



## Zespół antyfosfolipidowy jako przyczyna udaru mózgu i różnorodnych zespołów neurologicznych

*Antiphospholipid syndrome as the cause of cerebral stroke and of various neurological syndromes*

MAŁGORZATA WISZNIEWSKA<sup>1</sup>, ANNA CZŁONKOWSKA<sup>2</sup>

Z: 1. Oddziału Neurologii Szpitala Specjalistycznego w Pile  
2. II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przedstawiono podstawowe informacje patogenetyczne i kliniczne na temat zespołu antyfosfolipidowego jako przyczyny różnych zespołów neurologicznych.

**Poglądy.** Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest systemową chorobą autoimmunologiczną, której istotą jest obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom fosfolipidowym powszechnie występującym w błonie różnorodnych komórek ustroju. Do klasycznych objawów APS należą: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica tętnicza ze skłonnością do umiejscawiania w tętnicach mózgowych, umiarkowana małopłytkowość, powikłania położnicze. Zakrzepica w tętnicach mózgowych może być przyczyną udaru niedokrwiennego u osób młodych. Najczęstszym objawem neurologicznym APS są bóle głowy. Zespół ten może powodować zaburzenia zarówno w układzie nerwowym ośrodkowym jak i obwodowym, dlatego symptomatologia może być bardzo różnorodna. W leczeniu stosuje się doustne antykoagulanty lub małe dawki kwasu acetylosalicylowego w monoterapii albo łącznie z antykoagulantem.

**Wnioski.** O zespole antyfosfolipidowym należy zawsze pamiętać, gdy u pacjenta występują różnorodne objawy, zwłaszcza o charakterze zakrzepowo-naczyniowym, których przyczyn nie można wyjaśnić. W rozpoznawaniu zespołu bardzo ważna jest dobra współpraca z hematologiem, który może pomóc w kierowaniu diagnostyką hematologiczną i w leczeniu.

### SUMMARY

**Objectives.** Essential pathogenic and clinical characteristics of the antiphospholipid syndrome (APS) as the cause of various neurological syndromes are outlined.

**Review.** APS is a systemic autoimmune disease, in which the pivotal factor is the presence of antibodies directed against phospholipids commonly found in cell membranes of human organism. Typical symptoms of APS include: venous thrombotic-embolic disease, arterial thrombosis in the brain, moderate thrombocytopenia, and obstetric complications. Cerebral thrombosis may provide pathophysiological conditions underlying ischemic stroke in young adults. The most common neurological symptom of APS is headache. Since the syndrome can cause disorders both in the central and peripheral nervous systems, its neurological manifestations may be diverse. The treatment for APS is based on antiplatelet and anticoagulation oral drugs administered alone or together.

**Conclusions.** APS should always be taken into consideration when the patient presents with diverse unexplained symptoms, especially of thrombotic-embolic character. In diagnosing the APS a good collaboration with hematologists is of utmost importance, since they can help not only with the hematological diagnosis, but also with treatment.

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy / udar mózgu / ból głowy / żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**Key words:** antiphospholipid syndrome / cerebral stroke / headache / venous thrombosis

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest systemową chorobą autoimmunologiczną, której istotą jest obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko fosfolipidom zawartym w błonie komórkowej. Zespół ten jest przykładem nabytej trombofilii [1, 2, 3]. Wielu autorów uważa, że jest to najczęstsza choroba o podłożu autoimmunologicznym [1, 3].

### ETIOLOGIA I PATOGENEZA

W stanie zdrowia, ujemnie naładowane fosfolipidy znajdują się po wewnętrznej stronie błony komórkowej. Jeśli komórka ulegnie uszkodzeniu, apoptozie, czy nadmiernej aktywacji, wówczas fosfolipidy pojawiają się na jej po-

wierzchni zewnętrznej i wiąże się z nimi kofaktor białkowy,  $\beta$ 2-glikoproteina I. Powstaje kompleks, przeciwko któremu tworzą się autoprzeciwciała, jak również przeciw innym antygenom biorącym udział w procesie krzepnięcia [4, 5, 6]. Przeciwciała antyfosfolipidowe (APA) wykazują inne działanie *in vitro* i inne *in vivo*. *In vitro* upośledzają proces krzepnięcia, czego wyrazem jest wydłużony czas krzepnięcia, natomiast *in vivo* wykazują działanie prozakrzepowe. Mechanizm działania prozakrzepowego nie został do końca wyjaśniony i uważa się, że istnieje kilka mechanizmów patogenezy zakrzepicy [1, 2].

