

## Antifosfolipidni sindrom - prikaz slučaja

### *Antiphospholipid syndrome - a case report*

Ema Dejhalla<sup>1</sup>, Tina Zaviđić<sup>2,3</sup>

#### Sažetak

Antifosfolipidni sindrom je multisistemski autoimuni poremećaj koji uključuje prisutnost antifosfolipidnih antitijela (engl. *antiphospholipid antibodies*, APLA), arterijskog i venskog tromba i /ili gubitka trudnoće. APLA se dokazuju prisustvom antikardiolipinskih IgG ili IgM antitijela, anti-beta-2-glikoprotein-I IgG ili IgM antitijela te lupus antikoagulansima. Kod pacijenata s antifosfolipidnim sindromom može se javiti trombocitopenija kao jedina manifestacija sindroma ili uz ostale manifestacije. Prikazat ćemo 40-godišnjeg pacijenta čije praćenje započinje prije 7 godina zbog sniženih vrijednosti trombocita, koje se vremenom pogoršavaju. Također, javljaju se gingivalna krvarenja i ekhimoze. Pacijent je prebolio TIA-u te mu je obradom postavljena dijagnoza antifosfolipidnog sindroma i započinje se liječenje varfarinom. Imunološkom laboratorijskom pretragom uočava se pozitivna ANA te povišen anti-Beta-2-GPI IgM. U posljednjem laboratorijskom nalazu vrijednost trombocita iznosi 49 i započinje se terapija kortikosteroidima. Nakon pozitivnog odgovora na terapiju, postavlja se dijagnoza idiopatske trombocitopenične purpura.

**Cljučne riječi:** antifosfolipidni sindrom, idiopatska trombocitopenična purpura, ekhimoza

#### Abstract

Antiphospholipid syndrome is a multisystem autoimmune disorder that involves the presence of antiphospholipid antibodies (APLAs), arterial and venous thrombi, and/or pregnancy loss. APLAs are evidenced by the presence of anticardiolipin IgG or IgM antibodies, anti-beta-2-glycoprotein-I IgG or IgM antibodies, and lupus anticoagulants. In patients with antiphospholipid syndrome, thrombocytopenia may occur as the sole manifestation of the syndrome or in addition to other manifestations. We present a 40-year-old patient whose follow-up began 7 years ago due to the decreased platelet counts, which deteriorated over time. Gingival bleeding and ecchymoses also occurred. The patient recovered from TIA and was diagnosed with antiphospholipid syndrome and was treated with warfarin. Positive ANA and elevated anti-Beta-2-GPI IgM were detected by immunological laboratory examination. In the last laboratory finding, the platelet count was 49 and corticosteroid therapy was initiated. After a positive response to therapy, a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura is made.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, ecchymosis

<sup>1</sup> Zdravstvena ustanova za medicinu rada Rijeka-Ordinacija obiteljske medicine, Rijeka

<sup>2</sup> Istarski domovi zdravlja, Pazin

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Katedra za obiteljsku medicinu

**Kontakt adresa:** Ema Dejhalla, Šetalište 13. divizije 24, 51000 Rijeka; e-mail: emadejhalla@gmail.com

## Uvod

Antifosfolipidna antitijela su autoantitijela usmjerena protiv proteina koji vežu fosfolipid<sup>1</sup>. Antifosfolipidni sindrom je multisistemski autoimuni poremećaj kojeg karakterizira prisutnost antifosfolipidnih antitijela (engl. *antiphospholipid antibodies*, APLA), arterijskog i venskog tromba i /ili gubitka trudnoće<sup>2</sup>. Najčešće lokalizacije venske i arterijske tromboze su donji udovi, odnosno cerebralna arterijska cirkulacija, no tromboza se može pojaviti u bilo kojem organu<sup>3</sup>. Laboratorijski testovi za dokazivanje APLA uključuju dokazivanje antikardiolipinskih IgG ili IgM antitijela, anti-beta-2-glikoprotein-I IgG ili IgM antitijela te lupus antikoagulanse<sup>2</sup>.

Kod bolesnika s antifosfolipidnim sindromom često se javlja trombocitopenija. Najčešće je blaga (70-120) i intervencije nisu potrebne<sup>4</sup>. Međutim, u nekim slučajevima može zahtijevati agresivan tretman. Niske vrijednosti trombocita mogu se povremeno pojaviti kao jedina manifestacija antifosfolipidnog sindroma, ali se češće javljaju zajedno s ostalim manifestacijama<sup>5</sup>. Osim nekoliko istraživanja o povezanost između trombocitopenije i antifosfolipidnog sindroma, dostupni podaci još su uvijek oskudni<sup>6</sup>.

