

# Antifosfolipidensyndroom

Huub Willems

21-09-2021

# Historie

- 1952 Ontdekking van een remmer van de stolling *in vitro* bij SLE patiënten
  - Lupus anticoagulant
  - Toen al duidelijk dat deze patiënten een verhoogde tromboseneiging hadden
- 1983 Hughes
  - Relatie tussen trombose en LAC
  - Relatie tussen zwangerschapscomplicatie en LAC
  - Antistoffen tegen cardiolipine
- Later ontdekt dat beta-2-glycoproteine fungeert als cofactor in de binding tussen de antistoffen en het cardiolipine
- Asherton 1992 Catastrofaal APS

# Patient 1, man 71 jr

- 2009 een pleuritis links en later rechts met sindsdien een persisterende moeheid.
- Livedo reticularis
- Trombopenie
- Lupus anticoagulans complementverbruik en anticardiolipine IgG antistoffen, LAC positief.
- De ANA is eenmalig zwak positief geweest. Antidubbelstrengs DNA is nooit positief geweest
- 2012 Binnen 2 maanden 3x opname met stroke waarvoor asa. Omgezet naar acenocoumarol

# Patient 2, vrouw 40 jr

- Opname met ulcererende huidafwijkingen en inflammatie in het bloed.
- Pancreatitis diffuus op CT, geen buikpijn, geen lipasestijging, wel verwijde galwegen intrahepatisch met normaal bilirubine maar wel stijging AF en GGT.
- Portatrombose met collateraalvorming.
- Hypodense miltafwijkingen: miltinfarcten.
- Anticardiolipinen antistoffen IgM sterk positief, LAC positief
- C/ CAPS waarvoor plasmaferese en immuunsuppressie en antistolling

# Patient 3, vrouw 33 jr

- Witte stofafwijkingen brein
- Analyse naar MS negatief
- Blijkt bij lichamelijk onderzoek een livedo te hebben

# Patient 3, vrouw 33 jr

- Witte stofafwijkingen brein
- Analyse naar MS negatief
- Blijkt bij lichamelijk onderzoek een livedo te hebben
- Diagnose ??

# Prevalentie

- Algemene populatie 10%, maar slecht 1% LAC positief
- Bij SLE 20-30%
- Zwangerschapscomplicaties 6%
- Veneuze trombose 10%
- Young stroke 17%

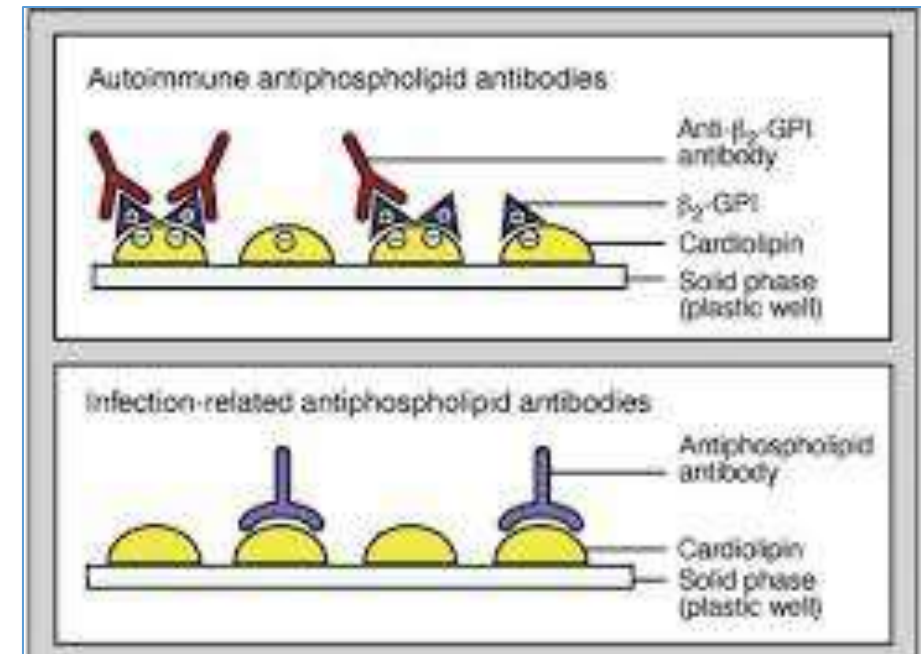
# Overleving

- 90% na 10 jaar
- Niet gaan dood aan alleen aan trombose, maar ook aan sepsis, maligniteiten



