

Trombositopenisi Olan AFAS'ta/Antikor Taşıyıcılığında Antikoagülan/Antiagregan Vermeyelim

Dr Senem ŞAŞ, Dr Bledjan ÇUNİ, Dr H. Ecem KONAK



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or antiaggregation always required?

Stephane Zuily^{a,b}, Ricard Cervera^{c,*}, Thomas Foret^d, Stefania Bertocchi^e, Angela Tincani^e

^a CHRU-Nancy, Vascular Medicine Division, French Referral Center for Rare Systemic and Autoimmune Diseases, F-54000 Nancy, France

^b Université de Lorraine, INSERM, DCAC, F-54000 Nancy, France

^c Department of Autoimmune Diseases, Reference Centre for Systemic Autoimmune Diseases (UEC/CSUR) of the Catalan and Spanish Health Systems-Member of ERN-ReCONNET, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^d CHRU-Besancon, Vascular Medicine Unit, Vascular and Endovascular Surgery Department, F-25000 Besancon, France

^e Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Dpt. of Clinical and Experimental Science, ASST-Spedali Civili and University of Brescia, Italy

- Antifosfolipid antikor sendromu, çoğunlukla genç kadınlarda görülen, kanda antifosfolipid antikorlarının bulunmasıyla birlikte, arterler veya venlerde pıhtılaşma ve/veya düşük veya gebelik sorunlarıyla giden bir otoimmün hastalıktır.
- Antifosfolipid sendromu, tek başına bulunabileceği gibi, en fazla lupus olmak üzere başka hastalıklarla birlikte de olabilir.
- Sendromun patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber, klinik tabloda negatif yüklü fosfolipidler ve fosfolipid-protein komplekslerine karşı oluşmuş olan antifosfolipid antikorlarının (lupus antikoagülanı-LA ve antikardiolipin antikorları-AKLA) sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Antifosfolipid sendromunda tromboz

- AFS'da mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör tromboembolik komplikasyonlardır.
- Trombozlar hem arteriyel, hem de venöz sistemi tutabilmekte ve her doku ve organda olabilmektedir. Trombozların tekrarlama eğiliminde olması ve genellikle birbirini izleyen trombotik komplikasyonların aynı sistemi tutma riskinin yüksek olması (örneğin daha önce arteriyel trombozu olan olguda, nükste yine arteriyel tromboz görülmesi) dikkat çekicidir. Yaklaşık 2/3'ünde venöz tromboembolizm, 1/3'ünde arteriyel tromboz görülmektedir.
- Venöz trombozda ilk sırada derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE), arteriyel trombozda ise ilk sırada iskemik serebral atak yer alır, bunu miyokard infarktüsü ve dijital trombozlar izler. AFS'da alışılmadık bölgelerde tromboz (üst ekstremité venlerinde, batin içi venlerde, kafa içi venlerde tromboz sıktır.

Antifosfolipid sendromunda tromboz

- Yapılan değişik çalışmalarda genç, sağlıklı popülasyonda AFA prevalansı %1-5 arasında bildirilmektedir. Yaşla birlikte AFA prevalansının arttığı, özellikle ileri yaşta ve beraberinde kronik bir hastalığı olan olgularda prevalansın yüksek olduğu bildirilmektedir.
- AFA ile derin ven trombozu, miyokard infarktüsü ve inme arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalar mevcuttur
- Ancak AFA'nın tromboz patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. AFA-tromboz ilişkisini açıklamaya çalışan in vitro çalışmalar şu şekilde özetlenebilir:

Antifosfolipid sendromunda tromboz

- 1) **AFA'nın endotel hücrelerini aktive etmesi** : AFA'nın endotelden pro-adezif ve pro-inflamatuar maddelerin salınımını arttırdığı, doku faktörü salınımını indüklediği, apoptozu indüklediği, endotelin salınımını arttırdığı, anneksin V'in prokoagülan etkisini arttırdığı gösterilmiştir.
- 2) **Doğal antikoagülan sistem ile etkileşme**: AFA'nın protein C ve S'i kofaktör olarak kullandığı ve inhibe ettiği, edinsel APC direncine neden olduğu, anneksin V çatısını bozduğu, antitrombini inhibe ettiği bildirilmiştir.

