

Katastrofický antifosfolipidový syndrom



Soukup T, Bělobrádková M

2. interní gastroenterologická klinika,
Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty

UK v Hradci Králové

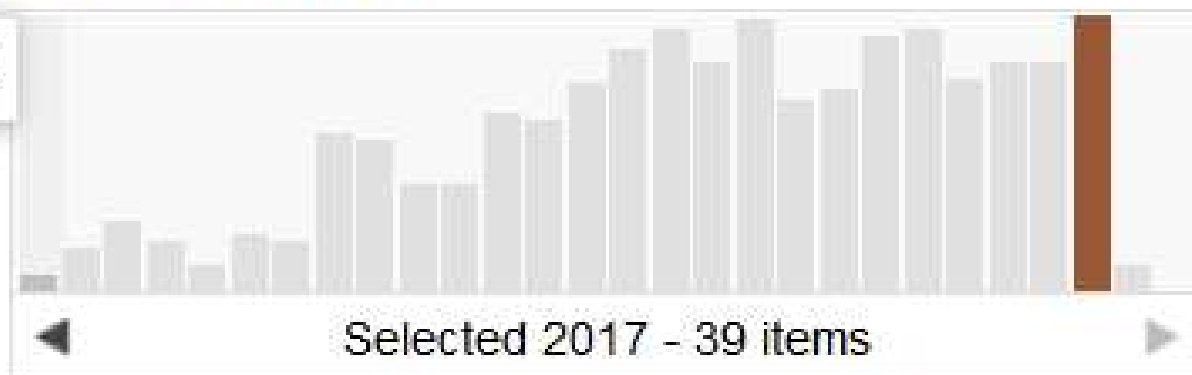
Julius Sergius von Klever

Definice CAPS

- Katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS) je raritní **autoimunitní život ohrožující onemocnění** charakterizované **diseminovanou intravaskulární trombotizací** “thrombotic storm“ rezultující v multiorgánové selhání.
- Typicky jde o akutní **trombotickou mikroangiopatii** postihující cévy **středního a malého kalibru** (postižení cév velkého kalibru je možné)
- **úmrtí v 50 %** případů na multiorgánové selhání

Results by year

1992: 2



Selected 2017 - 39 items

Download CSV

CAPS REGISTRY

REGISTRY OF THE "EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES" FOR PATIENTS WITH THE "CATASTROPHIC" ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

From 2000 - up to September 2013, "(<https://ontocrf.costaisa.com/en/web/caps/>) included 433 patients corresponding to 469 episodes of CAPS.

rcervera@clinic.ub.es

Antifosfolipidový syndrom (APS)

- APS je autoimunitní onemocnění charakterizované arteriální a/nebo žilní trombózou spojenou s antifosfolipidovými protilátkami.
 - lupusové antikoagulans
 - antikardiolipinové protilátky IgG a IgM
 - anti- β 2-glykoprotein I (β 2GPI) protilátky IgG, IgM
- **incidence** APS 5/100 000
- **prevalence** APS 40-50/100 000

Vztah CAPS a APS

- CAPS definován jako akcelerovaná forma APS rezultující v multi-orgánové selhání.
- méně jak 1% pacientů s APS se rozvine CAPS
- Polovina CAPS má v anamnéze APS, zbytek je prvomanifestací APS.

Klasifikační kritéria CAPS

- 1) Involvement of **three or more organs/tissues**
 - 2) Development of manifestations **in less than a week**
 - 3) **Histological evidence** of intravascular thrombosis
 - 4) Presence of **antiphospholipid antibodies** on two occasions **six weeks** apart
-

A **definite diagnosis** of CAPS requires all four criteria to be met.

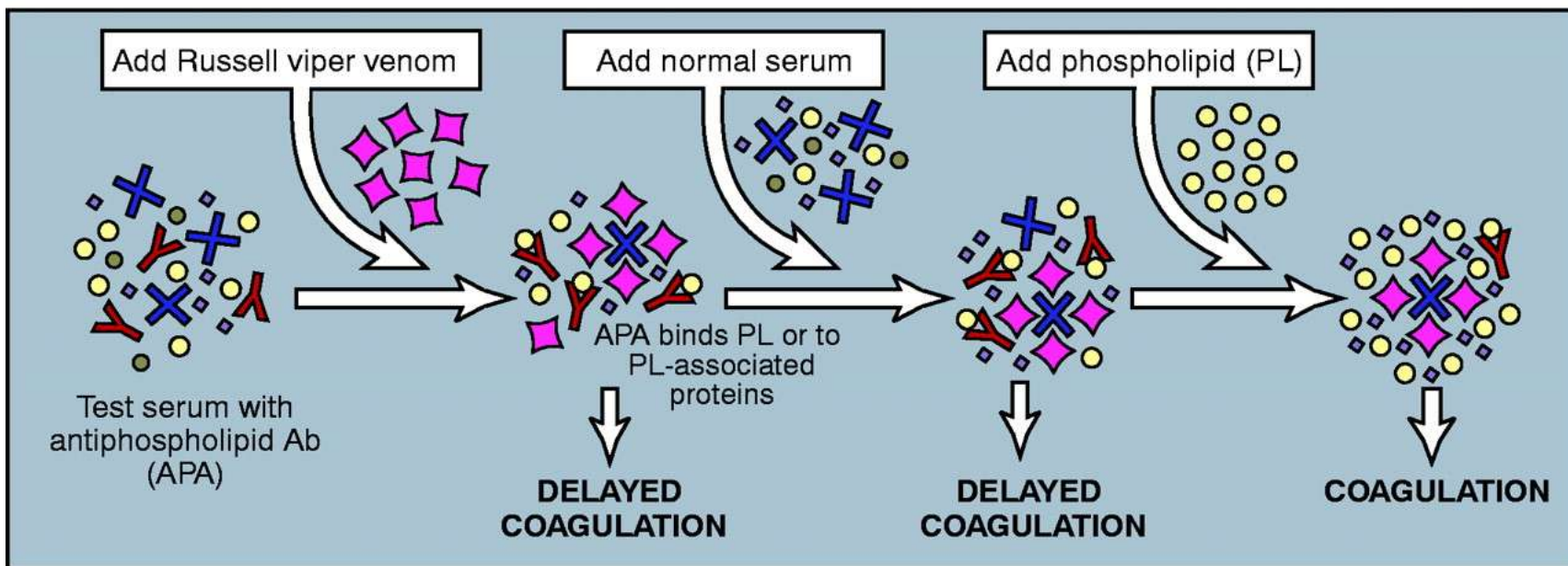
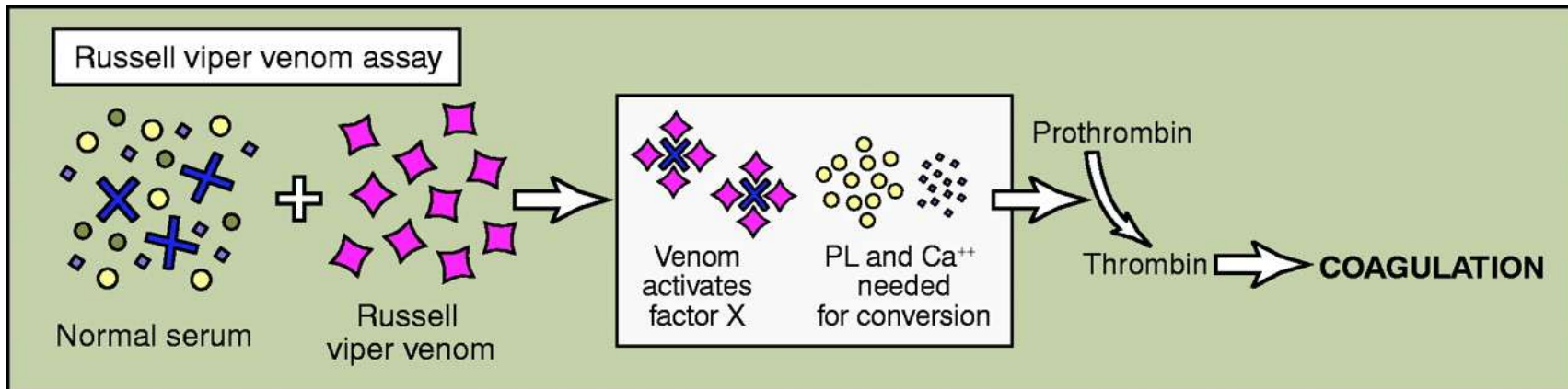
A diagnosis of CAPS is **probable**, if any of the following set of criteria are met:

