. The interface of multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res.* 2004; 114:477-81.
26. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Calvo LM, Gómez-Ansón B, Espinosa G, Claver G, et al. Dementia associated with the antiphospholipid syndrome: clinical and radiological characteristics of 30 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(1):95-9.
27. Atanassova PA. Antiphospholipid syndrome and vascular ischemic (occlusive) diseases: an overview. *Yonsei Med J.* 2007; 48(6):901-26.
28. Pavlović DM. Demencije, klinička dijagnostika. Beograd: Kaligraf; 2008.
29. Pavlović DM. Demencije, neurološki i psihološki vodič. Beograd: Kaligraf; 2009.
30. Pavlović DM, Pavlović AM, Kostić VS. Demencije. In: Davidović M, Milošević DP, Kostić VS, editors. *Savremena gerijatrija.* Beograd; 2003. p.87-145.
31. Schnridt R, Auer-Grumbach P, Fazekas F, Offenbacher H, Kapeller E. Anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Neuropsychological correlates and MRI findings.* *Stroke.* 1995; 26:749-54.
32. Sokol DK, Chen LS, Wagenknecht DR, McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies in cerebrospinal fluid but not serum from a boy with psychosis. *Pediatr Neurol.* 2008; 39(4):293-4.
33. Pavlovic DM. Hashimoto encephalopathy. EFNS Regional Teaching Course. Book of papers. Belgrade, 2008.
34. Huang YC, Lyu RK, Chen ST, Chu YC, Wu YR. Parkinsonism in a patient with antiphospholipid syndrome – case report and literature review. *J Neurol Sci.* 2008; 267(1-2):166-9.
35. Aladdin Y, Hamadeh M, Butcher K. The Sneddon syndrome. *Arch Neurol.* 2008; 65(6):834-5.
36. Liimatainen S, Peltola M, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, Peltola J. The high prevalence of antiphospholipid antibodies in refractory focal epilepsy is related to recurrent seizures. *Eur J Neurol.* 2009; 16(1):134-41.
37. Harris E, Pierangeli SS. Primary, secondary, catastrophic antiphospholipid syndrome: is there a difference? *Thromb Res.* 2004; 114:357-61.
38. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Asherson RA, García-Carrasco M, da Costa IP, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(6):740-6.
39. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1127.
40. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: Where do we stand? *Rheumatology.* 2005; 4:434-42.
41. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res.* 2005; 115:3-8.
42. 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.
43. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, Doria A. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke.* 2005; 36:1490-4.

## Antiphospholipid Syndrome

Dragan M. Pavlović, Aleksandra M. Pavlović

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease with recurrent thromboses and pregnancy complications (90% are female patients) that can be primary and secondary (with concomitant autoimmune disease). Antiphospholipid antibodies are prothrombotic but also act directly with brain tissue. One clinical and one laboratory criterion is necessary for the diagnosis of APS. Positive serological tests have to be confirmed after at least 12 weeks. Clinical picture consists of thromboses in many organs and spontaneous miscarriages, sometimes thrombocytopenia and haemolytic anaemia, but neurological cases are the most frequent: headaches, stroke, encephalopathy, seizures, visual disturbances, Sneddon

syndrome, dementia, vertigo, chorea, balism, transitory global amnesia, psychosis, transversal myelopathy and Guillain-Barre syndrome. About 50% of strokes below 50 years of age are caused by APS. The first line of therapy in stroke is anticoagulation: intravenous heparin or low-weight heparins. In chronic treatment, oral anticoagulation and antiplatelet therapy are used, warfarin and aspirin, mostly for life. In resistant cases, corticosteroids, intravenous immunoglobulins and plasmapheresis are necessary. Prognosis is good in most patients but some are treatment-resistant with recurrent thrombotic events and eventually death.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome; neurology; anticardiolipin antibodies; lupus anticoagulant; heparin

Примљен • Received: 05/05/2009

Прихваћен • Accepted: 30/07/2009