

Rola przeciwciał antyfosfolipidowych w etiopatogenezie ostrych zespołów wieńcowych

The role of antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of acute coronary syndromes

Agnieszka Dębska i Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Abstract

A higher prevalence of acute coronary syndromes (ACS) in young patients without classical cardiac risk factors was a rationale for searching for other causes leading to ACS. A complex immunological investigation has allowed to define a role of antiphospholipid antibodies (APA) in an etiopathogenesis of ischemic incidents. Presence of APA is associated with: a higher prevalence of thromboembolic episodes, an appearance of thrombocytopenia in a peripheral blood and a possibility of recurrent miscarriages or premature deliveries, what is a clinical manifestation of an antiphospholipid syndrome (APS). A presence of APA influences a high prevalence of cardiovascular diseases, inclusive of ACS, and increases risk of recurrent ischemic events and cardiac deaths. Young patients with an APS-related genetic load, accompanied by connective tissue diseases and pregnant women, especially with history of thromboembolic events are the groups of particular risk. Additional diagnostic and therapeutic danger is caused by a possibility of an atypical clinical course of ACS. (Folia Cardiol. 2005; 12: 543–547)

antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, acute coronary syndrome

Wstęp

Wśród przeciwciał antyfosfolipidowych (APA, *antiphospholipid antibodies*) wyróżnia się przeciwciała antykardiolipinowe (ACLA, *anticardiolipin antibodies*) oraz antykoagulant toczniowy (LA, *lupus anticoagulant*). Obecność wysokich mian APA w surowicy krwi 2-krotnie wykrytych pozwala rozpoznać zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*), który klinicznie charakteryzuje się żylną i/lub tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową,

małopłytkowością oraz przedwczesnymi porodami lub samoistnymi poronieniami. Zespół antyfosfolipidowy może występować jako pierwotny lub współistniejący z chorobą podstawową, np. z nowotworem czy autoimmunologicznymi chorobami tkanki łącznej [1]. Objawami zależnymi od lokalizacji narządowej materiału zakrzepowo-zatorowego są: zawał serca (MI, *myocardial infarction*), którego przyczyną u blisko 20% osób poniżej 45 rż. jest APS, kardiomiopatia, pogrubienie zastawek serca, wysięk osierdziowy, zator płucny, udar mózgu (APS diagnozowany u 20–40% pacjentów poniżej 50 rż.), zaburzenia wzroku i słuchu, zakrzepica spłotów naczyńniowych skóry kończyn dolnych: powierzchownych (*livedo reticularis*) oraz głębokich, owrzodzenia, zmiany martwicze w obrębie skóry [1], a także ciężkie uszkodzenia wielonarządowe obejmujące m.in. niewydolność nadnerczy oraz autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby [2].

Adres do korespondencji: Dr med. Małgorzata Lelonek
 Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM
 ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź
 tel./faks (0 42) 636 44 71
 e-mail: mlelonek@poczta.fm; agndebaska@wp.pl
 Nadesłano: 29.10.2004 r. Przyjęto do druku: 22.04.2005 r.

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury i omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli przeciwciał antyfosfolipidowych w etiopatogenezie ostrych zespołów wieńcowych.

Wyniki

Na immunologiczną charakterystykę pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) zwrócono szczególną uwagę w związku z niepokojącą tendencją do wzrostu liczby zachorowań w grupie młodych osób poniżej 40–45 rż., u których nie występowały typowe czynniki ryzyka wieńcowego. Wśród 48 mężczyzn z niestabilną dławicą piersiową lub MI oceniano potencjalne znaczenie: adhezji i zdolności fagocytarnych neutrofilów, stężenia w surowicy wybranych klas przeciwciał (IgG, IgM, IgA) i krążących kompleksów immunologicznych (IC, *immunological complexes*) oraz ACLA — jako czynników mogących powodować ACS [3]. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały znacznie podwyższone stężenia IC i ACLA u chorych po przebytych ACS, utrzymujące się przez 3–5 tygodni, co wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ponownych MI oraz powikłań zakrzepowych [3].