- * 1, 2, and 4
- * 1, 3, and 4; however, a third event occurs between a week and a month, despite anticoagulation
- * 1-4; however, only two organs/tissues are involved
- * 1-4; however, antiphospholipid antibodies could not be assayed six weeks apart due to death of a patient who was never tested before

Lupus antikoagulans – false delayed APTT

- Internationally accepted criteria for the identification of lupus anticoagulant require
- (1) **prolongation of at least 1 phospholipid-dependent coagulation** assay (e.g., dilute Russell viper venom test),
- (2) failure to correct this inhibition of in-vitro coagulation by the **addition of normal plasma** and
- (3) correction of inhibition of in-vitro coagulation by the **addition of phospholipid**. The antigenic specificity of the autoantibodies responsible for the lupus anticoagulant includes prothrombin and β_2 -glycoprotein I.

Identifikace lupusového antikoagulans, inhibitoru koagulace závislého na fosfolipidech



Patogeneze, role APA

- Antifosfolipidové auto protilátky (APA) jsou patogenní protilátky namířené proti negativně nabitým fosfolipidům a heterogenní skupině proteinů vážících fosfolipidy, jako je β 2GPI, kardiolipin.
- Proteiny vážící fosfolipidy zahrnují také protrombin, protein C, protein S a annexin V.

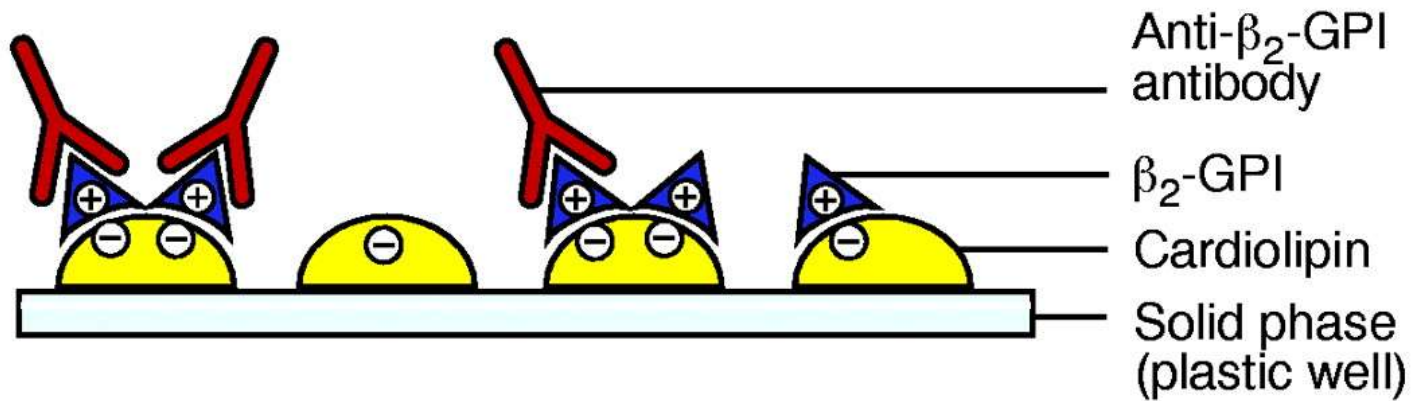
Roubey RA. Arthritis Rheum 1996;39:1444-54.

Meroni PI et al. Nat Rev Rheumatol 2011;7(6):330-9.

Giannakopoulos B et al. N Engl J Med 2013;368(11):1033-44.

Role APA u APS

Autoimmune antiphospholipid antibodies



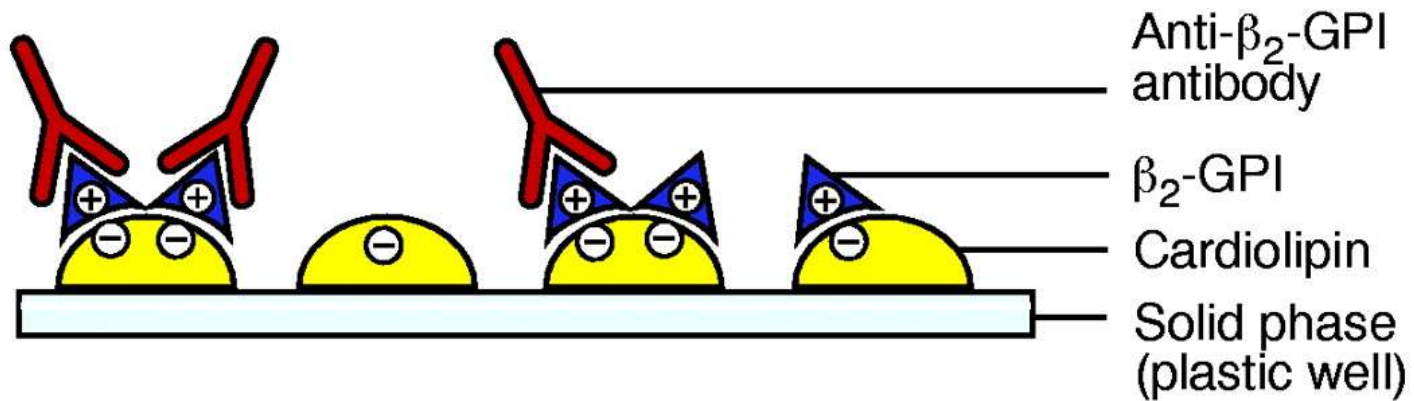
Výskyt APA

- Nízký titr u 10 % dárců krve
- Střední nebo vysoký titr u méně než 1 %
- Přítomnost se zvyšuje s věkem
- 10-40 % u pacientů se systémovým lupus erythematoses, 20 % u revmatoidní artritidy
- APA pozitivní mají 0-4 % riziko trombózy
- 10 % pacientů s mozkovou příhodou mají APA
- 20 % žen s opakovanými ztrátami plodu

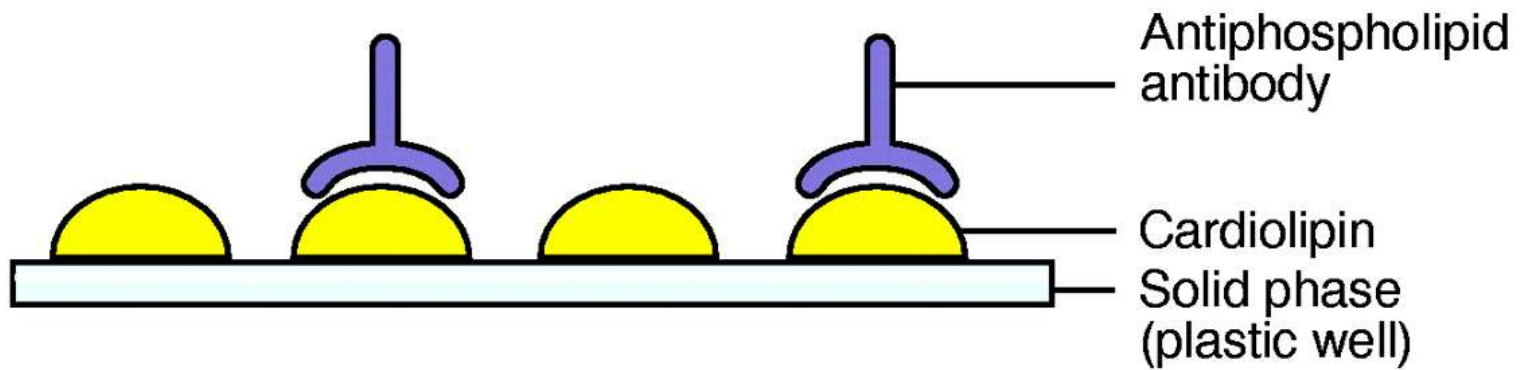
APA vážící přímo fosfolipidy

- Nalézáme u pacientů s infekcemi: syfilis, infekční mononukleózou, AIDS, též po expozici některým medikamentům.
- Tyto autoprotiátky obvykle nemají klinickou konsekvenci.
- Rutinní testy nejsou schopny rozlišit mezi těmito dvěma subsety autoprotiátek.

Autoimmune antiphospholipid antibodies

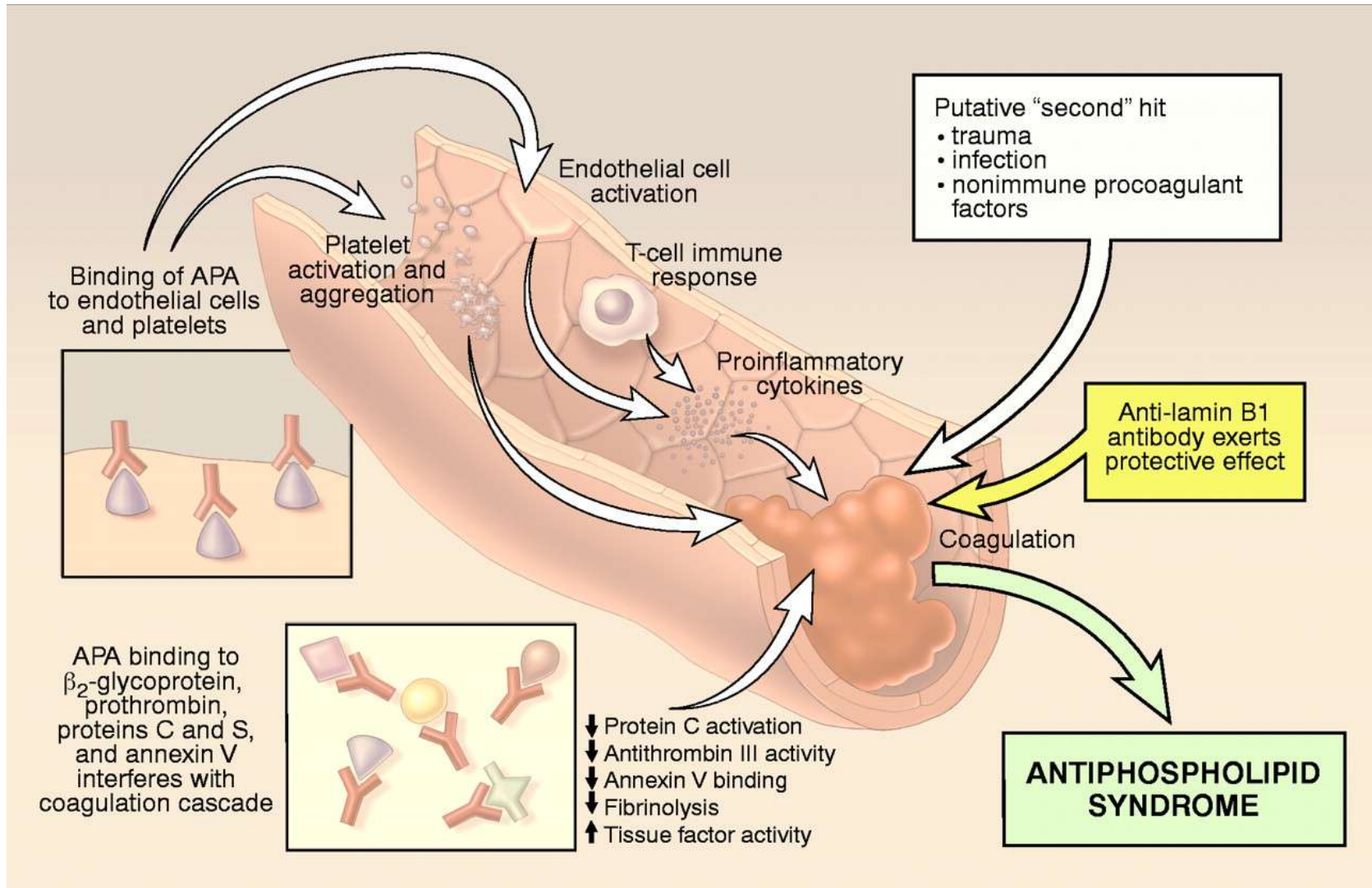


Infection-related antiphospholipid antibodies



Patogeneze APS

↓ uvolňování NO, oxidativní stres



Rizikové faktory CAPS

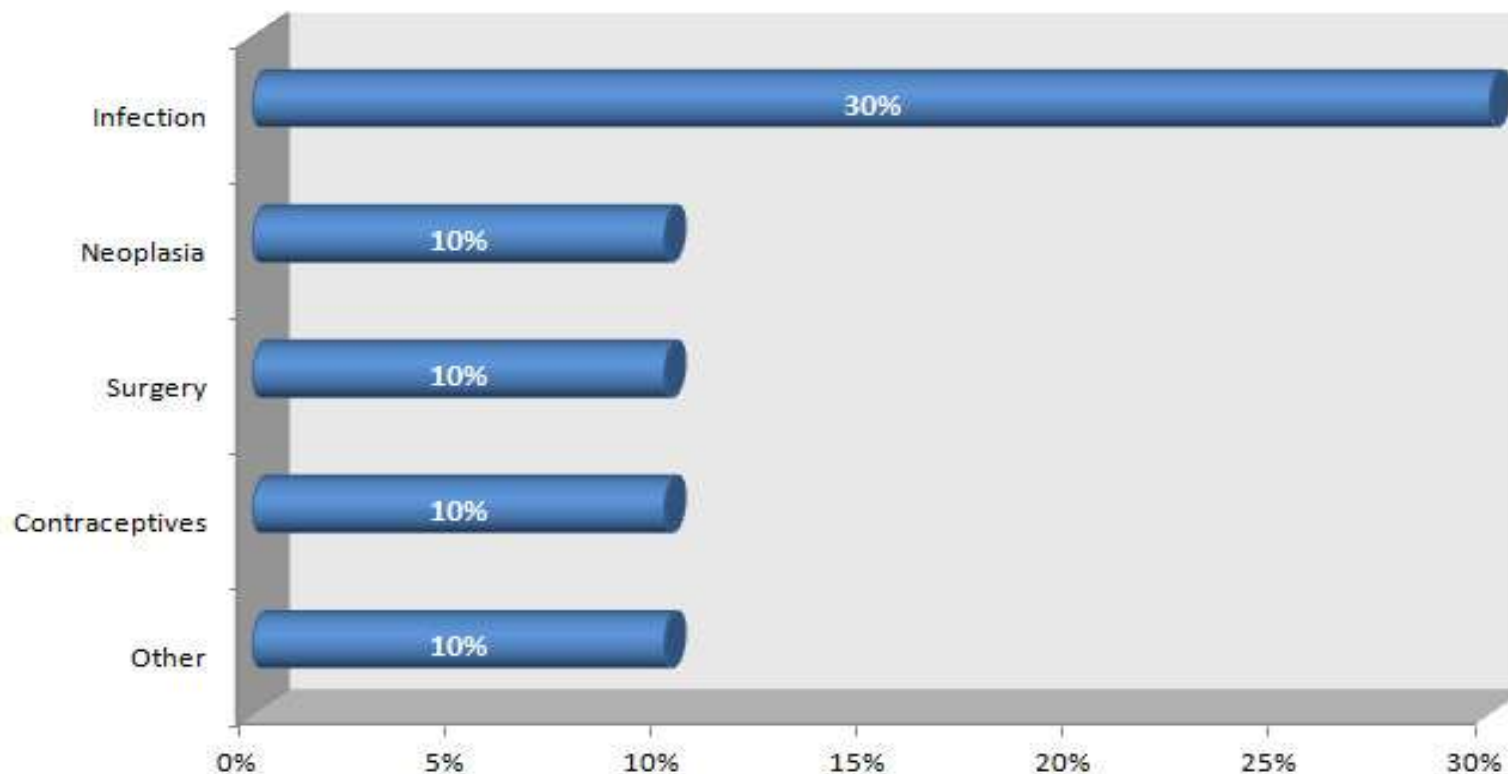
- **ženy ve fertilním období**
- **infekce** (22 %)
 - bakteriální
Streptococcus, Staphylococcus (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus), Escherichia coli, Shigella, Salmonella, Legionella pneumonia, Klebsiella
 - virové
herpetické viry, HIV, parvovirus B19
- **operační výkon** (10 %)
- **přerušení antikoagulace** (8 %) !!!!!
- **medikace** (7%)
(chlorpromazin, prokainamid, chinidin, phenytoin)
- **porodnické komplikace** (7%)
- **neoplazma** (5%)