APA interferują z układem białka C blokując jego działanie przeciwkrzepliwe, jakie wywiera w stanie zdrowia inaktywując czynnik Va [1, 5, 6]. Blokują tzw. paradoks

trombiny, który polega na tym, że małe ilości trombiny aktywują białko C. Ponadto, APA aktywują komórki śródbłonna, płytki i monocyty oraz nasilają generację trombiny [1, 4, 5, 6, 7].

### WYSTĘPOWANIE PRZECIWCIAŁ ANTYFOSFOLIPIDOWYCH I ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

Przeciwciała antyfosfolipidowe najczęściej występują u chorych na toczeń rumieniowaty układowy, gdzie są obecne u ok. 30–50% pacjentów, jednak objawy kliniczne występują u ok. 15–30% chorych [1, 8]. Dość często obecne są w małopłytkowości samoistnej, niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, w chorobach infekcyjnych (kiła, gruźlica, AIDS, zakażenie mykoplazmami), w nowotworach, w paraproteinemiach, po lekach oraz u pacjentów z udarem mózgu [1, 8, 9, 10, 11, 12]. Kahles i wsp. spośród 125 pacjentów z udarem mózgu stwierdzili przeciwciała przeciwko fosfatydyloserynie (główny fosfolipid) u 57,7% chorych, w porównaniu z 4,8% spośród 84 osób zdrowych [10].

APA mogą również występować rodzinnie i u 3–5% osób zdrowych z tendencją wzrostową wraz z wiekiem (do ok. 10%) [1, 8].

### OBJAWY KLINICZNE ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

Do klasycznych objawów APS należą: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepy tętnicze ze skłonnością do umiejscawiania w tętnicach mózgowych, umiarkowana małopłytkowość, a u kobiet powikłania położnicze, głównie nawykowe poronienia oraz porody przedwczesne [1, 2, 3].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa przejawia się nawracającymi epizodami zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, które w 1/3 przypadków powikłane są zatorowością płucną. Zakrzepy żyłne pojawiają się u osób młodych (poniżej 45 lat). Zakrzepica ma niejednokrotnie nietypową lokalizację, taką jak: żyły kończyn górnych, układ żyły wrotnej, żyły wątrobowe, zatoki żyłne mózgu, żyła środkowa siatkówki u osób młodych [1, 2, 3, 13]. Nierzadko pojawia się zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych.

Zakrzepica tętnicza w naczyniach ośrodkowego układu nerwowego jest przyczyną udaru niedokrwienego mózgu (UNM) u ludzi młodych, który może pojawiać w każdym rejonie unaczynienia i ma często charakter nawrotowy [14, 15]. Miesbach i wsp. [16] przebadali 55 pacjentów z ostrym incydem naczyniowym mózgu (zawał mózgu, TIA) i z APA w surowicy krwi. U pacjentów, u których podwyższony był również poziom CRP, częściej występował nawrót udaru (OR, 12,5; 95% CI, 3,72–4,19) i charakteryzowali się gorszą sprawnością ruchową po 32 miesiącach. Autorzy sugerują, że w APS podwyższony poziom CRP może służyć do wyodrębnienia grupy chorych gorzej rokujących, ze zwiększonym ryzykiem nawrotu udaru. U tych pacjentów w prewencji wtórnej należy rozważyć stosowanie leków przeciwkrzepliwych. Warty podkreślenia jest, że nawrót udaru częściej występuje w APS aniżeli u pacjentów ze stwierdzoną mutacją Leiden genu czynnika V krzepnięcia [17].

Terashi i wsp. [15], porównując 40 pacjentów z UNM i APA z 40 pacjentami z UNM lecz bez przeciwciał, wykazali, że pacjenci z obecnością APA byli istotnie młodszy i więcej w tej grupie było kobiet. Ponadto u pacjentów z APA częściej występowały zmiany na zastawkach serca, a średnia zawartość antytrombiny III we krwi była istotnie mniejsza. Zakrzepica częściej umiejscawiała się w dużych tętnicach wewnątrzczaszkowych. Częstsze występowanie w APS UNM u kobiet w porównaniu z mężczyznami wykazali również Jara i wsp. [18]. Niejednokrotnie nawrotowy udar występuje u chorych ze współistniejącą plamicą siatkową na skórze, co określane jest zespołem Sneddona [1]. Nawracające niedokrwienie mózgowia w APS może powodować u tych pacjentów upośledzenia wyższych czynności mózgowych, postępujące ośpienie i objawy psychopatologiczne [1, 11, 14, 15].

U ok. 30–45% pacjentów z APS występują zmiany w zastawkach serca pod postacią zgrubienia brzegów zastawek, zwężenia lub niedomykalności zastawek oraz wegetacji. Najczęściej dotyczą zastawki dwudzielnej i aortalnej. Uważa się, że APA reagują z antygenami wsierdza zastawkowego. Zmiany zastawkowe zazwyczaj są nieme klinicznie i można je wykryć w badaniu echokardiograficznym [1, 2, 3, 19].

Według Smarez i wsp. najczęstszym objawem neurologicznym APS jest ból głowy [20]. Charakterystyczne dla APS są incydenty niedokrwienne u osób w młodych. Innym przejawem może być poprzeczne zapalenie rdzenia, nietypowe objawy rozsiane naśladujące zespół Guillaine-Barrego, napady padaczkowe, zespół parkinsonowski, zespół męzliwości, niepamięć przemijająca (*transient global amnesia*), zaburzenia psychotyczne [11, 12, 13, 21, 22]. Udar mózgu spowodowany jest zakrzepem tętnicznym, zakrzepicą żył mózgowych lub zatok żylnych [12]. Różnorodne zespoły i objawy neurologiczne mogą być następstwem mikrozakrzepów w drobnych naczyniach, jak również autoimmunologicznego zapalenia naczyń oraz reakcji APA z mielina, białkami mielinozależnymi i fosfolipidami mózgu [23].

W APS dość często stwierdza się małopłytkowość o umiarkowanym charakterze, co jednak nie chroni przed epizodami zakrzepowymi, a skłonność do krwawień pojawia się sporadycznie [1, 4, 24]. U części chorych z APA stwierdza się także autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną [1, 2, 4].

### RODZAJE ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO [1, 2, 3, 25]

*Pierwotny zespół antyfosfolipidowy* – APS występujący samoistnie bez innej towarzyszącej choroby autoimmunologicznej i bez przyjmowania przez pacjenta leków mogących wywoływać APS.

*Wtórny zespół antyfosfolipidowy* – zespół towarzyszący innym chorobom lub występujący po lekach.

*Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy* – nagłe pojawienie się ciężkich zmian wielonarządowych będących następstwem jednoczesnego zajęcia naczyń nerkowych, płucnych, mózgowych i układu pokarmowego. U pacjenta występuje wówczas nadciśnienie tętnicze nerkopochodne, duszność, zatorowość płucna, drgawki, UNM, zaburzenia psychopato-

logiczne, niewydolność krążenia. W badaniach laboratoryjnych zaburzenia przypominają zakrzepową płamicę małopłytkową i zespół koagulopatii ze zużycia. Stan pacjenta jest bardzo ciężki, a rokowanie poważne.

## ROZPOZNAWANIE ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

Rozpoznanie APS opiera się na objawach klinicznych, jak i wynikach badań laboratoryjnych (tabl. 1), które zostały zmodyfikowane w 2004 r. w Sydney [25] (tabl. 2). APS jest to stan, gdy spełnione jest przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jedno kryterium laboratoryjne. Do rozpoznania APS konieczna jest współpraca klinicysty z pracownią hemostazy.