Dane pochodzące z 2003 r. wskazują także rolę przeciwciał przeciw β 2-glikoproteinie I (β 2-GPI) — białku wiążącemu fosfolipidy. Jego znamieny wzrost obserwuje się u chorych z wywiadem w kierunku ACS oraz niedokrwiennymi incydentami mózgowymi istotnie częściej niż podwyższone miana ACLA i LA [4]. W doświadczalnym modelu APS wykazano zależność wskazującą na mimikrę antygenową między β 2-GPI a strukturą czynników infekcyjnych (bakteryjnych, wirusowych oraz toksyny tężcowej) [5], co potwierdziło podejrzenie, że w wyniku infekcji na zasadzie reakcji krzyżowej dochodzi do wzmożonej produkcji przeciwciał anty- β 2-GPI.

Białko β 2-GPI ulegające ekspresji na komórkach śródbłonna stanowi cel ataku przeciwciał antyfosfolipidowych. Powoduje to wzrost ekspresji mRNA dla czynników prozakrzepowych. Aktywacja komórek śródbłonna również sprzyja stanom prozakrzepowym [6]. Ponadto widoczny jest wpływ APA na układ białek C i S, regulację syntezy endoteliny I oraz indukcję apoptozy [7].

Zwrócono także uwagę na paraoksonazę — enzym odpowiedzialny za aktywność antyoksydacyjną wobec cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoprotein cholesterol*) i protekcyjne działanie cholesterolu frakcji HDL (*high density lipoprotein cholesterol*). Ocena stężenia przeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko HDL i β 2-GPI pozwala na

wczesne wykrycie procesu miażdżycowego u pacjentów z pierwotnym APS i toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*), ponieważ ich podwyższone miana korelują z obniżoną aktywnością paraoksonazy [8].

Według badaczy amerykańskich, aby diagnostyka laboratoryjna APS była wiarygodna, najlepiej jednocześnie oceniać stężenia przeciwciał przeciw β 2-GPI oraz przeciw fosfatydyloserynie [9]. Są one istotnymi czynnikami rozwoju zakrzepów tętnicznych.

Prawdopodobnie u blisko 20% młodych pacjentów z ACS w surowicy krwi miana przeciwciał antyfosfolipidowych są podwyższone. W przypadku 21-letniej kobiety, u której wystąpił przejściowy atak niedokrwienny mózgu (TIA, *transient ischemic attack*), a po 6 miesiącach również MI z towarzyszącą trombocytopenią, zdiagnozowano APS i uznano go za przyczynę wystąpienia ACS [10]. Obecność ACLA, LA oraz przeciwciał przeciw protrombinie okazały się również czynnikami sprawczymi ACS u 22-letniego mężczyzny. W 1998 r. poddano go skutecznej koronaroplastyce (PTCA) z implantacją stentu w krakowskiej klinice Uniwersytetu Jagiellońskiego, co zarazem stanowiło pierwsze doniesienie naukowe o pomyślnym rezultacie wszczepiania stentów w pierwotnym zespole antyfosfolipidowym [11].

Przedmiotem badań irańskich naukowców była ocena stężeń ACLA u potomków rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia przedwczesnego ACS (< 55 rż.) oraz stopień korelacji mian badanych przeciwciał u rodziców i dzieci [12]. Wyniki potwierdziły hipotezę o prawdopodobnym immunologicznym obciążeniu genetycznym w kierunku pojawienia się epizodu niedokrwiennego w młodym wieku, podkreślając rolę ACLA jako czynnika predysponującego. Opisano przypadek 15-letniego chłopca przyjętego do szpitala z 1-godzinnym silnym bólem zamostkowym i zapisem EKG ukazującym uniesienie odcinka ST na obszarze ściany dolno-tylnej. W surowicy krwi kilkakrotnie wykryto podwyższone stężenie ACLA, a wywiad wskazywał na dziedziczne obciążenie w kierunku pierwotnego APS, który zdiagnozowano u siostry i matki pacjenta [13].

