

Sindroma antifosfolipid : pendekatan diagnostik dan terapi

Amaylia Oehadian
Sub bagian Hematologi Onkologi Medik
Bagian Penyakit Dalam FK Unpad, RS Hasan Sadikin Bandung

Diajukan pada Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan 17-19 April 2009

Sindroma antifosfolipid pertama kali dijelaskan pada tahun 1986 oleh Hughes, Harris dan Gharavi.¹ Sindroma antifosfolipid merupakan kelainan trombofilia yang didapat. Pada sindroma ini ditemukan autoantibodi yang dihasilkan oleh fosfolipid dan protein yang terikat fosfolipid.²

Semua organ dapat terkena sebagai akibat trombosis pada pembuluh darah besar atau mikrosirkulasi. Pada sindroma antifosfolipid, trombosis vena dilaporkan sebanyak 50%, trombosis arteri 28% , trombosis baik pada vena maupun arteri sebanyak 13%.¹

Pada makalah ini akan dibahas definisi, ringkasan patofisiologi, manifestasi klinis , kriteria diagnostik dan terapi sindroma antifosfolipid.

Definisi

Sindroma antifosfolipid merupakan sindroma dengan karakteristik adanya trombosis vaskuler (arterial atau vena) dan /atau morbiditas kehamilan yang berhubungan dengan tingginya antibodi terhadap plasma protein yang berikatan dengan fosfolipid anion (antibodi antifosfolipid – aPL).³

Pustaka lain mendefinisikan sindroma antifosfolipid sebagai penyakit autoimun non inflamasi ditandai adanya antibodi antifosfolipid pada plasma penderita dengan trombosis vena dan/atau arteri dan/atau komplikasi kehamilan berulang.⁴

Sebenarnya sindroma antifosfolipid merupakan istilah yang kurang tepat , karena autoantibodi yang timbul bukan suatu antibodi terhadap fosfolipid, tetapi suatu antibodi terhadap protein plasma yang mempunyai afinitas untuk fosfolipid anion.⁴

Patogenesis dan patofisiologi

Antifosfolipid antibodi mempunyai aktivitas prokoagulan terhadap protein C, annexin V dan trombosit , dan menghambat fibrinolisis.⁵

Saat ini diketahui bahwa antibody terhadap β 2-glikoprotein merupakan antibodi utama yang berperan dalam patogenesis sindroma antifosfolipid.⁴

β 2-glikoprotein akan berikatan dengan fosfolipid yang bermuatan negatif dan menghambat aktivitas kontak kaskade koagulasi dan konversi protrombin-trombin.

β 2- glikoprotein 1 berfungsi sebagai antikoagulan plasma natural, sehingga adanya antibodi terhadap protein ini dapat merangsang terjadinya trombosis.⁵

Mekanisme–mekanisme yang berperan dalam terjadinya *hypercoagulable state* pada sindroma antifosfolipid adalah :

- Antikardiolipin antibodi dan β 2-glikoprotein antibodi akan meningkatkan aktivasi dan adesi trombosit ke endotel.⁵
- Adanya aktivasi endotel vaskuler yang akan meningkatkan adesi monosit dan trombosis.⁵
- Peningkatan ekspresi *tissue factor* pada permukaan monosit.⁵
- Inhibisi aktivitas protein C, protein S dan faktor-faktor koagulasi lain. Pada penderita dengan antibodi antifosfolipid dapat ditemukan juga antibodi terhadap heparin/heparan sulfat, protrombin, *platelet-activating factor*, *tissue-type plasminogen activator*, protein S, annexin (2, IV dan V), tromboplastin, *oxidized low density lipoprotein*, trombomodulin, kininogen, factor VII, VIIa dan XII.⁵
- Antibodi terhadap heparan/heparan sulfat pada tempat ikatan dengan antitrombin III dapat mengaktivasi koagulasi dengan cara menghambat pembentukan kompleks heparin-antitrombin-trombin.⁵
- Antibodi terhadap *oxidized low density lipoprotein* merupakan faktor yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis.⁵
- Aktivasi komplemen melalui pelekatan aPL ke permukaan endotel dapat menimbulkan kerusakan endotel dan merangsang trombosis yang berperan dalam terjadinya kematian fetus.⁵