## Prikaz slučaja

Muškarac star 32 godine javlja se u ordinaciju obiteljskog liječnika jer već duže vrijeme primjećuje krvarenja gingive prilikom pranja zuba, bez postavljene dijagnoze paradentoze po nalazu stomatologa i oralnog kirurga. Također, zadnjih godinu dana kontinuirano primjećuje pojavu ekhimoza po tijelu bez traume ili uz čak minimalan pritisak (npr. na predjelu noge koja je dulje vrijeme primaknuta rubu stola). Inače, bolesnik je farmaceutski tehničar po zanimanju, bavi se sportom, urednih funkcija i navika, ne puši i ne konzumira alkohol. Obiteljska anamneza je neupadna.

U jesen 2018. godine, uslijed epizode TIA-e, započinje obrada i postavlja se sumnja na antifosfolipidni sindrom. Zapoinje se terapija varfarinom. Nalazi Color Duplex Dopplera karotidnih i vertebralnih arterija te CT mozga bili su uredni. Na MR mozga vidjela se suspektna cistična formacija u području pinealne regije koja nije bila od kliničkog značaja.

Godine 2019. ispitivanjem je zaključeno da bolesnik posjeduje normalni tip gena koji kodiraju faktor koagulacije V, faktor II protrombin i PAI-1 5G/5G. Heterozigot je za mutaciju enzima MTHFR C6ZZT i MTHFR A1298C. Imunološkom laboratorijskom pretragom uočava se pozitivna ANA te povišen anti-Beta-2-GPI IgM. (31.02). Tijekom 2020. godine anti-Beta-2-GPI IgM iznosi 40.15.

Učinjen ultrazvuk abdomena je uredan. Nema fenotipskog dokaza za paroksizmalnu noćnu hematuriju (PNH). U laboratorijskom nalazu uočavaju se trombociti 53. H. pylori antigen u stolici negativan, serologija na HIV/HCV/HBV negativna. Imunofenotipizacijom periferne krvi u citogramu veličine i zrnitosti prikažu se populacije stanice unutar ograde limfocita (44%), ograde monocita (9%) i ograde granulocita (45%). Analizom stanica unutar ograde limfocita nađe se 59% T limfocita i 13% B limfocita. B stanice su zrele poliklonske. Biljezi tipični za plaštene, folikularne i vlasaste stanice su negativni.

U prosincu 2020. godine vrijednost trombocita u bolesnika iznosi 49. Nakon toga, u terapiju se uvodi deksametazon 40 mg (terapija planirana kroz četiri dana) uz zaštitu inhibitorima protonske pumpe.

S obzirom na iscrpnu dosadašnju obradu te izvrstan odgovor na primijenjenu terapiju postavlja se „ex juvantibus“ dijagnoza idiopatske trombocitopenične purpуре (ITP).

## Rasprava

Postoji nekoliko objašnjenja o mehanizmu trombocitopenije u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom<sup>7</sup>. Smatra se da protutijela specifična za trombocite, više nego antifosfolipidna protutijela, igraju ulogu u patogenezi trombocitopenije u antifosfolipidnom sindromu. U jednom istraživanju protutijela usmjerena na komplekse GPIIb-IIIa ili GPIb-IX-V pronađena su u oko 40% bolesnika s antifosfolipidnim sindromom koji su imali trombocitopeniju<sup>8</sup>. Drugo istraživanje pokazalo je da su protutijela na glikoproteine rijetka u bolesnika sa SLE i antifosfolipidnom sindromu s normalnim brojem trombocita. Protutijela na glikoproteine u trombocitopeničnih bolesnika s antifosfolipidnim sindromom ne reagiraju križno s antitijelima protiv fosfolipida ili b2 GP-I<sup>9</sup>. Imunosupresivno liječenje trombocitopenije u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom povećava broj trombocita i smanjuje titar anti-GP protutijela, ali ne i titar antifosfolipidnih protutijela<sup>10</sup>. Ovi podaci upućuju na to da je trombocitopenija sekundarni imunološki fenomen koji se može razviti istodobno s antifosfolipidnim sindromom. S druge strane, Fabris i suradnici pokazali su da se antigeni trombocita u trombocitopeničnih bolesnika s APS-om razlikuju od onih u ITP-u, a površinski glikoproteini nisu uključeni<sup>11</sup>. Također su otkrili da je unutarnji protein od 50 do 70 kd posebno pronađen u bolesnika s APS-om i trombocitopenijom, ali ne i u bolesnika s ITP-om<sup>11</sup>. U tom istraživanju istražena je učestalost antifosfolipidnih protutijela u bolesnika s ITP-om i otkriveno je da je više od jedne trećine tih bolesnika (37,8%) imalo antifosfolipidna protutijela u vrijeme dijagnoze. Iako neka istraživanja sugeriraju da pozitivnost antifosfolipidnih protutijela nije u korelaciji s razvojem APS-a u bolesnika s ITP-om, postoje slučajevi razvoja APS-a u bolesnika koji su u početku imali ITP<sup>12</sup>. Mjerenje APA-a, posebno lupus antikoagulant, kod pacijenata s početnom dijagnozom ITP može identificirati podskupinu bolesnika s visokim rizikom od razvoja APS značajki (tj. tromboza ili gubitak fetusa)<sup>13</sup>. Epizodna

