

Az antifoszfolid szindrómás anyák gyermekeinek európai regisztere (cikkreferátum)

Az antifoszfolid-szindróma (APS) - vagy első leírója tiszteletére Hughes-szindróma-foszfolid és ezekhez kapcsolódó glikoprotein antigének elleni autoantitestek patológiás jelenlétével összefüggő tünet együttes, amely a véralvadás komplex zavarát okozza. Klinikailag artériás és vénás thrombosisok, valamint ismétlődő vetélés és koraszülések jellemzik^{1,2}.

Az antifoszfolid antitestek az autoantitestek igen heterogén csoportját alkotják. Ezeknek az autoantitesteknek célpontjai lehetnek negatív töltésű foszfolidok, plazmaprotein-foszfolid komplexek, illetve csupán a plazmaproteinek, emellett az antifoszfolid (aPL) antitestek protrombotikus és proaterogén hatásúak, gátolják a véralvadás foszfoliddependens lépéseit, a természetes antikoagulánsokat, mint a protein C és S, valamint a β 2-glikoprotein I-t

A prosztaciklin termelés gátlása által kiváltott vasokonstriktio és az uterus spirális artériában vagy a placenta ereiben képződő trombusok együttesen rontják a placenta nutritív funkcióját, ezáltal okozva az abortív hatást.

Számos korábbi vizsgálat foglalkozott az antifoszfolid szindrómában szenvedő anyák gyermekeivel. Boffa kutatócsoportjának megfigyelései szerint az antifoszfolid szindrómás anyák újszülöttjeiben a trombózis ritka, a legtöbbször más protrombotikus faktorokhoz társult³, egy másik vizsgálatban Motta és mtsai megfigyelték többek között az antifoszfolid antitestek az antifoszfolid-szindrómás anyák gyermekeinek 30%-ban voltak jelen, az antikardiolipin antitestek(ACL) 12 hónap alatt eltűntek a csecsemőkből, ezt magyarázhatja az antifoszfolid antitestek passzív transzplacentáris transzferje⁴, két retrospektív közlemény szerint pedig az APS anyák gyermekeinél az esetek 15-20%-ban fordultak elő tanulási nehézségek (Brewster et al, Nacinovich et al.)^{5,6}.

A szerzők az *Annals of the Rheumatic Diseases* honlapján szabadon olvasható európai multicentrikus prospektív vizsgálatukban ([Az antifoszfolid szindrómás anyák gyermekeinek európai regisztere](#) - European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome; [Arsene Mekinian](#), [Eric Lachassinne](#), [Pascale Nicaise-Roland](#), [Lionel Carbillon](#), [Mario Motta](#), [Eric Vicaut](#), [Catherine Boinot](#), [Tadej Avcin](#), [Philippe Letoumelin](#), [Sara De Carolis](#), [Patrizia Rovere-Querini](#), [Marc Lambert](#), [Sophie Derenne](#), [Olivier Pourrat](#), [Jerome Stirnemann](#), [Sylvie Chollet-Martin](#), [Chiara Biasini-Rebaioli](#), [Rosanna Rovelli](#), [Andrea Lojaco](#), [Ales Ambrozic](#), [Angela Botta](#), [Amelie Benbara](#), [Fabrice Pierre](#), [Flavio Allegri](#), [Monica Nuzzo](#), [Pierre-Yves Hatron](#), [Angela Tincani](#), [Olivier Fain](#), [Marie-Helene Aourousseau](#), and [Marie-Claire Boffa](#), *Ann Rheum Dis* 2013; 72:217-222 doi:10.1136/annrheumdis-2011-201167) célul tűzték ki, hogy leírják az APS-es anyák újszülöttjeinek immunológiai státusát és a hosszú távú következményeket, illetve, hogy meghatározzák azokat a faktorokat, amelyek felelősek lehetnek a gyerekkori rendellenességekért, illetve a gyerekek immunológiai profilja korrelál-e az édesanyjuk profiljával.

A vizsgálat 2003-2010 május között folyt, hét európai szülészeti centrum vett részt benne, multidiszciplináris klinikai résztvevőkkel (belgyógyász, reumatológus, immunológus, szülész, gyermekgyógyász, hematológus), a gyerekeket a születéstől 5 éves korukig követték.

A vizsgálatba 133 Sapporo kritériumok(1.táblázat) szerint antifoszfolipid szindrómás nőt választottak be (átlagéletkor 36±5 év). A páciensek közül 48 esetben volt megelőzően visszatérő spontán abortusz (> 3-szor), 58 esetben intrauterin elhalás, 30 esetben 34.hét előtt praecclampsia és/vagy placenta leválás volt, az antikoaguláns kezelést a terhesség 13±8.hetében kezdték el, az előzőleg APL pozitívak közül a terhesség alatt 80 betegben voltak jelen az APL(69%): 19 esetben az LA(33%), 49 illetve 12 esetben az ACL IgG(63%) vagy IgM(16%), 32/25 esetben anti-β2 GPI IgG/IgM(42%/33%), az ACL IgG szintek szignifikánsan csökkentek a terhesség alatt.

