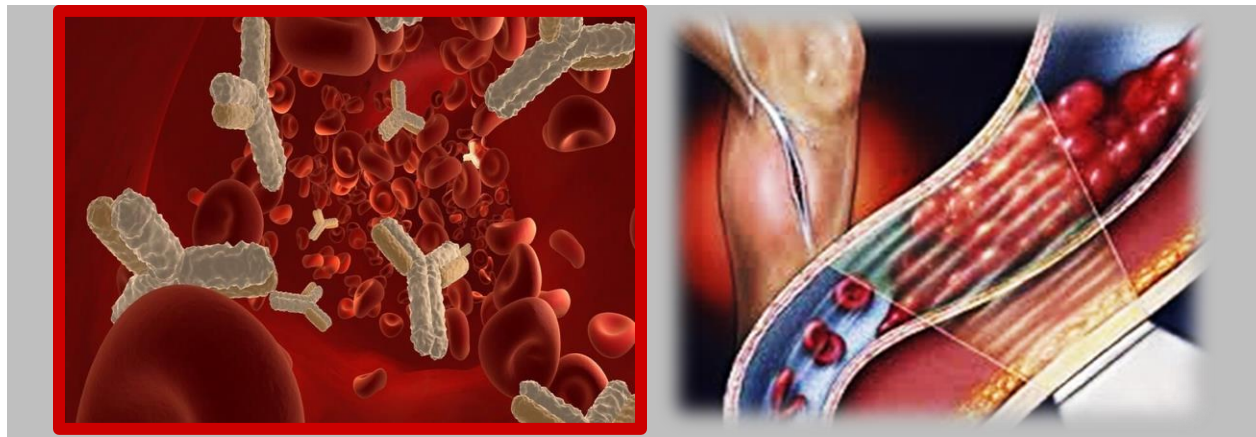


Antifosfolipidni sindrom

Dijagnoza antifosfolipidnog sindroma bazira na kliničkim i laboratorijskim kriterijumima.

Klinički se karakteriše ponavljanom pojavom tromboza i/ili spontanih pobačaja.

Laboratorijski kriterijumi su prisustvo jedne ili više vrsta antifosfolipidnih antitela.



Antifosfolipidni sindrom (AFS) ili **Hjuzov sindrom (Hughes syndrome)** je multisistemski autoimuni poremećaj, koji se klinički karakteriše **rekurentnim (venskim i/ili arterijskim) trombozama** i/ili **rekurentnim spontanim pobačajima**, a laboratorijski **perzistentno povišenim antifosfolipidnim antitelima**. AFS se može ispoljiti kao primarni i sekundarni. **Primarni AFS** nastaje kao zasebno oboljenje, odnosno bez jasnih kliničkih znakova neke druge bolesti, dok je **sekundarni AFS** prisutan u sklopu drugih oboljenja (autoimunskih, hematoloških, infektivnih, malignih, neuroloških bolesti) i može dodatno komplikovati njihov tok.

Internacionalni konsenzus kriterijuma za klasifikaciju AFS obuhvata kliničke i laboratorijske kriterijume, pri čemu ne bi trebalo da prođe više od pet godina od ispoljavanja kliničkih manifestacija i laboratorijske potvrde. Za utvrđivanje dijagnoze AFS neophodno je da osoba ima najmanje jedan klinički i jedan laboratorijski kriterijum od navedenih:

- **Klinički kriterijumi** za postavljanje dijagnoze AFS podrazumevaju jednu ili više epizoda tromboze vena, arterija ili malih krvnih sudova u nekom tkivu ili organu i/ili komplikacije u trudnoći (spontani pobačaj, prevremeni porođaj).
- **Laboratorijski kriterijumi** za postavljanje dijagnoze AFS su prisustvo jedne ili više vrsta antifosfolipidnih antitela (lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela, anti- β_2 -glikoprotein-I antitela). Definitivna dijagnoza AFS se postavlja nakon što se prisustvo antitela potvrdi najmanje dva puta u razmaku od dvanaest nedelja.

Precizna etiologija AFS, kao i većine autoimunskih bolesti nije utvrđena. Ženski pol, starije životno doba, kao i rasa mogu biti od značaja za nastanak bolesti. Kod žena AFS se najčešće javlja u srednjoj životnoj dobi udružen sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE), dok se kod muškaraca uglavnom dijagnostikuje posle 50. godine života i manifestuje se moždanim udarom ili koronarnom bolešću. Centralno patofiziološko mesto u razvoju AFS zauzimaju **oštećenja posredovana antifosfolipidnim antitelima, koja interreaguju sa pojedinim komponentama hemostaznog sistema**. U najvećem broju slučajeva dolazi do **prevage prokoagulantnog sistema sa posledičnim nastankom tromboza**, dok veoma retko može doći i do aktivacije antikoagulantnih mehanizama i nastanka krvarenja.

