

Antiphospholipid-Syndrom

Definition und Krankheitsbild

Das **Antiphospholipid-Syndrom (APS)** ist eine Autoimmunerkrankung, die mit venösen und arteriellen Thrombosen, Spontanaborten und Schwangerschaftskomplikationen einhergeht. Die Erkrankung tritt isoliert als primäres APS oder als Begleiterkrankung (sekundäres APS) anderer Autoimmunerkrankungen (vor allem beim systemischen Lupus erythematodes, seltener bei M. Crohn, Immnthrombozytopenie, chronischer Polyarthrit, Vaskulitis) auf. Ein APS ist bei Frauen häufiger als bei Männern.

Krankheitsursache sind so genannte Antiphospholipid-Antikörper, die an Komplexe aus negativ geladenen Phospholipiden und Proteinen (Cardiolipin, β 2-Glykoprotein-1, Phosphatidylserin oder Prothrombin) binden. Diese Antikörper führen *in vitro* zu einer Verlängerung der PTT, sind jedoch *in vivo* nicht mit einer Blutungsneigung sondern im Gegenteil mit einer Thromboseneigung verbunden.

Es muss zwischen Patienten mit eindeutigen APS und solchen unterschieden werden, bei denen nur vorübergehend Anti-Phospholipid-Ak nachweisbar sind (z.B. bei viralen oder bakteriellen Infektionskrankheiten). Bei Kindern werden diese Antikörper Infektions-assoziiert relativ häufig gefunden, Patienten mit Malignomen können ebenfalls Anti-Phospholipid-Ak entwickeln.

Die Diagnose stützt sich daher auf die Klinik und den labordiagnostischen Nachweis (siehe Tabelle); letzterer sollte bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens 12 Wochen positiv sein.

Der labordiagnostische Nachweis umfasst **Cardiolipin-Ak**, **β 2-Glykoprotein-1-Ak** (β 2-GP1-Ak) und die unten aufgeführten gerinnungsphysiologischen Tests auf **Lupus-Antikoagulans**.

Tab.: Diagnosekriterien für das APS

Klinische Symptome	Laborkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> - venöse oder arterielle Thrombose - intrauteriner Fruchttod nach der 10. SSW eines morphologisch normalen Fetus - Frühgeburt wegen (Prä-)Eklampsie oder Plazentainsuffizienz vor der 34. SSW - drei oder mehr Spontanaborte vor der 10. SSW, die durch andere Ursachen nicht erklärbar sind 	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus antikoagulans - Cardiolipin-Ak* - β2-Glykoprotein-1-Ak* <p>*IgG oder IgM, mittlerer oder hoher Titer</p>	<p>Ein APS ist anzunehmen bei Vorliegen eines der genannten Symptome zusammen mit mindestens einem Laborkriterium.</p> <p>Labordiagnostischer Nachweis bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von > 12 Wochen.</p>

Klinische Symptome bzw. Indikationen

Rezidivierende, ungeklärte Thrombosen

Venenthrombose

Beinvenen, Armvenen, Vena cava inferior, Nierenvene, Budd-Chiari-Syndrom, Sinusvenenthrombose
Lungenembolie, Nierenvenenthrombose

Arterienthrombose

ZNS: Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken
Augenarterienthrombose
Koronarien: Herzinfarkt
Extremitäten: AVK

Schwangerschaftskomplikationen

rezidivierende Spontanaborte, intrauteriner Fruchttod, Frühgeburt, Präeklampsie, Wachstumsretardierung des Fötus

Thrombozytopenie

meist gering ausgeprägte Thrombozytopenie

Unerklärbare Ergebnisse von Gerinnungstests

meist PTT-Verlängerung, selten niedriger Quick

Lupus erythematodes und andere Kollagenosen

Labordiagnostik

Gerinnungsphysiologischer Nachweis von Lupus-Antikoagulans (LA) = Nachweis der durch Anti-Phospholipid-Ak verursachten Verlängerung der PTT

Darunter fallen folgende einzelne Gerinnungsuntersuchungen, die zusammen durchgeführt und bewertet werden (nicht einzeln anforderbar):

Lupus sensitive PTT: Messung der PTT mit einem Reagenz, das besonders empfindlich auf Lupus-Antikoagulans reagiert

LA Screening: basiert auf der dRVVT (diluted Russell's Viper Venom Time); der Test enthält wenig Phospholipide und ist deshalb sehr sensitiv gegenüber Lupus antikoagulans.

LA Bestätigungstest: Spezifitätsnachweis bei positivem Ergebnis der Screeningteste. Durch Zusatz von Phospholipiden im Überschuss werden die Anti-Phospholipid-Ak im Patientenplasma neutralisiert, dadurch verkürzt sich die PTT.

Als weiterer Bestätigungstest wird ggf. ein **PTT-Mischversuch** (Mischung des Patientenplasmas mit einem Normalplasma) angeschlossen.

Cardiolipin-Ak (EIA)

Cardiolipin-Ak sind gegen den Komplex aus Cardiolipin und β 2-Glykoprotein1 gerichtet.

Falsch positive Ergebnisse werden bei Infektionskrankheiten (z.B. Lues, Hepatitis B, Helicobacter pylori-Infektion) und Malignomen gefunden.

Bei Infektionen nachgewiesene Cardiolipin-Ak sind meist niedrig konzentriert. 30 - 50% der Patienten mit mittleren und hohen Cardiolipin-AK-Titern zeigen klinische Symptome des APS.

Cardiolipin-Ak IgG

Cardiolipin-Ak IgG in hohen Konzentrationen sind sehr stark mit einem Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolie assoziiert.

Cardiolipin-Ak IgM

Cardiolipin-Ak IgM sind weniger spezifisch und in niedriger Konzentration auch bei Gesunden vor allem nach Infektionskrankheiten nachweisbar.

β 2-Glykoprotein1-Ak IgG/IgM (EIA)

Die Höhe der Antikörper korreliert eng mit dem Thromboserisiko bei APS. Falsch positive Ergebnisse treten seltener auf als bei den Cardiolipin-Ak.

β 2-Glykoprotein 1 hemmt die Bildung von Faktor Xa. Diese gerinnungshemmende Funktion wird durch β 2-GP1-Ak gestört.

Anforderung und Material

Cardiolipin-Ak EIA	1 ml Serum
β 2-GP1-Ak EIA	1 ml Serum
Lupus-Antikoagulans	3 ml Citratplasma gefroren

Hinweise

1) Der **Cardiolipin-Mikroflockungstest** ist eine Zusatzuntersuchung zur Klärung der Therapienotwendigkeit und zur Verlaufskontrolle der Lues-Infektion. Für die Diagnostik eines APS ist dieser Test zu unempfindlich.

2) Lupus-Antikoagulans u./o. Cardiolipin-Ak können im Zusammenhang mit einem sekundären APS bei Lupus erythematodes auftreten und sind bei dieser Indikation als Zusatzuntersuchung sinnvoll. Da aber nur ca. ein Drittel der Lupus-Patienten Anti-Phospholipid-Ak bildet, sind sie als Suchtest nicht geeignet.

Als Screeningtest bei V.a. Kollagenose ANA anfordern!