Antifosfolipid sendromunda tromboz

- 3) Trombositlerin aktivasyonunu sağladığı ve agregasyonunu indüklediği gösterilmiştir.
- 4) AFA'nın eikazonoid metabolizmasıyla etkileşmesi: Endotelden prostasiklin yapımının azaldığı, trombositlerden ise tromboksan A2 üretiminin arttığı; bu şekilde tromboksan/prostasiklin oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.
- 5) AFA'nın fibrinolitik mekanizmaları bozduğuna dair yayınlar mevcuttur.

Antifosfolipid sendromda trombositopeni

- AFS hastalarının **%20-40'ında trombositopeni** görülebilir. Genellikle trombositopeni hafif-orta derecededir (70.000-120.000/mm³), ancak %5-10 olguda ağır trombositopeni olabilir.
- **Bu nedenle tek başına trombositopenisi olan hastalarda AFA pozitif bulunduğunda AFS tanısı konulamaz.**
- Hafif ve orta derecede trombositopenide kanama riski oldukça düşüktür. Kanama bulgularıyla başvuran hastalarda üremi, antiprotrombin antikorları varlığı gibi eşlik edebilecek diğer patolojiler akla gelmelidir. Ağır trombositopenide yaklaşım immün trombositopenik purpuralı hastalardaki gibidir. İlk basamakta steroid tedavisi uygulanır.

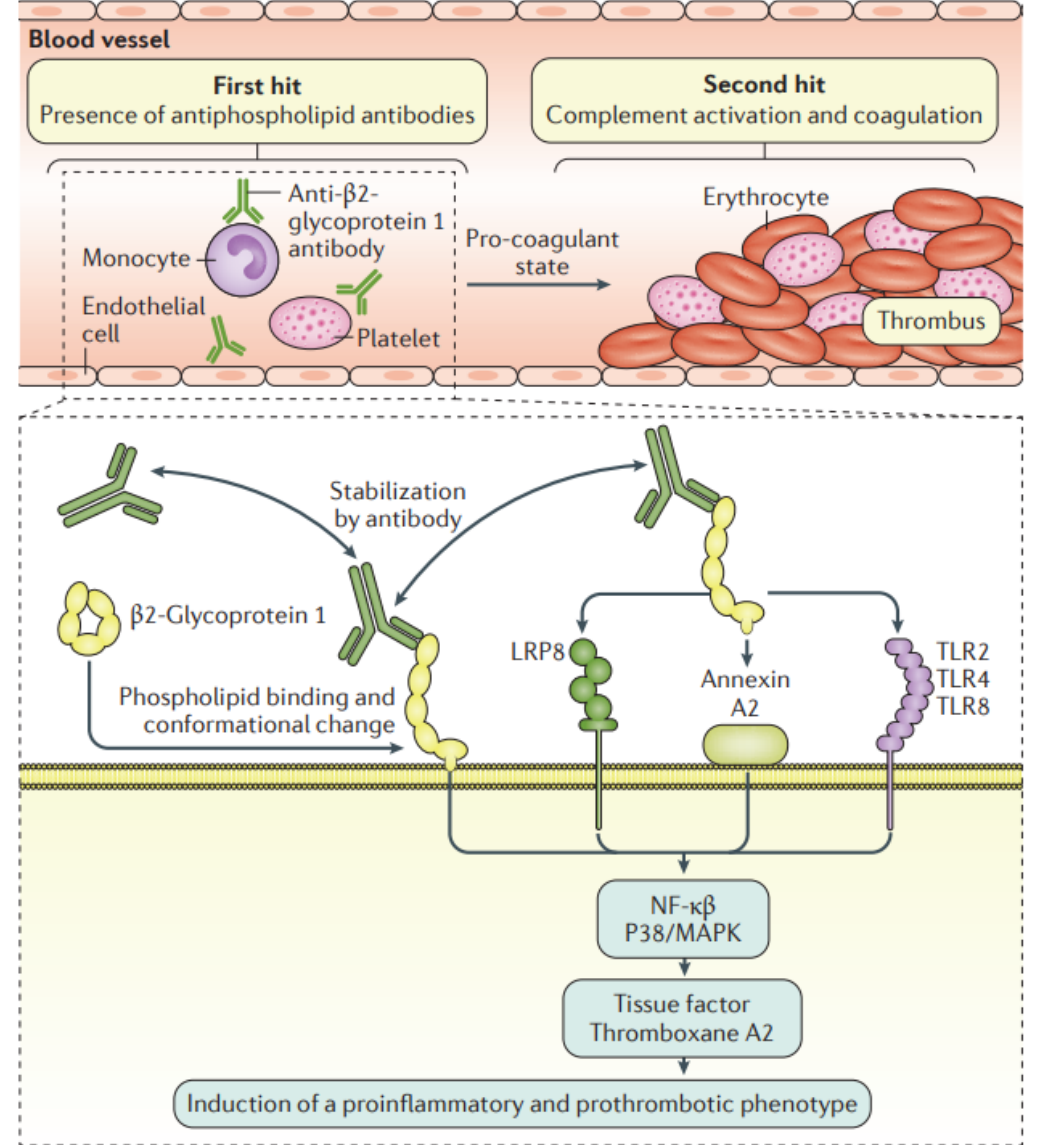
Antifosfolipid sendromda tromboz tedavisi