priroda kliničkih komplikacija APS-a u usporedbi s postupnim razvojem druge autoimune bolesti kao što je SLE, opravdava potrebu za serološkom obradom, a ne kliničko praćenje. Profilaktičkim režimom liječenja može se izbjeći potencijalne komplikacije APS-a u pacijenata s ITP i pozitivnim lupus antikoagulansima s obzirom na visoku korelaciju između pozitivnosti LA i tromboze<sup>14</sup>. Buduća istraživanja mogu odrediti druge markere, uključujući genetske čimbenike, koji mogu pomoći za identificiranje visoko rizičnih bolesnika.

## Zaključak

Antifosfolipidni sindrom je multisistemski autoimuni poremećaj kod kojeg se može javiti trombocitopenija. Postoji nekoliko objašnjenja mehanizma trombocitopenije u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom, međutim potrebna su daljnja istraživanja kako bi se točno objasnila povezanost antifosfolipidnog sindroma i ITP-a, no svakako treba obratiti pažnju i periodično kontrolirati laboratorijske nalaze bolesnicima.

## Literatura

1. Zuo Y, Shi H, Li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:929-40.
2. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:1033-44.
3. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:17103. doi: 10.1038/nrdp.2017.103.
4. Perez-Sanchez C, Arias-de la Rosa I, Aguirre MA, Luque-Tevar M, Ruiz-Limon P, Barbarroja N, i sur. Circulating microRNAs as biomarkers of disease and typification of the atherothrombotic status in antiphospholipid syndrome. *Haematologica*. 2018; 103:908-18.
5. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006; 295:1050-7.

6. Artim-Esen B, Diz-Küçükkaya R, İnanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:14. doi: 10.1007/s11926-014-0494-8.
7. Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, i sur. Immune thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: is it primary or secondary? *Biomedicines.* 2021;9:1170. doi: 10.3390/biomedicines9091170.
8. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017;31:406-17.
9. Bruschi A. The significance of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Antibodies (Basel).* 2016;5(2):16. doi:10.3390/antib5020016.
10. Lopez-Pedraza Ch, Aguirre MA, Ruiz-Limon P, Pérez-Sánchez C, Jimenez-Gomez Y, Barbarroja N, i sur. Immunotherapy in antiphospholipid syndrome. *Int Immunopharmacol.* 2015;27:200-8.
11. Fabris M, Giacomello R, Poz A, Pantarotto L, Tanzi N, Curcio F, i sur. The introduction of anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies in the laboratory diagnostic process of anti-phospholipid antibody syndrome: 6 months of observation. *Auto Immun Highlights.* 2014;5:63-7.
12. Frison L, Lombardi A, Caputo I, Semenzato G, Fabris F, Vianello F. Relevance of antiphospholipid antibody profile in the clinical outcome of ITP: a single-centre study. *Hematology.* 2019;24:134-8.
13. Pontara E, Banzato A, Bison E, Cattini MG, Baroni G, Denas G, i sur. Thrombocytopenia in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018;16:529-32.
14. Park JM, Eah K. Recurrent stroke due to antiphospholipid syndrome remitted by immunotherapy, not by anticoagulation therapy: a case report and literature review. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019;22:250-2.