

Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych i zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawracającymi

Frequency of antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriages

Rajewski Marcin, Skrzypczak Jana

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena częstości występowania przeciwciał antyfosfolipidowych oraz zespołu antyfosfolipidowego (według obowiązujących kryteriów) u kobiet z poronieniami nawracającymi.

Materiał i metody: Badaniami objęto 105 kobiet diagnozowanych z powodu poronień nawracających. Pacjentki podzielono na 2 grupy: z poronieniami nawracającymi wczesnymi i poronieniami nawracającymi późnymi. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych kobiet z nieobciążonym wywiadem położniczym i posiadających przynajmniej jedno zdrowe dziecko. U wszystkich kobiet wykonano badania w kierunku obecności przeciwciał antyfosfolipidowych: przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwciał przeciwko β 2-glikoproteinie I oraz antykoagulantu tocznia.

Wyniki: Przeciwciała antyfosfolipidowe wykryto u 12,4% pacjentek z poronieniami nawracającymi i u 13,3% z grupy kontrolnej. W grupie I, wśród 87 kobiet z poronieniami nawracającymi wczesnymi najczęściej występującymi przeciwciałami były przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I (9,2%), następnie przeciwciała przeciwko kardiolipinie (4,6%) oraz antykoagulant tocznia (1,1%).

W grupie II, wśród 18 kobiet z poronieniami późnymi jedynymi stwierdzonymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi były przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I.

W grupie kontrolnej obecność aPL stwierdzono u 13,3% kobiet.

Tylko dwie pacjentki (2,3%) wśród badanych kobiet z poronieniami nawracającymi spełniały obecne kryteria APS.

Wnioski:

1. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w niskich mianach u kobiet z utratami ciąży, nie jest jednoznaczna z zespołem antyfosfolipidowym
2. Oznaczenie aPL powinno być ograniczone do wyizolowanej grupy kobiet

Słowa kluczowe: **przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) / zespół antyfosfolipidowy (APS) / poronienia nawracające wczesne / poronienia nawracające późne /**

Adres do korespondencji:

Marcin Rajewski
Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel./fax. +48 61 8419302
e-mail: rajewskim@wp.pl

Otrzymano: 30.07.2010
Zaakceptowano do druku: 20.12.2010

Summary

Objectives: The aim of the study was to evaluate antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome frequency (according to current criteria) in women with recurrent miscarriages.

Material and methods: We examined 105 women diagnosed due to recurrent miscarriages. Patients were divided into 2 groups: with early recurrent miscarriages and with late recurrent miscarriages. The third group was the control group composed of 30 healthy women without poor obstetric history and having at least one child. All women were screened for the presence of antiphospholipid antibodies: anticardiolipin antibodies, anti β 2-glycoprotein antibodies and lupus anticoagulant.

Results: Antiphospholipid antibodies were found in 12.4% of women with recurrent pregnancy loss and in 13.3% of the controls. Among 87 patients in group I with early recurrent miscarriages the most common antibodies were: anti- β 2-glycoprotein I (9.2%), anticardiolipin antibodies (4.6%) and lupus anticoagulant (1.1%).

Anti β 2-glycoprotein antibodies were the only antibodies found in 18 women in group II with recurrent late miscarriages.

There were 13.3 % aPL-positive cases in the control group.

Among the studied population, there were only two patients (2.3%) fulfilling the criteria of APS.

Conclusions:

1. The presence of antiphospholipid antibodies in low titers in women with pregnancy loss is unequivocal with antiphospholipid syndrome.
2. APL screening should be limited to a restricted group of women.

Key words: **antiphospholipid antibodies (aPL) / antiphospholipid syndrome (APS) / early recurrent miscarriages / late recurrent miscarriages /**

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS – *Antiphospholipid Syndrome*) jest formą zaburzenia krzepnięcia krwi prowadzącą do zakrzepicy naczyniowej oraz zatorowości płucnej oraz uznaną przyczyną poronień [1]. Jest to choroba o podłożu autoimmunologicznym, w której wytwarzane są autoprzeciwciała przeciwko fosfolipidom błon komórkowych (aPL) [2]. Występuje z częstością około 2% w populacji ogólnej, u 50% młodych pacjentów z udarem mózgu w wywiadzie, u prawie 30% pacjentów z przebytą zakrzepicą żylną i u 15% kobiet z utratą ciąży. Główną przyczyną niepowodzeń rozrodu w zespole antyfosfolipidowym jest zakrzepica w obrębie krążenia macicznie-łożyskowego, prowadząca do ograniczonej perfuzji naczyniowej, masywnych zawałów i martwicy łożyska [3].