CAPS REGISTRY

REGISTRY OF THE "EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES" FOR PATIENTS WITH THE
"CATASTROPHIC" ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Precipitating factors



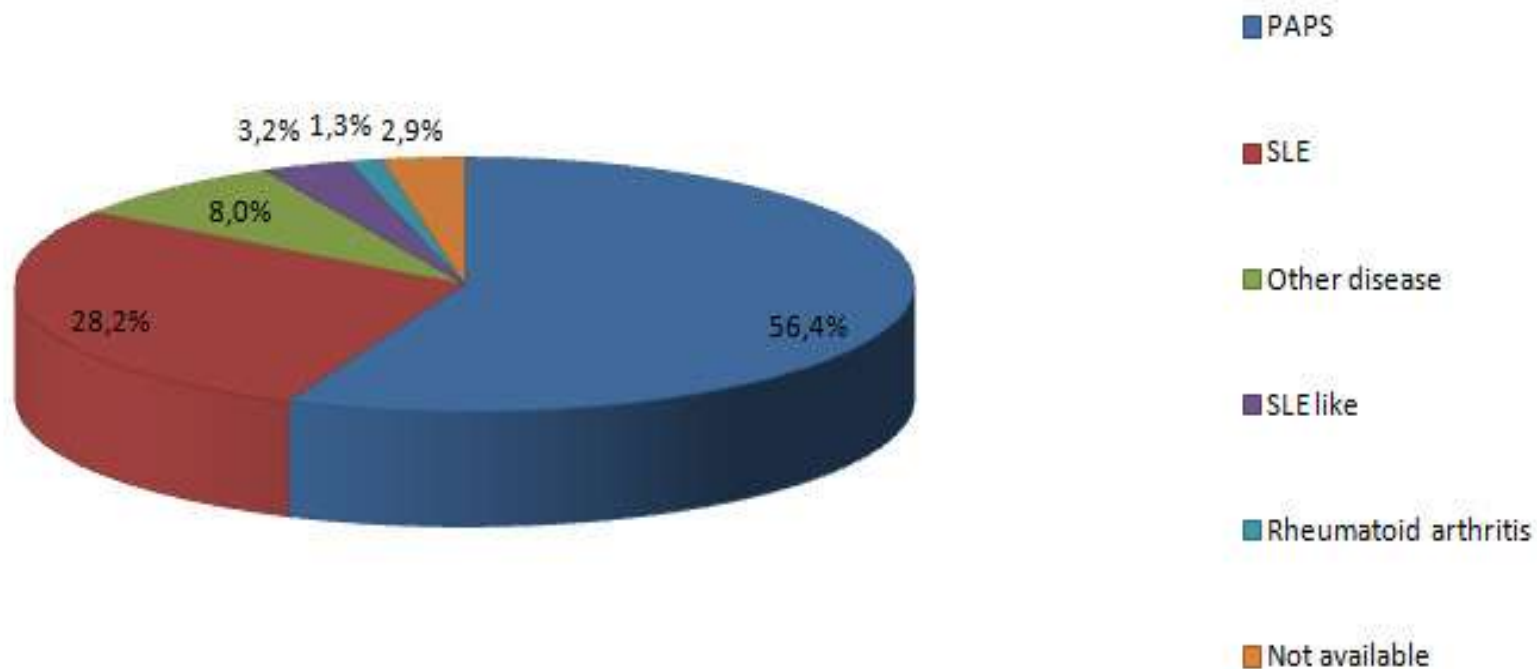
Other precipitating factors: Cesaria: 19 cases, other drugs 19 cases, SLE flare 9 cases,



CAPS REGISTRY

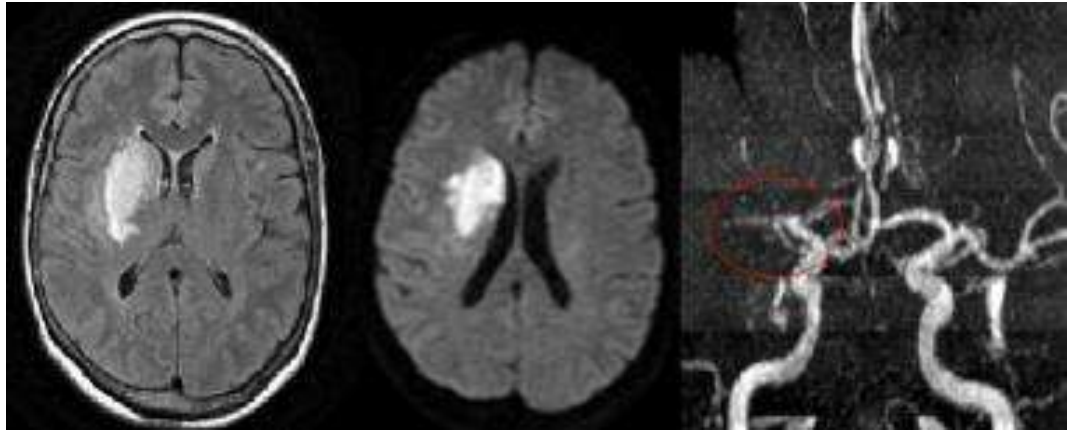
REGISTRY OF THE "EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES" FOR PATIENTS WITH THE
"CATASTROPHIC" ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Previous diagnosis