Pada kepustakaan terbaru tahun 2008, faktor-faktor yang diduga berperan sebagai pencetus terbentuknya antibodi antifosfolipid adalah :

- Produksi antibodi natural yang berlebihan.⁶
- *Molecular mimicry* sebagai akibat infeksi.⁶
- Paparan terhadap fosfolipid selama aktivasi trombosis dan apoptosis selular.⁶ (fosfolipid anion yang dalam keadaan normal berada intraselular mengalami redistribusi ke kompartemen ekstraseluler).⁶
- Peroksidase kardiokolipin.⁶
- Aktivasi trombosis dengan atau tanpa antibodi anti trombosis.⁶
- Predisposisi genetik.⁶

Kepustakaan tersebut juga menjelaskan mekanisme trombosis karena antibodi antifosfolipid sebagai berikut :

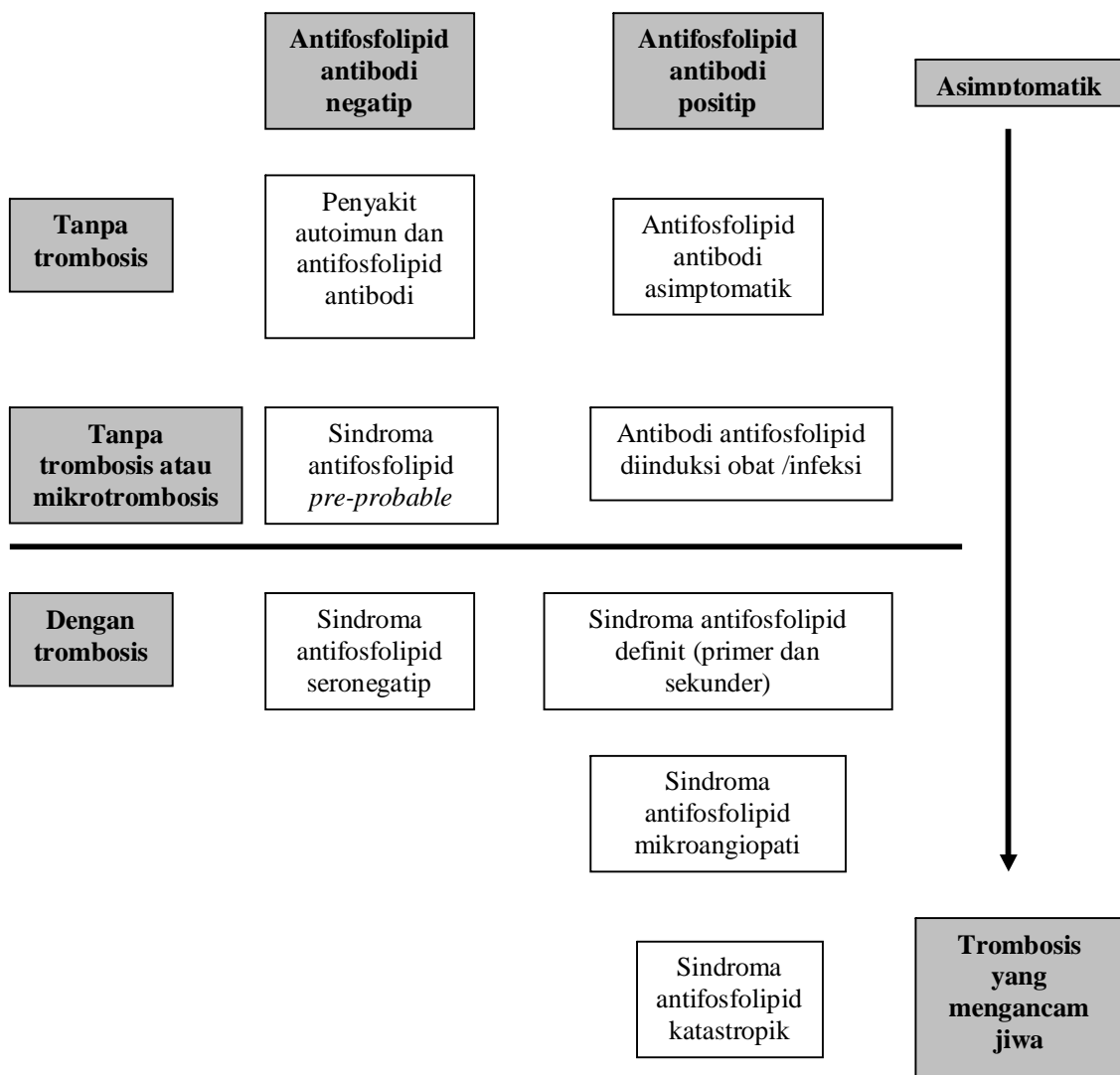
- Inhibisi produksi prostasiklin dari endotel.⁶
- Efek prokoagulan trombosit.⁶
- Gangguan fibrinolisis.⁶
- Gangguan jalur trombomodulin-protein S - protein C.⁶
- Induksi aktivitas prokoagulan sel endotel dan/atau monosit.⁶
- Gangguan annexin V *cellular shield*.⁶
- Ekspresi abnormal molekul adhesi sitotrofoblas pada kehamilan.⁶

Manifestasi klinis

Secara klinis, sindroma antifosfolipid terdiri dari 2 jenis :

- Sindroma antifosfolipid primer
Adanya antibodi antifosfolipid pada penderita dengan trombosis idiopatik tanpa adanya penyakit autoimun atau faktor lain seperti infeksi, keganasan, hemodiálisis atau antibodi antifosfolipid yang diinduksi oleh obat-obatan.¹
- Sindroma antifosfolipid sekunder
Adanya antibodi antifosfolipid dan trombosis pada penderita dengan penyakit autoimun , terutama lupus eritematosus sistemik dan artritis rematoid.¹

Spektrum klinis sindroma antifosfolipid dapat dilihat pada bagan di bawah ini :



Bagan 1. Spektrum klinis sindroma antifosfolipid.¹

Dari 1000 kasus sindroma antifosfolipid, presentasi klinis yang ditemukan adalah³ :

- Trombosis vena dalam (32%)
- Trombositopenia (22%)
- Livido retikularis (20%)
- Stroke (13%)
- Tromboflebitis superfisial (9%)
- Emboli pulmonal (9%)
- Kematian fetus (8%)
- *Transient ischemic attack* (7%)
- Anemi hemolitik (7%)

Catastrophic APS : sebagian kecil (0.8%) penderita sindroma antifosfolipid dapat mengalami trombosis luas dengan gagal organ multiple pada 3 atau lebih organ/sistem. *Catastrophic APS* sering berakibat fatal dengan angka mortalitas 44-48%, meskipun telah diberikan terapi antikoagulan dan immunosupresif.³

Manifestasi klinis lain yang dapat ditemukan pada sindroma antifosfolipid adalah sebagai berikut¹ :

1. Trombosis pada pembuluh darah besar :

- Neurologik
Transient ischemic attack, stroke iskemi, chorea, kejang, demensia, mielitis transversa, ensefalopati, migren, pseudotumor serebri, trombosis vena serebral, mononeuritis multiplex
- Optalmik
Trombosis arteri/vena retina, amaurosis fugax
- Kulit
Flebitis superfisial, ulkus di kaki, iskemi distal, *blue toe syndrome*
- Jantung
Infark miokardial, vegetasi valvular, trombi intrakardiak, aterosklerosis
- Paru-paru
Emboli paru, hipertensi pulmonal, trombosis arteri pulmonal, perdarahan alveolar
- Arteri
Trombosis aorta, trombosis arteri besar dan kecil
- Ginjal
Trombosis vena/arteri renalis, infark ginjal, gagal ginjal akut, proteinuria, hematuria, sindroma nefrotik
- Gastrointestinal
Sindroma Budd-Chiari, infark hati, infark kandung empedu, infark usus, infark limpa, pankreatitis, asites, perforasi esofagus, kolitis iskemi
- Endokrin
Infark dan kegagalan fungsi adrenal, infark testis, infark prostat, infark dan kegagalan fungsi pituitari