Zespół antyfosfolipidowy dzieli się na:

- 1) pierwotny o charakterze izolowanym, to jest bez towarzyszenia innych chorób autoimmunologicznych oraz
- 2) wtórny współistniejący z toczniem układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów czy twardziną układową.

Do przeciwciał antyfosfolipidowych o największym znaczeniu diagnostycznym zalicza się: przeciwciała przeciwko kardiolipinie (ACA), β 2 glikoproteinie I (anty β 2-GPI), protrombinie (PA) i aneksynie V oraz antykoagulant tocznia (LA)[4].

Przeciwciała antykardiolipinowe są wysoce czułe w wykrywaniu APS, ale posiadają relatywnie niską swoistość. Obecność ACA wykryto u 2-5% kobiet zdrowych w wieku średnim, u 1-10% kobiet podczas prawidłowej ciąży i aż u 50% kobiet w wieku powyżej 70 lat. Częstość występowania ACA jest jeszcze wyższa u chorych na toczeń układowy i wynosi 17-86%, a u członków rodzin pacjentów z APS może sięgać 31% [5]. Przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I są kolejną grupą przeciwciał, których obecność stanowi laboratoryjne kryterium zespołu. Przeciwciała przeciwko β 2-GPI wydają się być bardziej specyficznym markerem towarzyszącym klinicznemu objawom zespołu niż pozostałe przeciwciała antyfosfolipidowe [6]. Według Robertsona, u 10%

kobiet rozpoznanie APS opiera się wyłącznie na ich obecności [7]. Antykoagulant tocznia (białko związane z układem krzepnięcia wykazujące właściwości antykoagulacyjne *in vitro*) występuje u około 0,2% populacji i jest wykrywany przy użyciu metody krzepnięciowej. Obecność LA jest nadrzędna w stosunku do pozostałych aPL w etiologii powikłań położniczych oraz epizodów zatorowo-zakrzepowych [8].

Obecność przynajmniej jednego kryterium laboratoryjnego (jeden rodzaj przeciwciał antyfosfolipidowych to jest: przeciwciała przeciwko antykardiolipinie, lub antykoagulant tocznia, oznaczone dwukrotnie w odstępie 6 tygodni) oraz klinicznego (dodatni wywiad pacjentki w kierunku epizodu zatorowo-zakrzepowego oraz/lub niepowodzenie położnicze w postaci: trzech wczesnych poronień poniżej 10 tygodnia ciąży, każda niewyjaśniona śmierć wewnątrzmaciczna morfologicznie prawidłowego płodu powyżej 10 tygodnia ciąży oraz poród przedwczesny poniżej 34 tygodnia ciąży z powodu stanu przedrzucawkowego, rzucawki lub ciężkiej niewydolności łożyska), od czasu ustanowienia kryteriów z Sapporo w 1999 roku pozwalało rozpoznać zespół antyfosfolipidowy [9].

Pierwsze doniesienia na temat roli przeciwciał antyfosfolipidowych w niepowodzeniach położniczych, wskazywały na ich obecność u 20% kobiet z utratą ciąży. Szacowano, że aPL są odpowiedzialne w 35% za ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w 17,1% za poronienia wczesne oraz w 6,7% za późne utraty ciąży [7]. Wraz z rozwojem badań nad zespołem antyfosfolipidowym oraz poprawą czułości metod diagnostycznych, procentowy udział aPL w populacji kobiet z obciążonym wywiadem położniczym stopniowo się zmniejszał. Częstość rozpoznawania APS obniżyła się po wdrożeniu nowych, zaostrzonych kryteriów diagnostycznych zespołu w 2004 roku. Wprowadzono dłuższe odstępy pomiędzy oznaczeniami (z 6 do 12 tygodni), podwyższono miano przeciwciał warunkujące rozpoznanie zespołu do ponad 40 jednostek oraz rozszerzono kryterium laboratoryjne o dodatkowe przeciwciała tj. przeciwko β 2-glikoproteinie I [10].

Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych i zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawracającymi.

Przyczyną różnic w częstości rozpoznawania APS jest również niejednolita nomenklatura poronień nawracających. Według ESHRE poronienia nawracające dzieli się na wczesne i późne; wczesne definiowane jako 3 i więcej nawracających utrat ciąży poniżej 10-12 tygodnia; późne jako 2 i więcej utrat ciąży powyżej 10-12 tygodnia [11].

