

Autoimmun tromboembólia – az antifoszfolipid szindróma multidiszciplináris bemutatása

Dr. Gadó Klára¹, Dr. Kicsi Dóra³, Huszthy Fanni⁴, Springer Csenge⁵, Dr. Domján Gyula^{1,2}

¹ SE, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Klinikai Tanszék, Budapest, ² SE, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ³ Szent Rókus Kórház, Budapest, ⁴ SE, ÁOK, egyetemi hallgató, ⁵ SE, ETK, egyetemi hallgató

Az antifoszfolipid szindróma artériás és vénás trombózisok kialakulásával és terhességi morbiditással (főként habituális vetélés) jellemezhető tünetegyüttes, melynek diagnosztikus kritériumaihoz hozzátartozik antifoszfolipid antitestek jelenléte. A diagnózis felállításához legalább egy klinikai tünet és legalább egy laboratóriumi jellemző (antifoszfolipid antitest) jelenléte szükséges.

A trombózisok és a szülészeti problémák mellett antifoszfolipid szindrómában előfordulnak ún. „nem-kritérium” tünetek is, melyek jelenléte nem szükségszerű velejárója a szindrómának, de fontos morbiditási tényezők: ezek közé tartozik a livedo reticularis, a thrombocytopenia, szívbillentyű betegségek, többféle neurológiai, szemészeti és vesemanifestáció. Kialakulásukban nem okvetlenül a fokozott koaguláció áll, részben még ismeretlen immunológiai mechanizmusok, főként a komplement rendszer részvétele tehetők felelőssé.

A standard kezelés K vitamin antagonistával történő antikoaguláció. Terhesség alatt alacsony molekulatömegű heparint kell alkalmazni. Bizonyos betegcsoportban az alvadásgátló kezelést kis dózisu aspirin adásával egészítjük ki. A nem-kritérium tünetek kezelésében az immunmodulációnak is szerepe van. Súlyos esetben komplex, agresszív terápia alkalmazása indokolt. A klinikai tünetek heterogenitása miatt multidiszciplináris gondozás szükséges.

Antiphospholipid syndrome is characterized by arterial and venous thromboembolic events and pregnancy morbidity (mainly, recurrent foetal losses), in the presence of antiphospholipid antibodies. Diagnosis is based on the presence at least one laboratory and at least one clinical manifestation of antiphospholipid syndrome.

There are also so called “non-criteria” clinical features, such as livedo reticularis, thrombocytopenia, heart valve thickening and neurological symptoms. Some of them are not related with increased blood coagulation, rather are the consequence of some immunological phenomenon, mainly with the participation of the complement system.

Standard treatment means anticoagulation mainly with vitamin K antagonists. During pregnancy low molecular weight heparin is indicated. Addition of low dose aspirin is also recommended in specified settings. Because of the heterogeneity of clinical symptoms multidisciplinary care is necessary.

BEVEZETÉS

Az antifoszfolipid szindróma (APS) artériás és vénás trombózisok kialakulásával és terhességi morbiditással jellemezhető tünetegyüttes, melynek diagnosztikus kritériumaihoz hozzátartozik antifoszfolipid antitestek (aPL) jelenléte. Az APS, vagy szerzői nevén Hughes szindróma nem szerepel régóta a tankönyvekben, először 1983-ban GR Hughes írta le [1]. Viszonylag gyakran fordul elő, az egyik legjelentősebb szerzett fokozott trombólizhajlamot eredményező betegség. Rendkívül színes klinikai képpel jár, jellemző, hogy szinte bármely szakterületen dolgozunk, az APS által előidézett morbiditással találkozhatunk. Fontos ismernünk a szerteágazó tüneteket, hogy megfelelő profilaxissal, és időben elkezdett terápiával segítsünk a károsodások minimalizálásában.

Valójában egy autoimmun jellegű, fokozott véralvadékonysággal járó betegségről van szó, melyet “autoimmun thrombophilia”-nak is szoktak nevezni. Az elnevezés arra utal, hogy a véralvadás különböző tényezőivel szemben (elsősorban a foszfolipid-kötő fehérjékkel szemben) autoantitestek termelődnek. Ezek az antitestek heterogén csoportot alkotnak. Legfontosabb képviselőjük a lupus antikoaguláns (LA), az anti-kardiopilin antitest (ACA), valamint az anti- β 2 glikoprotein I (a β 2GPI) antitest [2].