U młodych chorych, którzy przeszli MI przed ukończeniem 50 rż., udokumentowano również korelację między pogrubieniem *intima-media* tętnic szyjnych a stężeniem APA [14]. W badaniach klinicznych u pacjentów po MI wielokrotnie potwierdzano też zależność między APA i przeciwciałami przeciw utlenionemu cholesterolowi frakcji LDL (oxLDL, *oxidized low density lipoprotein*). Współistnienie tych przeciwciał łączy się ze wzmożoną peroksydacją lipidów i ich udziałem w powsta-

waniu miażdżycy naczyń wieńcowych [15]. Zwłaszcza obecność kompleksów oxLDL/ β 2-GPI może sugerować ich znaczenie w immunopatogenezie zespołu antyfosfolipidowego [16]. Rolę ACLA i przeciwciał anti-oxLDL w patogenezie ACS udokumentowali szwedzcy klinicyści, którzy w grupie 50-letnich zdrowych mężczyzn ocenili miana ACLA oraz przeciwciał anti-oxLDL, prowadząc obserwacje przez 20 kolejnych lat [17]. Okazało się, że podwyższone stężenie badanych przeciwciał u osób w wieku 50 lat wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ACS i/lub zgonu sercowego w ciągu kolejnych 10–20 lat. Według Wu i wsp. [17] w 50–60 rż. za incydenty niedokrwienne odpowiadają immunoglobuliny ACLA w klasie IgG i IgA, a w 60–70 rż. — przeciwciała anti-oxLDL [17].

Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą doprowadzić do nietypowego, niemego klinicznie przebiegu ACS, jak w przypadku pacjenta hospitalizowanego z powodu TIA, bez współistnienia choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) i typowych czynników ryzyka jej wystąpienia [18]. W badaniu EKG wykazano MI dokonujące się na obszarze ściany dolnej, co potwierdzono echokardiograficznie oraz scyntygraficznie, jednak bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, uwidocznionych w koronarografii [18]. Wobec powyższych danych u osób z potwierdzonym elektrokardiograficznie i echokardiograficznie MI bez zmian miażdżycowych w koronarografii warto rozważyć ocenę stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych.

Udział ACLA w patogenezie ACS potwierdzono również u starszych pacjentów — powyżej 65 rż. [19]. W grupie 25 chorych hospitalizowanych z powodu MI oceniano stężenie ACLA w ciągu pierwszych 24 godzin od początku wystąpienia objawów oraz po 3 miesiącach. Wyniki pomiarów pozwoliły na stwierdzenie znamiennej częstszego występowania podwyższonych mian ACLA u pacjentów po ACS w porównaniu z grupą kontrolną [19].

Dość rzadkim, ale ważnym problemem klinicznym, mogącym prowadzić do pomyłek diagnostycznych, jest MI u kobiet ciężarnych. Dotychczas na łamach specjalistycznej prasy światowej opublikowano ok. 150 opisów takich przypadków [20]. Czynnikiem sprzyjającym incydentom zakrzepowo-zatorowym, a w konsekwencji także ACS podczas ciąży, jest stan nadkrzepliwości. Charakteryzują go: zwiększone stężenie fibrynogenu, czynnika VII, VIII i X, obniżona aktywność fibrynolityczna, podwyższona zdolność adhezji i agregacji płytek krwi, niedobory białka C i S, mutacje w obrębie genu dla protrombiny oraz nieprawidłowe miana przeciwciał

antyfosfolipidowych [20]. Dlatego istnieje konieczność skrupulatnej diagnostyki laboratoryjnej kobiet ciężarnych z symptomatologią zdarzeń zakrzepowozatorowych.

Szczególną grupę pacjentów stanowią chorzy z toczniem rumieniowatym układowym. U tych chorych ryzyko wystąpienia MI jest ponad 8-krotnie wyższe [21]. Wiąże się to z wtórnym APS towarzyszącym chorobie podstawowej oraz zaburzeniami lipidowymi, wśród których obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL koreluje ze wzrostem miana ACLA w klasie IgG. Zawał serca nierzadko pojawia się u młodych pacjentów z SLE, bez wcześniejszego wywiadu CAD i często bez współistniejących czynników ryzyka wieńcowego. W badaniu koronarograficznym zwykle nie obserwuje się zmienionych miażdżycowo tętnic wieńcowych [22].

Obecność ACLA i LA w surowicy krwi pacjentów z zespołem Sneddon (incydenty naczyniowo-mózgowe oraz *livedo reticularis* przy braku typowych cech SLE) również odpowiada za choroby układu sercowo-naczyniowego, z wystąpieniem ACS włącznie [23].

Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą być przyczyną zespołu antyfosfolipidowego o burzliwym przebiegu. Włoscy klinicyści opisali przypadek pacjenta z zagrażającym życiu nawrotem objawów choroby Behceta pod postacią powtarzających się MI, licznych zakrzepów żylnych, zapalenia błony naczyniowej oka i rumienia guzowatego [24]. Jednocześnie chory spełniał wszystkie kryteria diagnostyczne APS, łącznie z podwyższonym stężeniem LA, co uznano za główny czynnik sprawczy wyżej opisanego stanu.

Podobnie niebezpieczny przebieg kliniczny APS obserwowano u 33-letniej kobiety hospitalizowanej z powodu utrzymujących się od 4 dni: kaszlu, duszności, *ortopnoe*, krwioplucia i sinicy. Na zdjęciu rentgenowskim uwidoczniono obrzęk płuc, a w badaniu echokardiograficznym — globalną dysfunkcję skurczową lewej komory [25]. Zaistniała konieczność mechanicznej wentylacji, dożylniej kortykoterapii, podania gammaglobulin oraz cyklofosfamidu, co przyniosło jedynie czasową poprawę. W 4. dniu przebieg kliniczny został powikłany krwawieniem płucnym i zatorowaniem, co wymusiło zastosowanie plazmaferezy, a w dalszym postępowaniu prednizonu i doustnych antykoagulantów z zadowalającym rezultatem. Za przyczynę zaistniałego stanu również uznano LA, którego znacznie podwyższone miano wykryto we krwi pacjentki, przy braku dodatkowych zaburzeń koagulologicznych [25].

Dyskusja

Przedstawione powyżej wyniki badań dokumentują znaczącą rolę APA w patogenezie ACS, zwłaszcza u osób młodych. Jest to szczególnie istotne w przypadku wystąpienia incydentu niedokrwiennego serca, przy braku typowych czynników ryzyka wieńcowego i zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz u pacjentów z negatywnym wywiadem w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. W związku z nasilonymi procesami krzepnięcia prowokowanymi przez APA, przy potwierdzeniu ich wysokiego miana, należy zastosować u tych chorych leczenie przeciwzakrzepowe. Wobec różnorodności stanów klinicznych, którym może towarzyszyć wzrost omawianych przeciwciał, istnieje

konieczność szczegółowej diagnostyki internistycznej chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego.

Wnioski

Rozszerzenie zakresu badań laboratoryjnych o diagnostykę immunologiczną pozwoliło na zidentyfikowanie nowego, niezwykle ważnego czynnika ryzyka wystąpienia ACS, którym jest grupa przeciwciał antyfosfolipidowych. Wykrycie podwyższonych mian APA z dużym prawdopodobieństwem determinuje wystąpienie ACS, szczególnie u pacjentów młodych, genetycznie obciążonych APS, ze współistniejącą autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej oraz z wywiadem w kierunku wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Streszczenie

Występowanie ostrych zespołów wieńcowych (ACS) w grupie coraz młodszych pacjentów nieobciążonych klasycznymi czynnikami ryzyka wieńcowego skłania do poszukiwania innych przyczyn mogących prowadzić do ACS. Szczegółowa diagnostyka immunologiczna pozwala zdefiniować znaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych (APA) w etiopatogenezie incydentów niedokrwienych mięśnia sercowego. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych wiąże się z większą częstością zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, trombocytopenią we krwi obwodowej oraz występowaniem nawracających poronień lub przedwczesnych porodów, co stanowi obraz kliniczny zespołu antyfosfolipidowego (APS). Obecność APA koreluje z większą zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, z ACS włącznie, oraz zwiększa ryzyko powtórnych epizodów niedokrwienych oraz zgonów sercowych. Szczególnie zagrożoną grupą pacjentów są młode osoby obciążone genetycznie APS, ze współistniejącą chorobą tkanki łącznej oraz kobiety ciężarne, zwłaszcza z wywiadem w kierunku incydentów zakrzepowo-zatorowych. Dodatkowe niebezpieczeństwo diagnostyczne i terapeutyczne stwarza możliwość nietypowego, burzliwego lub niemego klinicznie przebiegu ACS. (Folia Cardiol. 2005; 12: 543–547)

