

# Onbekend en onbegrepen, maar wel

Het antifosfolipidensyndroom veroorzaakt trombose en miskramen. Voor zover bekend hebben vijfhonderd tot duizend Nederlanders het syndroom. Deskundigen vermoeden echter veel onderdiagnose, vooral vanwege de onbekendheid van de aandoening. Dit is jammer want juiste medicatie voorkomt herhaling van trombose en geeft goede kans op een voorspoedige zwangerschap.

**E**en vrouw van rond de veertig met trombose. Bij specialisten zou meteen het 'belletje antifosfolipidensyndroom' moeten gaan rinkelen. Toch gebeurt dit niet altijd. Klinisch immunoloog prof.dr. Jan Willen Cohen Tervaert van het UMC Maastricht: "Dit komt vooral door de onbekendheid van het syndroom, maar ook door de soms lastige diagnostiek. Vaak zijn er ook andere afwijkende bloedfactoren, zodat het stickertje APS erop plakken lastig is."

APS is een auto-immuunziekte die relatief jonge mensen treft, veel vaker vrouwen dan mannen. Het meest voorkomende symptoom is trombose. Zo mogelijk nog droeviger is de andere typische manifestatie: herhaalde miskramen laat in de zwangerschap. Oorzaak is een defect in het afweersysteem. Het richt zijn pijlen niet alleen op gevaarlijke lichaamsvreemde indringers zoals bacteriën en virussen, maar op de lichaamseigen fosfolipiden, belangrijke bouwstenen van de cel. Waarom het lichaam deze eigen vetzuren niet meer herkent, is nog onduidelijk. Tegenwoordig gaat men uit van de *bad luck*-hypothese voor auto-immuunziekten. Mensen kun-

## Verhoogde kans op miskraam



**Het stellen van de diagnose APS is van levensbelang, want met de juiste medische begeleiding stijgt voor een vrouw met APS de kans op een levensvatbaar kind van twintig naar zeventig procent.**

nen erfelijke aanleg hebben, maar een aantal schadelijke omgevingsfactoren zijn altijd nodig om het immuunsysteem daadwerkelijk te laten ontsporen. Een bekende risicofactor is een 'onschuldige' infectie. Virussen en bacteriën bevatten namelijk stoffen die veel lijken op menseigen stoffen (*molecular mimicry*), waardoor het afweersysteem zich kan vergissen. Pech is APS zeker, want het syndroom is levensgevaarlijk. De antilichamen tegen de fosfolipiden verstoren de bloedstolling. Hoe ze dat precies doen, is weer onduidelijk want bloedstolling is een ingewikkeld proces, waarbij talloze stoffen betrokken zijn. Grijpt alles goed in elkaar dan worden bescha-

digingen in (slag)aders ter plaatse netjes gedicht zonder dat dit leidt tot klontering in het bloed zelf. Gaat er echter iets mis dan kunnen bloedproppen ontstaan. De gevolgen kunnen fataal zijn: een verstopping van slagaders leidt tot zuurstoftekort in het achterliggende weefsel (beroerte, hartinfarct, etc.). Bloedproppen in de placenta brengen miskramen te weeg en verstopping van aderen in ledematen kan resulteren in weefselsterfte, zodat amputatie onvermijdelijk is.

## Onder controle

Sinds begin jaren tachtig is duidelijk dat APS een aparte aandoening is. 'Ontdekker' is de Engelse arts Graham Hughes, vandaar dat de stoornis ook wel het Hughes syndroom wordt genoemd. In Nederland zijn er zo'n 500 tot 1000 patiënten, ongeveer de helft daarvan heeft *primaire* APS. Bij de andere helft gaat APS samen met een andere aandoening, meestal met de reuma-achtige aandoening systematische lupus erythematosus (SLE), ook een auto-immuunziekte.