- Vena
Trombosis vena ekstremitas, adrenal, hepatic, mesenterik, lien, vena cava.
- Komplikasi obstetrik
Keguguran, gangguan pertumbuhan janin intrauterin ; anemia hemolitik, peningkatan enzim hati, trombositopeni (sindroma HELLP) oligohidramnion, preeklampsia
- Hematologi
Trombositopenia, anemia hemolitik, sindroma hemolitik uremik, purpura trombotik trombositopeni
- Lain-lain
Perforasi septum nasal, nekrosis avaskular tulang

2. Trombosis mikrovaskuler.¹ :

- Mata
Retinitis
- Kulit
Livido retikularis, gangren superfisial, purpura, ekimosis, nodul subkutan
- Jantung
Infark miokardial, mikrotombi miokardial, miokarditis, abnormalitas katup
- Paru-paru
Acute respiratory distress syndrome, perdarahan alveoler
- Ginjal
Gagal ginjal akut, mikroangiopati trombotik, hipertensi
- Gastrointestinal
Infark atau gangren usus, hati, limpa
- Hematologi
Koagulasi intravaskuler diseminata (pada sindroma antifosfolipid katastrofik)
- Lain-lain
Mikrotrombi, mikroinfark

Bick mengklasifikasikan sindroma trombosis yang berhubungan dengan antibodi antifosfolipid menjadi 6 tipe sindroma yaitu ^{7,8} :

1. Sindroma tipe I
 - Trombosis vena dalam dengan atau tanpa emboli paru
2. Sindroma tipe II
 - Trombosis arteri koroner
 - Trombosis arteri perifer
 - Trombosis aorta
 - Trombosis arteri karotis

3. Sindroma tipe III
 - Trombosis arteri retina
 - Trombosis vena retina
 - Trombosis serebrovaskuler
 - *Transient cerebral ischemic attacks*
4. Sindroma tipe IV
 - Campuran sindroma tipe I,II dan III
5. Sindroma tipe V (*Fetal wastage sýndrome*)
 - Trombosis vaskuler plasenta
 - *Fetal wastage* (sering pada trimester 1, dapat pada trimester 2 dan 3)
 - Trombositopeni maternal
6. Sindroma tipe VI
 - Antibodi antifosfolipid tanpa manifestasi klinis

Keadaan-keadaan lain yang berhubungan dengan antibodi antifosfolipid :

- Sistemik eritematosis lupus
Lupus antikoagulan didapatkan pada 31% penderita lupus, pada 23-47% didapatkan antikardiolipin antibodi dan 20% didapatkan b2-glikoprotein antibodi.⁵
- Lupus antikoagulan dan antikardiolipin antibodi dapat ditemukan pada penyakit-penyakit autoimun dan rematik lainnya yaitu.⁵ :
 - Anemi hemolitik
 - Trombositopeni purpura imun (30%)
 - *Juvenile arthritis*
 - Artritis rematoid (7-50%)
 - Artritis psoriatik (28%)
 - Skleroderma (25%)
 - Sindroma Behcet (7-20%)
 - Sindroma Sjogren (25-42%)
 - *Mixed connective tissue disease* (22%)
 - Polimiositis dan dermatomiositis
 - Polimialgia reumatika (20%)
 - Osteoarthritis (< 14%)
 - Gout
 - Múltipel sklerosis
 - Vaskulitis
 - Penyakit tiroid autoimun
- Infeksi .⁵
Pada infeksi tertentu dapat ditemukan antifosfolipid antibodi, biasanya IgM aCL dan kadang-kadang menyebabkan trombosis.
 - bakteri : septikemi, leptospirosis, sífilis, lyme disease (*borreliosis*), tuberkulosis, lepra, endokarditis infeksi, demam rematik post infeksi streptokokus, infeksi klebsiella
 - virus : hepatitis A, B dan C, mumps, HIV, HTLV-1, sitomegalovirus, varicella-zoster, Epstein-Barr, adenovirus, parvovirus, rubela.
 - Parasit : malaria, pneumocystic carinii, leishmaniasis

- Neoplasma.⁵
Antifosfolipid antibodi dilaporkan ditemukan pada kanker paru, kolon, serviks, prostat, ginjal, ovarium, payudara, tulang, limfoma Hodgkin dan non Hodgkin, mielofibrosis, polisitemia vera, leukemia mieloid dan limfositik
- Keadaan-keadaan lain
Antifosfolipid antibodi juga ditemukan pada *sickle cell anemia*, anemia pernisiiosa, diabetes melitus, *inflammatory bowel disease*, terapi pengganti ginjal dialisis dan sindroma Klinefelter.⁵