1. táblázat. Az antifoszfolipid-szindróma diagnosztikus kritériumrendszere	
Kritériumok	Módszerek
Klinikai tünetek	
Thrombosis	Egy vagy több képképző vizsgálattal igazolt vénás, artériás, illetve kisereket érintő thrombosis.
Terhespatológia	Egy vagy több ismeretlen eredetű intrauterin elhalás 10 hétnél idősebb gesztációs korban
	Egy vagy több, a 34. hét előtt bekövetkezett koraszülés praecclampsia, eclampsia, illetve placentaris elégtelenség következtében
	Három vagy több ismeretlen eredetű spontán vetélés.
Laboratóriumi tünetek	
aCL autoantitest-pozitivitás	Felnőttek esetében β2GPI-dependens ELISA módszer segítségével kell
(az egyes vizsgálatok	két vagy több alkalommal kvantitatívan meghatározni, gyermekkori APS esetén az egyes autoantitest
között minimum hat	emelkedett titerének specificitása, illetve szenzitivitása még pontosan nem ismert.
hétnek kell eltelnie)	
Lupus anticoagulans pozitivitás két vagy több alkalommal, az egyes vizsgálatok között minimum hat hétnek kell eltelnie.	A foszfolipid-dependens alvadási paraméterek (aPTT, KCT, DRVVT) emelkedése jelzi.
Az APS diagnózisához minimum egy klinikai és minimum egy laboratóriumi kritériumtünetnek kell teljesülnie.	
APS: antifoszfolipid-szindróma, aPPTT: aktivált parciális tromboplastinidő, DRVVT: dilute Russel Viper venom test, KCT: kaolin clotting time	

A vizsgált újszülötteket normális születési súly (3000±500g), átlaghossz (48±3cm), fejkörfogat (34±2cm), Apgar érték (10/10 az első 3 percben) és gesztációs terminus (38±2hét) jellemezte. A neonatális komplikációk közül korábbi tanulmányokkal egybehangzóan, -amelyek leírták, hogy kezelt APS-ben szenvedő anyáknál megfigyelhető koraszülés és az intrauterin retardált újszülött (Boffa és mtsai, Levy és mtsai)^{3,8} -17%-ban koraszülés (<37 hét n=22), 14%-ban (n=19) <2500g alatti súly, 2 esetben neonatális trombocitopénia fordult elő. Újszülöttkori szövődeményeket 18 esetben(13%) jegyeztek le, leginkább koraszüléssel összefüggőt, 4 esetben pedig újszülöttkori fertőzést.

A megszületett gyermekekben, ahogy a 2. táblázat is mutatja, a korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan nem mutattak ki trombozist vagy SLE-t a nyomon követett 5 évben.

2. Táblázat A gyermekek általános jellemzői, az idegfejlődés és az utánkövetés 5 éve alatt					
	At birth	3 Months	9 Months	24 Months	5 Years
	(n=130)	(n=110)	(n=105)	(n=64)	(n=27)
Weight (kg)	3±0.5	5.7±1.1	8.8±1.5	12±2	19±5
Weight <2 SD	–	3 (3%)	4 (4%)	0	0
Height (cm)	48±3	58±21	71±5	84±7	111±10
Height <2 SD	–	9 (9%)	9 (9%)	0	0
Cranial perimeter (cm)	34±2	40±2	45±2	48±2	50±2
Cranial perimeter <2 SD	–	0	2 (2%)	0	–
Infections	5 (4%)	6 (5%)	10 (10%)	11 (17%)	–
Atopy	–	8 (7%)	8 (7%)	7 (11%)	1 (4%)
Lupus	0	0	0	0	0
Thrombosis	0	0	0	0	0
Neurodevelopmental abnormality	–	1 (1%)	1 (1%)	3(5%)	2 (7%)
Neurodevelopmental abnormality description	–	Axial hypotony	Axial hypotony, psychomotor delay	Autism; hyperactive behaviour; feeding disorders, language delay, growth failure	Autism; hyperactive behaviour
Each column represents the number of evaluated children at the check point.					

Az antifoszfolipid szindrómával összefüggő lehetséges idegfejlődési rendellenességekkel mind állatkísérletek, mind klinikai vizsgálatok foglalkoztak: egérmodellben a tartós APL expozíció összefüggést mutatott a hiperaktív viselkedéssel és különböző neurológiai diszfunkciókkal¹⁰, az APL-k a központi idegrendszer sejtjeihez kötődnek és így fejtik ki káros hatásait¹¹. Néhány tanulmány pedig kimutatta, hogy bizonyos autoimmun betegségekben, mint az I. típusú DM, psoriasis, SLE, RA-ban szenvedő anyák gyerekeiben gyakrabban jelent meg az autizmus¹².