Na chwilę obecną niewiele publikacji przedstawia realną częstość występowania zespołu APS wśród pacjentek z poronieniami nawracającymi. Przewlekłe leczenie pacjentek z domniemanym zespołem antyfosfolipidowym niesie ze sobą ryzyko odległych powikłań, nie poprawiając wyników położniczych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania przeciwciał antyfosfolipidowych oraz zespołu antyfosfolipidowego (według obowiązujących kryteriów) u kobiet z poronieniami nawracającymi.

Cel pracy realizowano poprzez badanie obecności trzech typów przeciwciał antyfosfolipidowych u kobiet z poronieniami nawracającymi.

Materiał i metody

Badaniami objęto 105 kobiet diagnozowanych w Klinice Rozrodczości Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego imienia Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pacjentki były hospitalizowane między styczniem 2004 a sierpniem 2008 roku. Kobiety te były przyjmowane do Kliniki celem diagnostyki i leczenia przyczyn poronień nawracających.

Kobiety te zostały podzielone na dwie grupy:

- 1) grupę pierwszą stanowiło 87 pacjentek z poronieniami nawracającymi wczesnymi poniżej 10 tygodnia ciąży,
- 2) w grupie drugiej znalazło się 18 pacjentek z poronieniami nawracającymi późnymi, to jest pomiędzy 10 a 22 tygodniem ciąży.

Średnia wieku wynosiła 29,0 ($\pm 5,0$) lat. Kobiety te łącznie doświadczyły 349 poronień. Jedna z pacjentek przeżyła 7 poronień. U 21 kobiet ciąży zakończyły się porodem zdrowego dziecka. Jedna pacjentka miała obciążony wywiad w kierunku choroby zatorowo-zakrzepowej a 12 pacjentek dodatni wywiad rodzinny.

- 3) trzecią grupę – kontrolną, stanowiło trzydzieści kobiet posiadających przynajmniej jedno zdrowe dziecko. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 30,5(± 6) lat. Wywiad położniczy u tych kobiet był nieobciążony, podobnie jak negatywny był wywiad pacjentek i ich rodzin w kierunku choroby zatorowo-zakrzepowej.

Żadna z badanych kobiet nie chorowała na choroby przewlekłe, nie stosowała leków hormonalnych, preparatów przeciwzakrzepowych oraz nie paliła papierosów, a od ostatniej utraty ciąży lub porodu do momentu badania, upłynęły co najmniej 3 miesiące.

W grupie badanej w ramach postępowania diagnostycznego wykonano ocenę kariotypu oraz jamy macicy (w grupie kontrolnej powyższych badań nie wykonywano). Do badania zakwalifikowano kobiety z niewyjaśnioną przyczyną poronień.

U wszystkich 105 kobiet z grupy badanej i 30 kobiet z grupy kontrolnej wykonano badania w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych oceniając:

- 1) przeciwciała przeciwko kardiolinie (ACA),
- 2) przeciwciała przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I (anty $\beta 2$ -GPI) oraz
- 3) antykoagulant tocznia (LA).

W przypadku uzyskania dodatniego miana przeciwciał antyfosfolipidowych, badanie powtarzano po upływie 12 tygodni (zgodnie z kryteriami z Sydney). Dopiero na podstawie drugiego pozytywnego wyniku uznawano pacjentkę za dodatnią pod względem przeciwciał antyfosfolipidowych. Przeciwciała przeciwko kardiolinie i $\beta 2$ -glikoproteinie I badano w trzech klasach to jest IgA, IgM i IgG. Wyniki uznawano za dodatnie gdy uzyskane wartości były powyżej 99 centyla w klasach lub przekroczyły 40 jednostek U/ml (MPL/GPL).

Badanie przeciwciał antyfosfolipidowych

Badania przeciwciał antyfosfolipidowych wykonywano w Centralnym Laboratorium Ortopedyczno-Rehabilitacyjnego Szpitala imienia W. Degi w Poznaniu oraz w Pracowni Hemostazy i Genetyki Szpitala imienia J. Strusia w Poznaniu.

Przeciwciała przeciwko kardiolinie (ACA)

Przeciwciała przeciwko kardiolinie oceniano przy zastosowaniu testu ELISA Anti-Cardiolipin (IgAGM) firmy Euroimmune.

Przeciwciała przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I (anty $\beta 2$ -GPI)

Przeciwciała przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I oceniano przy zastosowaniu testu ELISA Anti- $\beta 2$ -Glycoprotein I (IgAMG) firmy Euroimmune.

