

## Zespół antyfosfolipidowy pierwotny (PAPS) i wtórny do toczenia rumieniowatego układowego (SAPS) a miażdżycą tętnic; wstępna obserwacja

*Association between primary antiphospholipid syndrome (PAPS)  
and antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SAPS)  
and atherosclerosis: preliminary observation*

Martyna Meissner<sup>1</sup>, Lidia Butkiewicz<sup>1</sup>, Hanna Chwalińska-Sadowska<sup>1</sup>,  
Jakub Ząbek<sup>2</sup>, Grzegorz Małek<sup>3</sup>, Witold Tomkowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. Eleonory Reicher w Warszawie,  
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Hanna Chwalińska-Sadowska

<sup>2</sup>Zakład Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii im. Eleonory Reicher w Warszawie,  
kierownik Zakładu dr hab. biol. Jakub Ząbek, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

<sup>3</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

**Słowa kluczowe:** miażdżycą, zespół antyfosfolipidowy (APS); przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), przeciwciała do oksydowanych lipoprotein niskiej gęstości (przeciwciała anti-oxy-LDL), przeciwciała przeciwko B2-glikoproteinie 1 (przeciwciała anti-B2GPI).

**Key words:** atherosclerosis, antiphospholipid syndrome (APS), antiphospholipid antibodies (aPL abs), anticardiolipin antibodies (aCL abs), anti-oxidized low density lipoproteins antibodies (anti-oxy-LDL abs), anti B2GPI antibodies.

### Streszczenie

**Wstęp:** Między miażdżycą a zespołem antyfosfolipidowym (APS) istnieją podobieństwa pod względem odpowiedzi komórkowej (ekspresja molekuł adhezyjnych: ICAM-1, VCAM-1, selektyny E) oraz humoralnej (obecność przeciwciał przeciwko oxy-LDL reagujących krzyżowo z przeciwciałami antykardiolipinowymi).

**Celem pracy** była wstępna ocena, czy APS jest czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i które przeciwciała (anty-aCL, anti-B2GPI, LAC) korelują z powstawaniem miażdżycy oraz zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej.

**Materiał i metody:** Przeanalizowano 3 grupy chorych: I grupa (n=5; 3 K+2 M) z PAPS (kryteria Wilsona, 1999 r.) II grupa (n=8; 8 K) z SAPS (kryteria ARA z 1997 r. dla TRU) III grupa kontrolna (n=3; 3 K) z TRU bez APS.

Wszyscy pacjenci byli przebadani pod względem obecności klinicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy

### Summary

**Background:** There is a strong correlation between Atherosclerosis and Antiphospholipid Syndrome (APS) regarding cellular activity (expression of adhesions molecules: ICAM-1, VCAM-1, E-selectins) and humoral activity (presence of oxy-LDL antibodies which crossreact with anticardiolipin antibodies).

**Aim:** To evaluate whether APS is a risk factor for development of atherosclerosis and which of the serological parameters: aCL, anti-B2GPI, LAC is the most important risk factor.

**Methods:** We analyzed 3 groups of patients: 1 group (n=5; 3 F, 2 M) PAPS according Wilson criteria 1999), 2 group (n=8 F) SAPS criteria APS and ARA criteria for SLE, 3 group (n=3 F) SLE. All patients were examined concerning traditional risk factors for atherosclerosis. An atherosclerosis was considered as a presence of carotid lesions showed by Doppler USG examination of carotid arteries. All

### Adres do korespondencji:

lek. Martyna Meissner, Klinika Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

**Praca wpłynęła:** 22.11.2004 r.

(kryteria WHO). Do oceny obecności i stopnia nasilenia zmian miażdżycy wykonano badanie USG – doppler tętnic szyjnych z uwzględnieniem oceny grubości błony środkowej i *calcium scoring*. Ponadto metodą Dopplera oceniano cały układ żylny i tętniczy. Obecność PPJ, anty-DNA, anty-aCL, anty-B2GP1 oceniano metodą ELISA, a obecność LAC sprawdzano metodą Barry i Triplett.

**Wstępne wyniki badań:** Tradycyjne czynniki ryzyka stwierdzano najczęściej u pacjentek z TRU, rzadziej u chorych z SAPS, a zdecydowanie najrzadziej u chorych z PAPS. Nie stwierdzono obecności blaszek miażdżycowych u pacjentek z TRU. U 2 pacjentek z SAPS obecność blaszek miażdżycowych korelowała z obecnością anty-aCL IgG oraz głęboką zakrzepicą żylną, a u innej chorej z SAPS zmiany miażdżycowe korelowały z obecnością anty-B2GP1 i LAC i również z zakrzepicą żylną. Spośród 2 chorych z PAPS (1 K+1 M), u których obserwowano obecność blaszek miażdżycowych, u 1 mężczyzny obecność anty-aCL IgG, IgM i anty-B2GP1 korelowała z intensywnymi zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych z zakrzepicą żylną.

**Wnioski:** Wstępne wyniki badań wskazują, że APS może powodować przyspieszony rozwój miażdżycy. We wczesnym rozpoznaniu i leczeniu miażdżycy należy brać pod uwagę obecność serologicznych markerów APS. Dokładne sprecyzowanie, który z serologicznych parametrów APS jest najbardziej związany z przedwczesnym rozwojem miażdżycy i jaki ma związek z zakrzepicą, jest aktualnie przedmiotem badań na większych grupach chorych z SAPS, PAPS i TRU.

Ostatnie lata badań nad miażdżycą (*atherosclerosis*) wniosły wiele dowodów potwierdzających hipotezę, że miażdżycą jest chorobą zapalną, autoimmunologiczną [18, 19]. W blaszce miażdżycowej, która jest najwcześniejszym stadium miażdżycy, zachodzą procesy zapalne i autoimmunologiczne typu humoralnego i komórkowego [5, 11].

Do przeciwciał odgrywających rolę w aterogenezie należą przeciwciała przeciwko białkom szoku cieplnego (przeciwciała anty-HSP65), przeciwciała przeciwko oksydowanemu lipoproteinom niskiej gęstości (przeciwciała anty-oxy-LDL), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) oraz przeciwciała przeciwko B2-glikoproteinie 1 (B2GP1) [8, 9]. Natomiast procesy zapalne wywołane reakcjami typu komórkowego powodują zwiększanie przyczepności monocytów do śródbłonna i ekspresję białek adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1, selektyny P i E na powierzchni komórek śródbłonna [8, 18].

Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL), w tym aCL i/lub anty-B2GP1, zmienia homeostazę w kierunku prozakrzepowym [4, 6, 13]. Stwierdzono również, że w obecności przeciwciał anty-B2GP1 i/lub aCL IgG dochodzi do szybszego i łatwiejszego wychwytywania oxy-LDL przez makrofagi, czyli do intensywniejszego gromadzenia się cholesterolu i pęcherzyków lipidów w makrofach. W związku z tym najwcześniejsze stadium miażdżycy, jakim jest blaszka miażdżycowa (*atheroma*), powstaje w wyjątkowo korzystnych warunkach [23–25].

Najnowsze badania wykazały, że B2GP1 jest obecna w blaszce miażdżycowej. Ponadto kumulacja makrofagów i limfocytów T w blaszce może zapoczątkować i na-

arteries and veins were evaluated by Doppler examination. Presence of ANA, anti-DNA, aCL, anty-B2GD1, anty-oxy-LDL antibodies were evaluated by ELISA and LAC by Barry and Triplett.

**Premature results:** Traditional risk factors for atherosclerosis were observed the most often in SLE patients, less frequent in SAPS pts. Very small frequency of these factors were observed in PAPS pts. There were no atherogenic lesions in SLE patients. In two SAPS patients atherogenic abnormalities correlated with aCL IgG abs and with deep venous thrombosis. In other SAPS patients atherogenic plaques correlated with presence of anty-B2GP1 and LAC abs and also with venous thrombosis.

Out of atherogenic two PAPS pts (1 F, 1 M) one showed correlation between aCL IgG, IgM, anty-B2GP1 antibodies with intensive carotid plaques and venous thrombosis.

**Conclusion:** Presence of APS may point to atherosclerosis. Atherosclerosis early diagnosis and treatment should include examination of APS serological parameters. Precise determination of the most important APS parameters connected with atherosclerosis and thrombosis needs long-term study on bigger sample of patients.

silać proces zapalny, co jest kluczowym czynnikiem predisponującym do pęknięcia blaszki i wyindukowania zakrzepicy – najpoważniejszego klinicznego powikłania miażdżycy [10, 11, 17, 18].

*Pogotowie prozakrzepowe*, związane z mechanizmami odpowiedzi humoralnej i komórkowej, występuje również w zespole antyfosfolipidowym (APS – zespół Huges) [13]. Pod względem klinicznym zespół ten charakteryzuje się tętniczą i/lub żylną zakrzepicą, powtarzającymi się utratami ciąży, często trombocytopenią, a pod względem immunologicznym podwyższonym poziomem aPL, a wśród nich obecnością przeciwciał aCL w klasie IgG i/lub IgM oraz przeciwciał typu *lupus antykoagulant* (LAC) [1, 2, 13].

Najpierw uważano, że APS pojawia się zawsze wtórnie do tocznia rumieniowatego układowego (TRU), później wyodrębniono pierwotny zespół antyfosfolipidowy [2, 13]. Uważa się, że 20–30% wszystkich zakrzepic żył głębokich występuje w przebiegu APS. Bardzo poważnym powikłaniem klinicznym tej choroby jest uszkodzenie wielu ważnych dla życia narządów, co może objawiać się ich niedokrwieniem, zawałem, udarem lub rozwojem przedwczesnej choroby wieńcowej serca [3, 21]. Powikłania te mogą występować zarówno w miażdżycy, jak i w APS. Przedstawione objawy kliniczne oraz opisane mechanizmy komórkowe i humoralne występujące w miażdżycy i w APS wykazują zdumiewające podobieństwo.

Istnieje bardzo niewiele publikacji na temat powiązania zespołu antyfosfolipidowego z miażdżycą [18, 19, 24]. Zdecydowanie więcej badań prospektywnych przeprowadzono, oceniając czynniki ryzyka przedwczesnego

**Tabela I.** Dane demograficzne (objaśnienia skrótów literowych zastosowanych w tabeli podano w treści artykułu)

Parametr	PAPS			SAPS	SLE
	LLD	PAPS + choroba Takayashu	PAPS koagulopatia?		
	liczba chorych				
	3	1	1		
płeć	2 K+1 M	1 M	1 K	7 K+1 M	3 K
wiek	±45	52	29	±56	±33
czas trwania choroby do rozpoznania APS	5	16	1	±5	∅
czas obserwacji	±3	20	1	±9	±13

rozwoju miażdżycy w TRU lub w zespole antyfosfolipidowym wtórnym do TRU [21–23]. Pierwszą, która zauważyła i podkreśliła związek między obecnością aCL i przeciwciał przeciwko oxy-LDL a rozwojem przedwczesnej miażdżycy w postaci choroby wieńcowej u chorych z APS, jest fińska badaczka Vaarala. Opublikowała ona swoje wyniki w 1997 r. [24]. Od tamtej pory nie przeprowadzono prospektywnego badania dużej grupy chorych na APS, z ich oceną kliniczną i oceną parametrów serologicznych jako czynników ryzyka rozwoju miażdżycy.

Nasze badanie zaplanowano u chorych z zespołem antyfosfolipidowym pierwotnym i wtórnym do TRU w celu ujawnienia, czy APS jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy [19].

## Materiał i metody

Przeprowadzono wstępną obserwację 3 grup chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Tkanki Łącznej w Instytucie Reumatologii w Warszawie w latach 1995–2003.

Pierwszą grupę stanowili chorzy z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym (PAPS), spełniający kryteria Wilsona z 1999 r. Drugą grupę stanowili chorzy z zespołem antyfosfolipidowym wtórnym do TRU (SAPS), spełniający zmodyfikowane kryteria ARA (1997 r.) dla TRU oraz kryteria Wilsona dla APS. Do trzeciej, kontrolnej grupy zaliczono chorych na TRU bez APS.

W latach 1995–2002 w Klinice Chorób Tkanki Łącznej zgromadzono następujący materiał kliniczny: 23 chorych na PAPS oraz 61 chorych na SAPS. Spośród tych pacjentów od sierpnia 2003 r. ponownej obserwacji klinicznej i laboratoryjnej oraz badaniu USG tętnic szyjnych poddano 13 chorych, w tym 5 chorych na PAPS oraz 8 na SAPS. Dodatkowo przebadano 3 chorych na TRU z grupy kontrolnej (tab. I).

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe dotyczące uznanych czynni-

ków ryzyka rozwoju miażdżycy oraz badania laboratoryjne z uwzględnieniem parametrów będących zagrożeniem miażdżycą.

Ankieta dotycząca zagrożenia miażdżycą:

1. Palenie papierosów (10 lub więcej papierosów dziennie przez minimum miesiąc).
2. Nadciśnienie tętnicze (średnie ciśnienie skurczowe wyższe niż 140 mm Hg i/lub rozkurczowe 90 mm Hg wg definicji WHO lub zażywanie leków hipotensyjnych).
3. Nadwaga (określana za pomocą BMI >26).
4. Cukrzyca (podwyższone stężenie glukozy rano >126 mg/dl stwierdzone przynajmniej 2-krotnie, lub glikemia = i/lub >200 mg/dl po obciążeniu 75 g glukozy, oceniana od 0 do 2 godz. po spożyciu glukozy).
5. Hiperlipidemia (podwyższony poziom cholesterolu >200 mg/dl i/lub trójglicerydów >180 mg/dl).
6. Wywiad rodzinny.
7. Terapia (czas leczenia i dawki glikokortykosteroidów, leków antyagregacyjnych, antykoagulacyjnych).

Wszyscy chorzy na SAPS i na TRU byli leczeni glikokortykosteroidami w dawce od 10 mg/24 godz. do 1 mg/kg/mies. i/lub przynajmniej jednym pulsem metylprednizolonu 500 mg/24 godz. i/lub cyklofosfamidem 1 g/mies. w przypadku zajęcia nerek. Chorzy z APS byli leczeni lekami antyagregacyjnymi i/lub heparyną lub sintromem.

Badanie kliniczne chorych uzupełniono badaniami pomocniczymi koniecznymi do rozpoznania TRU oraz APS. Przeciwciała antykardiolipinowe oznaczano metodą ELISA wg Gharaviego, przyjmując za wynik dodatni wartość OD powyżej 4 SD od średniej zdrowych dawców krwi. Antykoagulant toczniowy oznaczano wg metody Barry i Tripleta w modyfikacji wg wytycznych Naukowego Komitetu ds. Standaryzacji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepów i Homeostazy. Przeciwciała anty-

Tabela II. Objawy kliniczne APS

Objawy	PAPS			SAPS	SLE
	LLD	PAPS + choroba Takayashu	PAPS koagulopatia?		
	liczba chorych				
	3	1	1	8	3
głęboka żylna zakrzepica	1	1	1	3	–
z lub bez zatorowości płuc	1	–	–	–	–
powierzchnowa zakrzepica żył:	1	–	–	–	–
mózgowych	–	–	–	–	–
siatkówki	–	–	–	–	–
nerkowych	–	–	–	–	–
wątrobowych	–	–	1	–	–
zakrzepica tętnicza:					
mózgowa	–	–	–	1 (5 lat) MCTD*	–
obwodowa	–	1	–	1	–
wieńcowa	–	–	–	1	–
nerkowa	–	–	–	–	–
siatkówki	–	–	–	–	–

\*1 (5 lat) MCTD – u jednej chorej po pięciu latach obserwacji rozpoznanie zmieniono z SAPS na MCTD = mieszana choroba tkanki łącznej

B2GP1 w klasie IgG oznaczano metodą ELISA z zastosowaniem testów firmy Cogent (Wielka Brytania).

Jako podstawę do potwierdzenia obecności wczesnych zmian miażdżycowych przyjęto zmiany w tętnicach szyjnych w postaci obecności blaszek miażdżycowych, pogrubienia błony środkowej (*complex intima media*) oraz podwyższenia wartości *calcium scoring*, ocenianego badaniem TC tętnic wieńcowych.

Wyniki dotyczące danych demograficznych, objawów klinicznych, zaburzeń immunologicznych chorych na PAPS, SAPS zebrano w tab. I–VI.

## Wyniki

Ustalone wcześniej rozpoznanie PAPS zostało zweryfikowane po 5 latach obserwacji, zgodnie z najnowszymi kryteriami Wilsona z 1999 r. oraz zgodnie z kryteriami ARA dla TRU z 1997 r. Na tej podstawie spośród 5 chorych na PAPS wyłoniono 3 chorych na chorobę toczniopodobną (*lupus like disease* – LLD), spełniających jedynie 3 kryteria dla TRU, a niespełniających aktualnie kryteriów ani dla PAPS, ani dla TRU. U pozostałych 2 chorych podtrzy-

mano rozpoznanie PAPS, ale w jednym przypadku (1 mężczyzna) ujawniono współistnienie choroby Takayashu, a w drugim (1 kobieta) podejrzewano wrodzony defekt układu krzepnięcia, czego nie potwierdzono.

Po ponownej weryfikacji klinicznej i serologicznej pacjentów z SAPS (kierując się zmodyfikowanymi kryteriami dla TRU oraz kryteriami Wilsona dla APS) wyłoniono jedną chorą z mieszaną chorobą tkanki łącznej, a u innej skłoniono się do rozpoznania PAPS (do dalszej obserwacji).

Stosunek liczbowy kobiet do mężczyzn u 3 chorych na LLD wynosił 2:1, u 2 chorych na PAPS wynosił 1:1, podczas gdy w grupie chorych na SAPS wynosił 7:1. Grupa kontrolna 3 chorych na TRU składała się z samych kobiet (tab. I).

U chorych na LLD z wcześniejszym rozpoznaniem PAPS objawy zakrzepicy żylny były obecne w 100% przypadków. Ból brzucha i nadciśnienie tętnicze obserwowane u chorych na PAPS związane było z zakrzepicą żył wątrobowych w jednym przypadku i zakrzepicą tętnicy podobojczykowej w drugim.

Straty ciąży obserwowano u 1 chorej na PAPS (drugim chorym był mężczyzna) oraz u 1 chorej na SAPS spośród 7 chorych, a także u 1 chorej ze zweryfikowanym

Tabela III. Objawy kliniczne związane z APS

Objawy	PAPS			SAPS	SLE
	LLD	PAPS + choroba Takayashu	PAPS koagulopatia?		
	liczba chorych				
	3	1	1	8	3
położnicze: straty ciąży, opóźniony rozwój płodu	–	–	1	2	–
hematologiczne: trombocytopenia, anemia hemolityczna	–	–	–	2	–
skórne: <i>livedo reticularis</i> , owrzodzenia	3	–	–	7	1
kardiologiczne: zmiany na zastawkach, zakrzep kardiomiopatia	2	–	–	5	–
neurologiczne: płásawica, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia, migreny	3	–	–	3	–
płucne: nadciśnienie płucne, ARDS, krwotoczne zapalenie pęcherzyków płucnych	1	–	–	–	–
nerkowe: nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek	–	1	–	2	–
przewód pokarmowy: ból brzucha, niedokrwienie jelit, martwica	–	–	1	1	–
endokrynne: zawał nadnerczy	–	–	–	–	–

aktualnie rozpoznaniem z SAPS na PAPS. W grupie kontrolnej (SLE bez APS) jedynym objawem klinicznym charakterystycznym dla APS było owrzodzenie podudzi i *livedo reticularis*.

Badania serologiczne potwierdzające rozpoznanie APS zestawiono w tab. IV.

U jednego chorego na PAPS obserwowano w surowicy obecność aCL w klasie IgG i IgM oraz anty-B2GP1, a u drugiej chorej aCL IgM oraz wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, przy nieobecności LAC.

U chorych z SAPS najczęściej występowały aCL klasy IgG.

W grupie kontrolnej 3 kobiet z TRU u każdej z nich występowały różne zaburzenia serologiczne, charakterystyczne dla TRU ze zmienną częstością. U 3 chorych na LLD, pomimo wcześniejszego rozpoznania PAPS, aktualnie nie stwierdzono żadnych odchyśleń w wynikach badań immunologicznych charakterystycznych dla APS.

Zaburzenia immunologiczne dla TRU wg ARA, zmodyfikowane w 1997 r. z uwzględnieniem zmian po 5 latach obserwacji, zestawiono w tab. V.

Zarówno u chorych na PAPS, jak i na SAPS stwierdzono obniżanie się miana przeciwciał aCL w klasie IgG, IgM, a u chorych z PAPS wzrost miana przeciwciał przeciwjądrowych (PPJ).

Zagrożenie tradycyjnymi czynnikami ryzyka miażdżycy u badanych chorych występowało porównywalnie często u chorych na SAPS i LLD, a częściej u chorych na TRU i zdecydowanie rzadziej u chorych na PAPS.

Stopień nasilenia miażdżycy, oceniany na podstawie zmian w tętnicach szyjnych badaniem USG, oraz obecność zakrzepicy żyłnej przedstawiono w tab. VI.

Nasilenie zmian miażdżycowych w postaci obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych (badanie USG) oraz kompleksu *intima media* i *calcium scoring* występowało porównywalnie często (ok. 40%) u chorych z SAPS i LLD – dawny PAPS.

Wśród 2 chorych na PAPS (1 K+1 M) u mężczyzny ze współistnieniem choroby Takayashu ujawniono obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólnej, wewnętrznej i zewnętrznej, bez zmian w błonie środkowej, przy *calcium scoring* = 0.

**Tabela IV.** Wyniki badań serologicznych charakterystycznych dla APS

Badania laboratoryjne	PAPS			SAPS	SLE
	LLD	PAPS + choroba Takayashu	PAPS koagulopatia?		
	liczba chorych				
	3	1	1	8	3
aCl IgM	–	1	1	1	1
aCL IgG	–	1	–	6	1
anty B2GP1	–	1	–	2	1
↑ czas k–k**	–	–	1	3	2
+ LAC	–	–	–	2*	1

\* u 3 chorych badania nie wykonano

\*\* wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego

**Tabela V.** Zaburzenia immunologiczne u chorych na TRU wg ARA, zmodyfikowane w 1997 r.

Parametr	PAPS			SAPS	SLE
	LLD	PAPS + choroba Takayashu	PAPS koagulopatia?		
	liczba chorych				
	3	1	1	8	3
przeciwciała przeciwko nDNA	–	–	–	2	3
przeciwciała przeciwko Sm	1	–	–	1	–
przeciwciała aCl klasy IgG IgM	1	1	1	7	1
przeciwciała typu LAC	–	–	–	2	1
fałszywie + VDRL	–	–	–	1	1
PPJ ≤1:80	–	–	1	–	–
PPJ ≤1:160	3	–	–	8	3

U 3 chorych na TRU z grupy kontrolnej nie stwierdzono obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, mimo obecności tradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy.

## Dyskusja

Pełne zrozumienie patofizjologii miażdżycy, będącej główną przyczyną śmiertelności (w Europie Zachodniej ponad 50%), byłoby bardzo dużym osiągnięciem medycyny XXI w. [19]. Dyskusje dotyczące powiązania miażdżycy z APS podkreślają związek między procesami autoimmunologicznymi, zapalnymi zachodzącymi w blaszce miażdżycowej a zakrzepicą.

Aktywacja śródbłonna, która występuje w różnych zapalnych chorobach autoimmunologicznych, w tym w miażdżycy (związana głównie z odpowiedzią komórkową), zmienia ochronny, przeciwzakrzepowy fenotyp śródbłonna na prozakrzepowy [5, 6, 8]. Jest to spowodowane zwiększoną ekspresją na cząsteczki adhezyjne i uwalnianiem przez komórki śródbłonna czynnika tkankowego, czynnika aktywacji płytek, inhibitora aktywatora plazminogenu. Aktywacja śródbłonna może również wpływać na proliferację fibroblastów, mięśni gładkich w błonie wewnętrznej naczyń [12, 17, 18].

Obecność aPL stwierdzana w surowicy chorych z potwierdzoną miażdżycą (odpowiedź humoralna) zmienia

Tabela VI. Badanie przepływów naczyniowych USG – doppler układu tętniczego i żylnego

Parametr	PAPS			SAPS	SLE
	LLD	PAPS + choroba Takayashu	PAPS koagulopatia?		
	liczba chorych				
	3	1	1	8	3
tętnice szyjne:					
wspólne	1 BM	1 BM	–	1 MCTD zmiana pozakrzepowa*	–
wewnętrzne	1 BM	1 BM	–	3 BM	–
zewewnętrzne	–	1 BM	–	1 BM	–
kręgowce	–	–	–	–	–
żyły:					
kończyn górnych	–	–	–	–	–
kończyn dolnych	1 (stary zakrzep)	–	–	3 zmiany pozakrzepowe	–
układ wrotny	–	–	1	–	–
żyły nerkowe	–	–	–	–	–
<i>complex intima media</i>	3 (pogrubiały)	–	–	3 (pogrubiały)	–
<i>calcium scoring</i>	2 (bardzo wysoki)	–	–	8 (średnio wysoki)	–

BM – blaszka miażdżycowa

\*MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej

homeostazę w kierunku prozakrzepowym. Obecnie uważa się, że aPL są przeciwciałami skierowanymi nie tyle do anionowych antygenów znajdujących się na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej, ile do białek surowiczych (kofaktorów), z których najważniejszym i dowiedzionym jest B2GP1, zwany również apolipoproteiną H [1, 17]. Proteina ta może samodzielnie pełnić rolę ochronną zarówno przed rozpoczęciem niekontrolowanego procesu wykrzepiania, jak i zapobiegać rozwojowi miażdżycy. W obecności przeciwciał anty-B2GP1 kompleksy proteiny B2GP1 i przeciwciał anty-B2GP1 łatwiej wiążą się z błoną fosfolipidów i mogą wywoływać niekontrolowaną produkcję aPL oraz rozwój zakrzepicy [14, 16, 17]. Przeciwciała przeciwko B2GP1 są związane zarówno z tętnicą, jak i z żyłą zakrzepicą w TRU, natomiast przeciwciała anty-oxy-LDL są związane z zakrzepicą tętniczą w APS i nie wykazują związku z zakrzepicą żylną [20, 22, 23].

Zawał mięśnia sercowego jest określany jako kliniczna manifestacja miażdżycy tętnic wieńcowych [21]. Badania prospektywne pacjentów niechorujących na TRU wykazały, że przeciwciała przeciwko oxy-LDL są czynnikiem przepowiadającym zawał mięśnia sercowego [15, 26]. Przeprowadzono również badania prospektywne

dotyczące powiązania między zawałem mięśnia sercowego a wysokim poziomem aCL u pacjentów bez TRU. Istnieją doniesienia potwierdzające sugestię, że aCL mogą być czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego przede wszystkim u osób młodych [22, 26]. Inne nie potwierdzają tej opinii [20].

Rola przeciwciał anty-B2GP1 w patogenezie miażdżycy jest niejasna. Badania prospektywne nie ujawniły powiązania między rozwojem przedwczesnej miażdżycy a obecnością tych przeciwciał. Niemniej jednak doświadczenia *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych potwierdzają zależność przyspieszonego rozwoju miażdżycy od miana przeciwciał do B2GP1. Jest to związane z szybszym tworzeniem blaszki miażdżycowej poprzez ułatwienie makrofagom intensywniejszego pobierania oxy-LDL i przekształcenie się w komórkę piankową – *foam cell* [9, 18, 24].

Ostatnie doniesienie na temat powiązania miażdżycy z klasyczną autoimmunologiczną chorobą zapalną, jaką jest TRU, pochodzi z listopada 2003 r. Doria i wsp. ocenili tradycyjne oraz immunologiczne i zapalne czynniki ryzyka dla rozwoju przedwczesnej miażdżycy u chorych na TRU [7]. Badanie potwierdziło znaczenie uznanych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze,

choroby nerek, podwyższony poziom cholesterolu oraz leczenie steroidami, dla rozwoju przedwczesnej miażdżycy. Spośród czynników immunologicznych przeciwciała przeciwko oxy-LDL korelowały z wczesnymi aterogennymi zmianami w tętnicach [7].

Wyniki wstępnej, własnej obserwacji chorych na SAPS, PAPS, i TRU zachęcają do dalszego kontynuowania pracy na większym materiale chorych, w grupach porównywalnych liczbowo pod względem wieku oraz zagrożenia uznanymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Nasza 5-letnia obserwacja chorych na APS wskazuje na stosunkowo częstsze możliwości przekształcenia tej choroby w inną jednostkę autoimmunologiczną i pokrywa się z wcześniejszymi obserwacjami Ashersona, Piette i Cervery [1–3, 13].

W grupach chorych z SAPS i LLD tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak nadciśnienie tętnicze, nadwaga, hiperlipidemia, terapia glikokortykosteroidami, występowały porównywalnie często (mimo różnicy liczbowej chorych). Korespondowało to z obecnością blaszek *miażdżycowych w tętnicach szyjnych, pogubieniem kompleksu intima media oraz średnio wysokim calcium scoring*. U 2 chorych na SAPS aterogenne zmiany korespondowały z obecnością aCL IgG. U chorych na LLD takiej korelacji nie ujawniono.

W grupie kontrolnej na TRU nie ujawniono aterogennych zmian w naczyniach, mimo obecności aCL. Spośród chorych na PAPS u jednego chorego ze współistnieniem choroby Takayasu ujawniono intensywne zmiany o typie blaszek *miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólnej, zewnętrznej i wewnętrznej*, co korespondowało z obecnością przeciwciał anty-B2GP1, aCL IgG i IgM.

## Wyniki

Wyniki wstępnej obserwacji wykazują, że APS może być czynnikiem rozwoju przedwczesnej miażdżycy, ale wymaga to potwierdzenia na większych grupach chorych. Ujawniona korespondencja między markerem serologicznym aCL IgG i IgM a zmianami *miażdżycowymi* u chorych na SAPS i PAPS podkreśla również konieczność przeprowadzenia badań w celu ujawnienia, który z parametrów serologicznych, charakterystyczny bardziej dla TRU czy dla APS, jest najbardziej odpowiedzialny za nasilenie zmian *miażdżycowych* i jaki ma związek z zakrzepicą. Międzynarodowe autorytety podkreślają duży niedosyt wielośrodkowych badań dotyczących tego problemu.

## Piśmiennictwo

- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 964-8.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-74.
- Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 1-23.
- Blank M, Cohen J, Toder V, et al. Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3069-73.
- Blank M, Shoenfeld Y, Cabilly S, et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5164-8.
- Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109: 797-804.
- Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1071-7.
- George J, Shoenfeld Y, Gilburd B, et al. Requisite role for interleukin-4 in the acceleration of fatty streaks induced by heat shock protein 65 or *Mycobacterium tuberculosis*. *Circ Res* 2000; 86: 1203-10.
- George J, Afec A, Gilburd B, et al. Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 723-9.
- Gharavi AE, Chaimovich H, Cucurull E, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus* 1999; 8: 449-55.
- Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, et al. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 545-52.
- Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195: 211-20.
- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 187: 1088-9.
- Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al. IgG anticardiolipin antibody titer >40GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997; 28: 1660-5.
- Puurunen M, Manttari M, Manninen V, et al. Antibody against oxidized LDL predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2605-9.
- Rand JH. Effects of antiphospholipid antibodies upon the morphology and anticoagulation function of annexin-V (abstract). *Lupus* 2002; 11 (9) (suppl.): 571.
- Randt JH. Molecular of pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2002; 90: 29-37.
- Shoenfeld Y, Harats D, Wick G, et al. Atherosclerosis and autoimmunity. Elsevier, Amsterdam, 2001: 1-370.
- Shoenfeld Y, Sherer Y, George J, et al. Autoantibodies associated with atherosclerosis. *Ann Med* 2000; 32 (suppl 1): 37-40.
- