

## Czy ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego jest możliwe?

*Are the diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome possible to define?*

Irena Zimmermann-Górska

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała przeciwfosfolipidowe.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

### Streszczenie

W 1996 r. J.C. Piette stwierdził, że ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego (ZAF) nie jest możliwe. Uważał, że nie ma nawet jasności, czy stanowi on jedną chorobę. Nasuwały się wówczas także wątpliwości dotyczące wyodrębnienia *pierwotnej* i *wtórnej* postaci zespołu.

W artykule omówiono historię kryteriów zespołu antyfosfolipidowego i podjęto próbę podsumowania, w jakim stopniu w ciągu minionej dekady udało się wyjaśnić problemy związane z zespołem. Okazuje się, że mimo ustalenia nowych kryteriów wiele kwestii pozostaje bez odpowiedzi:

- dotychczas nie poznano etiopatogenezy zespołu,
- w dalszym ciągu nie ma pewności, czy należy odróżniać *pierwotną* i *wtórą* postać zespołu antyfosfolipidowego,
- trudno jest określić wszystkie *dodatkowe* czynniki przyczyniające się do zakrzepicy,
- nie wyjaśniono, czy w przypadkach zespołu antyfosfolipidowego *serologicznie ujemnego* odgrywają rolę inne markery (przeciwciała) oprócz ujętych w kryteriach.

A zatem dopóki nie zostaną wyjaśnione wszystkie problemy związane z zaburzeniami immunologicznymi i objawami klinicznymi w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, dopóty nie będzie można ustalić jego *idealnych* kryteriów.

### Wprowadzenie

Tytuł opracowania nawiązuje do wykładu wygłoszonego przez J.C. Piette'a podczas 7. Międzynarodowego

### Summary

According to J.C. Piette the defining and classifying of criteria for antiphospholipid syndrome (APS) were in 1996, a “mission impossible”. There was no clear evidence that APS should be regarded a unique entity. The categorization between “primary” and “secondary” APS was difficult to achieve.

In the present paper the history of APS criteria is discussed. After the last decade we have formulated a new version for the classification criteria of APS – nevertheless many questions require further studies:

- etiopathogenesis of APS is not clear,
- “primary” or “secondary” APS remains unresolved problem,
- multiple additional factors for thrombosis demand identification,
- it ought to be specified which antibodies—apart of included in criteria – could be markers in “seronegative” APS.

We are still waiting for the “common biological denominator” based on scoring system encompassing immunological abnormalities as well as clinical symptoms, to formulate the “ideal” criteria for APS.

Symposium nt. przeciwciał przeciw fosfolipidom (Nowy Orlean, 1996). Autor określił wówczas możliwość ustalenia kryteriów dla zespołu antyfosfolipidowego (ZAF) jako

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, e-mail: zimmermanngorska@hotmail.com

Praca wpłynęła: 1.02.2006 r.

**Tabela I.** Różnice między kryteriami diagnostycznymi i klasyfikacyjnymi (wg [2])**Table I.** Differences between diagnostic and classification criteria [2]

Kryteria diagnostyczne	Kryteria kwalifikacyjne
stosowane w celu ustalenia rozpoznania	stosowane, gdy rozpoznanie zostało już ustalone
wartość testów diagnostycznych lub ocenianych parametrów zależy od częstości występowania danej choroby	chorobowość nie jest istotna, gdyż wszyscy chorzy powinni mieć wcześniej ustalone rozpoznanie
celem kryteriów jest pomoc w ustaleniu rozpoznania w konkretnym przypadku	celem kryteriów jest wprowadzenie jednolitych określeń, aby można było porównywać wyniki badań klinicznych i doświadczalnych
kryteria powinny wykazywać wysoką czułość	kryteria powinny wykazywać wysoką swoistość
kryteria powinny umożliwiać określenie rozpoznania jako: pewne, prawdopodobne lub możliwe	kryteria mogą być: spełnione lub niespełnione
kryteria odnoszą się do poszczególnych chorych	kryteria odnoszą się do grup chorych

*mission impossible* [1]. Stwierdził, że monografie i tysiące doniesień, które podczas poprzedniej dekady odnosiły się do ZAF, nie pozwoliły na znalezienie *wspólnego mianownika biologicznego* dla dużej liczby przeciwciał przeciw różnym fosfolipidom i ich kofaktorom oraz objawów klinicznych. Uważał również, że podział na *pierwotny* i *wtórny* zespół jest sztuczny, a jego różnicowanie z toczniem rumieniowatym układowym (TRU) jest często niemożliwe. Minęła kolejna dekada i warto podsumować, o ile bliżej jesteśmy celu, którym jest ustalenie *idealnych* kryteriów zespołu antyfosfolipidowego.