A primer kórkép esetében nem találunk a háttérben olyan alapbetegséget, melynek az APS kialakulásában szerepe lenne. Az APS azonban megjelenhet másodlagos betegség formájában is. Leggyakrabban szisztémás autoimmun betegségekhez (főként SLE-hez) társul, de előfordul malignus lymphoproliferatív betegség esetében, illetve krónikus májbetegséghez asszociáltan is [3]. Az SLE-s betegek egy részénél a hemosztázis vizsgálat során észlelt aktivált parciális thromboplastin idő (aPTI) megnyúlás régóta megfigyelt jelenség. Mivel in vitro az alvadásgátló (az alvadás aktiválására használt foszfolipidekhez történő kapcsolódásuk révén), ezért kapta a kissé félrevezető „lupus antikoaguláns” elnevezést az in vivo éppen ellentétes hatást kiváltó, akkor még ismeretlen anyag. A diagnózis akkor állítható fel, ha legalább egy klinikai tünet jelen van, és legalább egy aPL antitest kimutatható.

A diagnosztikus tünetek (érthrombosis, terhességi patológia) mellett számos, ún. „nem-kritérium tünet”, laboratóriumi eltérés is megfigyelhető. Ezek lehetnek neurológiai, dermatológiai, kardiológiai, hematológiai rendellenességek. Ismeretük fontos, részben azért, mert maguk is megoldandó problémát jelenthetnek, de azért is, mert sokszor ez irányítja a

figyelmet az APS fennállására, s így a diagnózis hamarabb megszülethet, mintsem a súlyos szövődémmel járó trombotikus epizódok kialakulnak. Az APS-nek van egy speciális, csak szülészeti manifesztációval járó formája, ezt szülészeti antifoszfolipid szindrómának (OAPS = Obstetric antiphospholipid syndrome) nevezzük [4, 5].

A katasztrofális APS (CAPS = Catastrophic antiphospholipid syndrome) igen nagy halálozással járó kórforma [6]. Jellemzője, hogy egy-két napon belül több szervet érintő trombotikus folyamat generálódik, mely a szervek vérellátási zavarához, szövetpusztuláshoz, többszervi elégtelenség kialakulásához vezet. Az APS standard kezelése a tartós alvadégszűrés. Szülészeti APS esetén, illetve artériás trombozisos bekövetkezése után kis dózisú aspirin (Id-ASA) adása is szükséges. A CAPS komplex és igen gyors, agresszív terápiát igényel, melynek része a plazmaferézis, nagy-dózisú kortikoszteroid, intravénás immunglobulin adása, valamint anti-C5 monoklonális antitest alkalmazása [6, 7].

Nagyon fontos, hogy az aPL antitest pozitív emberek többségében sohasem alakul ki trombozisos. Másfelől, elsősorban az idősebb korosztályban az aPL antitestek prevalenciája viszonylag magas. Ezért, mielőtt oki szerepet tulajdonítunk az aPL antitesteknek egy idős ember betegségére kapcsán igen gondos trombozisos kockázatbecslést kell végeznünk [8].

AZ ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA DIAGNÓZISA

Az APS diagnózisa az 1999-ben Sapporoban tartott konszenzustalálkozó kritériumrendszerén alapul. Ezt 2006-ban Sydney-ben korszerűsítették 2006-ban [9]. A diagnózis akkor állítható fel, ha legalább egy klinikai és legalább egy laboratóriumi manifesztáció kimutatható. A klinikai kritériumok közé tartozik az objektív vizsgálattal igazolt artériás és/vagy vénás trombozisos, és/vagy terhességi morbiditás, mely habituális vetélés (három, vagy annál több spontán vetélés), koraszülés, halvaszülés, intrauterin magzati retardáció, pre-eklampszia, eklampszia formájában nyilvánulhat meg.