Antykoagulant tocznia (LA)

Oznaczano go przy użyciu trzech testów: testu krzepnięciaowego APTT firmy Bio-Ksel System, testu podstawowego dRVVT Screen Reagent i testu potwierdzającego dRVVT Confirm Reagent firmy Helena BioSciences Europe.

Do aPL pozytywnych kwalifikowano pacjentki na podstawie drugiego dodatniego wyniku.

Wyniki

Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) wykryto u 13 pacjentek (12,4%) z poronieniami nawracającymi i u 4 kobiet (13,3%) z grupy kontrolnej.

Po pierwszym teście liczba aPL pozytywnych pacjentek w grupie badanej wynosiła 17 (16,2%) a w grupie kontrolnej 6 (20,0%). Liczby te zmniejszyły się po drugim oznaczeniu odpowiednio o 4 i 2 pacjentki. Największa powtarzalność dotyczyła antykoagulant tocznia.

Trzydzieści kobiet z grupy badanej posiadało 15 przeciwciał antyfosfolipidowych. U niektórych pacjentek występowały jednocześnie 2 rodzaje przeciwciał. (Tabela I).

W grupie I, wśród 87 kobiet z poronieniami nawracającymi wczesnymi, przynajmniej jeden rodzaj przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzono u 11 kobiet (12,6%) a u 2 pacjentek (2,3%) występowały 2 rodzaje przeciwciał. Najczęściej wykrywane były przeciwciała przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I, które stwierdzono u 8 pacjentek (9,2%).

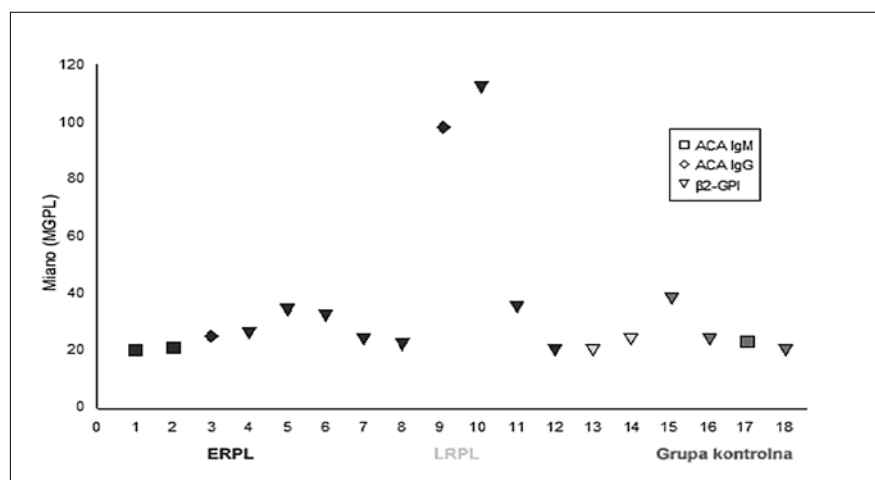
Przeciwciała przeciw kardiolinie wykryto u 4 pacjentek (4,6%). U 2 pacjentek (2,3%) występowały wspólnie z przeciwciałami przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I, u pozostałych 2 w postaci izolowanej. Antykoagulant tocznia był obecny u 1 (1,1%) pacjentki. (Tabela II). Wśród tej grupy kobiet stwierdzono 2 (2,3%) przypadki zespołu antyfosfolipidowego.

Tabela I. Liczba kobiet z i bez przeciwciał antyfosfolipidowych w badanych grupach.

Grupa	Kobiety z przeciwciałami antyfosfolipidowymi		Kobiety bez przeciwciał antyfosfolipidowych	
	N	%	N	%
Grupa I n=87	11	12,6	76	87,4
Grupa II n=18	2	11,1	16	88,9
Grupa III n=30	4	13,3	26	86,6

Tabela II. Liczba i rodzaj przeciwciał antyfosfolipidowych u kobiet w badanych grupach.

Grupa	ACA		Anty β 2-GPI		LA	
	L	%	L	%	L	%
Grupa I n=87	4	4,6	8	9,2	1	1,1
Grupa II n=18	-	-	2	11,1	-	-
Grupa III n=30	2	6,6	2	6,6	1	3,3

**Rycina 1.** Miana przeciwciał ACA i anty β 2-GPI oraz przynależność do klasy immunoglobulin.

W grupie II, wśród 18 kobiet z poronieniami późnymi, u 2 pacjentek (11,1%) stwierdzono obecność przeciwciał antyfosfolipidowych. (Tabela I).

Jedynymi stwierdzonymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi były przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I. W obu przypadkach występowały w postaci izolowanej. W grupie tej nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko kardiolipinie ani antykoagulantu tocznia.

Tylko dwie pacjentki (2,3%) wśród badanych kobiet z poronieniami nawracającymi spełniały obecne kryteria APS.

U pierwszej miano przeciwciał przeciwko kardiolipinie w kolejnych oznaczeniach wyniosło odpowiednio 112 i 98 GPL. U drugiej miano przeciwciał przeciwko β 2-glikoproteinie I wyniosło 130 i 118 GPL. W grupie kontrolnej 4 kobiety (13,3%), były aPL pozytywne. (Tabela I).

U 2 kobiet (6,6%), występowały przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I, przy czym u 1 z nich współistniały z przeciwciałami przeciwko kardiolipinie. U 2 pozostałych kobiet przeciwciała antykardiolipinowe i antykoagulant tocznia występowały samodzielnie. (Tabela II).

Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych i zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawracającymi.

Najczęściej występującymi przeciwciałami były przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I. U 9 kobiet miano anty β 2-GPI utrzymywało się między 20-39 GPL. Tylko u jednej pacjentki miano osiągnęło 118 GPL. Wszystkie przeciwciała należały do klasy IgG.

Spośród 4 pacjentek z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych u 3 miano ACA było niskie (20-24) a u 1 wyniosło 98 GPL. U 2 pacjentek ACA należały do klasy IgM a u 2 pozostałych do klasy IgG.

Miana przeciwciał antyfosfolipidowych oraz przynależność do klas immunoglobulin przedstawiono na rycinie 1.

Zespół antyfosfolipidowy wykryto u 2 (2,3%) pacjentek z poronieniami nawracającymi wczesnymi. Obie pacjentki doświadczyły przynajmniej trzech utrat ciąż poniżej 10 tygodnia oraz posiadały przeciwciała antyfosfolipidowe potwierdzone w dwóch kolejnych oznaczeniach.

U pierwszej pacjentki, lat 29, stwierdzono przeciwciała przeciwko β 2 GPI w mianie 118 GPL. Kobieta ta doświadczyła 4 poronień poniżej 10 tygodnia ciąży. Wywiad rodzinny pacjentki był obciążony zakrzepicą żylną u ojca kobiety. Wywiad chorej w kierunku choroby zatorowo-zakrzepowej był negatywny.

Druga pacjentka, lat 32, miała obecne przeciwciała przeciwko antykardiolipinie w mianie 98 GPL i doświadczyła 3 poronień także poniżej 10 tygodnia ciąży. Zarówno wywiad chorej jak i rodzinny był nieobciążony epizodem zatorowo-zakrzepowym.

Dyskusja

W badanym materiale wykryto przeciwciała antyfosfolipidowe u 12,4% kobiet z nawracającymi poronieniami i 13,3% kobiet z grupy kontrolnej. Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych określona przez nas jest podobna do wyników Rai i Regan, którzy wykryli obecność przeciwciał aPL u 15% pacjentek [12]. Dwukrotnie wyższy odsetek uzyskali w swoich badaniach Oshiro i wsp. – 20,0% i Dydowicz – 20,3% a czterokrotnie Robertson i wsp. – 40% [7,13,14].

Rozbieżności wyników można wytłumaczyć przyjmowaniem różnych kryteriów poronień nawracających, jednokrotnym tylko oznaczeniem aPL przed upływem 12 tygodni od utraty ciąży, niską swoistością stosowanych testów diagnostycznych a także uznawaniem zbyt niskich mian przeciwciał za dodatnie [15].

Inną przyczyną różnic może być oznaczanie 1 lub 2 przeciwciał antyfosfolipidowych zamiast wszystkich 3 typów, co w efekcie prowadzi do niedoszacowania roli przeciwciał aPL w etiologii powikłań położniczych. Zwraca na to uwagę w swojej pracy Galli, która przedstawia niską częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych w badaniach przeprowadzonych w latach 90-tych, gdzie standardem diagnostycznym była ocena tylko 2 rodzajów przeciwciał: przeciwko kardiolipinie oraz antykoagulanta tocznia [16].

Trudności w ocenie częstości występowania APS wśród kobiet z poronieniami nawracającymi, są także spowodowane odmiennym definiowaniem poronienia, a w konsekwencji różnicami w metodyce prowadzonych badań. Wielu autorów diagnozuje poronienia nawracające i dalej APS, u kobiet już z dwoma wczesnymi poronieniami. Taka interpretacja utrudnia porównanie populacji kobiet doświadczających poronień oraz jest powodem nadużywania definicji zespołu.