Kliničke manifestacije AFS su u najvećoj meri posledica hiperkoagulabilnog stanja koje prati ovaj sindrom. Hiperkoagulabilnost se klinički manifestuje rekurentnim trombozama, koje potencijalno mogu da zahvate bilo koji organski sistem. Tromboza dubokih vena je najčešća manifestacija AFS sa učestalošću od oko 30%, dok polovina pacijenata kao komplikaciju razvije plućnu emboliju. Arterijske tromboze su manje zastupljene i ispoljavaju se ishemijskom ili infarktom pojedinih organa. Po pravilu, recidivi tromboza se dešavaju kod istog bolesnika na istim krvnim sudovima. Dakle, ako je bolesnik imao prvu trombozu u arterijskoj mreži, najverovatnije će imati recidiv neke arterijske tromboze, dok se venske tromboze ponavljaju po pravilu u venskom slivu.

Iako je zastupljenost AFS velika dijagnoza se postavlja u izuzetno malom procentu, što se objašnjava širokim spektrom kliničkih manifestacija AFS i specifičnošću njegove laboratorijske dijagnostike. Blagovremeno dijagnostikovanje AFS je dragoceno jer omogućava sprečavanje komplikacija pre svega tromboza, a sa druge strane sam AFS može biti samo prateći fenomen drugih bolesti. Pored toga, kod jednog broja žena prisustvo antifosfolipidnih antitela se dovodi u vezu sa sterilitetom ili neuspehom *in vitro* oplodnje. Blagovremenim otkrivanjem antifosfolipidnih antitela u ugroženoj populaciji trudnica i uključivanjem antikoagulantne i antiagregacione terapije, rizik za gubitak ploda se svodi na minimum.

Antifosfolipidna antitela (aFL) čini familija od najmanje 20 antitela, koja su usmerena prema negativno naelektrisanim fosfolipidima kao što je kardiolipin, proteinskim kofaktorima ili fosfolipid-proteinskom kompleksu. Pretpostavlja se da protrombotički efekat u AFS potiče od vezivanja aFL za fosfolipide na membrani trombocita i endotelnih ćelija. Najveći klinički značaj imaju **lupus antikoagulans**, **antikardiolipinska antitela** i **anti- β_2 -glikoprotein-I antitela**. Prisustvo više od jedne vrste aFL je povezano sa višim rizikom za nastanak tromboze i recidiva. Međutim, aFL nisu specifična za AFS jer se sa različitom učestalošću mogu naći prolazno tokom nekih infekcija i bolesti, ali i kod 5% zdrave populacije.

→ **Lupus antikoagulans (LA)** je po svom hemijskom sastavu imunoglobulin, koji u *in vitro* uslovima uplitanjem u kaskadne reakcije za koje su potrebni fosfolipidi usporava stvaranje trombina, a time i stvaranje ugruška. Kriterijumi koji govore o prisustvu LA aktivnosti temelje se na produženom vremenu zgrušavanja krvi u koagulacionim testovima koji koriste fosfolipide (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, aPTT). Iako prevenira koagulaciju *in vitro*, prisustvo LA je udruženo sa pojavom tromboza i to naročito venskih.

→ **Antikardiolipinska antitela (anticardiolipin antibodies, aCL)** su grupa antitela prvenstveno usmerenih protiv membranskih fosfolipida, kao što je kardiolipin. Kod AFS ili SLE vezivanje pojedinih aCL za kardiolipin zavisi od prisustva β_2 GPI, za razliku od antitela koja se detektuju kod pacijenata sa sifilisom ili drugim infektivnim bolestima čije vezivanje za kardiolipin ne zavisi od prisustva β_2 GPI kao kofaktora.

→ **β_2 -glikoprotein-I (β_2 GPI)** je kofaktor koji reguliše optimalno vezivanje za negativno naelektrisane fosfolipide. Međutim, utvrđeno je da se u krvi pacijenata sa AFS detektuju i antitela usmerena na sam molekul β_2 GPI tzv. **anti- β_2 GPI antitela**. Subpopulacija aFL koja prepoznaju domen β_2 GPI pokazuju visoku korelaciju sa nastankom tromboza i LA pozitivnošću.

→ U okviru AFS moguće su i različite **hematološke manifestacije** od kojih je **trombocitopenija** najčešća, pored **autoimune hemolitičke anemije**.