A laboratóriumi kritériumok közé tartozik lupus antikoaguláns (LA) és/vagy anti-kardiolipin antitest (ACA) és/vagy anti-β2 glikoprotein I (aβ2GPI) antitest jelenléte. Az aPL antitest pozitívítás akkor mondható ki, ha az antitestek kimutatása legalább két alkalommal, 12 hetes időközönnyel megtörténik. A LA kimutatása alvadási vizsgálatokkal történik, míg az ACA és a aβ2GPI meghatározását ELISA módszerrel végzik. Az LA értékelése kvalitatív módon történik, és az erős pozitívításnak tulajdonítanak klinikai jelentőséget. Ezzel szemben az immunkémiai módszerrel detektált antitesteket szemi-quantitatív módon értékeljük, klinikailag jelentős szerepe az IgM és IgG alosztályba tartozó, közepes/magas titerű pozitívításnak van [10] (1. táblázat).

AZ APS KLINIKAI TÜNETEIE

Trombozisos kialakulhat bármelyik érben, az ennek megfelelő tüneteket okozva. Az APS-ben kialakuló trombozisos semmiben sem különbözik egyéb etiológiájú vérrögképződéstől.

Értrombozisos	≥1 klinikai epizód artériás, vénás, vagy kis ér trombozisos. A trombozisos objektív eszközzel bizonyított. A szövettani vizsgálat a trombozisos igazolja, az érfalgyulladásos jelei nélkül.
Terhességi morbiditás	≥1 ismeretlen okú magzatvesztés, morfológiailag ép magzat ≥10 terhességi héten ≥1 koraszülés, morfológiailag ép magzat <34 terhességi héten: •súlyos pre-eclampszia, vagy eclampsia •placenta elégtelenség ≥ 3 ismeretlen okú spontán vetélés <10 terhességi hét, anyai és apai tényezők kizárhatók (anatómiai, hormonális, vagy kromoszóma eltérés)
Laboratóriumi kritérium	Antifoszfolipid antitest(ek) jelenléte (aPL), Kettős, vagy több különböző alkalommal, 12 hét különbséggel mérve és öt éven belül a klinikai epizódhoz képest, A kimutatás ≥1 az alábbiak közül: • Lupus antikoaguláns; • Közepes-magas titer (>40 GPL vagy MPL, vagy >99 percentilis) antikardiolipin IgG vagy IgM; • Anti-β2 glikoprotein-I (anti-β2GPI) IgG vagy IgM >99 percentilis

1. táblázat
Az antifoszfolipid szindróma diagnosztikai kritériumrendszere

Mindazonáltal, kevés olyan kórképet ismerünk, mely egyaránt hajlamosít artériás és vénás thrombosis kialakulására, és egy adott beteg kórtörténetét tekintve is gyakran észlelhetjük mindkét érfeleségben, valamint a kiserek területén kialakuló trombozisos. Fontos tény az is, hogy az aPL antitestek – leginkább a LA – a legerősebb thrombophilias tényezők közé tartoznak. Kettős, még inkább hármas antitest pozitívítás esetén különösen nagy a thrombosis kialakulásának kockázata, így gyakran előfordul rekuráló, illetve szokatlan helyen kialakuló trombotikus esemény. Szintén APS-re utal, ha a trombozissal egyidejűleg egyéb, szintén APS-re jellemző tünetet (livedo reticularis, trombocitopénia) figyelhet meg.

Klinikailag az APS-nek igen színes a megjelenése. Ez nemcsak annak a következménye, hogy trombozisos bármely szervhez tartozó érben bekövetkezhet, hanem annak is, hogy APS-ben megfigyelhetők ún. „nem-kritérium” tünetek is.

„NEM-KRITÉRIUM” KLINIKAI TÜNETEK

Ezek a tünetek különböző gyakorisággal vannak jelen APS-ben. A diagnózis felállításának azonban nem sine qua non-jai.

Bőr: Igen gyakran megfigyelhető a bőr márványozottsága, a livedo reticularis.