Według Branch, malejąca częstość APS w badanych populacjach jest najprawdopodobniej wynikiem posługiwania się za-

ostrzonymi kryteriami rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego ustanowionymi w Sydney [10, 17].

Udział przeciwciał antykardiolipinowych i antykoagulanta tocznia w etiologii niepowodzeń rozrodu, został potwierdzony w licznych badaniach [5, 18, 19].

W badanym materiale tylko u jednej pacjentki stwierdzono miano ACA powyżej 40 jednostek GPL (98 GPL). Pozostałe miana ACA mieściły się w przedziale między 20-40 jednostek.

Wpływ przeciwciał antykardiolipinowych na nawracające poronienia potwierdzili tacy autorzy jak Couto i Rogue, stwierdzając u badanych przez siebie kobiet zwiększony udział przeciwciał ACA w poronieniach I i II trymestru ciąży zarówno w postaci izolowanej jak i w połączeniu z innymi typami przeciwciał [20, 21]. Nielsen i Christiansen, wykazali rosnące miano przeciwciał ACA wraz z liczbą kolejnych poronień [5]. Według Galli obecność przeciwciał ACA w klasie IgG oraz obciążony wywiad położniczy zwiększają ryzyko straty kolejnej ciąży nawet do 80% [16].

Znacznie więcej kontrowersji budzi rola przeciwciał przeciwko β 2-GPI. Przeciwciała te zaledwie od kilku lat znajdują się w standardowym panelu diagnostycznym zespołu antyfosfolipidowego, będąc nadal przedmiotem intensywnych badań i analiz.

W materiale własnym przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie, których rola w etiologii nawracających poronień nie jest do końca wyjaśniona, jako jedyne spośród badanych, występowały częściej u pacjentek z poronieniami nawracającymi niż u zdrowych kobiet. Dominowały one u kobiet z wczesnymi poronieniami nawracającymi. U jednej pacjentki z tej grupy wysokie miano przeciwciał (118 GPL) pozwoliło rozpoznać APS.

Udział tych przeciwciał w nawracających wczesnych utratach ciąż został potwierdzony przez Galli i wsp., Mezzesini i wsp. oraz Zammiti i wsp. [16, 22, 23]. Według Aoki i wsp., przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie mają największą wartość predykcyjną w przewidywaniu powikłań położniczych oraz zakrzepicy żyłnej wśród pacjentów z APS [24].

Do podobnej konkluzji doszli Lee i wsp. [25, 26]. Wykazali oni silny związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko β 2-GPI w mianie powyżej 20 MGPL a poronieniami nawracającymi i śmiercią wewnątrzmaciczną płodu.

Związek antykoagulanta tocznia z powikłaniami położniczymi oraz zatorowo-zakrzepowymi, znajduje odzwierciedlenie w licznych pracach Nielsena i Christiansena, Oshiro i wsp. czy Sailera i wsp. [3, 13, 18]. Wysoki poziom LA jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla kolejnej ciąży i wiąże się z 50 procentowym ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych w 10-letniej obserwacji [27,28].

Rzadsze występowanie LA w grupie badanej (1,1%) w stosunku do grupy kontrolnej (3,5%) w materiale własnym, pozostaje w zgodzie z pracami Alfirevica i wsp. oraz Coulama i wsp. [29,30]. Ci ostatni badając 88 kobiet z nawracającymi utratami ciąży nie stwierdzili częstszego występowania LA w porównaniu z grupą kontrolną. Być może niekorzystny efekt działania tych przeciwciał na utraty ciąży ujawnia się głównie przy współistnieniu z przeciwciałami przeciwko β 2-glikoproteinie I i kardiolipinie [22].

Zastanawiająca jest wysoka częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych we własnej grupie kontrolnej (13,3%). Podkreślić należy fakt, iż u żadnej z pacjentek z tej grupy miano przeciwciał nie przekroczyło 40U.

Wynik ten może wskazywać na niską swoistość testów diagnostycznych lub też świadczyć o nie do końca wyjaśnionym mechanizmie oddziaływania przeciwciał aPL na poronienia nawracające.

W świetle częstego występowania aPL u kobiet z poronieniami nawracającymi, zaskakująca jest niska rozpoznawalność zespołu antyfosfolipidowego. W naszym materiale rozpoznano go u zaledwie 2,3% chorych spośród 105 kobiet z typowymi objawami klinicznymi zespołu. Znaczne rozbieżności pomiędzy częstością występowania APS w pracach poszczególnych autorów wynikają najczęściej z uznawania za dodatnie zbyt niskich mian przeciwciał.

