

Per aspera ad ... **Kubíček**
(kazuistika)

Karin Malíčková
Ambulance reprodukční imunologie, Palác Archa, GENNET Praha
Klinické centrum ISCARE Praha

- **Žaneta**
- 23 let
- RA: matka měla 1.AIM ve věku 38 let, maternální babička zemřela náhle na selhání srdce po 40.roce života
- OA: vážněji nestonala, od puberty trpí na bolesti hlavy až migrenózního charakteru, ale nikde vyšetřena nebyla. Nemocnost přiměřená, očkovaná řádně bez komplikací.
- FA: negativní
- AA: negativní
- SPA: základní vzdělání, prodavačka, žije s partnerem
- Objektivní nález: BMI 34, jinak bez patologií



K imunologickému vyšetření byla odeslána počátkem roku 2018 registrujícím gynekologem po porodu mrtvého plodu ve 24.tt.



V anamnéze měla dva druhotrimestrální potraty - 18.tt., 2016, 17.tt., 2017.

Po prvním abortu v roce 2016 byla zjištěna hereditární trombofilie – mutace FV Leiden v heterozygotní konstituci, neúspěšné gravidity v letech 2017 a 2018 byly zajištěny LMWH v profylaktické dávce.

Antifosfolipidové protilátky, a to konkrétně protilátky proti kardiolipinu a beta-2-glykoproteinu-1 v izotypech IgM a IgG, byly opakovaně negativní.



Lupusový inhibitor koagulace nebyl v místě bydliště vyšetřen.

Histopatologické vyšetření plodu a placenty jsme neměli při prvním vyšetření k dispozici.

Jakým směrem se bude ubírat vaše diferenciálně diagnostická rozvaha?



- A. Nejspíše se nejedná o imunologický problém, vhodné je vyšetření k vyloučení anatomických abnormit dělohy.
- B. Diagnózu imunopatologie nelze vyloučit, ale pakliže byly negativní protilátky proti kardiolipinu a beta2GP1 a pokud byly dvě poslední neúspěšné gravidity řádně zajištěny profylaktickou miniheparinizací, je diagnóza antifosfolipidového syndromu spíše nepravděpodobná.
- C. Diagnózu imunopatologie nelze vyloučit, může se jednat o antifosfolipidový syndrom.
- D. Nejpravděpodobnější je imunodeficit, např. defekt lektinové dráhy aktivace komplementu.
- E. Jiná diagnóza.

Výsledky imunologických vyšetření z 5.2.2018 – protilátková imunita:

[Imunoglobuliny]

IgA 1,27 g/l 0,85 4,99 0 | |*| |

[Komplement]

C3c 1,19 g/l 0,75 1,40 0 | |*| |

C4 0,26 g/l 0,10 0,35 0 | |*| |

Mannan vazací protein ..>4000 ng/ml 100,00 5000,00 0 | |*| |

[Autoimunita - základ]

ANA IgG (IF) **pozitivní**

ANA konečný titr **1:160**

Anti nRNP/Sm negativní

Anti Sm negativní

Anti SS-A **pozitivní**

Anti SS-A (Ro52) **pozitivní**

Anti SS-B negativní

Anti dsDNA **hraniční**

Anti tTg IgA (EliA) 0,1 U/ml 0,00 7,00 | |*| |

ANCA IF (mozaika) negativní

[Antifosfolipidový syndrom]

APLA IgM screen ...0,8 MPL-U/ml 0,00 10,00 | |*| |

APLA IgG screen...2,2 GPL-U/ml 0,00 10,00 | |*| |

Anti annexin V IgM ... 0,8 U/ml 0,00 5,00 | |*| |

Anti annexin V IgG 0,7 U/ml 0,00 5,00 | |*| |

Anti PS/PT IgM ...**169** U 0,00 30,00 | | |*|

Anti PS/PT IgG ... **141,4** U 0,00 30,00 | | |*|





Konfirmační imunologické vyšetření s odstupem 12 týdnů - 9.4.2018

ANA IgG (IF) **pozitivní**

ANA konečný titr **1:160**

Anti PS/PT IgM ..**170,2** U

0,00 30,00 | | | * |

Anti PS/PT IgG...**165,3** U

0,00 30,00 | | | * |

Anti dsDNA IgG (EliA)...4,6 IU/ml

0,00 10,00 | | * | |

Anti SSA/Ro (EliA) **54** U/ml

0,00 7,00 | | | * |

Anti SSB/La (EliA) <0,3 U/ml

0,00 7,00 | | * | |

Vyšetření hemokoagulace 9.4.2018:

P_Lupus antikoagulans...**48** s

0,00 44,00 | | | | * lupusový inhibitor koagulace prokázán

P_Lupus antikoagulans – ICA index ...**0,0168**

0,00 0,01 | | | | *

dRVVT **pozitivní**

sAPTT **pozitivní**

SCT **pozitivní**

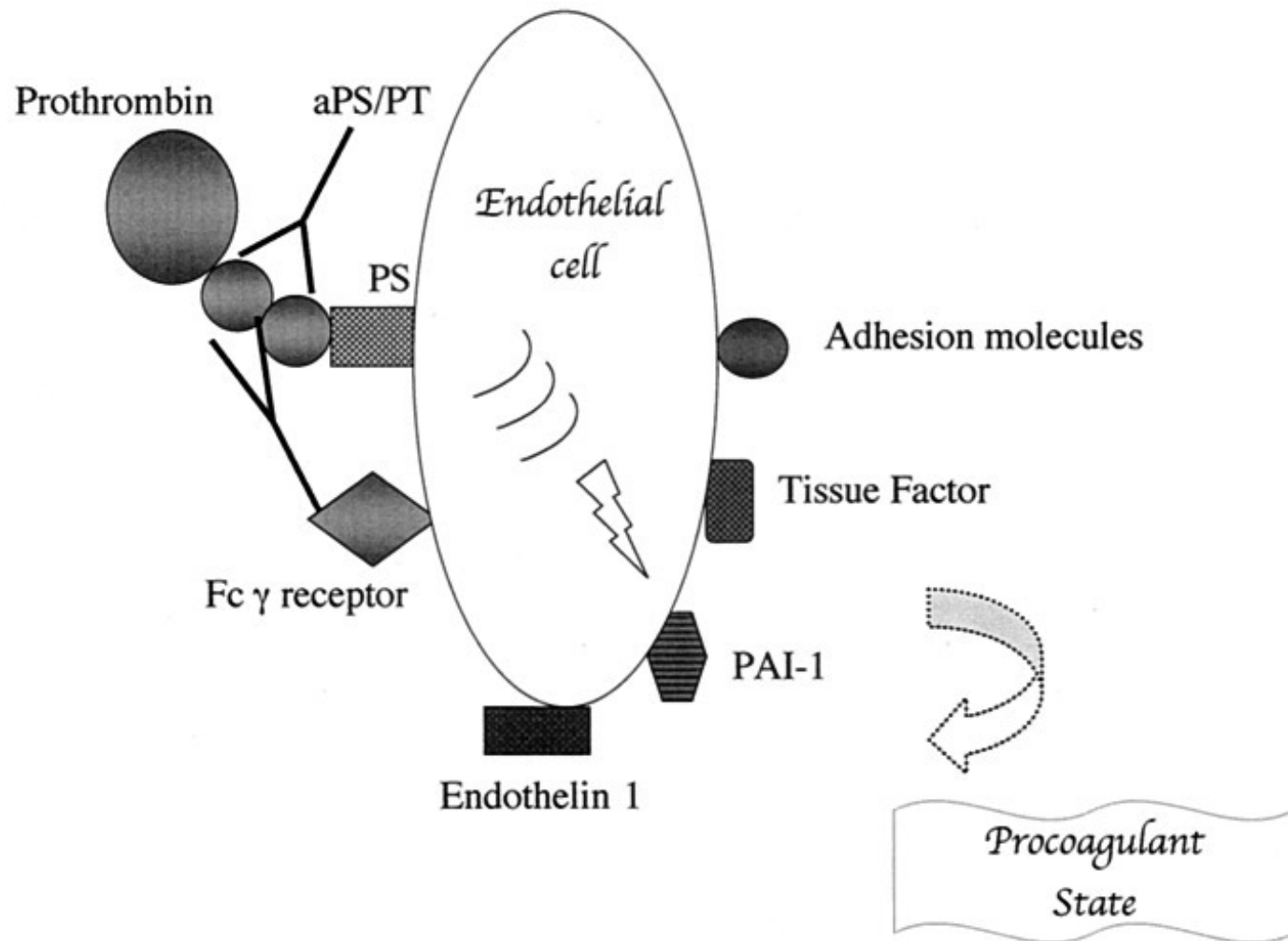
dPT **pozitivní**



Clinical criteria	Venous thrombosis (e.g., deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unusual site venous thromboembolism)
	Arterial thrombosis (e.g., coronary artery disease, transient cerebral ischaemia or stroke, peripheral artery disease)
	Obstetric complications: <ul style="list-style-type: none">• Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions <10th week of gestation.• One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus ≥10th week of gestation.• One or more premature births of a morphologically normal neonate <34th week of gestation due to eclampsia, severe pre-eclampsia, or placental insufficiency
Laboratory criteria	Lupus anticoagulant, detected according to international guidelines
	Anti-cardiolipin antibodies, IgG, or IgM isotype, at high titre (>99 th percentile of normal controls)
	Anti-β2 glycoprotein-I antibodies, IgG, or IgM isotype, at high titre (>99 th percentile of normal controls)

Pengo V, Ruffatti A, Iliceto S. The diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35(1-2):175–180. doi:10.1159/000093564

Antifosfolipidový syndrom – primární? sekundární?



Amengual O, Atsumi T, Koike T. Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):886–895. doi:10.1002/art.10831

Antifosfolipidový syndrom – primární? sekundární?

GENNET

člen skupiny
FutureLife

Co pacientce doporučíte?



- A. Kortikoidy a kyselinu acetylsalicylovou, snahy o početí až po několikátýdenní přípravě touto terapií, medikaci po celé těhotenství.
- B. Antimalarika (hydrochlorochin), lze usilovat o početí, antimalarika po celé těhotenství. Od pozitivního gravitestu přidat LMWH v profylaktické dávce.
- C. Těhotenství je vysoce rizikové – netěhotnět, řešit rodičovství jinak (adopce).
- D. Jiné řešení.



... Žanetko, každé další těhotenství je sdruženo s velkým rizikem pro Vás i pro Vaše dítě. Neměla byste být těhotná.



... rozumím, ale jak tedy budu mít miminko?



Leden 2019 – přichází v 9.tt. po přirozeném početí.

Prosperující jednočetné těhotenství, USG ASP +.

Bez farmakoterapie.



Laboratorní nálezy ze dne 10.1.2019

WBC 14,1 10 ⁹ /l	4,00 - 10,00
TRPR 377 10 ⁹ /l	150,00 - 400,00
Anti PS/PT IgM ...141,7 U	0,00 - 30,00
Anti PS/PT IgG ...47,1 U	0,00 - 30,00
APLA IgM ...1,6 MPL-U/ml	0,00 - 10,00
APLA IgG 2,5 GPL-U/ml	0,00 - 10,00
Anti annexin V IgM 0,8 U/ml	0,00 - 8,00
Anti annexin V IgG 1,6 U/ml	0,00 - 8,00
P_D-dimer 0,57 mg/l	0,00 - 0,50
P_Lupus antikoagulans...52,3 s	0,00 - 44,00
P_Lupus antikoagulans ICA...0,0169	0,00 - 0,01
CRP 17,7 mg/l	0,00 - 5,00
ANA titr 1:80 , jaderná fluorescence: jemně zrnitá (AC-4)	
Anti SSA/Ro (EliA) 35 U/ml	0,00 - 7,00
Treg (abs.počet) 0,048 10e9 buněk/l	0,03 - 0,15

Co pacientce doporučíte?

- A. Ukončit těhotenství.
- B. Kortikoidy v monoterapii v dávce 0,3 mg/kg nebo vyšší.
- C. Kortikoidy v malé až střední dávce (do 0,3 mg/kg/den) v kombinaci s malou dávkou kyseliny acetylsalicylové.
- D. Kortikoidy v malé až střední dávce (do 0,3 mg/kg/den) v kombinaci s antikoagulační dávkou nízkomolekulárního heparinu.
- E. Jiné řešení.



Nasazena terapie:

methyprednisolon 12 mg/den + enoxaparin 0,8 ml s.c./den.



Prvotrimestrální screening 12.tt.: negativní, vyšší riziko PREE a časně IUGR.

Druhotrimestrální screening 22.tt.: negativní, průtoky krve pupečnickem bez patologií.

Laboratorní nálezy:

D-dimer 0,59 ... 0,89 ... 1,09 mg/l

Anti-FXa 0,3 ... 0,6 ... 0,7 IU/ml

CRP 8 ... 9 11 mg/l

Od dubna 2019 referuje častější bolesti hlavy, horší než před otěhotněním.

18.5.2019

Primoepiparoxysmus GTCs typu, akutní hospitalizace na neurologii v místě bydliště, dle MRI ložisko parietookcipitálně vlevo nejas. etiologie, nejspíše ischemického původu, četné drobné léze v bílé hmotě mozkové.

Léčba levetiracetam.

Ke kombinaci KS + LMWH přidána ASA.



25.7.2019 (33.tt.)

Od rána krutá bolest hlavy, nejspíše i drobný petit-mal záchvat, zvracení, bolesti v pravém podžebří. Navštívila neurologa – tam TK 200/100, otoky do poloviny bérců – odeslána akutně do porodnice, kde dg preeklampsie, akutní sectio Cesarea.

Jakub 1700 g/41 cm.

Aktuální situace:



Zdráv, fyziologický vývoj, není kojený.



- Opakované epi-paroxysmy po porodu, epi dosud není stabilizována, aktuálně th. brivaracetam – zatím bez většího přínosu.
- Únava, poruchy soustředění, bolesti hlavy, kognitivní deficit. Péči o dítě zvládá jen s dopomocí.
- Pokus o nasazení hydrochlorochinu v dávce 400 mg/den - netolerovala (svědění kůže, poruchy akomodace, bolesti břicha).
- Aktuální terapie: methylprednisolon 4 mg/den a aspirin 100 mg/den
- BMI 42



Aktuální laboratorní nálezy:

12.12.2019:

B_ESR – sedimentace ... 78 mm	00 - 37,00
P_D-dimer ... 0,55 mg/l	0,00 - 0,50
B_Leukocyty [WBC] 12,1 10 ⁹ /l	4,00 - 10,00
B_Trombocyty [PLT] 386 10 ⁹ /l	150,00 - 400,00
Anti PS/PT IgM ... 108,8 U	0,00 - 30,00
Anti PS/PT IgG ... 42,4 U	0,00 - 30,00
CRP 11,3 mg/l	0,00 - 5,00
ANA IgG (IF) silně pozitivní	
ANA konečný titr 1:2560	
Anti dsDNA IgG (E...1,6 IU/ml	0,00 - 10,00
Anti SSA/Ro (EliA) 135 U/ml	0,00 - 7,00
Anti SSB/La (EliA) <0,3 U/ml	0,00 - 7,00
Anti SmD3 (EliA) <0,6 U/ml	0,00 - 7,00
Anti U1RNP (RNP70...0,4 U/ml	0,00 - 5,00
Anti nukleozómy 23,5 U/ml	0,00 - 20,00
RF IgM...3,6 U/ml	0,00 - 20,00
APLA IgM...1 MPL-U/ml	0,00 - 10,00
APLA IgG...1,9 GPL-U/ml	0,00 - 10,00
Anti annexin V IgM ...0,8 U/ml	0,00 - 8,00
Anti annexin V IgG ...0,7 U/ml	0,00 - 8,00



- nezapomínejme na méně časté cílové antigeny APLA
- nezapomínejme na hemokoagulační vyšetření
- neexistují doporučené postupy léčby komplikací APS v graviditě
- **rozumí nám naši pacienti?**

Děkuji za pozornost.