# Pathogenese

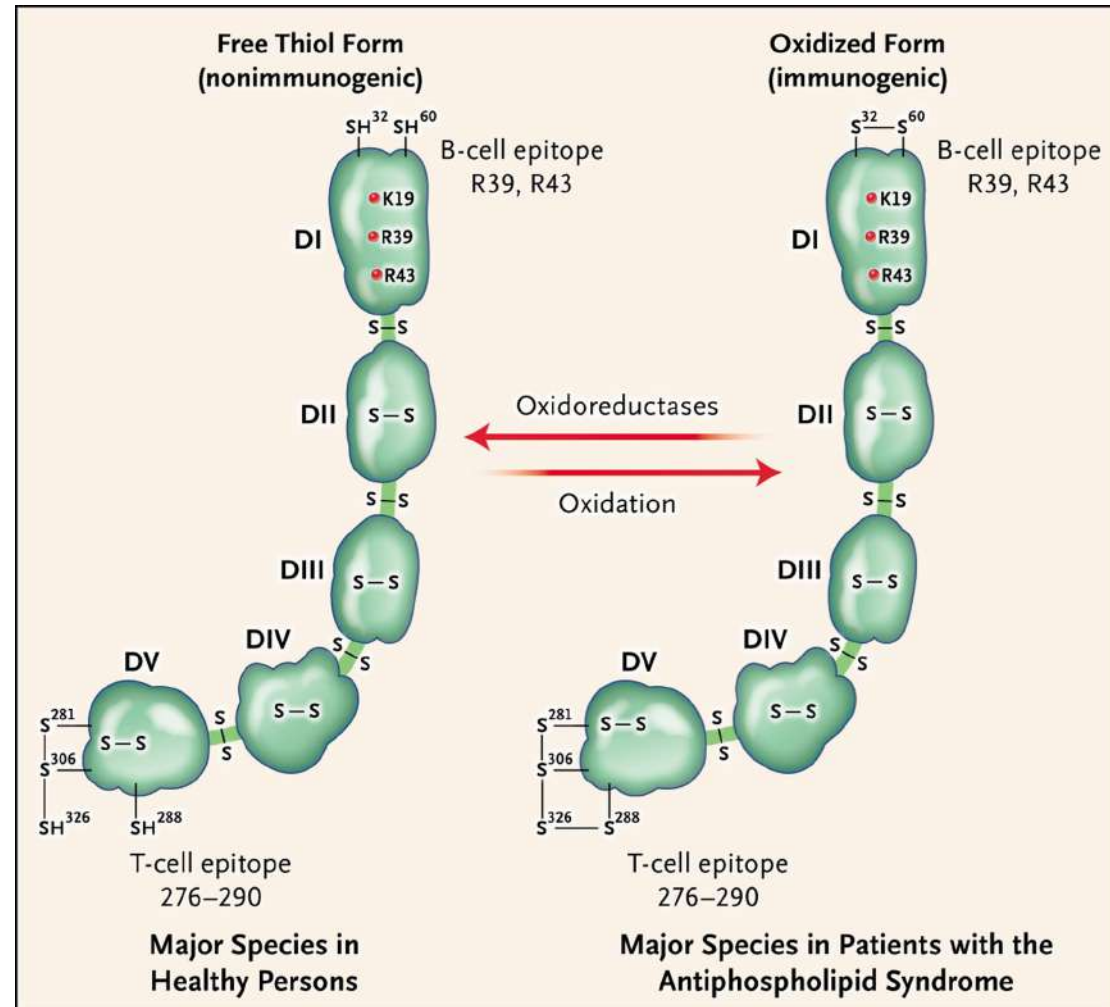
- Beta-2-glycoproteine 1
  - Inhibitor van de coagulatie
  - Regulator van het complementsysteem