- **Tedaviye hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre karar verilir.**
- Tesadüfen AFA-pozitif saptanan, klinik belirti ve bulguları olmayan kişiler: AFA'nın normal popülasyonda görülme sıklığı %1-5 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle herhangi bir trombotik atağı olmayan veya kriterlere uygun gebelik kaybı olmayan bir olguda sadece antikor pozitifliğinin saptanması tedavi için yeterli bir gerekçe değildir. Bazı araştırmacılar AFA-pozitif kişilerin riskli durumlarda (operasyon, puerperal dönem vb) profilaksi alması gerektiğini savunmaktadır, ancak bu konuda yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur

- AFA-pozitif AFS kriterlerini dolduran hastalarda primer tromboz profilaksisi: AFA-pozitif olan ve gebelik komplikasyonları nedeniyle AFS tanısı alan kişilerde tromboz riskinin de yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.
- Bu nedenle bir çok yayında bu hastalarda tromboz açısından profilaksi yapılması önerilmektedir. Ancak hangi hasta grubuna, ne zaman, hangi ilacın, ne dozda ve ne kadar süre verileceği konusunda kontrollü çalışma yoktur. Genellikle aspirin (80-325 mg'a kadar değişen dozlarda) tavsiye edilmektedir .
- SLE-AFS olgularında hidroksiklorokin kullanımının trombozdan koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.

Patofizyoloji

- Enfeksiyonlar(bakteryel, viral) moleküler benzerlik nedeniyle Ab için ana tetikleyiciler olarak düşünölmekte
- Sadece Ab varlığı AFS için yeterli değil
- Enfeksiyonlar, inflamasyon(SLE/otoimmün hastalıklar), östrojen içeren OKS, cerrahiler,sigara gibi 2. vuruş için tetikleyiciler rol oynayabilir