Idegrendszer: Többféle neurológiai tünet lehet jellemző megjelenési formája az APS-nek. Fiataloknál kialakuló TIA, stroke esetén az aPL antitestek vizsgálata rutinszerű. Ezen túlmenően a migrén, egyes epilepszia formák, chorea minor, demyelinisatiós betegségek, demencia és más kognitív zavarok, pszichózis is előfordulhat az APS részjelenségeként [11]. Egyes pszichózisok kialakulását (pl. skizofréniát) is kapcsolatba hoznak az APS-val [12]. A háttérben álló patológia nem teljesen ismert, feltehetően a különböző agyi struktúrák szerepelnek autoantigénként, melyek ellen termelődnek az aPL antitestek. A kezelés kiegészítése szükséges antikoaguláns és immunszuppresszáns adásával.

Szív: A kardiológiai manifesztációk jóval gyakoribbak, mint azt korábban gondoltuk. Ide tartoznak a billentyűbetegségek (pl. a billentyűk megvastagodása, vegetációk kialakulása), szívinfarktus, intrakardiális vérrög kialakulása. A billentyűbetegségek a leggyakoribbak, az APS-ben szenvedő betegek kb. egyharmadában megfigyelhetők. A diagnózisban a non-invazív vizsgálatoknak, elsősorban a kardiális MRI-nek van igen nagy szerepe, de a billentyűhibák és a pulmonális nyomásemelkedés megítélésében a transoesophagealis echocardiográfia sem nélkülözhető. A diagnosztika fejlődésével párhuzamosan kiderült az is, hogy a kardiális APS sokáig nem okoz tünetet. Ezért fontos az APS betegek kardiológiai szűrése [13]. Az aPL-hez asszociált billentyűbetegség progresszív jellegű és nagy stroke kockázattal jár. A beteg rendszeres ellenőrzése, gondozása szükséges, így a billentyűcsere időben elvégezhető [14].

Hematológiai tünetek: Az egyik leggyakrabban félreértelmezett tünet a trombocitopénia. Ez azért okoz különösen nagy problémát, mert míg az APS fokozott trombózis kockázattal jár, és alvadásgátló kezelés alkalmazását teszi szükségessé, a trombocitopéniák legtöbb formája vérzést okoz. Ez az oka annak, hogy sokszor – helytelenül – ha trombocitopénia is jelen van (egyébként ez az egyik leggyakrabban megjelenő nem-kritérium tünet, és mélysége egyenesen arányos a trombózirizikóval) a beteget nem merik antikoagulálni [15]. Kialakulhat csontvelő necrosis, és gyakran látunk hemolitikus anémiát is, thrombotikus microangiopathia, vagy Evans szindróma formájában. Sokszor okoz differenciál diagnosztikus nehézséget az SLE-hez társuló hemolitikus anaemia, HELLP szindróma vagy a másodlagos APS elkülönítése [16].

Vese: A vese érintettsége többféle formában megnyilvánulhat [17]. Az arteria renalis stenosis gyakori és hipertóniát okoz, antikoagulációt, esetleg invazív beavatkozást igényel. Az intrarenalis vesebetegségeket antiphospholipid nefropatiának nevezik. Ez megjelenhet különböző mértékű thrombotikus microangiopathia, glomerularis proliferatio vagy fibrózis, a veseparenchyma ischaemiás elváltozása formájában. Gyakran krónikus lefolyást látunk hipertóniával, enyhe vese-funkció romlással, kismértékű proteinúriával. A klinikai kép az indolens nefropathia és a gyorsan progrediáló, akut veseelégtelenséghez vezető forma spektrumát öleli fel. Kis ér érintettség és akut kórkép esetén fontos a más thrombotikus microangiopathiától (pl. TTP, HUS, gyógyszerotoxicitás) történő elkülönítés. A vese érintettsége szinte minden esetben kiala-

kul CAPS esetén. Jól ismert az SLE-s beteg vesetranszplantációját követően kialakuló aPL-asszociált rossz prognózisú vese szövődmény, de általánosságban az antiphospholipid nefropathia klinikai jelentősége nem ismert. Az alvadásgátló kezelés mellett az immunmoduláció is fontos a kezelésben. A CAPS és a microangiopathiás kórfarmák esetében a plazmaferézis alkalmazása alapvető.

