

# Etiologia, diagnostyka i leczenie zespołu antyfosfolipidowego jako rzadkiej przyczyny udaru mózgu

Etiology, diagnostics and treatment of antiphospholipid syndrome as a rare cause of the stroke

**Paweł Rajewski<sup>1, 2</sup>, Piotr Rajewski<sup>3</sup>, Karolina Waleśkiewicz<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra Biologii Medycznej, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Neurologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Potożnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

## Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy należy do najczęstszych trombofilii nabytych i jest rzadko rozpoznawaną przyczyną incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym także udaru mózgu. Najczęściej jest to spowodowane faktem małej świadomości lekarzy na temat tego zespołu, który przy odpowiednio szybkim zdiagnozowaniu i włączeniu prewencji przeciwzakrzepowej istotnie zmniejsza ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ma to szczególne znaczenie przy wtórnym zespole antyfosfolipidowym, którego leczenie w głównej mierze zależy od terapii choroby podstawowej. Do najczęściej spotykanych objawów należą zakrzepica naczyniowa o różnej lokalizacji oraz poronienia. Bogata symptomatologia zespołu sprawia, że jest on jednostką o dużym znaczeniu klinicznym, którą powinien znać każdy lekarz.

W niniejszej pracy przedstawiono patogenezę, diagnostykę i leczenie zespołu antyfosfolipidowego.

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, antykoagulant tocznia, przeciwciała antykardiolipinowe, udar mózgu

## Abstract

The antiphospholipid syndrome is a rarely recognized cause of thrombotic incidents, the stroke among others. One of the reasons for this is little awareness among physicians of this syndrome, which given an early enough diagnosis and anticoagulant therapy decreases substantially the risk of thrombosis occurrence. It is especially important with secondary derivative antiphospholipid syndrome which treatment essentially depends on the treatment of the primary base illness. The most frequent features are arterial and venous thrombosis in different vessels of different location and spontaneous abortions. Miscellaneous symptomatology of the antiphospholipid syndrome makes it a unit of importance for every physician. The publication presents the pathogenesis, diagnostics and treatment of the antiphospholipid syndrome.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, stroke

Zespół antyfosfolipidowy, nazywany zespołem Hughesa — po raz pierwszy opisany ponad 22 lata temu jako niezapalna choroba o podłożu autoimmunologicznym — należy do najczęstszych nabytych trombofilii. Jego częstość występowania waha się od 3% do 10%, wyraźnie zwiększając się wraz z wiekiem, do 50% w 5.–6. dekadzie życia.

Dwa przeciwciała antyfosfolipidowe o największym znaczeniu klinicznym, odpowiedzialne za zespół antyfosfolipidowy, to antykoagulant tocznia (LAC, *lupus anticoagulant*; LA) i przeciwciała antykardiolipinowe (ACA, *anticardiolipin antibody*; aCL).

U chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA, *antiphospholipid antibody*, aPL) wynosi około 24%, u osób z zakrzepicą naczyń mózgowych — około 60%, z przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA, *transient ischemic attack*) — około 37%, a u pacjentek z nawracającymi poronieniami — 15%.

## Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Rajewski  
Oddział Chorób Wewnętrznych  
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy  
ul. Szpitalna 19, 85–826 Bydgoszcz  
e-mail: rajson@poczta.wp.pl  
Praca wpłynęła do Redakcji: 20 listopada 2006 r.  
Zaakceptowano do druku: 7 lutego 2007 r.

Wiązanie LAC i ACA z fosfolipidami zależy od obecności kofaktora. Dla LAC kofaktorem jest protrombina, a dla ACA —  $\beta$ 2-glikoproteina I.