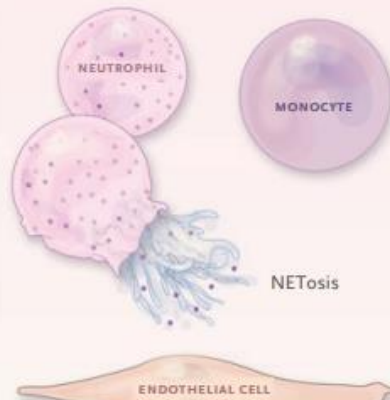
A Initial pathogenesis

Antiphospholipid antibodies are produced by B cells

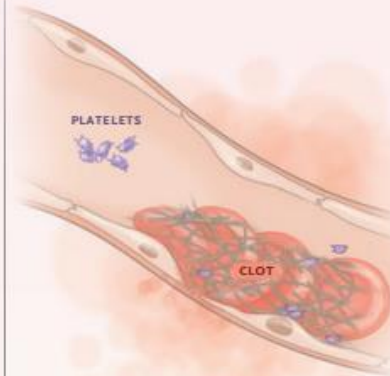


B Continued pathogenesis

Activation of inflammatory cells and endothelial cells



Promotion of coagulation



Interference with trophoblasts and decidual cells



C Examples of possible proinflammatory and prothrombotic changes induced by antiphospholipid antibodies

- $\uparrow$ Complement activity
- $\uparrow$ E-selectin
- $\uparrow$ Tissue factor
- $\uparrow$ Vascular endothelial growth factor
- NETosis

- $\uparrow$ Expression of glycoprotein IIb/IIIa
- $\downarrow$ Tissue factor pathway inhibitor activity
- $\downarrow$ Protein C activity
- $\downarrow$ Fibrinolysis

- $\uparrow$ Complement activity
- $\downarrow$ Proliferation and syncytia formation
- $\downarrow$ Human chorionic gonadotropin
- $\uparrow$ Trophoblast apoptosis

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

Inflammation

Vasculopathy

Thrombosis

Pregnancy complications

Antiphospholipid Syndrome Criteria (Sydney revision of Sapporo criteria -2006)

Definite APS: 1 Clinical+ 1 Lab criteria

CLINICAL CRITERIA

- ⊙ Vascular Thrombosis-arterial or venous
- ⊙ Pregnancy Morbidity:
 - a) 1 or more death of normal fetus at ≥ 10 wks
 - b) 1 or more premature birth at ≤ 34 wks due to severe preeclampsia or placental insufficiency
 - c) ≥ 3 consecutive abortions at < 10 wks with other causes being ruled out

LABORATORY CRITERIA

- ⊙ Anti-Cardiolipin IgG and IgM
- ⊙ Lupus anticoagulant (LAC)
- ⊙ Anti $\beta 2$ -glycoprotein1 IgG and IgM
 - medium - high titer(40 GPL or MPL or higher than 99th percentile) at least 12 wks apart*
 - Positive test should be repeated at least 12 apart*

Table 1. Sapporo criteria for APS classification.

Clinical and Laboratory Criteria	
Vascular thrombosis	• ≥ 1 clinical episode of arterial, venous, or small vessel thrombosis. • Thrombosis must be objectively confirmed. • For histopathological confirmation, thrombosis must be present without inflammation of the vessel wall.
Pregnancy morbidity	• ≥ 1 unexplained death of a morphologically normal fetus ≥ 10 weeks of gestation. • ≥ 1 premature delivery of a morphologically normal fetus < 34 weeks of gestation because of. • Severe preeclampsia or eclampsia defined according to standard definition. • Recognized features of placental insufficiency. • ≥ 3 unexplained consecutive miscarriages < 10 weeks of gestation, with maternal and paternal factors (anatomic, hormonal, or chromosomal abnormalities) excluded.
Laboratory criteria	• Presence of aPL, on two or more occasions at least 12 weeks apart and no more than 5 years prior to clinical manifestations, as demonstrated by ≥ 1 of the following. • LA. • Medium to high-titer (> 40 GPL or MPL, or > 99th percentile) aCL IgG or IgM. • Anti-$\beta 2$ glycoprotein-I (anti-$\beta 2$GPI) IgG or IgM > 99th percentile.