# Antistofinductie

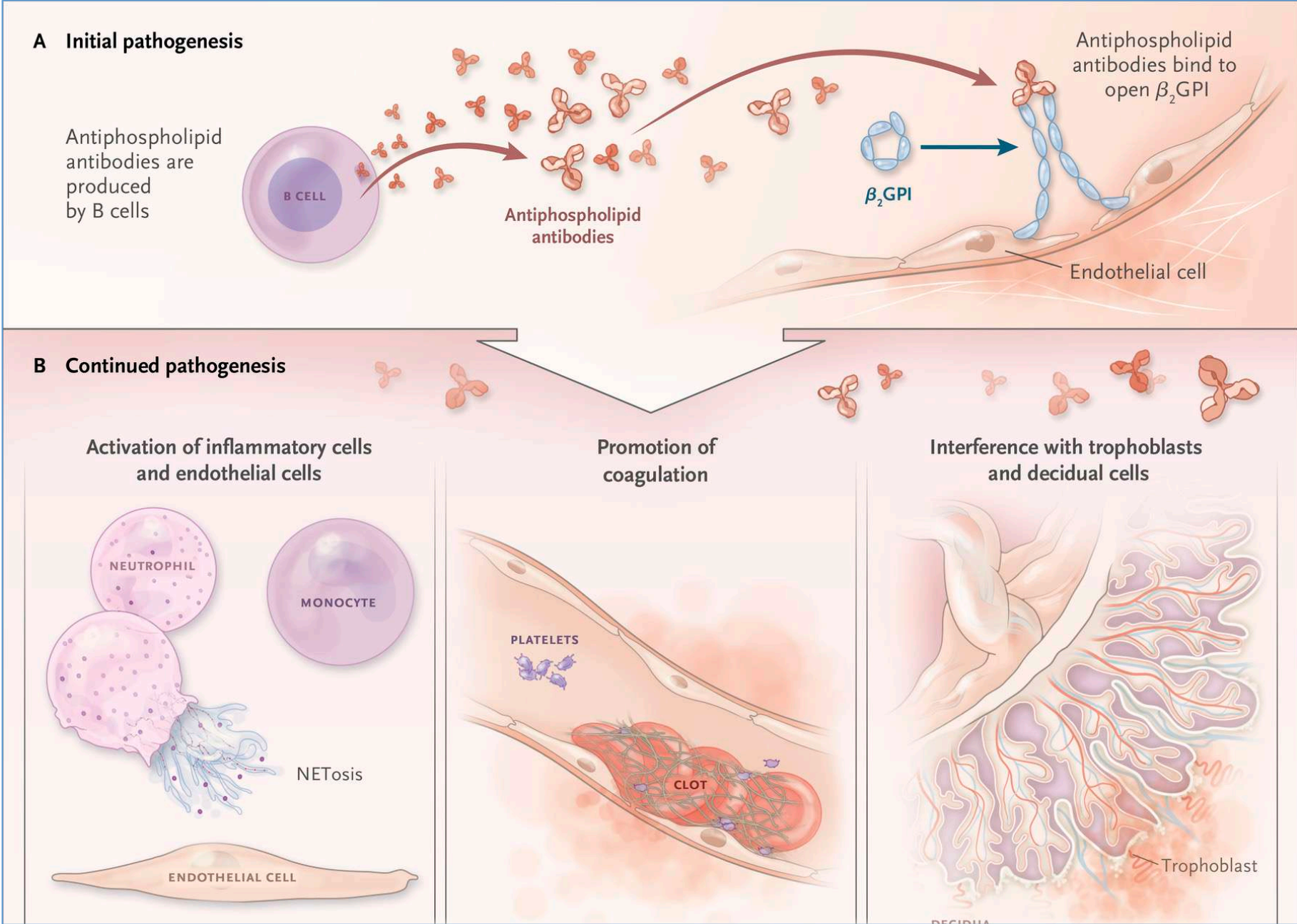
- Molecular mimicry
- Medicatie:
  - chloorpromazine, orale contraceptives, procainamide, quinine, amoxicillin, phenytoin, propylthiouracil, chlorothiazide, interferon alfa, and anti-tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$

# Pathogenesis: second hit



Giannakopoulos NEJM 2013





Garcia NEJM 2018

- ↑ Complement activity
- ↑ E-selectin
- ↑ Tissue factor
- ↑ Vascular endothelial growth factor
- NETosis