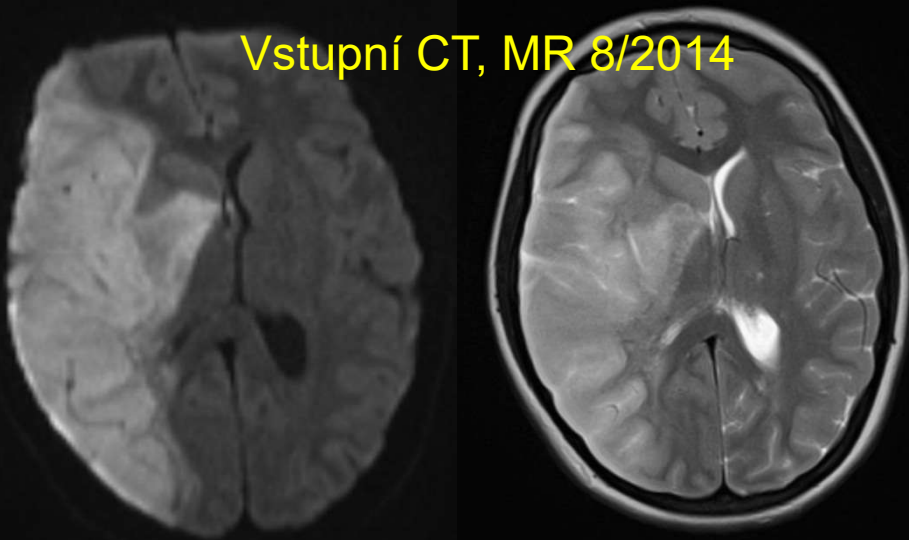


Organ Involvement in CAPS

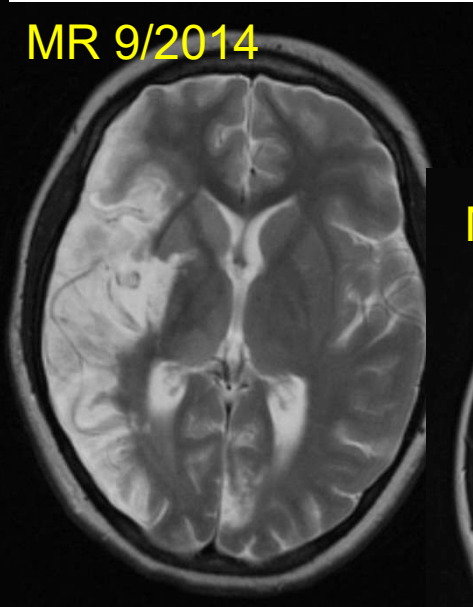
Kidney	71 %
Lung	64 %
Central Nervous System	62 %
Heart	51 %
Skin	50 %
Liver	33 %
Gastrointestinal tract	25 %
Venous thrombosis	23 %
Spleen	19 %
Adrenal glands	13 %
Arterial thrombosis	11 %
Pancreas	8 %
Retina	7 %
Peripheral Nervous System	5 %
Bone marrow	4 %



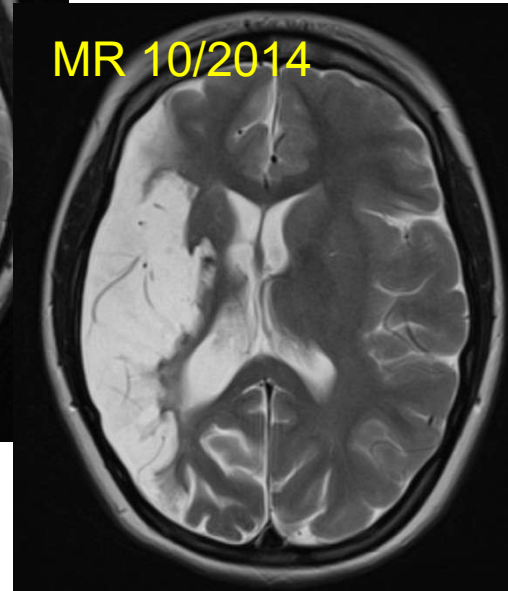
Vstupní CT, MR 8/2014



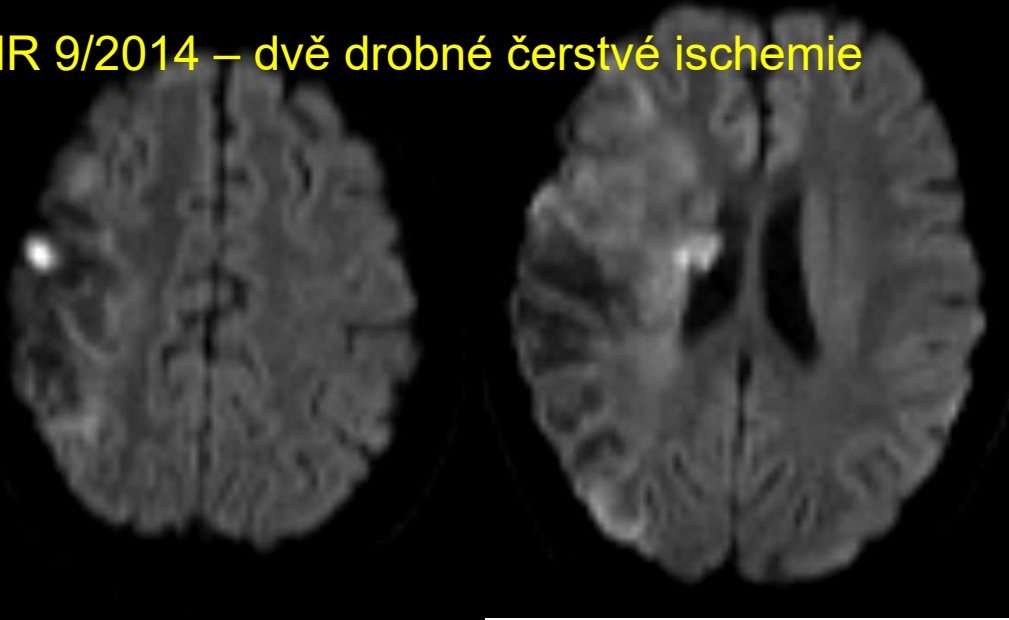
MR 9/2014



MR 10/2014



MR 9/2014 – dvě drobné čerstvé ischemie



T2 vážené obrazy z magnetické rezonance mozku. Je patrná T2 hyperintenzní oblast prakticky v celé pravé hemisféře a přesun středočárových struktur doleva. Nález odpovídá prodělané čerstvé ischemii

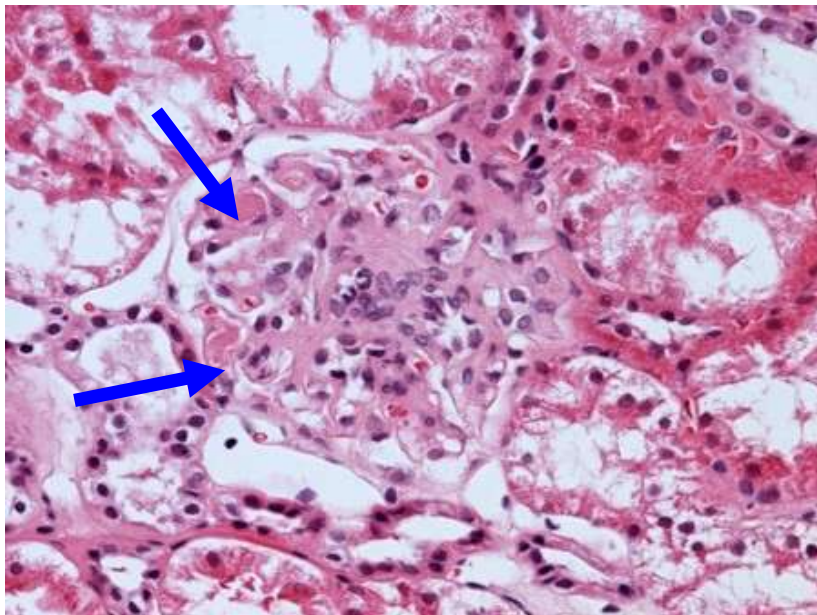
Plicní postižení u CAPS

- * **ARDS**
- * **TEN** jsou nejčastější plicní manifestací
- * **primární trombóza plicní arterie** a arteriol
- * **DAH** je zjištěn u 6 % pacientů