Entry Criteria^(a) At least one documented^(b) clinical criterion listed below (domains 1-6) <i>plus</i> A positive antiphospholipid antibody (aPL) test (a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti-β_2-glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM]) within three years^(b) of the clinical criterion
--



If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria
--



Additive clinical and laboratory criteria^(a) Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS. Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.			
Clinical domains and criteria		Weight	Weight
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])			
VTE with a high-risk VTE profile ^(c)		1	
VTE without a high-risk VTE profile ^(c)		3	
D3. Microvascular			
Suspected (one or more of the following)		2	
Livedo racemosa (exam)			
Livedoid vasculopathy lesions (exam)			
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)			
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)		5	
Livedoid vasculopathy (pathology ^(d))			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology ^(d))			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology ^(d))			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve			
Thickening		2	
Vegetation		4	
D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])			
AT with a high-risk CVD profile ^(c)			2
AT without a high-risk CVD profile ^(c)			4
D4. Obstetric			
≥ 3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths			1
Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features			1
PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death			3
PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death			4
D6. Hematology			
Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 ⁹ /L)			2
Laboratory (aPL) domains and criteria ^(e)		Weight	
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])			
Positive LAC (single – one time)		1	
Positive LAC (persistent)		5	
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β_2-glycoprotein-I antibody [aβ_2GPI] ELISA [persistent])			
Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or a β_2 GPI)		1	
Moderate positive (IgG) (aCL and/or a β_2 GPI)		4	
High positive (IgG) (aCL <u>or</u> a β_2 GPI)		5	
High positive (IgG) (aCL <u>and</u> a β_2 GPI)		7	



TOTAL SCORE Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria

Medha Barbhaiya¹,² Stephane Zully³,⁴ Ray Naden,³ Alison Hendry,⁴ Florian Manneville,⁵ Mary-Carmen Amigo,⁶ Zahir Amoura,⁷ Danieli Andrade⁸, Laura Andreoli⁹, Bahar Artim-Esen,¹⁰ Tatsuya Atsumi,¹¹ Tadej Avcin,¹² Michael H Belmont¹³, Maria Laura Bertolaccini,¹⁴ D Ware Branch,¹⁵ Graziela Carvalheiras,¹⁶ Alessandro Casini,¹⁷ Ricard Cervera,¹⁸ Hannah Cohen,¹⁹ Nathalie Costedoat-Chalumeau,²⁰ Mark Crowther,²¹ Guilherme de Jesus²², Aurelien Delluc,²³ Sheetal Desai,²⁴ Maria De Sancho,²⁵ Katrien M Devreese,^{26,27} Reyhan Diz-Kucukkaya,²⁸ Ali Duarte-Garcia,²⁹ Camille Frances,³⁰ David Garcia,³¹ Jean-Christophe Gris³², Natasha Jordan,³³ Rebecca K Leaf,³⁴ Nina Kello³⁵, Jason S Knight³⁶, Carl Laskin,³⁷ Alfred I Lee,³⁸ Kimberly Legault,³⁹ Steve R Levine,⁴⁰ Roger A Levy^{41,42}, Maarten Limper,⁴³ Michael D Lockshin,¹ Karoline Mayer-Pickel,⁴⁴ Jack Musial,⁴⁵ Pier Luigi Meroni⁴⁶, Giovanni Orsolini⁴⁷, Thomas L Orte,⁴⁸ Vittorio Pengo⁴⁹, Michelle Petri⁵⁰, Guillermo Pons-Estel⁵¹, Jose A Gomez-Puerta,⁵² Quentin Raimboug,⁵³ Robert Roubey,⁵⁴ Giovanni Sanna⁵⁵, Surya V Seshan,⁵⁶ Savino Sciascia^{57,58}, Maria G Tektonidou⁵⁹, Angela Tincani,⁹ Denis Wahl,² Rohan Willis,⁶⁰ Céclie Yelnik,⁶¹ Catherine Zully,⁶² Francis Guillemin,⁵ Karen Costenbader⁶³, Doruk Erkan⁶⁴,¹ on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators

Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (http://dx.