Pemeriksaan penunjang :

- IgG dan IgM antikardiolipin antibodi.⁹
- IgG dan IgM anti-β₂-glikoprotein .^{9,10}
- Test lupus antikoagulan.⁹

Kriteria diagnostik

Diagnostik didasarkan pada kriteria International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome tahun 2006.⁹

Sindroma antifosfolipid definit adalah bila didapatkan minimal 1 kriteria klinis dan minimal 1 kriteria laboratorium.

Kriteria klinis :

- 1 atau lebih episode trombosis vena, arterial atau pembuluh darah kecil dan /atau morbiditas kehamilan
 - trombosis : dibuktikan dengan pemeriksaan imaging atau histologi
 - morbiditas kehamilan : satu atau lebih kematian fetus dengan morfologi normal pada usia ≥ 10 minggu kehamilan, atau satu atau lebih kelahiran prematur sebelum usia 34 minggu karena eklamsi, preeklamsi atau insufisiensi plasenta, atau tiga atau lebih kematian embrio (< 10 minggu) , tanpa adanya kelainan kromosom ayah dan ibu atau kelainan anatomi ibu atau penyebab hormonal

Kriteria laboratorium :

- Adanya aPL pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan jarak minimal 12 minggu dan tidak lebih dari 5 tahun sebelum terjadinya manifestasi klinis
 - IgG dan/atau IgM antikardiolipin antibodi dengan titer moderat atau tinggi (>40 unit GPL atau MPL atau >99 th persentil)
 - Antibodi β₂- glikoprotein 1 IgG atau IgM isotipe dengan titer > 99 th persentil
 - Adanya aktivitas lupus antikoagulan

Terapi :

Terapi untuk trombosis pada sindroma antifosfolipid adalah :

- Heparin.¹¹
- Warfarin

Pada umumnya warfarin saja cukup untuk terapi trombosis vena. Meskipun demikian, penambahan aspirin atau dipiridamol pada terapi warfarin dapat mencegah rekurensi trombosis arteri.¹¹

- Antiplatelet : aspirin, dipiridamol, klopidogrel

Klopidogrel diduga mempunyai peranan dalam terapi dan profilaxis primer dan sekunder APS pada penderita alergi aspirin.¹¹

- Hidroksiklorokuin

Data penelitian pemberian hidroksiklorokuin dalam pencegahan tromboemboli pada sindroma antifosfolipid masih terbatas. Hidroksiklorokuin lebih sering digunakan pada penderita tanpa tromboemboli arterial.¹¹

Rekomendasi regimen antitrombotik pada trombosis dengan sindrom antifosfolipid.^{7,8}

1. Sindroma tipe I

- *Heparin unfractionated /low molecular weight heparin* jangka pendek diikuti pemberian heparin subkutan jangka panjang
- clopidogrel jangka panjang dapat dipertimbangkan sebagai pengganti *Heparin unfractionated /low molecular weight heparin* bila tidak terjadi thrombus dalam 6-12 bulan atau adanya efek samping osteoporosis karena heparin

2. Sindroma tipe II

- *Heparin unfractionated /low molecular weight heparin* jangka pendek diikuti pemberian jangka panjang heparin subkutan
- Clopidogrel jangka panjang dapat dipertimbangkan sebagai pengganti *Heparin unfractionated /low molecular weight heparin* bila tidak terjadi thrombus dalam 6-12 bulan atau adanya efek samping osteoporosis karena heparin

3. Sindroma tipe III

- Serebrovaskuler : clopidogrel dengan heparin sub kutan jangka panjang. Setelah keadaan stabil dalam jangka panjang, heparin dapat dihentikan, clopidogrel tetap diteruskan
- Retinal : clopidogrel, bila gagal, ditambahkan heparin sub kutan jangka panjang

4. Sindroma tipe IV

- Terapi tergantung jenis trombosis

5. Sindroma tipe V

- Aspirin 81 mg/hari sebelum konsepsi diikuti heparin 5000 unit setiap 12 jam segera setelah konsepsi

6. Sindroma tipe VI

- Tidak ada indikasi yang jelas untuk pemberian terapi antitrombotik

Terapi antitrombotik jangan dihentikan sampai antibodi antikardiolipin menjadi negatif dalam waktu 4-6 bulan.