przeciwciała antyfosfolipidowe, zespół antyfosfolipidowy, ostry zespół wieńcowy

Piśmiennictwo

1. Herold G. red. Medycyna wewnętrzna. Repetytorium dla studentów medycyny i lekarzy. Wyd. 3, PZWL, Warszawa 2003.
2. Tauchmanova L., Rossi R., Coppola A. i wsp. Antiphospholipid syndrome, adrenal failure, dilated cardiomyopathy and chronic hepatitis: an unusual manifestation of multiorgan autoimmune injury. Eur. J. Endocrinol. 1998; 139: 641–645.
3. Logacheva I.V., Leshchinskii L.A., Zvorygin I.A. Immunological characteristics of patients with acute coronary syndrome (unstable angina and myocardial infarction). Klin. Med. (Moskwa) 1999; 77: 23–25.
4. Soltesz P., Veres K., Lakos G., Kerenyi A., Szegedi G. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. Orv. Hetil. 2003; 9: 461–466.
5. Blank M., Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. Clin. Immunol. 2004; 112: 190–199.
6. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C., Borghi M.O. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. Clin. Immunol. 2004; 112: 169–174.
7. Riboldi P., Gerosa M., Raschi E., Testoni C., Meroni P.L. Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. Immunobiology 2003; 207: 29–36.

8. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O., Shoefeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 25: 79–88.
9. Lopez L.R., Dier K.J., Lopez D., Merrill J.T., Fink C.A. Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 142–149.
10. Rank A., Lindner L., Hiller E. 21-year-old patient with myocardial infarct, transient cerebral ischemia and thrombocytopenia. *Internist. (Berlin)* 2003; 44: 349–353.
11. Jankowski M., Dudek D., Dubiel J.S., Musiał J. Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1998; 9: 753–756.
12. Kelishadi R., Sabet B., Khosravi A. Anticardiolipin antibody of adolescents and age of myocardial infarction in parents. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: 515–518.
13. Gaeta G., Brancaccio V. Primary antiphospholipid syndrome with a familial element and myocardial infarct in an adolescent. *G. Ital. Cardiol.* 1995; 25: 1025–1030.
14. Dropiński J., Szczeklik W., Rubis P., Sydor W.J. Antiphospholipid antibodies and carotid — artery intima-media thickness in young survivors of myocardial infarction. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: 105–109.
15. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus* 1998; 7 (supl. 2): 132–134.
16. Lopez D., Garcia-Valladares I., Palafox-Sanchez C.A. i wsp. Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Am. Clin. Pathol.* 2004; 121: 426–436.
17. Wu R., Nityanand S., Berglund L., Lithell H., Holm G., Lefvert A.K. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3159–3163.
18. Lagana B., Baratta L., Tubani L. i wsp. Myocardial infarction with normal coronary arteries in patients with primary antiphospholipid syndrome — case report and literature review. *Angiology* 2001; 52: 785–788.
19. Seijas M., Martinez Vazquez C., Rivera A. i wsp. Prevalence of antiphospholipid syndrome in patients under 65 years of age with acute myocardial infarction. *Rev. Clin. Esp.* 2001; 201: 118–121.
20. Hartel D., Sorges E., Carlsson J., Romer V., Tebbe U. Myocardial infarction and thromboembolism during pregnancy. *Herz* 2003; 28: 175–184.
21. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Carrabba M. Cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid syndrome. *Minerva Med.* 2003; 94: 63–70.
22. Rangel A., Lavalle C., Chavez E. i wsp. Myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus with normal findings from coronary arteriography and without coronary vasculitis — case reports. *Angiology* 1999; 50: 245–253.
23. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Borisenko V.V. i wsp. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991; 9: 357–361.
24. Famularo G., Antonelli S., Barracchini A. i wsp. Catastrophic antiphospholipid syndrome in patients with Behcet's disease. *Scand. J. Rheumatol.* 2003; 31: 100–102.
25. Castro P., Venegas R., Fardella P. i wsp. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of a case. *Rev. Med. Chil.* 2003; 131: 1037–1041.