W pracy Sailer i wsp. za dodatnie uznano miano ACA > 14,9 GPL a dla przeciwciał przeciwko β 2-GPI > 9,0 GPL [18]. Podobnie w pracy Ruffatti i wsp. analizującej przebieg ciąży u leczonych kobiet z APS, diagnoza zespołu opierała się na mianach ACA > 15GPL oraz anty β 2-GPI > 17GPL [4].

Zdecydowanie najwięcej wątpliwości budzą jednak badania Farquharson i wsp. oraz Rai i wsp. [12, 31]. Oboje autorzy w randomizowanych pracach poświęconych skuteczności leczenia heparyną i aspiryną kobiet z APS, nie wykazali zdecydowanej korzyści żadnej z form terapii. Być może brak efektu leczniczego był związany z nieuzasadnionym rozpoznaniem zespołu. Zespół APS był rozpoznawany już przy wartościach ACA > 5GPL.

W celu poprawy diagnostyki APS Galli proponuje aby do obecnego panelu badań w kierunku zespołu włączyć przeciwciała przeciwko protrombinie w klasie IgG, przeciwko fosfatydylo-etanolaminie, przeciwko β 2-GPI w klasie IgA, przeciwko aneksynie V oraz badać produkty rozpadu składowych komplementu [16]. Wydaje się, iż większa liczba badanych czynników mogłaby polepszyć rozpoznawalność tego zespołu. Próby odpowiedzi na to pytanie podjął się w swojej pracy Branch, który nie wykazał jednak przewagi innych typów przeciwciał antyfosfolipidowych nad dotychczas badanymi [17]. Ten sam autor wykazał zaledwie 2,5% częstość APS wśród badanej przez niego populacji kobiet z poronieniami nawracającymi.

Nielatwym do spełnienia kryterium diagnostycznym APS jest konieczność oceny morfologicznej zarodka w 10 tygodniu ciąży. Szczegółowa ocena ultrasonograficzna na tym etapie ciąży jest technicznie trudna a w każdym wątpliwym przypadku należy wykluczyć czynnik genetyczny poronienia.

Z drugiej jednak strony wydaje się, iż rutynowe badanie genetyczne poronionych zarodków mogłoby jeszcze bardziej ograniczyć rolę aPL w etiologii poronień nawracających. W wielu przypadkach w tej grupie chorych poronienia są wynikiem powstających *de novo* nieprawidłowości chromosomalnych a nie wpływu powtarzającego się czynnika matczyngo [32].

Rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego umożliwia zapobieganie powikłaniom w kolejnych ciążach dając nadzieję pacjentce z niemożnością donoszenia ciąży na pomyślne macierzyństwo, jednocześnie zmniejszając ryzyko wystąpienia epizodu zatorowo-zakrzepowego [33]. Nie ma jednak potrzeby oznaczania aPL po pojedynczych epizodach utraty ciąży.

Według Brennera, badania przesiewowe należy ograniczyć do pacjentek z grupy ryzyka: po 3 i więcej poronieniach w I trymestrze, 2 i więcej w II trymestrze, w każdym przypadku obumarcia wewnątrzmacicznego płodu, ciężkiego stanu przedrzucawkowego oraz skrajnej hypotrofii płodu [34].

Natomiast według zaleceń *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* badanie w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych jest uzasadnione u kobiet z nawracającymi wczesnymi utratami ciąży [35].

Należy pamiętać, iż obecność przeciwciał antyfosfolipidowych nie zwalnia z diagnostyki innych przyczyn niepowodzeń położniczych. Podkreśla to w swojej pracy Stone, która lecząc kobiety z poronieniami nawracającymi udowodniła, iż przyczyną powtarzających się utrat ciąży przy obecności aPL, były współistniejące wady macicy i niewydolność cieśniowo-szyjkowa [36].

Dzisiejszy kierunek badań powinien koncentrować się na znalezieniu bardziej czułych, swoistych i tanich metod diagnostycznych, które mogłyby być zaoferowane pacjentom i ich rodzinom z grup ryzyka [15,36,37]. Jednocześnie należy pamiętać, że stwierdzenie zespołu antyfosfolipidowego jest diagnozą na całe życie i niesie ze sobą określone konsekwencje dla pacjenta.

Wnioski

1. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w niskich mianach u kobiet z utratami ciąży, nie jest jednoznaczna z zespołem antyfosfolipidowym.
2. Oznaczenie aPL powinno być ograniczone do wyizolowanej grupy kobiet.