Antykoagulant toczniowy jest często występującym inhibitorem krzepnięcia. Po raz pierwszy opisano go u chorego z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*), stąd pochodzi jego nazwa. Działanie hamujące krzepnięcie występuje, gdy antykoagulant o charakterze przeciwciała wiąże się z ujemnie naładowanymi fosfolipidami. W jego obecności dochodzi do przedłużenia czasu krzepnięcia, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i prób dotyczących poszczególnych czynników krzepnięcia — VIII, IX, XI, XII. U niektórych pacjentów można ponadto stwierdzić fałszywie dodatnie wyniki testu VDRL (*venereal disease research test*). Choć LAC zakłóca działanie prokoagulacyjne fosfolipidów w badaniach *in vitro*, chorzy nie wykazują nadmiernego krwawienia. Prawdopodobnie inhibitor ten nie hamuje aktywności prokoagulacyjnej fosfolipidów powierzchni błon komórkowych *in vivo*.

Zespół antyfosfolipidowy najczęściej objawia się nawracającymi epizodami zakrzepicy naczyń żylnych lub tętniczych, nawracającymi poronieniami oraz trombocytopenią. Objawy ogólne zespołu antyfosfolipidowego przedstawiono w tabeli I.

W 1999 roku *American College of Rheumatology* utworzyło komitet do opracowania nomenkla-

tury zespołu antyfosfolipidowego. Wyodrębniono 19 różnych objawów lub zespołów dotyczących układu nerwowego.

Najczęstsze powikłania neurologiczne i psychiatryczne spotykane w zespole antyfosfolipidowym wymieniono w tabeli II.

Zespół antyfosfolipidowy może być pierwotny — samoistny, co stanowi około 90% przypadków, i wtórny — występujący u około 10% pacjentów.

Dla zespołu pierwotnego charakterystyczne jest częstsze występowanie ACA niż LAC i rzadsze jednoczesne występowanie LAC i ACA. Wtórny zespół antyfosfolipidowy towarzyszy innym jednostkom chorobowym, do których zalicza się: SŁA, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjogrena, zapalenie skóry-mięśniowe, zakażenia, głównie posocznice bakteryjne, HIV, HAV i HCV, świnkę, czy leki, takie jak: amoksylicyna, fenytoina, hydralazyna, interferon alfa, propranolol.

Zespół ten można rozpoznać, jeśli jest spełnione jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne według Sapporo (tab. III), opracowane w latach 1998–1999 i zmodyfikowane w Sydney w 2004 roku (tab. IV).

Kryteria te nie dotyczą sytuacji klinicznych, w których objawy kliniczne choroby wystąpiły w okresie krótszym niż 12 tygodni lub dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia APLA.

Tabela I. Ogólne objawy zespołu antyfosfolipidowego

Table I. General symptoms of antiphospholipid syndrome

Zakrzepica żylna <i>Vein thrombosis</i>	Zakrzepica tętnicza <i>Arterial thrombosis</i>	Niepowodzenia położnicze <i>Obstetrician failure</i>	Zmiany skórne <i>Skin changes</i>	Objawy ogólne <i>Symptoms</i>
Żyły głębokie kończyn dolnych <i>Deep veins of lower extremities</i>	Tętnice wieńcowe <i>Coronary arteries</i>	Poronienia nawykowe <i>Habitual abortions</i>	Libido <i>reticularis</i> <i>Libido reticularis</i>	Trombocytopenia <i>Thrombocytopenia</i>
Żyły mózgowie <i>Cerebral veins</i>	Tętnice szyjne <i>Carotid arteries</i>	Przedwczesne porody <i>Preterm deliveries</i>	Zmiany troficzne <i>Trophic changes</i>	Bóle stawów <i>Arthralgia</i>
Żyła główna górna i dolna <i>Inferior and superior vena cavae</i>	Tętnice mózgowie <i>Cerebral arteries</i>	Stan przedrzucawkowy <i>Pre-eclampsia</i>	Wybroczyny <i>Pelidroma</i>	Bóle głowy <i>Headaches</i>
Żyły wątrobowe <i>Hepatic veins</i>	Tętnice siatkówki <i>Retinal arteries</i>	Rzucawka <i>Eclampsia</i>	Owrodzenie u nasady płytki paznokciowej <i>Nail bottom ulcers</i>	Oslabienie <i>General weakness</i>
Żyły nerkowe <i>Renal veins</i>	Tętnice pachowe <i>Axillary arteries</i>	Niewydolność łożyska <i>Placental insufficiency</i>	Martwica <i>Necrosis</i>	
Żyły siatkówki <i>Retinal veins</i>	Tętnice podobojczykowe <i>Subclavicular arteries</i>	Hipotrofia płodu <i>Foetus hypotrophia</i>		
	Aorta <i>Aorta</i>			
	Tętnice kończyn dolnych <i>Arteries of lower extremities</i>			

Tabela II. Najczęstsze powikłania neurologiczne i psychiatryczne zespołu antyfosfolipidowego

Table II. The most frequent neurological and psychiatric complications of antiphospholipid syndrome

Objawy ze strony układu nerwowego <i>Neurological signs</i>	Objawy ze strony narządów zmysłów <i>Sensual signs</i>	Zmiany psychiczne <i>Mental disorders</i>
Udar niedokrwienny — ok. 20% <i>Ischaemic stroke — about 20%</i>	Przemijająca ślepotą <i>Amaurosis fugax</i>	Zmienność nastroju <i>Unstable mood</i>
Przemijający napad niedokrwienny <i>Transient ischemic attack</i>	Neuropatia nerwu wzrokowego <i>Optic neuropathy</i>	Zaburzenia koncentracji <i>Attention deficit</i>
Padaczka <i>Epilepsy</i>	Zakrzepica tętnicy środkowej siatkówki <i>Thrombosis of central retinal artery</i>	Zaburzenia pamięci <i>Impairment of memory</i>
Zespół otępienny <i>Dementia</i>	Zakrzepica żyły środkowej siatkówki <i>Thrombosis of central retinal vein</i>	Stany lękowe <i>Anxiety</i>
Ból głowy <i>Headache</i>		
Zespół Guillaina-Barrégo <i>Guillain-Barré syndrome</i>		
Choroba Dego <i>Dego disease</i>		
Zespół Sneddona <i>Sneddon's syndrome</i>		
Płásawica <i>Chorea</i>		
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego <i>Transverse myelitis</i>		
Polineuropatia <i>Polineuropathy</i>		

Tabela III. Kryteria rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego według Sapporo

Table III. Recognition criteria of antiphospholipidic syndrom by Sapporo

Kryteria kliniczne <i>Klinical criteria</i>	Kryteria laboratoryjne <i>Laboratory criteria</i>
<p>A. Zakrzepica naczyń: <i>A. Blood vessels thrombosis:</i></p> <p>— 1 lub więcej epizodów zakrzepicy tętniczej, żyłnej lub małych naczyń dowolnego narządu lub tkanki — <i>1 or more episode of arterial, veins or low blood vessels thrombosis in any organ or tissue</i></p>	<p>A. Obecność we krwi przeciwciał: <i>A. Antibody in blood:</i></p> <p>— antykardiolipinowych klasy IgG lub IgM w mianie średnim do wysokiego, stwierdzana przynajmniej 2-krotnie w odstępach 6–8 tyg., wykryta za pomocą standardowego testu ELISA w kierunku aCL zależnych od beta2-glikoproteiny — <i>IgG or IgM antycardiolipid antibodies in medium titre to high titre on twice record, in 6–8 weeks intervals, diagnosed by standard ELIS test in direction of aCL depends on <math>\beta</math>-2-glikoproteins</i></p> <p>— obecność LAC w osoczu, stwierdzana przynajmniej 2-krotnie w odstępach 6–8 tyg. metodą zgodną z wytycznymi <i>Society on Thrombosis and Hemostasis</i> — <i>presence LAC in blood serum detected twice at least in 6–8 weeks intervals compatybile with Society on Thrombosis and Hemostasis directions</i></p>
<p>B. Powikłania ciąży: <i>B. Pregnancy complications:</i></p> <p>— 1 lub więcej niewyjaśnionych zgonów morfologicznie prawidłowych płodów w 10. tyg. ciąży lub później — <i>1 or more unexplained in morfological way abortions before 10 Hbd or later</i></p> <p>— 1 lub więcej przedwczesnych urodzeń morfologicznie prawidłowego noworodka w 34. tyg. ciąży lub wcześniej spowodowane ciężkim stanem przedrzucawkowym, rzucawką lub ciężką niewydolnością łożyska — <i>1 or more prematures birth morfological good newborn in 34 Hbd or earlier, caused by preeclampsia, eclampsia or placental insufficiency</i></p> <p>— 3 lub więcej poronień samoistnych o niewyjaśnionej przyczynie przed 10. tyg. ciąży — <i>3 or more spontaneous abotions before 10 Hbd</i></p>	