Szemészet: Szemészeti tünet esetén akkor gondolunk APS-re, ha fiatal beteg esetében tapasztalunk szemészeti vaso-occlusiv történetet anélkül, hogy az anamnézisben nyilvánvaló tromboembóliás rizikófaktor szerepelne. A szemészeti APS manifesztációk között megtaláljuk az amaurosis fugax-ot, transiens ischaemiás attack-ot, (TIA), retinális vérzést, vatta gyapjú foltok, arteria és vena centralis retinae thrombosis, ischaemiás nervus opticus károsodás [18]. A manifeszt retinális vérzés kivételével antikoaguláns kezelés, trombocita aggregáció gátlás szükséges.

KEZELÉS

Az APS-ben szenvedő beteg kezelésének megtervezése gondos egyéni mérlegelést igényel. Fontos számba venni a rizikótényezőket: az aPL antitest(ek) típusát, mennyiségét, az egyéb prothrombotikus tényezőket. Az anamnézisben szereplő trombotikus és nem trombotikus APS manifesztációkat, a társbetegségeket, az életkort [8]. Azokat az egyéneket, akiknél csak az aPL antitest pozitívítás van jelen, de klinikai manifesztáció még nem alakult ki, tartós kezelésben nem kell részesíteni, csak profilaxist igényelnek [19].

A megelőzésben szerepe van a rizikófaktorok (hormonális fogamzásgátló, dohányzás, hipertónia) kiiktatásának. Perioperatív időszakban, valamint hospitalizáció esetén is szükséges profilaxis alkalmazása. A standard kezelés alapja a tartós – akár élethosszig tartó – alvadásgátló terápia. Heparin védelemben bevezetett K vitamin antagonistá (VKA; Syncumar, warfarin) a választandó kezelés. Vénás thrombosis esetén az INR kívánatos célértéke 2-3, míg artériás thrombosis esetén 3,0 körüli INR értékre törekszünk. Kezelés mellett rekuráló trombózis esetén ennél is magasabb (3-4) célérték lehet szükséges [19]. Fontos szem előtt tartanunk, hogy az aPL antitestek jelenléte igen nagymértékű trombózhajlam fokozódást eredményez. Ezért, elsősorban artériás thrombotikus események, illetve szülészeti APS esetén trombocita aggregáció gátlók (általában aspirin) adásával egészítjük ki a terápiát.

A direkt alvadásgátlók (DOAC) szerepe az APS terápiájában most körvonalazódik. Egyelőre azokban az esetekben ajánlott alkalmazásuk, amikor VKA-val nem sikerült megfelelő hatékonyságú alvadásgátlást elérni, vagy adásuk valami okból ellenjavallt [20]. Szülészeti APS (OAPS) esetén alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) és kis dóziszú aspirin együttes aránya jelentősen növeli a terhesség sikeres kiviselésének esélyét, az élveszülések arányát [21].

A nem-kritérium klinikai manifesztációk esetén sokszor van fontos szerepe az immunmodulációnak. SLE-hez társuló aPL antitestek esetén hidroxichloroquint alkalmazunk. Rekur-

ráló trombózisok esetén, illetve nem-kritérium tünetek megjelenésekor rituximab alkalmazható hatékonyan.

A CAPS komplex, nagyon hatékony, és gyorsan megkezdett kezelést igényel: nagy dózisu kortikoszteroid, intravénás immunglobulin adása mellett a plazmaferézis, valamint a komplement faktor gátló anti-CD5 antitest (eculizumab), és az anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) lehet segítségünkre [22, 23].