- ↑ Expression of glycoprotein IIb/IIIa
- ↓ Tissue factor pathway inhibitor activity
- ↓ Protein C activity
- ↓ Fibrinolysis

- ↑ Complement activity
- ↓ Proliferation and syncytia formation
- ↓ Human chorionic gonadotropin
- ↑ Trophoblast apoptosis

**D** Through multiple mechanisms, antiphospholipid-antibody activity results in:

Inflammation

Vasculopathy

Thrombosis

Pregnancy complications

# Sapporo criteria, gereviseerd 2019

- Trombose: arterieel, veneus, microtrombi

OF

- Zwangerschapscomplicaties
  - onverklaarde vruchtdood bij 10 weken of meer met normale morfologie van de foetus
  - vroeggeboorte voor de 34e week door pre-eclampsie of placentainsufficiëntie
  - 3 of meer miskramen voor de 10e week

EN

- 2x LAC
- 2x aCL >40 GPL or MPL
- 2x aB2GPI >40 GPL or MPL

# Er is meer...

**Table 2.** Major Clinical Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome That Are Not Included in the Revised Sapporo Classification Criteria.

## **Hematologic**

### Thrombocytopenia

More common: mild (platelet count, 50,000–150,000 per  $\text{mm}^3$ ), asymptomatic

Less common: severe (platelet count,  $<20,000$  per  $\text{mm}^3$ ), with or without thrombotic microangiopathy

### Hemolytic anemia

Without schistocytes, suggesting immune-mediated hemolytic anemia

With schistocytes, suggesting thrombotic microangiopathy

## **Renal**

### Acute thrombotic microangiopathy

Chronic vaso-occlusive lesions (cortical ischemia or infarction with arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arterial fibrous intimal hyperplasia, glomerular ischemia, interstitial fibrosis, tubular thyroidization, tubular atrophy, organized thrombi with or without recanalization, or a combination of such lesions)

## **Cardiac**

Valve vegetations or thickening (valve thickness  $>3$  mm, thickening of the proximal or middle portion of the leaflet, or irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, the vascular face of the aortic valve, or both)

## **Dermatologic**

Livedo reticularis or racemosa

Livedoid vasculopathy (recurrent, painful skin ulcerations)

## **Neurologic**

Cognitive dysfunction (in the absence of stroke)

Subcortical white-matter changes



# CAPS

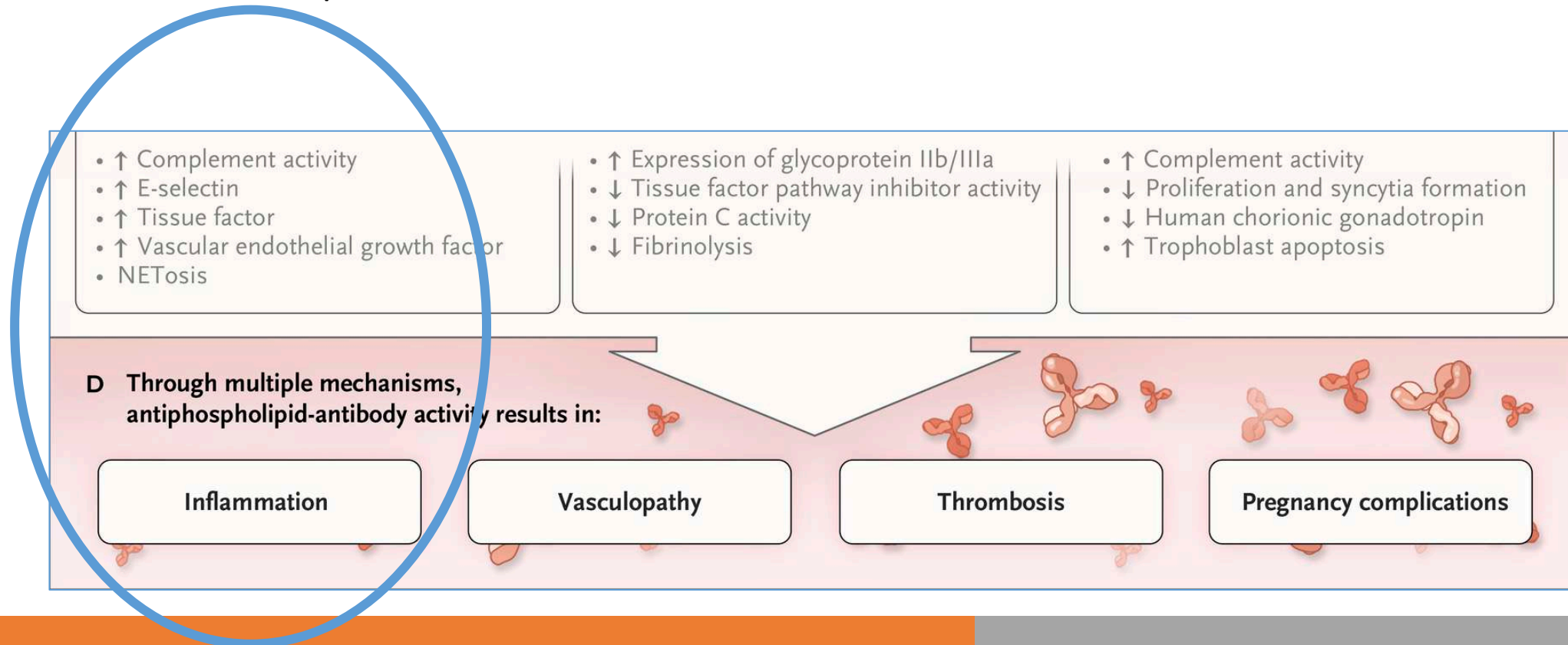
- Betrokkenheid van 3 of meer organen
- Ontstaan binnen een week
- PA met microtrombopathie
- Antifosfolipiden antistoffen