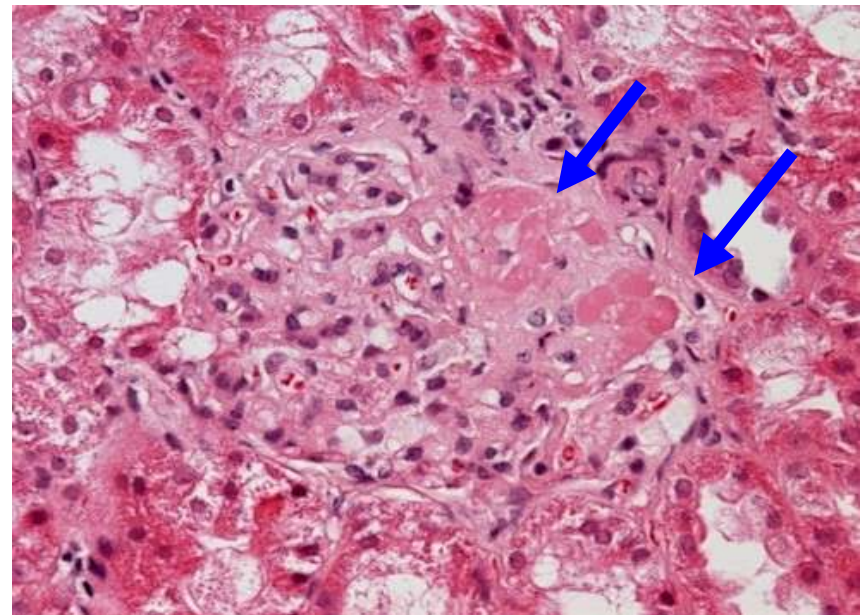
Ledvinné postižení u CAPS

Akutní **renální selhání** může být první manifestací

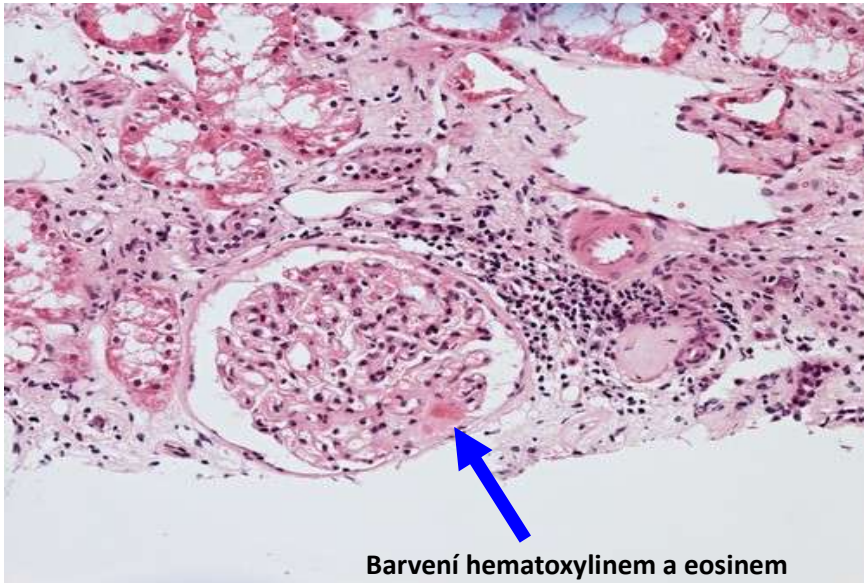
- močové laboratorní nálezy zjištěny u 18 %
 - **proteinurie** průměrně 2.8 g/den
- renální biopsie – patologické nálezy u 71 % pacientů
 - nejčastěji **akutní trombotická mikroangiopatie** s depozicí **fibrinových trombů v glomerulech**, arteriolách.
 - intersticiální změny jsou zjištěny u 1/3 pacientů
 - vzácněji **intersticiální hemoragie** spojená s mikrovaskulární trombózou
 - depozita **imunitních komplexů** jsou méně častá.
 - **fibróza** a obraz onion vessels - chronické postižení



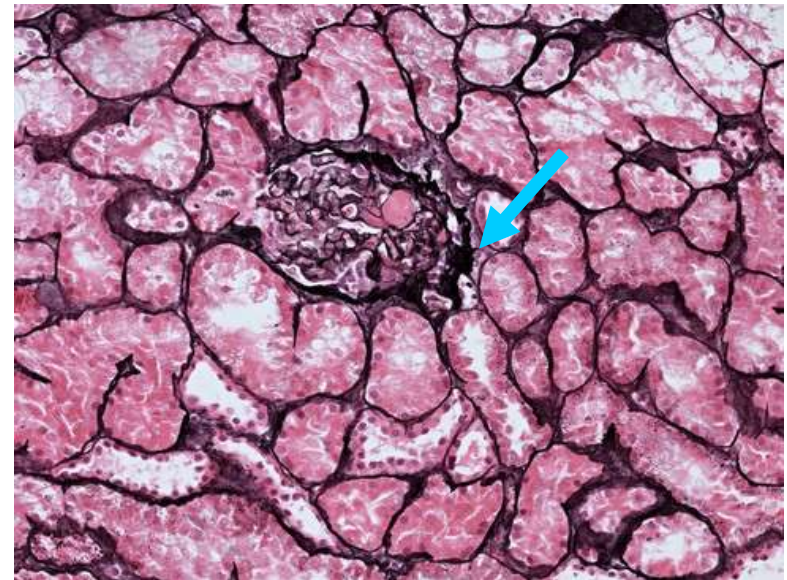
Barvení hematoxylinem a eosinem



Barvení hematoxylinem a eosinem



Barvení hematoxylinem a eosinem



Jonesovo barvení

Histologický preparát renálního glomerulu v barvení hematoxylin-eosin. Modré šipky ukazují na místa trombotické mikroangiopatie

Srdeční postižení u CAPS

klinicky zjevné u 10 % a u 51% je zjištěno později a při vyšetření **infarkt myokardu, postižení chlopní a arytmie**

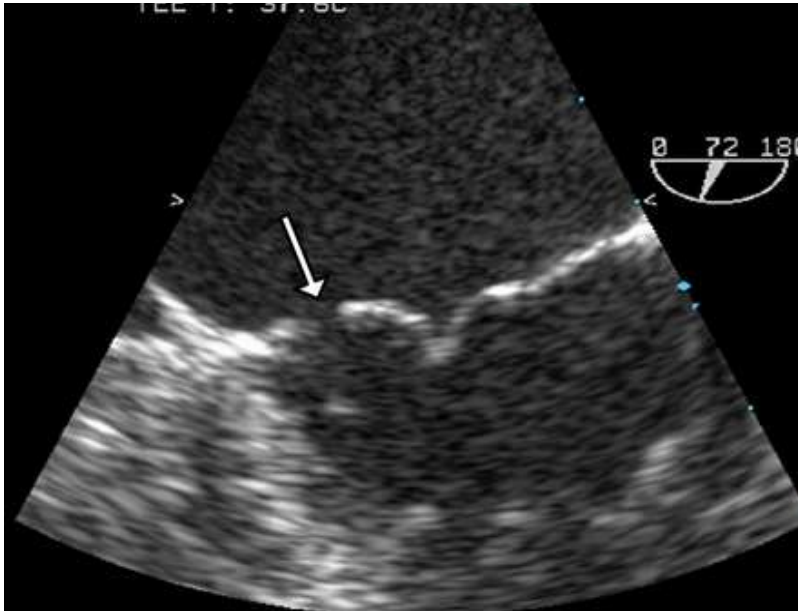
→ srdeční selhání a srdeční zástava

- mitrální regurgitace (10 %)
- trikuspidální regurgitace (8 %)
- Libman-Sacksova endokarditida (6 %)
- aortální regurgitace (4 %)
- kombinovaná regurgitace (4 %)