### Kryteria klasyfikacyjne a diagnostyczne

Kryteria klasyfikacyjne dla poszczególnych jednostek i zespołów chorobowych mają za zadanie wprowadzenie jednolitego nazewnictwa, a także ułatwienie posługiwania się tymi samymi metodami diagnostycznymi w poszczególnych ośrodkach. Kryteria te powinny odnosić się do grup chorych, u których zostało ustalone rozpoznanie. Powinna je cechować wysoka swoistość (tab. I) [2].

W praktyce klinicznej dąży się do opracowania kryteriów diagnostycznych chorób – takie kryteria mają na celu ułatwienie prawidłowego rozpoznania w konkretnym przypadku i powinny wykazywać wysoką czułość.

Międzynarodowe kryteria obu typów opracowują zespoły ekspertów, modyfikując je w miarę uzyskiwania nowych wyników badań prowadzonych zgodnie z zasadą medycyny opartej na dowodach (EBM – *evidence based medicine*). W reumatologii kryteria klasyfikacyjne pełnią często tymczasowo rolę kryteriów diagnostycznych. Choroby, którymi się zajmujemy, dotyczą wielu układów i narządów, co ogromnie utrudnia klarowną diagnostykę zarówno kliniczną, jak i serologiczną. Objawy często się na siebie nakładają.

Obserwuje się 2 podejścia do problemu kryteriów. Pierwsze to przyjęte w pracach związanych z zespołem antyfosfolipidowym – początkowy zestaw kryteriów jest stopniowo modyfikowany wraz z postępem wiedzy w danym zakresie. Drugi system to układanie różnych kryteriów przez odrębne zespoły badaczy. Wydaje się, że konsekwentne ulepszanie kolejnych wersji kryteriów na podstawie zasad medycyny opartej na dowodach jest najbardziej logiczną formą postępowania.

### Historia kryteriów zespołu antyfosfolipidowego

Określenie zespół antyfosfolipidowy (ang. *antiphospholipid syndrome*) zostało wprowadzone w 1987 r. [3], zastępując proponowane wcześniej – *zespół antykardiolipinowy* [4]. Pierwsze kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego obejmowały objawy kliniczne i obecność przeciwciał przeciw fosfolipidom (aPL) w surowicy (tab. II) [3]. Do kryteriów klinicznych zaliczono objawy zakrzepicy żyłnej lub tętniczej (przynajmniej jeden epizod) oraz utratę ciąży (przynajmniej 2-krotną). Kryteria *laboratoryjne* obejmowały wykrycie w surowicy antykoagulantu toczniowego (LA) lub przeciwciał przeciwkardiolipinowych (aCL) w klasie IgG (GCL) lub IgM (MCL) w stężeniu odpowiadającym 20 j. lub wyższemu. Każde z oznaczeń należało wykonać 2-krotnie w odstępie przynajmniej 8 tyg. Taki odstępek czasu miał na celu m.in. wyeliminowanie błędu, spowodowanego przejściowym pojawieniem się przeciwciał związanych z zakażeniem.

Powyższe kryteria stosowano przez ok. 10 lat – stopniowo wykazywano jednak związane z nimi ograniczenia. Na ich podstawie nie można było wysunąć podejrzania zespołu antyfosfolipidowego w przypadkach przejściowego niedokrwienia narządów, trudno było także ustalać zależność powikłań występujących w przebiegu

**Tabela II.** Historyczne kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego z 1987 r. (wg [3])**Table II.** "Historical" diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome (1987)[3]

zakrzepica (przynajmniej jeden epizod zakrzepicy żyłnej lub tętniczej)
albo
utrata ciąży (przynajmniej 2-krotna)
oraz
obecność antykoagulantu toczniowego w surowicy*
albo
obecność przeciwciał przeciwkardiolipinowych w surowicy $\geq 20$ j. (w klasie IgG lub IgM)*

\*badania wykonane 2-krotnie w odstępie przynajmniej 8 tyg.

cięży od istnienia zespołu. W tym czasie niemożliwe było także ujednoczenie metod wykrywania przeciwciał przeciw fosfolipidom w poszczególnych ośrodkach.