KÖVETKEZTETÉSEK

Közleményünkben szeretnénk a reflektorfényt egy olyan szindrómára irányítani, mely a nem távoli múltban került leírásra, ezért még nem ismert klinikai jelentősége megfelelő

mértékben. A tromboembóliás megbetegedések előidézésében igen fontos szerepet játszik, de nemcsak trombotikus eseményt okozhat, hanem számos olyan klinikai manifesztációval is rendelkezik, mely valamely, ma még nem teljes mértékben ismert autoimmun mechanizmus révén alakul ki. Szinte minden területen dolgozó szakorvos találkozhat ezzel a betegséggel, felismerése csak akkor lehetséges, ha gondolunk rá. Így a nemrég mélyvénás trombózis elszorított fiatalasszony esetében, akinek a kórtörténetében már három spontán vetélés szerepel, érdemes megvizsgálnunk aPL antitestek jelenlétét, mert kimutatásuk esetén tartósan alkalmazott alvadásgátló kezelést a thrombosis recidiva kivédésében és nem utolsósorban hozzásegít egy családot gyermekük megszületéséhez.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Hughes GR: Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant, *BMJ*, 1983, 287:1088-9.
- [2] Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al.: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection: Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10):1737–1740.
- [3] Petri M: Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome Vol. 1*, 2nd Edn. London: Springer-Verlag London Ltd, 2006, pp 22–8.
- [4] Camarena Cabrera DM, Rodriguez-Jaimes C, Acevedo-Gallegos S, Gallardo-Gaona JM, Velazquez-Torres B, Ramirez-Calvo JA: Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics, *Reumatol Clin*, 2017, 13(1):30-36.
- [5] Levy RA, Dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR: Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy: Diagnostic Concepts, *Front Immunol*, 2015, 6:205.
- [6] Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS: Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome, *Curr Opin Rheumatol*, 2016, May;28(3):218-27.
- [7] Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, et al: High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS', *Autoimmun Rev*, 2012, 11: 577-580.
- [8] Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores, *Curr Rheumatol Rep*, 2017, Aug;19(8):51.
- [9] 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.
- [10] Piette JC: Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome, *Lupus*, 1998, 7 Suppl 2:S149-57.
- [11] Graf J: Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, Nov;43(4):547-560.
- [12] Regina P, Prina R, Natur A, Yair L: Anti-phospholipid syndrome associated with schizophrenia description of five patients and review of the literature, *Immunol Res*, 2017, Apr;65(2):438-446.
- [13] Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Kitis GD, Kolovou G, Tektonidou MG: Cardiac involvement in antiphospholipid syndrome: The diagnostic role of noninvasive cardiac imaging, *Semin Arthritis Rheum*, 2016, Apr, 45(5):611-6.
- [14] Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie PY, Selton-Suty C, Wahl D: Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome, *Curr Rheumatol Rep*, 2013, Apr;15(4):320.
- [15] Demetrio Pablo R, Muñoz P, López-Hoyos M, Calvo V, Riancho L, Martínez-Taboada VM: Thrombocytopenia as a thrombotic risk factor in patients with antiphospholipid antibodies without disease criteria, *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(9):394-400.
- [16] Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M: The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome, *Blood Rev*, 2008 Jul;22(4):187-94.
- [17] Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G: Antiphospholipid syndrome and kidney disease, *Kidney Int*, 2017, Jan;91(1):34-44.
- [18] Utz VM, Tang J: Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome, *Br J Ophthalmol*, 2011 Apr; 95(4): 454-9.
- [19] Gerosa M, Meroni PL, Erkan D: Recognition and management of antiphospholipid syndrome, *Curr Opin Rheumatol*, 2016, Jan;28(1):51-9.
- [20] Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleil B, Lellouche N, Dillinger JG, Delluc A: Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis

- of unusual sites: A narrative review, *Blood Rev*, 2018, Feb 2. pii: S0268-960X(17)30029-2.
- [21] Schreiber K, Hunt BJ: Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome, *Semin Thromb Hemost*, 2016, Oct;42(7):780-788.
- [22] del Carpio-Orantes L, Martínez-Anaya CC, Bonilla-Casas E.: Catastrophic antiphospholipid syndrome,

- Case report and literature review, *Gac Med Mex*, 2017, 153(4):531-536.
- [23] Lopez-Pedraza Ch, Aguirre MA, Ruiz-Limon P, Pérez-Sánchez C, Jimenez-Gomez Y, Barbarroja N, Cuadrado MJ: Immunotherapy in antiphospholipid syndrome, *Int Immunopharmacol*, 2015, Aug;27(2):200-8.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Gadó Klára belgyógyász, hematológus, immunológus, klinikai farmakológus szakorvos. A Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kara Egészségtudományi Klinikai Tanszékének tanszékvezető főiskolai tanára, valamint a budapesti Szent Rókus Kórház osztályvezető főorvosa.