3. Táblázat: Az idegfejlődési rendellenességgel rendelkező gyermekek jellemzői									
Case	Mother's age	APS features	Pregnancy outcome	Pregnancy treatment	Gestational age (weeks)	Sex	Birth weight (g)	Clinical features	APL
1	32	Obstetrical (IUGR/IUD)	Gestational diabetes	LWMH	38	M	2790	Autism	Negative
2	23	Obstetrical (RFL)	–	LWMH	36	M	2500	Hyperactive behaviour	Negative at birth; ACL IgG 12 U at 2 years
3	44	Obstetrical (RFL)	Gestational diabetes	LWMH-aspirin	37	F	2900	Feeding disorders, language delay, growth failure	Negative at birth; transient anti-β2GPI IgG 3–9 months
4	33	Obstetrical (IUGR/IUD)	IUGR	LWMH	37	F	1570	Axial hypotony, psychomotor delay	Negative
ACL, anticardiolipin antibodies; anti-β2GPI, anti-β2 glycoprotein-I antibodies; APL, antiphospholipid antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; F, female; IUD, intrauterine fetal death; IUGR, intrauterine growth restriction; LWMH, low-weight molecular heparin; M, male; RFL, recurrent fetal loss.									

Jelen vizsgálatban idegfejlődési rendellenességeket (3. táblázat) 4 esetben figyeltek meg, mindegyik anyának antifoszfolipid szindrómához kötött szülészeti anamnézise volt, 2 esetben visszatérő vetélés, két esetben pedig intrauterin elhalás és/vagy intrauterin növekedési zavar volt. A terhesség alatt 2 esetben gesztációs diabetes, egy esetben intrauterin növekedési zavart, amely születéskor 2000 grammnál alacsonyabb születési súlyt eredményezett, mindegyik anyáé LMWH

terápiában részesült. Mindegyik újszülöttben negatív volt az APL, egy esetben 2 éves szűrőkor ACL IgG pozitív, másik esetben pedig tranziensen 3-9 hónapos kor között pozitív volt az anti béta2 GPI IgG.

Korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan 6 hónapos kor előtt az anyai APL-k és az újszülött APL típusok korreláltak egymással, ezek azonban többnyire 6 hónap múlva eltűntek, a szerzők a passzív transzplacentáris transzfer lehetőségével és nem a de novo szintézissel magyarázták ezen antitestek jelenlétét^{4,13}.

Összefoglalva látható, SLE és trombozisa az APS-es anyák gyerekeinél a nyomon követett 5 év alatt nem jelentkezett. A jövőben az idegfejlődési rendellenességek hosszú távú nyomon követése különösen fontos ezekben a gyerekekben. Kellő fenntartással kell értékelni az eredményeket (ezt maguk a szerzők is elismerték), hiányzott a kontroll csoport, az 5. év végére csak az esetek 20%-a maradt a vizsgálatban, a pszicho motoros és kognitív funkciókat felmérő specifikus tesztek nem minden gyereknél végezték el, így kisebb eltérések nem kerültek felismerésre.

REFERENCES

1. **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**:295–306.
2. **Wilson WA**, Gharavi AE, Koike T, *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:1309–11.
3. **Boffa MC**, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus* 2007;**16**:634–41.
4. **Motta M**, Chirico G, Rebaioli CB, *et al.* Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in infants born to mothers with antiphospholipid antibody-positive autoimmune disease: a follow-up study. *Am J Perinatol* 2006;**23**:247–51.
5. **Brewster JA**, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *J Perinat Med* 1999;**27**:183–7.
6. **Nacinovich R**, Galli J, Bomba M, *et al.* Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:345–51.
7. **Boffa MC**, Arousseau MH, Lachassinne E, *et al.* European register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004;**13**:713–17.
8. **Levy SE**, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009;**374**:1627–38.
9. **Ruffatti A**, Tonello M, Cavazzana A, *et al.* Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009;**123**:482–7.
10. **Shrot S**, Katzav A, Korczyn AD, *et al.* Behavioral and cognitive deficits occur only after prolonged exposure of mice to antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2002;**11**:736–43.
11. **Caronti B**, Calderaro C, Alessandri C, *et al.* Serum anti-beta2-glycoprotein I antibodies from patients with antiphospholipid antibody syndrome bind central nervous system cells. *J Autoimmun* 1998;**11**:425–9.
12. **Keil A**, Daniels JL, Forssen U, *et al.* Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology* 2010;**21**:805–8.
13. **Zurgil N**, Bakimer R, Tincani A, *et al.* Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with anti-phospholipid syndrome and SLE. *Lupus* 1993;**2**:233–7.

szemlézte: Dr. Szeles Flórián Péter
ORFI