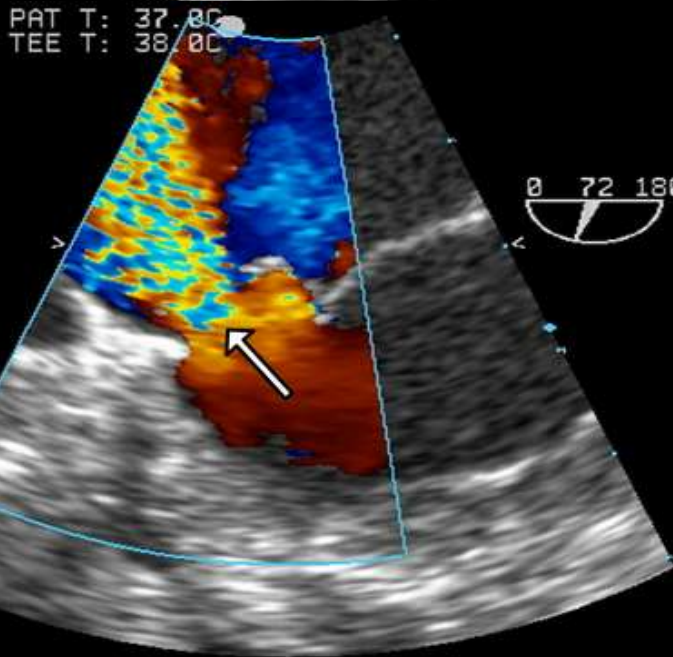
Po odeznění akutní fáze CAPS se zlepšují echokardigrafické nálezy

UZ srdce

Jícnová echokardiografie. Vegetace na síňové straně předního cípu mitrální chlopně (šipka)



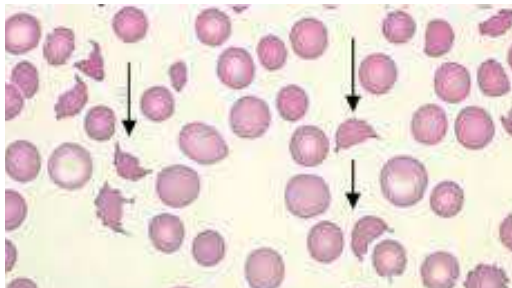
2 L	0.5 cm
1 L	1.1 cm



Hematologické změny u CAPS

trombotická mikroangiopatie → mikroangiopatická **hemolytická anemie** a **trombocytopenie**.

- **trombocyty** pod 100 000/mm 10log 3 u ½ CAPS pacientů, zprostředkováno přítomností Ab anti- β 2GPI
- **hemolytická anemie** - schistocyty, negativní Coombsův test
- **diseminovaná intravaskulární koagulace** (25%) - prolongace protrombinového (PT) a parciální tromboplastinový čas (aPTT), nízká hladina fibrinogenu, antithrombinu III a proteinu C, také elevace koncentrace D-dimerů



Laboratory Findings in CAPS

Anticardiolipin IgG	83 %
Lupus anticoagulans	82 %
Antinuclear antibodies	66 %
Thrombocytopenia	46 %
Anticardiolipin IgM	38 %
Hemolytic anemia	35 %
Schistocytes on blood film	16 %
Acute-phase proteins	?

Diferenciální diagnostika CAPS

- akutní thrombotické mikroangiopatie
 - trombotická thrombocytopenická purpura (TTP)
 - hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
- SLE imunitně zprostředkovaná hemolýza a trombocytopenie (Coombs, anti-trombocytární protilátky)

Diferenciální diagnostika CAPS

Table 3. Differential diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

History and condition	CAPS	TTP-HUS	HELLP syndrome	Sepsis	DIC	HIT	Scleroderma, renal crisis
Previous history	APS/SLE/malignancy/pregnancy	Malignancy/non	Pregnancy	Infection	Infection/malignancy	Heparin exposure	Scleroderma
Thrombosis	Large/small vessels	Small vessels	Small vessels	Large/small vessels	Small vessels	Large/small vessels	Small vessels
Hemolytic anemia	-/+	++	+	-/+	-/+	-	+
Schistocytes	-/+	++	-/+	-/+	-/+	-	+
Fibrinogen	Normal/high	Normal/high	Normal/high	Normal/low	Normal/low	Normal/high	Normal/high
Typical antibodies	aPL	ADAMS 13	None	None	None	Anti-PF4	None

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS: hemolytic uremic syndrome; DIC: disseminated intravascular coagulation; HIT: heparin-induced thrombocytopenia; APS: antiphospholipid syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus; aPL: antiphospholipid antibody; PF4: platelet factor 4.

Diferenciální diagnostika CAPS vs. HUS/TTP

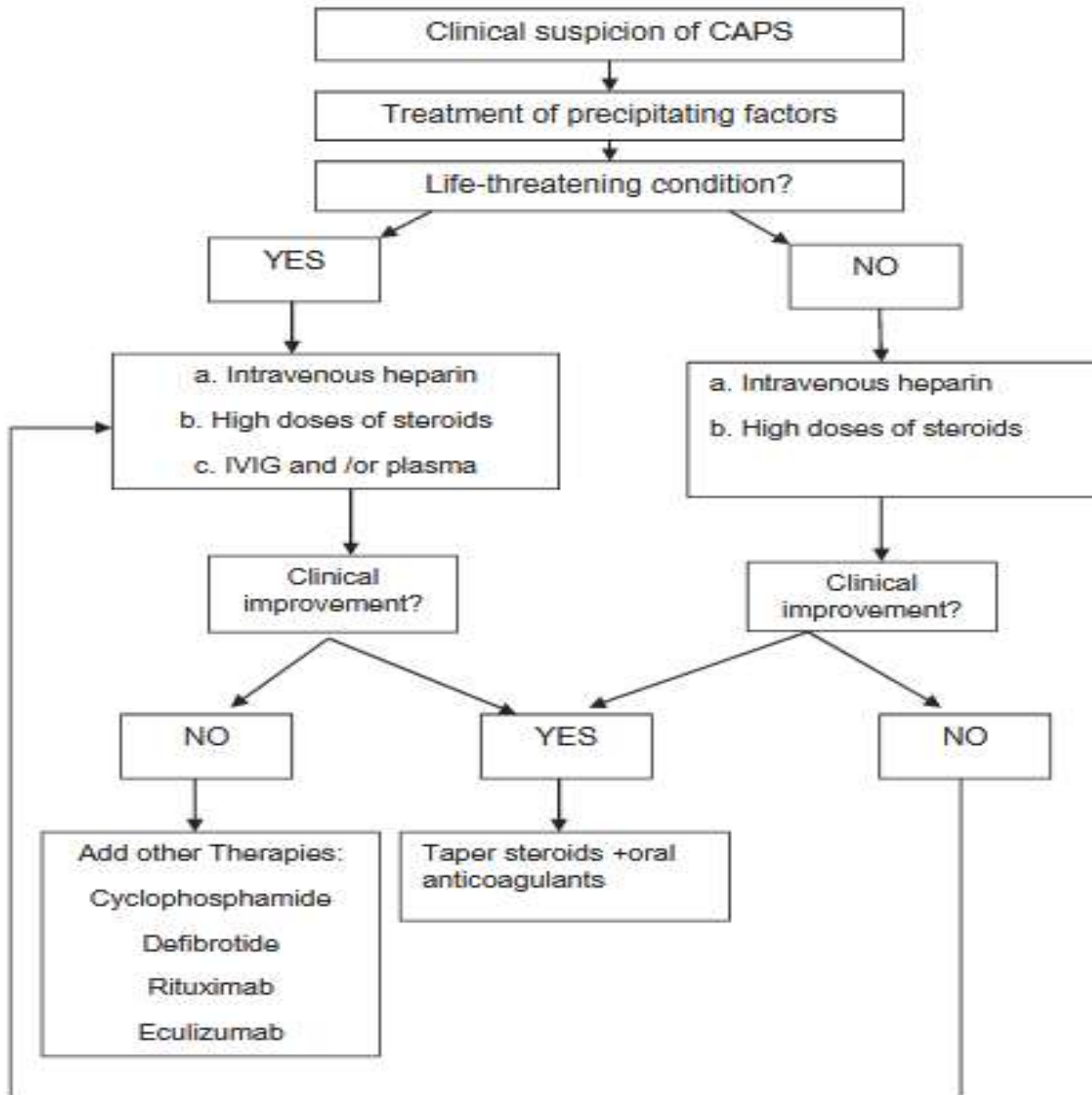
- * ADAMTS-13 plazmatická aktivita < 5% normy u TTP
- * infekce toxigenních bakterií – HUS
- * CAPS raritní rekurence, TTP rekurující
- * fibrin degradační produkty jsou méně zvýšené
- * biopsie jsou bez nálezu zánětlivé infiltrace
- * schistocyty hlavně u HUS/TTP méně u CAPS
- * horečka a neurologické projevy - dominantní klinický obraz u TTP

Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment.