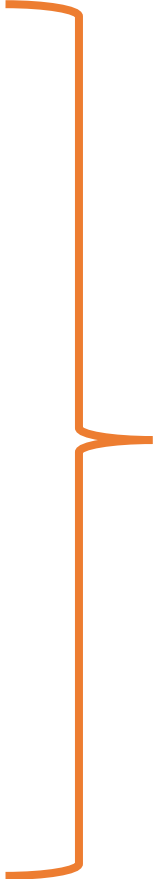
- Trombositopeni APS'de %20 ile %50 arasında değişen sıklıkta ortaya çıkar ve bununla ilişkili tahmini kanama riski, ilişkili trombotik riskten çok daha düşüktür.
- Bununla birlikte trombositopeninin ardındaki mekanizmayı araştırmak önemlidir.
- Antifosfolipid antikoru pozitif hastalarda trombositopeninin patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır.

AFAS 'ta trombositopeni nedenleri

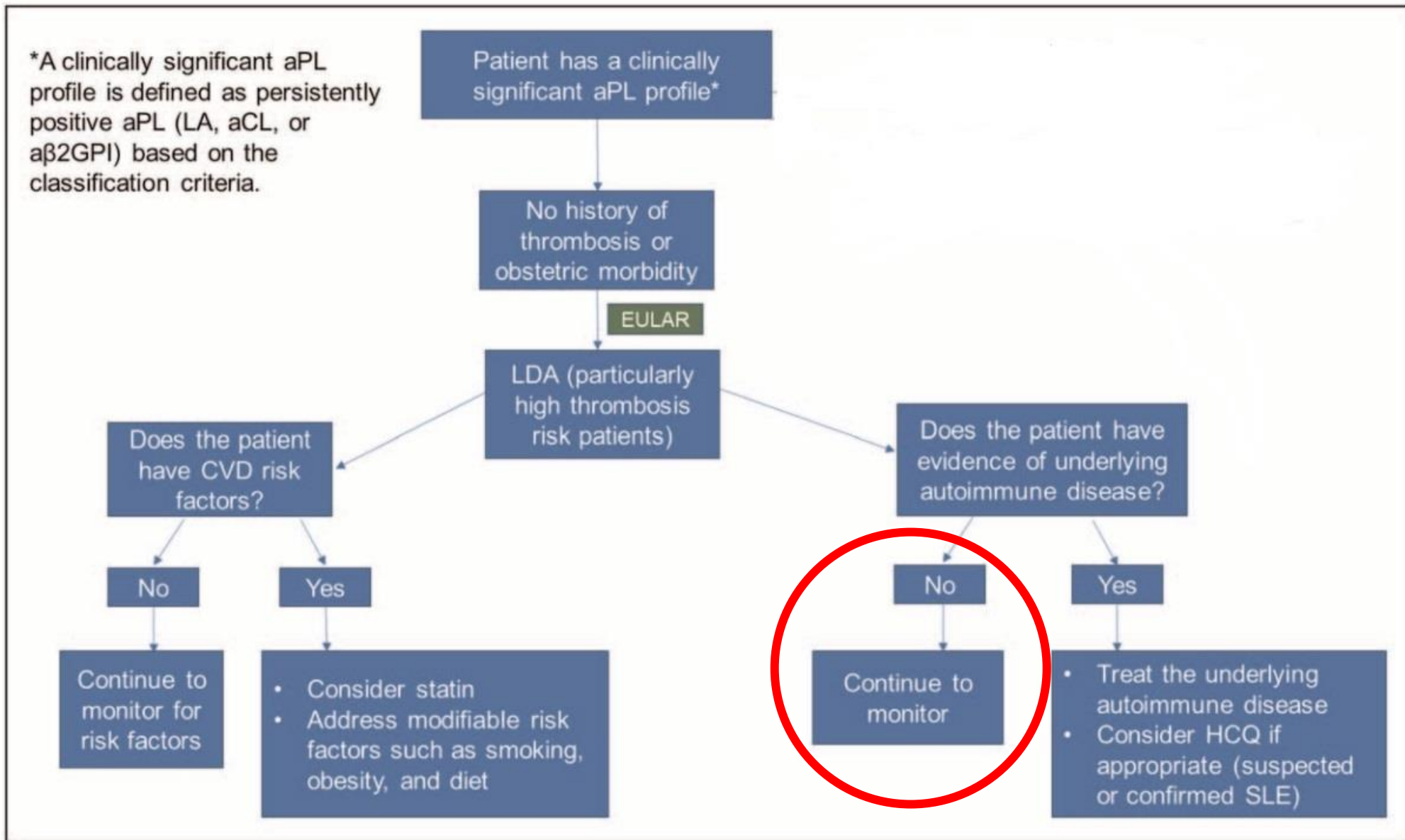
Pathogenesis Hypothesis	Pathway
Secondary Immune Thrombocytopenia	• Expression of platelet membrane glycoproteins, especially GPIIb/IIIa, increases after aPL stimulation, and the binding of anti-β2GPI-β2GPI complex to receptors on the platelet membrane induces the activation and aggregation of platelets. • Antibodies directed against GP on the cell wall of platelets (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, and GPIV) have been identified in 40%–70% of thrombocytopenic patients with APS.
Decreased platelet production	• APS can associate with Hemophagocytic Syndrome, although it is extremely rare, and bone marrow necrosis. Both conditions may cause a decrease in platelet production.
Increased platelet pooling	• This condition can be suspected in patients with splenomegaly secondary to portal vein or splenic vein thrombosis due to APS.
Increased platelet consumption	• aPL can mediate upregulation of Von Willebrand Factor (vWF) production by endothelial cells and by direct platelet activation, resulting in an increased vWF-platelet binding.

AFAS 'ta trombositopeni nedenleri

- AFAS/Katastrofik AFAS
- HELLP
- Preeklampsi
- DIC
- TTP
- HUS
- HIT
- ITP
- Gestasyonel
- İlaç ilişkili
- Enfeksiyonlar



*Nedeni
tedavi et!*



AFAS'a baęlı trombositopeninin tedavisi

Antiplatelet	Şiddetli trombositopeni: kullanılmaz Hafif trombositopeni: kullanılabilir
Antikoagulanlar	Şiddetli trombositopeni: kullanılmaz Hafif/orta derecede trombositopeni: kullanılabilir(katasatrofik AFAS)
Hidroksiklorokin	SLE
KS	İndüksiyon tedavisinde
Siklofosfamid/MMF/AZA	Kullanılabilir(SLE nefriti)
Eculizumab	Katastrofik AFAS
Plazmaferez IVIĞ Splenektomi	Katastrofik AFAS 1. veya 2. basamak tedavi,katastrofik AFAS 2. basamak tedavi

Current Rheumatology Reports (2020) 22: 51
<https://doi.org/10.1007/s11926-020-00935-2>

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (S ZUILY, SECTION EDITOR)

Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome

Eleni Xourgia¹ • Maria G. Tektonidou²

Published online: 22 July 2020
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020



- Antifosfolipid sendromu (APS), çoğu durumda sıklıkla trombositopeni ile ilişkilidir ve vakalar hafiftir.
- APS tanısı doğrulanmış bazı hastalarda, sekonder immün trombositopeni (ITP), ciddi trombositopeniye yol açabilir ve bunun sonucunda büyük kanama gelişebilir.
- Aynı zamanda hastalarda antifosfolipid antikorların (aPL) varlığı bazı spesifik bulgularla birlikte, Özellikle antijenik hedeflerin çeşitliliği ile ilgili özellikler, birçok çalışmada primer ITP tanısıyla rapor edilmiştir.