Tabela IV. Zmodyfikowane kryteria rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego

Table IV. Modified criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome

Kryteria kliniczne <i>Clinical criteria</i>	Kryteria laboratoryjne <i>Laboratory criteria</i>
Jw. <i>Like above</i>	<p>Obecność przeciwciał: <i>Antibodies presents:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— antykardiolipinowych klasy IgG lub IgM w surowicy lub osoczu, w średnim lub wysokim mianie, wykryta co najmniej 2-krotnie w odstępach co najmniej 12 tyg.</li> <li>— <i>IgG or IgM antycardiolipid antibodies, detected in blood serum or blood plasma, in medium titre to high titre on twice record, in 12 weeks intervals</i></li> <li>— LAC w osoczu, wykryta co najmniej 2-krotnie w odstępach co najmniej 12 tyg.</li> <li>— <i>presence LAC in blood serum detected twice at least in 12 weeks intervals</i></li> <li>— przeciwciał przeciwko beta2-glikoproteinie I obecnych w surowicy lub osoczu, wykryta co najmniej 2-krotnie w odstępach co najmniej 12 tyg.</li> <li>— <i>β-2-glycoproteins antibodies in blood serum or blood plasma detected twice at least in 12 weeks intervals</i></li> </ul>

Wyniki badań na obecność przeciwciał aPL mogą się znacznie różnić w poszczególnych laboratoriach. Jest to spowodowane zastosowaniem różnych testów wykrywających aPL, a także zmiennością naturą samych przeciwciał. W celu oznaczenia aPL krew żylną należy pobierać igłą o dużym świetle, zaciskając opaskę uciskową na ramieniu bardzo lekko — ma to zapobiegać aktywacji płytek. Jeśli jednak dojdzie do ich aktywacji, może to dać fałszywie ujemne wyniki przy ocenie obecności LA. Antykoagulant toczeniowy wykrywa się w testach *in vitro*, które wykorzystują jego zdolność do wydłużania zależnej od fosfolipidów reakcji krzepnięcia. Do wykrywania LAC powszechnie stosuje się APTT, przy czym wynik tego badania zależy od zawartości fosfolipidów w odczynniku. Ocena 3 różnych testów na obecność LAC wykazała, że test z rozcieńczonym jadem żmii Russella [dRVVT] pozwala wykryć LA znacznie częściej niż APPT czy czas kaolinowy (KCT, *kaolin clotting time*). Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) wykrywa się za pomocą standardowej metody immunoadsorpcji enzymatycznej (ELISA).

U pewnej grupy pacjentów, zwłaszcza w czasie infekcji, głównie wirusowych, można stwierdzić tylko przejściowo dodatnie wyniki. Wyniki takich testów nie mają znaczenia klinicznego.

Leczenie zespołu antyfosfolipidowego powinno obejmować profilaktykę pierwotną i wtórną zakrzepicy. Chorym, u których stwierdza się w surowicy obecność LAC lub przeciwciał antykardiolipinowych w średnim lub wysokim mianie i nie przebyli do tej pory epizodu zakrzepicy, należy zalecić unikanie czynników ryzyka, takich jak doustna antykoncepcja czy hormonalna terapia zastępcza oraz palenie tytoniu.

Leczenie chorych po przebytej zakrzepicy żył głębokich lub innych powikłań zespołu antyfos-

folipidowego polega na stosowaniu profilaktycznym, przez minimum 6 miesięcy, leków przeciwzakrzepowych. Dyskutuje się nad stosowaniem profilaktyki bezterminowej.

W terapii stosuje się zazwyczaj kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), heparyny oraz antykoagulanty, według aktualnych przyjętych standardów i wytycznych leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Doustne glikokortykosteroidy stosuje się jedynie w przypadku współistnienia choroby tkanki łącznej lub małopłytkowości. Ostatnio podejmuje się próby leczenia fibrynolitycznego w ostrej fazie niedokrwiennej udaru mózgu.

## Piśmiennictwo

- Hughes G.R.V.: Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *BMJ* 1983, 287, 1021–1022.
- Cuadrado M.J., Hughes G.R.: Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001, 27, 507–524.
- Asherson R.A.: A "primary" antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1988, 15, 1742–46.
- Jakubicz D.: Zespół antyfosfolipidowy. *Problemy Lekarskie* 2006, 45, 2, 57–64.
- Erkan D., Yazici Y., Sobel R., Lockshin M.D.: Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J. Rheumatol.* 2000, 27, 2817–2821.
- Leder A.N., Flansbaum B., Zandman-Goddard G., Asherson R., Shoenfeld Y.: Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus* 2001, 10, 370–374.
- Aleem A., Al-Sugair S.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol.* 2006, 115 (1–2), 68–73.
- Loughran T., Parke A.L.: Progression of primary phospholipid antibody syndrome (PPAS) into SLE. *J. Rheumatol.* 2001, 28 (supl.) 63, 54.
- Mujic F. i wsp.: Prevalence and clinical significance of subungual splinter haemorrhage in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995, 13, 327–331.
- Zimmermann-Górska I., Musiał J., Skrzypczak J.: Zespół antyfosfolipidowy. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006, 1666–1669.
- Atsumi T. i wsp.: Genetics of antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001, 27, 565–72.
- Nguyen H., Khanna N.: Intestinal pseudo-obstruction as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus: case

- report and review of the literature. *South Med. J.* 2004, 97 (2), 186–189.
13. Wilson W.A.: Classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001, 27, 499–505.
  14. Nieradko-Iwanicka B., Majdan M., Piotrowski M., Radwan P., Kwiatkowski P.: Skojarzenie występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z nefropatą toczniową — analiza kliniczna dwóch przypadków chorobowych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006, 115 (6), 559–564.
  15. Weber M., Hayem G., DeBandt M. i wsp.: The family history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* 2000, 9, 258–263.
  16. Arigles-Cano E., Guillin M.C.: Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001, 27, 573–586.
  17. Cervera R. i wsp.: Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr. Rheum.* 2002, 46, 1019–1027.
  18. Pierangeli S.S., Colden-Stanfield M., Liu X., Barker J.H., Anderson G.L., Harris E.N.: Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells *in vitro* and *in vivo*. *Circulation* 1999, 99, 1997–2002.
  19. Horkko S., Miller E., Dudl E. i wsp.: Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. *J. Clin. Invest.* 1996, 98, 815–825.
  20. Vaarala O. i wsp.: Crossreaction between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993, 341, 923–925.
  21. Perez-Lopez J., Balada E., Vilardell M.: Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005, 14 (4), 328–330.
  22. George J., Haratz D., Shoenfeld Y.: Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies, and antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001, 27, 603–610.
  23. George J., Shoenfeld Y.: The anti-phospholipid (Hughes') syndrome: a crossroads of autoimmunity and atherosclerosis. *Lupus* 1997, 6, 559–560.