Ronald A Asherson; Gerard Espinosa; Ricard Cervera; Josep Font; Joan Carles Reverter

- Základem terapie je **antikoagulace**, zatímco imunosuprese je neúčinná.
 - **Plazmaferéza** odstraní autoprotilátky
 - U pacientů s cévní mozkovou příhodou, masivní plicní embolií, rozsáhlou hlubokou žilní trombózou či periferní arteriální obstrukcí **lze uvažovat o trombolytické terapii**.
 - Podle vývoje stavu je pokračováno v plazmaferézách, kortikoterapii, antikoagulační a antiagregační terapii (kauzální léčba CAPS),
 - imunomodulační terapii **intravenózními imunoglobuliny** a imunosupresivní terapii cyklofosfamidem, azathioprinem či RTX.
 - **Eculizumab**, rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti proteinu komplementu C5, se zdá být slibnou terapií pro CAPS (clinicaltrials.gov#: NCT0102958, clinicaltrials.gov#: NCT02128269)
 - **Defibrotide**, polydeoxyribonucleotide with antithrombotic properties, reduces procoagulant activity and increases the fibrinolytic properties of vascular endothelial cells
- [Asherson RA et al. J Clin Rheumatol. 2002 Jun;8\(3\):157-65.](#)

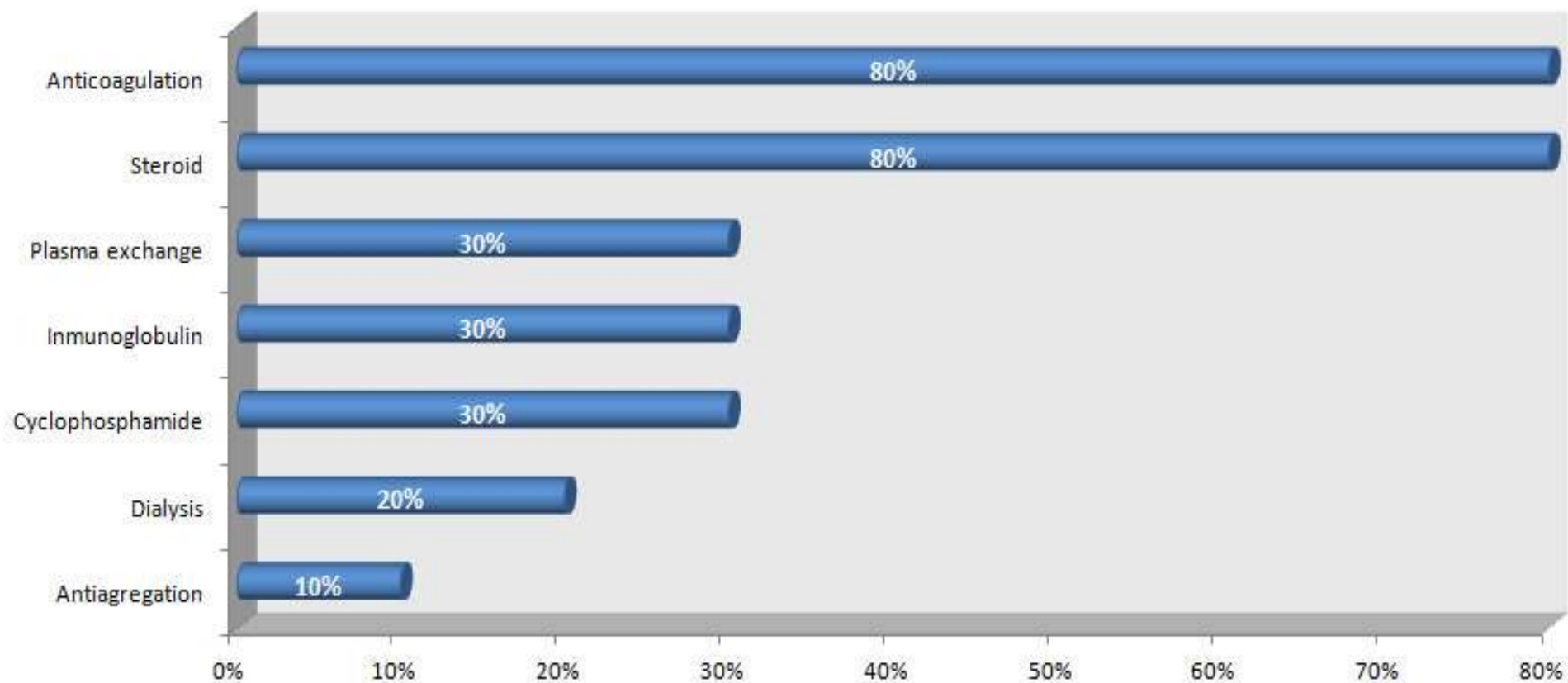
Algoritmus léčby CAPS



CAPS REGISTRY

REGISTRY OF THE "EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES" FOR PATIENTS WITH THE
"CATASTROPHIC" ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

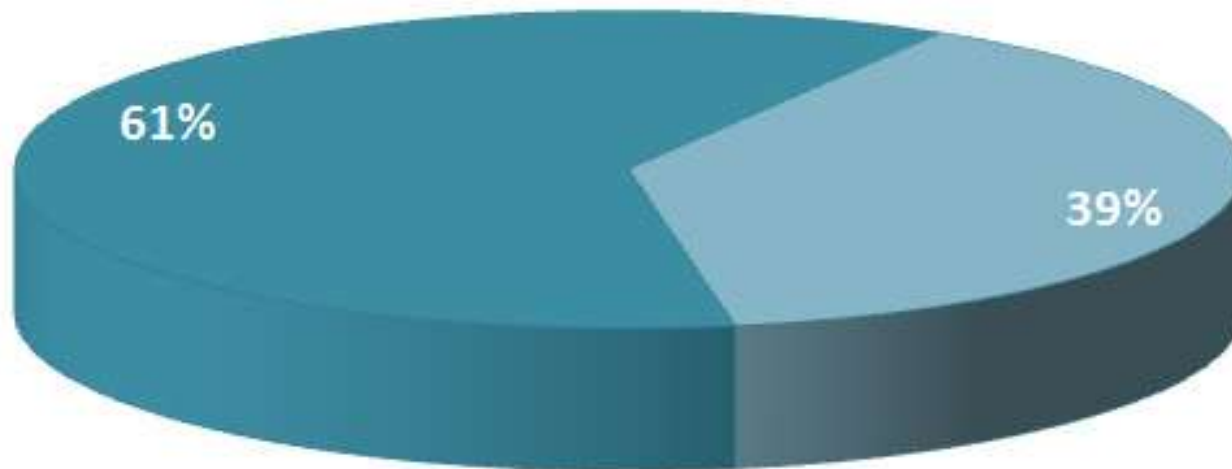
Treatments



CAPS REGISTRY

REGISTRY OF THE "EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES" FOR PATIENTS WITH THE
"CATASTROPHIC" ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Outcome



■ Recovery ■ Death

Závěr

- Specifické odběry zajistit před zahájením plazmaferéz
- Terapii nutno zahájit co nejdříve, je identická pro autoimunitní trombocytopenie (plazmaferéza, kortikoidy 3x1g/den, RTX, ASA, LMWH – při trombocytech $>50 \times 10^9/l$)
- Na péči o pacienta se závažným trombotickým stavem by měli spolupracovat specialisté řady oborů, společně sledovat vývoj stavu, odpověď na terapii a řešit případné komplikace.