Tablica 1. Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego

### Kryteria kliniczne

1. Zakrzepica żylna lub tętnicza
2. Nawykowe poronienia, jedno lub więcej obumarć morfologicznie prawidłowego płodu o niewyjaśnionej przyczynie od 10 tygodnia ciąży, jeden lub więcej przedwczesny poród morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34 tygodniem ciąży
3. Małopłytkowość

### Kryterium laboratoryjne

1. Obecność ACA w surowicy krwi klasy IgG lub IgM
2. Obecność LA w surowicy krwi
3. Przeciwciała przeciw beta 2-glikoproteinie I (IgG lub IgM)

Tablica 2. Kryteria laboratoryjne zespołu antyfosfolipidowego

### Kryteria laboratoryjne

1. ACA klasy IgG i/lub IgM w mianach średnich lub wysokich (>40 GPL lub MPL lub >99 percentyla), pomiar za pomocą standaryzowanego testu ELISA
  2. LA, wykryty zgodnie z zaleceniami International Society on Thrombosis and Hemostasis
  3. Przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie I klasy IgG lub/i IgM, średnie lub duże stężenia (>99 percentyla), pomiar za pomocą standaryzowanego testu ELISA
- Wykryte dwa lub więcej razy w odstępie co najmniej 12 tygodni

W pracowni hemostazy wykonuje się testy wykrywające przeciwciała antykardiolipinowe (ACA) standaryzowaną metodą ELISA oraz antykoagulant toczniowy (LA), które należą do przeciwciał antyfosfolipidowych. Metodyka wykrywania LA jest skomplikowana i opiera się na pomiarach czasu krzepnięcia *in vitro* w odczynnikach: LA1 (zawiera jad żmii Russella – *screening*) i LA2 (zawiera jad żmii oraz nadmiar fosfolipidów – *confirm*). Jeśli w badanym osoczu znajduje się LA, to w odczynniku LA1 dochodzi do wydłużenia czasu krzepnięcia wyrażonego w sekundach, natomiast w LA2 do jego skrócenia. Norma LA1:LA2 waha się od 0,8 do 1,3. Podwyższenie tego ilorazu wskazuje na obecność LA. Podwyższona wartość LA1:LA2, jak również zwiększone miano ACA mogą być przejściowe. Dlatego do rozpoznania APS należy wykonać testy ponownie po okresie co najmniej 12 tygodni (tzw. test potwierdzenia). Jeśli w drugim badaniu wypadną one pozytywnie dopiero

wówczas można rozpoznać APS [25, 26]. Testem przesiewowym do wykrywania LA jest czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kaolinowo-kefalinowy, APTT), który w obecności LA jest wydłużony [1, 26].

Pewne rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego można ustalić po stwierdzeniu jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego (Sydney, *Eleventh International Congress on antiphospholipid antibodies*, Miyazakis i wsp. 2006 [25]).

## LECZENIE ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO

W leczeniu stosuje się doustne antykoagulanty (pochodne hydroksykumaryny) pod kontrolą wskaźnika INR lub małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75 mg dziennie) w monoterapii lub w skojarzeniu z antykoagulantami doustnymi. Wskaźnik INR należy utrzymywać na poziomie 2,0–3,0. W przypadku zakrzepicy żył głębokich zapobieganie nawrotom polega na długotrwałej doustnej antykoagulacji, czasem przez całe życie. W każdym przypadku należy zalecić zaprzestanie palenia, a kobietom zdecydowanie odradzać stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, bogatoestrogenowych [1, 2, 15, 27, 28, 29]. Leki immunosupresyjne są nieskuteczne. Postępowanie w ostrym UNM jest takie samo jak u pacjentów bez zespołu antyfosfolipidowego.

## UWAGI KOŃCOWE

Zespół antyfosfolipidowy jest systemową chorobą autoimmunologiczną o różnorodnej symptomatologii. Patogeneza zespołu jest dosyć dobrze poznana, jednak nie ma do końca wypracowanych standardów leczenia. Wiadomo, że należy albo stosować lek antyagregacyjny, albo doustny antykoagulant, a czasem te dwa leki jednocześnie. Rodzaj i długość terapii (czasem do końca życia) w dużej mierze zależy od stanu klinicznego pacjenta i doświadczenia lekarza, ale także należy kierować się jakością życia pacjenta [1, 2, 27, 28, 29]. Wykrywanie obecności przeciwciał antyfosfolipidowych wymaga doświadczenia. O zespole antyfosfolipidowym należy zawsze pamiętać, kiedy u pacjenta występują różnorodne objawy, zwłaszcza o charakterze zakrzepowo-naczyniowym, których etiologii nie można wyjaśnić. W rozpoznawaniu zespołu antyfosfolipidowego bardzo ważna jest dobra współpraca z hematologiem, który może pomóc w kierowaniu diagnostyką hematologiczną i w leczeniu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Musiał J. Zespół antyfosfolipidowy. W: Łopaciuk S, red. Zakrzepcy i zatory. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 2002: 89–101.
2. Marai I, Zendman-Gooldard G, Shoenfeld Y. The systemic nature of the antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 365–72.
3. Medina G, Vera-Lastra O, Angeles U, Jara LJ. Mono-organic versus multi-organic involvement in primary antiphospholipid syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2000; 1051: 304.
4. Arnot J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996; 75: 536–41.