Wyłonił się również problem rozpoznawania i różnicowania pierwotnej (pZAF) i wtórnej (wZAF) postaci zespołu. Najczęściej dotyczył on chorych, u których objawy kliniczne odpowiadające TRU kojarzyły się z obecnością przeciwciał w surowicy. Powyższe trudności próbowano rozwiązać, wprowadzając kryteria ZAF połączonego z TRU [5, 6]. Kryteria te nasuwały jednak kolejne wątpliwości – nie wzięto w nich pod uwagę obecności LA, zbyt wyeksponowano częste, ale mało swoiste objawy (takie jak *livedo reticularis* i *matopłytkowość*), część objawów ujętych jako kryteria mogła *de facto* mieć wspólną przyczynę (np. nadciśnienie płucne i owrzodzenia podudzi związane z zakrzepicą w obrębie żyły głównej dolnej) [7]. Spostrzeżono ponadto, że wZAF może towarzyszyć nie tylko TRU, zespołowi toczniopodobnemu (*lupus-like disease*) i pozostałym chorobom układowym tkanki łącznej, ale wielu innym stanom chorobowym (tab. III) [8].

Nie przyjęły się również kryteria opracowane dla wyłączenia pZAF jako choroby pierwotnej. Okazało się bowiem, że u niektórych chorych nawet po 10 latach trwania objawów pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego dotaczały się objawy tocznia rumieniowatego układowego [9, 10].

W kolejnych latach na podstawie badań potencjalnych czynników genetycznych i obserwowanych zaburzeń immunologicznych starano się charakteryzować różne sytuacje kliniczne związane z obecnością ZAF. Ukazało się na ten temat wiele publikacji, przygotowanych także przez autorów polskich [11–14].

Proponowano rozbić zespół antyfosfolipidowego na odrębne zespoły chorobowe w zależności od prawdopodobnych czynników inicjujących chorobę, jej występowania w rodzinach, przewagi objawów ze strony poszczególnych układów i narządów, przebiegu i rodza-

**Tabela III.** Stany chorobowe, którym często towarzyszy obecność przeciwciał przeciwfosfolipidowych w surowicy (wg [8])**Table III.** Conditions associated frequently with antiphospholipid antibodies [8]**pierwotny ZAF****wtórny ZAF**

choroby autoimmunologiczne
– choroby układowe tkanki łącznej – szczególnie TRU i zespół podobny do TRU
– inne
nowotwory złośliwe
choroby indukowane przez leki
nadużywanie alkoholu
stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych
choroby zakaźne
zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa
inne – sarkoidoza, schyłkowa niewydolność nerek, marskość wątroby

ju wykrywanych autoprzeciwciał [8]. Do takiego podziału nie doszło i nadal starano się uściślić kryteria dla całości zespołu antyfosfolipidowego.

Przełomowym momentem stało się opracowanie *Wstępnych kryteriów klasyfikacyjnych zespołu antyfosfolipidowego* przez międzynarodowy zespół ekspertów, przedstawionych podczas 8. Międzynarodowego Sympozjum nt. przeciwciał przeciw fosfolipidom (Sapporo, 1998). Kryteria te obejmowały takie same główne dane kliniczne i laboratoryjne, jakie były zawarte w *historycznych* już kryteriach z 1987 r., zostały one jednak dokładniej sprecyzowane i uzupełnione (tab. IV) [15]. Autorzy uzgodnili, że nie określą możliwości innych kategorii rozpoznania zespołu oprócz *pewnego* ZAF, gdyż nie ma na razie wyników perspektywnych badań klinicznych, które mogłyby uzasadniać rozpoznanie *prawdopodobne* lub *możliwe*. Zaplanowali, że te wstępne kryteria będą testowane w wielu ośrodkach, co może stać się podstawą do przyszłych modyfikacji.

Kryteria z Sapporo sprecyzowały dokładnie określenie *zakrzepicy naczyń* (1. kryterium kliniczne), stwierdzając, że zajęte może być każde naczynie, a zakrzepica powinna zostać potwierdzona metodami obrazową, Dopplera lub histopatologicznie. Zmianom zakrzepowym nie powinno towarzyszyć zapalenie ściany naczynia. W kryterium dotyczącym niepowodzeń położniczych (2. kryterium kliniczne) podano 3 dokładnie określone sytuacje, w których objawy te można kojarzyć z zespołem antyfosfolipidowym.

W kryteriach laboratoryjnych zmieniono odstępowanie 2 oznaczenia aPL z 8 na 6 tyg., zalecono ponadto wykonywanie badań metodami opracowanymi przez

**Tabela IV.** Wstępne kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego (Sapporo, 1998)\* (wg [15])**Table IV.** Preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome [15]

Kryteria kliniczne
1. Zakrzepica naczyń Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w naczyniach tętniczych, żylnych lub włosowatych w obrębie tkanki lub narządu, potwierdzonej diagnostyką obrazową, metodą Dopplera lub histopatologicznie, z wyjątkiem zakrzepicy naczyń powierzchniowych. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie powinno towarzyszyć zapalenie ściany naczynia.
2. Niepowodzenia płożnicze: a) jedna lub więcej śmierci morfologicznie prawidłowego płodu od 10. tyg. ciąży (prawidłowa morfologia płodu udokumentowana przez USG lub badanie bezpośrednie), albo b) jedno lub więcej urodzeń przedwczesnych morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34. tyg. ciąży w związku ze stanem przedrzucawkowym, rzucawką lub ciężką niewydolnością łożyska albo c) 3 lub więcej samoistnych poronień o niewyjaśnionej przyczynie przed 10. tyg. ciąży, z wykluczeniem przyczyn związanych ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców.
Kryteria laboratoryjne
1. Przeciwciała przeciwkardiolipinowe IgG i/albo IgM w surowicy w średnim lub wysokim stężeniu, wykryte $\geq 2$ -krotnie w odstępie $\geq 6$ tyg. standaryzowaną metodą ELISA. 2. Antykoagulant toczniowy wykryty zgodnie z zasadami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy.

\*wersja skrócona

Pewny ZAF można rozpoznać wówczas, gdy spełnione jest przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne.

Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy. Zalecono również sprawdzanie wpływu innych czynników ryzyka powstawania zakrzepów, uwzględnianie wieku badanych i współistnienia innych chorób.

Eksperti uzgodnili, że niektóre objawy występujące często w przebiegu ZAF nie mogą znaleźć się wśród kryteriów dopóty, dopóki badania doświadczalne i kliniczne nie potwierdzą ich związku z zespołem. Do objawów tych zaliczono *livedo reticularis*, przejściowe niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zmiany w obrębie zastawek serca, zespół podobny do stwardnienia rozsianego, płasawicę, migrenę, małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczną. Ustalono również, że przeciwciała przeciw  $\beta 2$ -GPI, a także aCL w klasie IgG (GPL) lub IgM (MPL) w niskim mianie, aCl w klasie IgA oraz przeciwciała przeciw innym fosfolipidom lub białkom wiążącym fosfolipidy wymagają dalszej standaryzacji i nie mogą zostać włączone do kryteriów laboratoryjnych.

Aby zrealizować powyższe zamierzenia, zaplanowano m.in. wieloośrodkowe, ciągłe, prospektywne obserwacje 1 000 chorych, u których zostały spełnione kryteria z *Sapporo* (*Euro-Phospholipid Project*). W badaniach uczestniczy 20 ośrodków europejskich, dotychczasowe wyniki pozwalają na stwierdzenie, że ZAF może dotyczyć każdego narządu i powodować liczne objawy i jego jednoczesne występowanie z TRU, pteć chorych

i wiek, w którym doszło do pierwszych objawów choroby, mogą modyfikować ich ekspresję [16, 17].

Kryteria z *Sapporo* wykazały wysoką czułość i swoistość, stały się przydatne w diagnostyce różnicowej ZAF, TRU i zespołu toczniopodobnego. Trudności sprawiało jednak ich stosowanie u chorych w podeszłym wieku i w przypadkach, w których istniały inne czynniki ryzyka zakrzepicy. Badania serologiczne u chorych z zespołem antyfosfolipidowym dowiodły, że ważnym kryterium laboratoryjnym byłoby wykrywanie przeciwciał przeciw  $\beta 2$ -GPI.

Dalsza praca ekspertów zaowocowała modyfikacją kryteriów, która została przedstawiona podczas konferencji poprzedzającej 11. Międzynarodowy Kongres nt. przeciwciał przeciwfosfolipidowych (Sydney, 2004). Nową wersję kryteriów przygotowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (tab. V) [18].

W kryteriach tych utrzymano podział na *kliniczne* i *laboratoryjne*, zaznaczono jednak, że nie powinno się ich stosować u chorych, u których objawy wystąpiły w okresie krótszym niż 12 tyg. lub dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia przeciwciał przeciwfosfolipidowych w surowicy. Zwrócono uwagę na dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy, do których należą: wiek powyżej 55 lat u mężczyzn i 65 lat u kobiet oraz wiele czynników związanych z układem sercowo-naczyniowym, wrodzona trombofilia, stosowanie doustnych środków anty-

**Tabela V.** Zmodyfikowane kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego (Sydney, 2004) (wg [18])  
**Table V.** Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome [18]

Zespół antyfosfolipidowy jest to stan, gdy spełnione jest przynajmniej jedno spośród kryteriów klinicznych i jedno spośród kryteriów laboratoryjnych, do których zalicza się:
<b>Kryteria kliniczne</b>
1. Zakrzepica w naczyniach <p>Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętniczych żylnych lub włosowatych w obrębie jakiegokolwiek tkanki lub narządu, potwierdzonej metodami diagnostyki obrazowej, Dopplera lub histopatologicznie. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń.</p>
2. Niepowodzenia położnicze: <p>a) jedno lub więcej obumarć morfologicznie prawidłowego płodu o niewyjaśnionej przyczynie od 10. tygodnia ciąży, prawidłowa budowa płodu musi być udokumentowana badaniem ultrasonograficznym lub bezpośrednim albo</p> <p>b) jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34. tyg. ciąży z powodu rzucawki i ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska albo</p> <p>c) 3 lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tyg. ciąży, gdy wykluczono ich przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców.</p>
<b>Kryteria laboratoryjne</b>
1. Antykoagulant toczniowy ( <i>lupus anticoagulant</i> – LA) obecny w surowicy, wykryty $\geq 2$ -krotnie w odstępach $\geq 12$ tyg. metodami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy. 2. Przeciwciała przeciwkardiolipinowe (aCL) w klasie IgG i/albo IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim lub wysokim mianie (tj. $>40$ GPL lub MPL albo $>99$ percentyli) 2-krotnie w odstępie $\geq 12$ tyg., wykryte standaryzowaną metodą ELISA. 3. Przeciwciała przeciw $\beta 2$ -GPI w klasie IgG i/albo IgM obecne w surowicy lub w osoczu (w mianie $> 99$ percentyli) 2-krotnie w odstępie $\geq 12$ tyg., wykryte standaryzowaną metodą ELISA.

konceptyjnych, zespół nerczycowy, choroby nowotworowe, długotrwałe unieruchomienie i zabiegi operacyjne.

Do kryteriów klinicznych nie zaliczono zakrzepicy żył powierzchownych.

Sprecyzowano objawy niewydolności łożyska.

Do kryteriów laboratoryjnych zaliczono obecność przeciwciał przeciw  $\beta 2$ -GPI. Zaproponowano również określenie stężenia przeciwciał jako istotne, gdy wartości przekraczają 40 GPL lub MPL albo są wyższe niż 99 percentyli. Zalecono, aby aPL oznaczać przynajmniej dwukrotnie, w odstępach co najmniej 12 tyg. – a nie jak poprzednio – 6 tyg.

W dalszym ciągu nie przyjęto możliwości rozpoznania prawdopodobnego ZAF ani włączenia do kryteriów wspomnianych już wyżej objawów nieswoistych dla tego zespołu. Dla ułatwienia klasyfikacji zaproponowano wyodrębnienie 4 podgrup badanych chorych: I – gdy spełnione jest więcej niż jedno kryterium laboratoryjne, IIa – gdy obecny jest tylko LA, IIb – gdy obecne są tylko przeciwciała aCL i IIc – gdy obecne są tylko przeciwciała przeciw  $\beta 2$ -GPI.

Ekspertzy zakwestionowali słuszność wyodrębnienia pierwotnej i wtórnej postaci zespołu antyfosfolipidowego – nie znaleziono bowiem klinicznych konsekwencji obecności przeciwciał przeciwfosfolipidowych w tych dwóch grupach. Większość chorych z wtórnym ZAF ma objawy TRU – jednak nie wiadomo dotychczas, czy jest to współistnienie dwóch chorób, czy jedna z nich (i która?!) warunkuje powstanie drugiej. Zdaniem autorów, możliwość wyodrębnienia spośród chorych z wtórnym ZAF choroby podobnej do TRU (*lupus-like disease*) wymaga jeszcze potwierdzenia. Na razie najlepiej jest formułować rozpoznanie jako współistnienie TRU (lub innej choroby) z ZAF.

Szczególną postacią ZAF stanowi zespół o przebiegu katastrofalnym (*catastrophic antiphospholipid syndrome*). Dla tej postaci na spotkaniu poprzedzającym 10. Międzynarodowy Kongres nt. przeciwciał przeciwfosfolipidowych (Taormina, 2002) opracowano oddzielne kryteria klasyfikacyjne [19]. Ich przydatność w prowadzeniu badań epidemiologicznych wykazano na podstawie obserwacji chorych objętych międzynarodowym rejestrem [20].



## Problemy związane z zespołem antyfosfolipidowym oczekujące na wyjaśnienie

### Etiopatogeneza

Przełomowe znaczenie dla wyjaśnienia etiopatogenezy ZAF mogą mieć wyniki badań Shoenfelda i wsp. [21], które dowodzą, że zachodzi zjawisko mimikry molekularnej między peptydami  $\beta 2$  glikoproteiny I ( $\beta 2$ -GPI) a antygenami niektórych drobnoustrojów (praca nagrodzona podczas Kongresu EULAR, Wiedeń, 2005).

Do serii badań dotyczących etiopatogenezy zespołu należy także określenie znaczenia polimorfizmu  $\beta 2$ -GPI [22], wykazanie zależności powstawania zakrzepicy związanej z przeciwciałami przeciw fosfolipidom od dopełniacza [23] i roli aneksyny A2 [24], aktywnych nadtlenków i kinazy p 38 MAPK oraz przeciwciał przeciw fosfolipidowych klasy IgG [25] w aktywacji śródbłonna.

### Zespół antyfosfolipidowy pierwotny a wtórny

Jak wspomniano wyżej, autorzy kryteriów z *Sydney* zalecili, aby nie stosować określeń ZAF pierwotny lub wtórny, zastępując je współistnieniem zespołu z innymi chorobami. Problem ten budzi ciągle kontrowersje. Prowadzi się badania w celu udowodnienia różnic w częstości występowania antygenów HLA klasy II w obu postaciach zespołu [27]. Według niektórych autorów u chorych z pierwotnym ZAF po długim czasie może dojść do dołączenia się TRU. Ostatnio przedstawiono wyniki badań retrospektywnych opartych na wieloletniej obserwacji dużej grupy chorych z tą postacią zespołu, wykazując rozwinięcie się TRU u 11% badanych, a zespołu toczniopodobnego u 5% [26].

### Czynniki, które mogą wywołać zakrzepicę lub mieć dodatkowy wpływ na jej wystąpienie u chorych z zespołem antyfosfolipidowym

Czynniki wymienione w komentarzu do kryteriów z *Sydney* są w praktyce niezwykle trudne do wyodrębnienia. W wielu przypadkach mogą się one na siebie nakładać. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym mogą być zależne od miażdżycy, do której często dochodzi w przebiegu ZAF [28–31]. Wspólne czynniki etiopatogenetyczne – krzyżowa reakcja przeciwciał przeciw fosfolipidowych i przeciwciał przeciw utlenionym LDL – są uważane za przyczynę przyspieszonej miażdżycy u pacjentów z ZAF [32–34]. Powstaje więc tzw. błędne koło – należy wyeliminować czynniki, które są ściśle związane z powstawaniem choroby!

Ostatnio wykazano również, że przeciwciała przeciw protrombinie (aPT) i przeciw kompleksowi fosfaty-

dyloseryny i protrombiny (aPS-PT) są często obecne u chorych na TRU, u których dochodzi do zakrzepicy. Nie wykazały one korelacji z aCL, przeciwciałami przeciw  $\beta 2$ -GPI, LA i/lub z przeciwciałami przeciw białku S. Autorzy dowodzą, że aPT są potencjalnymi markerami wtórnego ZAF, przydatnymi wtedy, gdy testy rutynowe wypadają ujemnie [35].

### Zespół antyfosfolipidowy serologicznie ujemny

Nie wyjaśniono dotąd, dlaczego dochodzi do sytuacji, w której występują kliniczne objawy ZAF, a jednocześnie nie można wykryć w surowicy przeciwciał przeciw fosfolipidowych [36]. Być może należy ich szukać poza rutynowymi oznaczeniami. Jak podkreślono w komentarzu do kryteriów z *Sydney*, wielu przeciwciał przeciw fosfolipidom i czynnikom krzepnięcia nie uwzględniono z uwagi na brak ich swoistości dla ZAF. Dotyczyło to IgA aCL, IgA anty- $\beta 2$ -GPI, przeciwciał przeciw fosfatydyloserynie, fosfatydyloetanolaminie (aPE), protrombinie i wspomnianemu wyżej kompleksowi aPS/PT. Być może niektóre z nich zostaną wybrane do uzupełnienia diagnostyki w przypadkach ZAF serologicznie ujemnego.

Wyjaśnienia wymaga obserwacja kliniczna, że w przebiegu ZAF serologicznie ujemnego bardzo częstym objawem jest *livedo reticularis* [37].

Niejako odwrotną sytuację do ZAF serologicznie ujemnego stanowią przypadki, w których w surowicy stwierdza się obecność przeciwciał przeciw fosfolipidom, natomiast nie występują objawy kliniczne ZAF. Jak wykazano, pojawienie się zakrzepicy w tych przypadkach zależy od dodatkowych czynników zwiększających krzepnięcie. Zakrzepica żylna pojawia się głównie po zabiegach operacyjnych i unieruchomieniu, zakrzepica tętnicza – gdy stężenie cholesterolu w surowicy jest wysokie i u chorych z nadciśnieniem tętniczym [38].

### Objawy kliniczne nieswoiste

Często objawy kliniczne towarzyszące ZAF, wymienione już wyżej, nie zostały włączone do kryteriów z *Sydney*, ale opracowano dla nich odrębne, precyzyjne wskazówki diagnostyczne przydatne w diagnostyce różnicowej [18]. Wiele cech pozwala bowiem na odróżnienie niektórych objawów związanych z ZAF od podobnych, warunkowanych innymi czynnikami. Dotyczy to głównie zmian w obrębie zastawek serca, objawów neurologicznych, *livedo reticularis*, nefropatii i małopłytkowości. Zależność tych objawów od ZAF wymaga wyjaśnienia.

### Komentarz

Przedstawione wyżej wątpliwości nie wyczerpują oczywiście wszystkich nierozwiązanych dotąd proble-

mów, dotyczących zespołu antyfosfolipidowego. Szybki napływ nowych obserwacji powoduje coraz bardziej skomplikowaną sytuację i budzi kolejne wątpliwości. Odpowiadając na pytanie zawarte w tytule, należy zdać sobie sprawę tego, w jakim miejscu obecnie się znajdujemy. Na pewno długo jeszcze konieczne będzie dalsze modyfikowanie kryteriów – zarówno klinicznych, jak i laboratoryjnych – aby spełniały one rolę klasyfikacyjną. Dopiero w następnym etapie będzie możliwe sprecyzowanie kryteriów diagnostycznych. Sądząc jednak z ogromnego zaangażowania wielu ośrodków na świecie, częstych spotkań ekspertów (ostatnie – 5. Spotkanie Europejskiego Forum nt. przeciwciał przeciwfosfolipidowych w Barcelonie, grudzień 2005), możemy mieć nadzieję, że nastąpi to w krótkim czasie.

### Piśmiennictwo

- Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible?". *Lupus* 1996; 5: 354-63.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000-8.
- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, et al. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome". *Br J Rheumatol* 1987; 26 (suppl. 2): 19.
- Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285-6.
- Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1989; 68: 353-65.
- Alarcón-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-86.
- Piette JC, Wechsler B, Bletry O, et al. Quels critères pour le diagnostic du syndrome des antiphospholipides? *Rev Med Interne* 1993; 14: 799-803.
- Asherson RA, Piette JC, Cervera R. "Primary", "secondary", "catastrophic", and other variants of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. (eds). *The Antiphospholipid Syndrome*. CRC Press: Boca Raton, 1996; 249-58.
- Andrews PA, Frampton G, Cameron JS. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 342: 988-9.
- Mujic F. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 1589-92.
- Jędryka-Góral A, Małdykowa H, Chwalińska-Sadowska H i wsp. Zespół antyfosfolipidowy u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Znaczenie kliniczne izotypów przeciwciał aCL. *Reumatologia* 1994; 32: 103-9.
- Luft S, Fronczek D, Jędryka-Góral A, et al. Badania nad występowaniem przeciwciał przeciw kardiolipinie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej. *Reumatologia* 1990; 28: 161-9.
- Zimmermann-Górska I, Puszczewicz M, Luft S, et al. Familial studies in antiphospholipid syndrome. *EULAR Symposium on Vasculitis*, 1994; 82.
- Zimmermann-Górska I, Puszczewicz M, Luft S i wsp. Objawy zespołu przeciwciał przeciwfosfolipidowych występujące rodzinnie. *Reumatologia* 1995; 33: 202.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
- Zimmermann-Górska I. Zespół antyfosfolipidowy – wielospecjalistyczny problem kliniczny. *Twój Magazyn Medyczny* 2005; 10: 6-11.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
- Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-9.
- Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, et al. Infection origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 2-6.
- Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, et al. Significance of valine/leucine 247 polymorphism of beta 2 glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta2 glycoprotein I autoantibodies to the valine 247 beta 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 212-8.
- Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement-dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005; 106: 2340-6.
- Zhang J, McCrae Kr. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Blood* 2005; 105: 1964-9.
- Simoncini S, Sapet C, Camoin-Jan L, et al. Role of reactive oxygen species and p 38 MAPK in the induction of the proadhesive endothelial state mediated by IgG from patients with anti-phospholipid syndrome. *Int Immunol* 2005; 17: 489-580.
- Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 225-30.
- Freitas MV, da Silva LM, Deghaide NH, et al. Is HLA class II susceptibility to primary antiphospholipid syndrome different from susceptibility to secondary antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2004; 13: 125-31.
- Meissner M, Chwalińska-Sadowska H. Clinical and serological evaluation of the secondary antiphospholipid syndrome patients (SAPS) in the course of SLE and primary antiphospholipid syndrome patients (PAPS) for the presence of vasculitis or vasculopathy. *Ann Rheum Dis* 2003; Suppl., 62.
- Veras K, Lakos G, Kerényi A, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 2004; 13: 423-7.

30. Meissner M, Butkiewicz L, Chwalińska-Sadowska H. Zespół antyfosfolipidowy pierwotny (PAPS) i wtórny do toczenia rumieniowatego układowego (SAPS) a miażdżyca tętnic; wstępna obserwacja. *Reumatologia* 2005; 43: 48-56.
31. Meissner M, Chwalińska-Sadowska H, Butkiewicz L i wsp. Zespół antyfosfolipidowy (APS) pierwotny (PAPS) i wtórny (SAPS) jako czynnik ryzyka miażdżycy. *Twój Magazyn Medyczny* 2005; 3: 49-53.
32. George J, Blank M, Hojnik M, et al. Oxidised low density lipoprotein (oxLDL) but not LDL aggravates the manifestations of experimental antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 227-33.
33. George J, Shoenfeld Y. The anti-phospholipid (Hughes) syndrome: a crossroad of autoimmunity and atherosclerosis. *Lupus* 1997; 6: 559-60.
34. Damoiseaux J, Jeyasekharan AD, Theunissen R, et al. Cross-reactivity of IgM and IgG anticardiolipin antibodies with oxidized – low density lipoproteins. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 163-9.
35. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 2005; 93: 289-97.
36. Hughes GR. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127-33.
37. Sengle SR, D'Cruz DP, Hughes GR. Seronegative antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (suppl. III), 251.
38. Giron-Gonzales JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31: 1560-7.