Piśmiennictwo

1. Zawilska K. Przeciwciała antyfosfolipidowe – czynnik zagrożenia żylną chorobą zakrzepowozatorową i zakrzepicą tętniczą. *Pol Arch Med Wew.* 2007, suppl., 41-45.
2. Malinowski A, Wilczyński J. Immunophysiology of normal pregnancy. Part II. Immunoregulatory mechanisms of placental origin and systemic immunological response. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 553-569. Polish.
3. Stone S, Khamashta M, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus.* 2001, 10, 67-74.
4. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006, 96, 337-341.
5. Nielsen H, Christiansen O. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod.* 2005, 20, 1720-1728.
6. Stern C, Baker H, Chamley L. Human reproductive failure is not a clinical feature associated with beta 2 glycoprotein-I antibodies in anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients. *Hum Reprod.* 2000, 15, 976-978.
7. Robertson L, Wu O, Langhorne P, [et al.]. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006, 132, 171-196.
8. James A, Abel D, Branciazio L. Anticoagulants in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006, 61, 59-69.
9. Lockshin M, Sammaritano L, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 440-443.
10. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, [et al.]. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006, 4, 295-306.
11. Farquharson R, Jauniaux E, Exalto N, [et al.]. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod.* 2005, 20, 3008-3011.
12. Rai R, Regan L. Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome. *Semin Reprod Med.* 2000, 18, 369-377.
13. Oshiro S, Motomura K, Fukushima T. Systemic lupus erythematosus manifesting as subarachnoid hemorrhage induced by cortical venous thrombosis and followed by medial medullary infarction. *No To Shinkei.* 2003, 55, 791-795. Japanese.
14. Dydowicz P. Korelacja występowania przeciwciał antyfosfolipidowych z wybranymi parametrami klinicznymi u kobiet z nawracającymi poronieniami. Rozprawa Doktorska. Poznań: uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego. 200.
15. Farquharson R, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in Pregnancy: A Randomized, Controlled Trial of Treatment. *Obstet Gynecol.* 2002, 100, 408-413.
16. Galli M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: do test patterns identify the patients' risk?. *Thromb Res.* 2004, 114, 597-601.
17. Branch W. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2006, 49, 861-874.

Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych i zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawracającymi.

18. Sailer T, Zoghiani C, Kurz Ch. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost.* 2006, 95, 796-801.
19. Rodney D, Hollier N, Kutteh W. 2-Glycoprotein 1 as a marker of antiphospholipid syndrome in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2000, 3, 531-535.
20. Couto E, Barini R, Zaccaria R, [et al.]. Association of anticardiolipin antibody and C 677T in MTHFR in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J.* 2005, 123, 15-20.
21. Rogue H, Paidas M, Funai E, [et al.]. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004, 91, 290-295.
22. Mezzesimi A, Florio P, Reis F, [et al.]. The detection of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007, 133, 164-168.
23. Zammiti W, Miraoui N, Hidar S, [et al.]. Antibodies to beta2-glycoprotein and annexin V in women with early and late idiopathic recurrent spontaneous abortions. *Arch Gynecol Obstet.* 2006, 274, 261-265.
24. Aoki K, Dudkiewicz A, Matsuura E, [et al.]. Clinical significance of beta 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: correlation with conventional antiphospholipid antibody detection system. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 172, 926-931.
25. Lee E, Lee C, Lee T, [et al.]. Does the anti-beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res.* 2003, 111, 29-32.
26. Lee R, Emlen W, Scott J, [et al.]. Anti beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, 642-648.
27. Quenby S, Farquharson R, Dawood F, [et al.]. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case – control study. *Hum Reprod.* 2005, 20, 1729-1732.
28. Rand J, WU X, Andree H, [et al.]. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *N Eng J Med.* 1997, 337, 154-160.
29. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002, 101, 6-14.
30. Coulam C, Jeyendran R, Fishel L, [et al.]. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2006, 55, 360-368.
31. Farquharson R, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002, 100, 408-413.
32. Stephenson M. Management of recurrent early pregnancy loss. *J Reprod Med.* 2006, 51, 303-310.
33. Goldmann J, Bettles B, Robinson J, [et al.]. Thrombophilia and the Obstetric Patient. *Obstet Gynecol.* 2007, 110, 669-675.
34. Brenner B. Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006, 2, 443-456.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). *Int J Gynaecol Obstet.* 2002, 78, 179-190.
36. Stone S, Langford K, Nelson-Piercy C, [et al.]. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make. *Lupus.* 2002, 11, 130-133.
37. Kutteh W, Park V, Deticher R. Hypercoagulable state mutation analysis In white patients with Elary first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1999, 71, 1048-1053.