# CAPS

- Vaak complementactivatie met verbruik van complementfactoren
- Systemische inflammatoire respons

# CAPS

- Vaak complementactivatie met verbruik van complementfactoren
- Systemische inflammatoire respons



# Seronegatieve APS

- Bestaat dit??

# Seronegatieve APS

- Sneddon syndroom?

# Seronegatieve APS

- Phosphatidylethanolamine
- Phosphatidic acid
- Phosphatidylserine
- Phosphatidylinositol
- Vimentin/cardiolipin complex
- Annexin A5

# Therapie

- Antistolling
- Controle van inflammatie

# Therapie: primaire preventie

- Nodig ?



# Therapie: primaire preventie

- Niet geïndiceerd

# Therapie: secundaire preventie

- VKAs
  - Streef INR 2-3
  - Bij trombose ondanks antistolling evt. op te hogen
- LMWH
  - Equivalent aan orale antistolling
- Ongefractioneerde heparine

# Therapie: secundaire preventie

- DOAC ??

# Therapie: immuunsuppressie

- Prednisolon
  - Eigenlijk alleen geïndiceerd bij hematologische complicaties zoals ITP en AIHA
  - CAPS

# Therapie: immuunsuppressie

- Prednisolon
  - Eigenlijk alleen geïndiceerd bij hematologische complicaties zoals ITP en AIHA
  - CAPS
- Bij CAPS
  - Plasmaferse
  - IVIg

# Therapie: immuunsuppressie

- Azathioprine, mycofenolaat mofetil
- Rituximab
  - Hematologisch
  - APL nefropathie
- Eculizumab
  - CAPS
  - Nefropathie
- Sirolimus
- Hydroxychloroquine
  
- Statines

# Therapie: preventie van zwangerschapscomplicaties

- ACL positief, geen trombose
  - Fragmin post-partum
- APS
  - LMWH én acetylsalicylzuur
- Hoog-risico
  - IVIG

# Conclusie

- APS is een ziekte met een potentieel hoge morbiditeit en mortaliteit
- De ziekte heeft buiten de Sapporo criteria meerdere manifestatievormen, herkenning is noodzakelijk
- Houdt rekening met de inflammatoire component van APS
- Hoeksteen van de therapie is antistolling, echter meerdere manifestaties van APS dienen tevens met immuunsuppressie/complementblokkade worden behandeld
- De risico op manifestaties / complicaties is afhankelijk van
  - De klinische context
  - Het antistofprofiel