First event

Direkomendasikan pemberian antikoagulan warfarin dengan target INR antara 2-3 pada penderita dengan trombosis vena dalam atau emboli paru yang pertama kali terjadi. Warfarin diberikan selama minimal 6 bulan.⁵

Recurrent disease

Direkomendasikan pemberian warfarin *life-long* dengan target INR 2-3. Bila terjadi trombosis berulang selama terapi warfarin dengan target INR 2-3, direkomendasikan untuk menaikkan target INR 3,1-4 dan /atau menambahkan aspirin dosis rendah.⁵

Terapi profilaksis : .¹¹

Terapi profilaksis diberikan pada penderita asimtomatik dengan aPL tanpa riwayat trombosis . Insidensi terjadinya trombosis pada keadaan ini berkisar antara 10- 75% bila kadar antibodi sangat tinggi. Terapi profilaksis yang direkomendasikan:

- Aspirin 81 mg/hari direkomendasikan pada penderita simtomatik dan tidak hamil.
- Kombinasi aspirin dan hidrosiklorokuin (≤ 6.5 mg/kg/hari)

Terapi pada *Catastrophic APS* : .¹¹

- Terapi faktor presipitasi (misalnya infeksi)
- Heparin, diikuti warfarin (target INR 2-3)
- Metilprednisolon 1gram IV /hari selama 3 hari, diikuti steroid parenteral atau oral ekivalen dengan prednison 1-2 mg/kg
- Plasma exchange dan/atau IVIG (400 mg/kg /hari selama 5 hari bila didapatkan adanya mikroangiopati (trombositopenia, anemi hemolitik mikroangiopati)
- Siklofosfamid (diberikan pada sindroma antifosfolipid yang berhubungan dengan lupus eritematosus sistemik dengan komplikasi yang mengancam jiwa.
- Terapi eksperimental : fibrinolitik, prostasiklin, ancrod, defibrotide, antisitokin, immunoabsorption, anti sel B antibodi (rituximab)

Ringkasan

Sindroma antifosfolipid merupakan penyebab trombosis dengan manifestasi klinis dari asimtomatis sampai trombosis yang mengancam jiwa. Berdasarkan ada atau tidaknya penyakit dasar, terbagi menjadi sindroma antifosfolipid primer dan sekunder. Patogenesis dan patofisiologi terjadinya trombosis adalah adanya gangguan fungsi endotel, aktivasi trombosit, inhibisi fibrinolisis. Manifestasi klinis utama adalah trombosis vena dan/atau arteri serta morbiditas kehamilan. Untuk kepentingan terapi, sindroma antifosfolipid dibagi ke dalam 6 tipe sindroma. Diagnostik didasarkan pada kriteria International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome tahun 2006. Terapi yang diberikan adalah antikoagulan dan anti agregasi trombosit.

Daftar Pustaka :

1. Baker WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:33-52.
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
3. Bermas B, Erkan D, Schur PH. Clinical manifestations and diagnosis of antiphospholipid syndrome. Available from : www.uptodate.com
4. De Groot PG, Derksen RHW. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:1854-60.
5. Bermas BL, Schur PH. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Available from : www.uptodate.com
6. Baker WF, Bick RL, Farreed J. Controversies and unresolved issues in antiphospholipid syndrome pathogenesis and management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:155-74.
7. Bick RL. In : Bick RL, ed. *Disorders of thrombosis and hemostasis clinical and laboratory practice*. 3^d ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins;2002.p..
8. Bick RL, Baker WF. Treatment options for patients who have antiphospholipid syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:145-53.

9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Hemostasis* 2006 ;4:295-306.
10. Pengo W. Anti-beta2-glykoprotein I antibody testing in the laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;3:1158-9.
11. Bernas BL, Schur PH. Treatment of the antiphospholipid syndrome. Available from : www.uptodate.com