Szakmai pályafutását kutató farmakológusként kezdte az EGIS Gyógyszergyárban, majd a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján, ezt követően az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Csontvelőátültető Osztályán dolgozott. Tudományos fokozatát a prolactin myeloma multiplexben játszott szerepéről írt disszertációjával szerezte.

Ne a csodán múljon! című cikk folytatása a 17. oldalról

A magas koleszterinszint-betegség már régről ismert, Brown és Goldstein a koleszterin okozta betegségekkel kapcsolatos kutatásaiért 1985-ben orvosi Nobel díjat is kapott. A két tudós kimutatta, hogy az LDL-koleszterint (ez a „rossz” koleszterin) a vérből a sejtek a felszínükön lévő, úgynevezett LDL receptorok segítségével tudják felvenni. Ezeknek a receptoroknak a száma azonban öröklötten vagy különböző hatásokra egyénenként is más és más lehet.

Az örökletes magas koleszterinszint eseteiben genetikai okok miatt ezen receptorok legalább fele hiányzik, így a sejtek nem tudnak annyi koleszterint felvenni, a felesleg pedig visszamarad a vérben (és idővel lerakódik az érfalban). Ez okozza az örökletes magas koleszterinszint betegségben az extrém magas LDL-koleszterin szintet, miközben a többi vérszír paraméter – triglycerid vagy a védőfaktor HDL-koleszterinszint – normális lehet.

A betegség hátterében 4 ismert gén mutációja állhat. A betegség röviden azt jelenti, hogy az érintett személy az egyik szülőitől normális LDL receptor gént örököl, de a másik szülőjétől egy funkcionálisan nem működő, mutáns gént kap. Az LDL receptor szám felére csökken, ennek következtében extrém magas LDL-C szint alakul ki. Így az egyik szülő érintettsége során a gyermek 50%-os valószínűséggel örökli a betegséget, mindkét szülő érintettsége pedig még nagyobb kockázatot rejt.

Az örökletes magas koleszterinszint betegség körülbelül minden ötszázadik felnőtt lakosban kimutatható, illetve minden 20 magas koleszterinszintű egyén közül egyben előfordul. Az újabb felmérések gyakoribb előfordulásról beszélnek, Hollandiában például 1:200-as arányt mértek. Magyarországon a becslések szerint 20-50 000-re tehető az érintettek száma. Az érintett betegeknek már a 30-as, 40-es éveikre kialakul a tüneteket okozó szívbetegség.

E betegségben Magyarországon jelenleg „kaszád rendszerű” szűrést végeznek, ami azt jelenti, hogy ha a felfedezik a betegséget, akkor az FH-s beteg első, második és harmadfokú családtagjait is elkezdik szűrni. (Magyarországon 50 000 körülire tehető a genetikailag érintett középkorú és fiatal családtagok száma, közülük mintegy 8000 páciens kezelnek jelenleg, tehát jó 40 000 magát egészségesnek gondolónak nincs információja az érintettségéről.)

Sajnos az igen nagy kockázatú FH-val élő betegek egy részénél még a ma támogatott gyógyszerekkel sem lehet a szakmai ajánlásokban meghatározott koleszterin-célértéket elérni, így jelenleg ezek a betegek még akkor is életveszélyben vannak, ha teljes mértékben követik az orvosok előírásait. Az ilyen, igen nagy rizikójú betegek esetében lenne szükség az újabb, innovatív koleszterinszint csökkentő gyógyszerekre, amelyek már Európa számos országában elérhetők. Ezen terápiák befogadása azért lenne fontos, mert minden 1% koleszterin szint csökkenés legalább 2%-kal csökkenti a szívinfarktus kialakulásának kockázatát, tehát óriási előnnyel jár(hatna) mind a beteg és családja, mind a nemzetgazdaság szempontjából.