Veel van de kwalen die mensen met APS treffen, zijn te voorkomen. Antistollingsmiddelen helpen effectief tegen trombose. Is eenmaal de diagnose APS gesteld dan wordt de patiënt geadviseerd lange tijd -vaak zelfs levenslang- deze middelen te gebruiken. Bij ruim tachtig procent van de patiënten keert de trombose dan niet meer terug. Er is echter een - gelukkig zeldzame - vorm van APS, *catastrofale* APS geheten, die heel lastig te behandelen is. De gewone behandeling helpt niet en slachtoffers krijgen op meerdere plaatsen trombose. Meestal verloopt de ziekte fataal, alleen onderdrukking van het hele afweersysteem

**Stellen diagnose van levensbelang**

# behandelbaar

## Symptomen van APS

- trombose (longembolie, beroerte, hartinfarct, TIA's, weefselsterfte, etc.)
- herhaalde miskramen
- tekort aan bloedplaatjes
- cognitieve stoornissen, dementie
- huidproblemen
- ontsteking van de hartklep
- groeivertraging van foetus, zwangerschapsvergiftiging, vroeggeboorten

kan de patiënt soms nog redden. De persoon in kwestie is dan echter erg bevattelijk voor allerlei infecties. Voor vrouwen met APS is de kans op een succesvolle zwangerschap maar twintig procent. Ook voor hen is het erg belangrijk dat snel de juiste diagnose wordt gesteld, want met goede begeleiding van internist en gynaecoloog en de juiste medicatie kan een zwangerschap toch tot een goed eind gebracht worden. De kans op een levensvatbaar kind ligt inmiddels boven de zeventig procent. Vreemd genoeg blijkt maar liefst

één tot twee procent van de wereldbevolking antilichamen tegen fosfolipiden in het bloed te hebben. Voor zover nu bekend ondervinden veel van deze mensen hiervan geen nadelen. Hierdoor kan de diagnose APS echter pas gesteld worden als het eerste kwaad geschied is, wanneer één van de twee typische uitingen gevonden zijn: trombose of herhaalde miskramen. Een hoge concentratie antilichamen is geen sluitend bewijs.

## Voorspellen

Antilichamen tegen fosfolipiden worden aangetoond met twee tests: het lupus anticoagulant stolingsassay (LAC) en het anticardiolipine assay (aCL). Beide tests bewijzen de aanwezigheid van antilichamen tegen (twee verschillende) fosfolipiden. De tests moeten op twee momenten, die minstens zes weken uit elkaar liggen, positief zijn. Het standaardiseren is een lastig karwei geweest, maar inmiddels zijn de tests goed routinematig uit te voeren, zeker die in de academische ziekenhuizen. Toch blijft natuurlijk de wens om

tests te ontwikkelen die APS echt kunnen voorspellen, zodat ingegrepen kan worden voordat het syndroom zich manifesteert. Vandaar dat momenteel een grote groep mensen met antifosfolipiden antilichamen gedurende langere tijd gevolgd worden. Zo proberen wetenschappers te achterhalen óf er een uitlokkende factor bestaat en welke deze dan is. Ook lopen er studies om te kijken of het preventief aanbieden van lage dosis aspirine preventief kan werken tegen APS. In Nederland zijn onderzoeksgroepen in Maastricht en Utrecht actief in dergelijk APS-onderzoek.

Ook wordt gewerkt aan tests die specifieker zijn voor APS. Het syndroom wordt nog vaak gemist omdat het bloedbeeld bij mensen met trombose onduidelijk is. Naast antilichamen tegen fosfolipiden worden dan ook andere afwijkende bloedwaarden gevonden. Vorderingen op dit gebied zullen misschien komen van tests op het eiwit  $\beta_2$ -glycoproteïne I. Begin jaren negentig werd namelijk ontdekt dat de antilichamen die in LAC en aCL-testen gevonden worden niet rechtstreeks binden aan de fosfolipiden, maar via het eiwit  $\beta_2$ -glycoproteïne I of andere zogeheten eiwit cofactoren. De Utrechtse promovendus drs. Bas de Laat van het UMC Utrecht heeft bijvoorbeeld een assay ontwikkeld waarmee specifiek die antistoffen tegen  $\beta_2$ -glycoproteïne I gedetecteerd kunnen worden, die ook de stollingstijd in het LAC verlengen. Deze blijken sterk te correleren met trombose (92% correlatie). De Laat: "Het lijkt er dus op dat deze anti- $\beta_2$ -glycoproteïne I antistoffen de boosdoeners zijn bij APS. Máár we kunnen zeker niet uitsluiten dat er ook nog andere pathogene antistoffen zijn". ●

Marga van Zundert