5. De Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1854–60.
6. De Groot PG, Derksen RH. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology and treatment. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 165–9.
7. Del Papa N, Raschi E, Tincani A, Meroni PL. Interaction of antiphospholipid antibodies with endothelial cells. W: Khamashta MA, red. *Hughes Syndrome. Antiphospholipid Syndrome*. London: Springer-Verlag; 2000: 299–306.
8. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 146–68.
9. Gorczyca I, Stanek M, Podlasin B, i in. Recurrent cerebral infarcts as the first manifestation of infection with the HIV virus. *Folia Neuropathol* 2005; 43: 45–9.
10. Kahles T, Humpich M, Steinmetz H, i in. Phosphatidylserine IgG and beta-2-glycoprotein I IgA antibodies may be a risk factor for ischaemic stroke. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1161–5.
11. Kalashnikova LA. Primary antiphospholipid syndrome and cerebrovascular disturbances. *Zh Nevrol Psichiatr Imss Korsakova* 2005; 105: 11–6.
12. Kim JH, Choi Ch-G, Choi S-J, Lee H. Primary antiphospholipid antibody syndrome: neuro-radiologic findings of patients. *Korean J Radiology* 2000; 1 (1): 5–10.
13. Wiszniewska M, Wiszniewski P, Hanszke E, i in. Zespół antyfosfolipidowy – problem interdyscyplinarny. *Pol Arch Med Wew* 2006; 5 (5): 443–6.
14. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Stroke and antiphospholipid syndrome: the treatment debate. *Reumatology (Oxford)* 2005; 44: 971–4.
15. Terashi H, Uchiyama S, Hashimoto S, i in. Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 384–90.
16. Miesbach W, Gokpinar B, Gilzinger A, i in. Predictive role of the C-reactive protein in patients with antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005; 210: 755–60.
17. No authors listed. Mutations of genes associated with thromboses in ischemic stroke in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ter Arkh* 2005; 77: 49–53.
18. Font J, Cervera RR. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. W: Khamashta MA, red. *Hughes Syndrome. Antiphospholipid Syndrome*. London: Springer-Verlag; 2000: 32–42.
19. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 607–12.
20. Smarez AL, Hughes GR, Khamashta MA. Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 630–3.
21. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Fernandez MG, Camello MG. Transient global amnesia in a patient with high and persistent levels of antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2005; 6: 1–2.
22. Honczarenko K, Ostanek L, Grzelec H, i in. Powikłania neurologiczne u chorych z pierwotnym i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35: 395–404.
23. Montecucco C, Caporali R. Hemocytopenias in antiphospholipid syndrome. W: Khamashta MA, red. *Hughes Syndrome. Antiphospholipid Syndrome*. London: Springer-Verlag; 2000: 141–3.
24. Ferreira S, D’Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005; 44: 434–42.
25. Miyazakis S, Lockshin MD, Atsumi T, i in. International consensus statement on an update of the classification for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
26. Baker R. Wykrywanie skłonności do zakrzepów. W: Dunstan R, red. *Interpretacja wyników badań laboratoryjnych*. Gdańsk: VM; 2002: 139–47.
27. Crowther MA. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 368–72.
28. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, i in. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 292 (5): 576–84.
29. Lim W, Crowther MA, Elkelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295 (9): 1050–7.

*Adres: Dr Małgorzata Wiszniewska, Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego im St. Staszica, ul Rydygiera 1, 64-920 Pila, e-mail: mpwiesz@pi.onet.pl*