APS tanımlayıcı kriterlerine göre trombositopeni “yüksek risk”in işareti olarak görülmelidir.

Paradoksal tromboz riskini sınıflandırmak için ITP'li hastalarda aPL varlığı değerlendirilmelidir.

Özellikle antikoagülan veya antiagregan kullanıldığında en uygun tedavi stratejisini tanımlamak antiplatelet ajanlara ihtiyaç duyulabilir.

Trombositopeni ve aPL Pozitifliğinin Sistemik lupus eritematoz Klinik Önemi

- Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda trombositopeni tespit edilebilir (SLE) %20 ile %40 arasında değişen bir sıklığa sahiptir. Genellikle hafiftir (trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$) ancak şiddetli de ortaya çıkabilir (trombosit sayısı $<25 \times 10^9/L$).
- Birkaç vakada trombositopeni kötü prognoz olarak görülebilir.
- Azatiyoprin, metotreksat ve nadiren hidroksiklorokin (HCQ gibi immün baskılayıcı tedavilere ikincil olarak nadiren ortaya çıkabilir. Bu özel vakalarda patogeneze ilaca bağlıdır ve diğer sitopenileri de içerebilir.

- SLE'de sekonder immün trombositopeni görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir.
- Özellikle güçlü LA pozitifliği için yüksek aCL veya LA titreleri olan hastalarda trombositopeni riskinin yüksek olduğunu gösterilmiştir.

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update

Autoimmune thrombocytopenia

#	STATEMENTS
7	For acute treatment of severe autoimmune thrombocytopenia , high-dose GC (including pulses of intravenous methylprednisolone) (4/C), with or without intravenous immunoglobulin G (4/C), and/or rituximab (2b/B), and/or high-dose intravenous cyclophosphamide (4/C), followed by maintenance therapy with rituximab (2b/B), azathioprine (2b/C), mycophenolate (2b/C), or cyclosporine (4/C), should be considered.

Potential treatments of APS with or without thrombosis.

Patient Group	Clinical History	I Line Therapy
non-triple-positive aPL carrier	No thrombotic events	No prophylaxis required
triple-positive aPL carrier	No thrombotic events	Primary prophylaxis with LDA may be considered
thrombotic APS	VTE	Secondary prophylaxis with LT-VKA (target INR 2.5, range 2–3)
thrombotic APS	Arterial thrombosis	Secondary prophylaxis with LT-VKA (target INR 3.5, range 3–4) or LDA
obstetric APS	VTE/arterial thrombosis	LDA + LMWH
CAPS	Without secondary CTD *	Anticoagulation + glucocorticoids + HD-IVIG + PEX
CAPS	Secondary CTD	Anticoagulation + glucocorticoids + HD-IVIG + PEX + cyclophosphamide
Thrombotic APS/CAPS	Refractory disease; Microangiopathic hemolytic anemia	Anticoagulation + glucocorticoids + HD-IVIG + PEX + rituximab

Current Rheumatology Reports (2020) 22: 51
<https://doi.org/10.1007/s11926-020-00935-2>

ANTIPOSPHOLIPID SYNDROME (S ZUILY, SECTION EDITOR)

Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome

Eleni Xourgia¹ · Maria G. Tektonidou²

Published online: 22 July 2020
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020



- Sonuç olarak antikoagölasyon ve/veya anti-agregan tedavi trombositopenili AFAS hastalarında ve antikor taşıyıcılığında her zaman gerekli değildir.
- APL varlığında trombositopeninin her zaman AFAS ile ilişkili olmayacağını ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerektiği unutulmamalıdır
- AFAS ile ilişkili trombositopenisi olan hastalarda ise ‘aspirin’ primer tromboprolaksi için makul bir seçenek olarak düşünülmelidir.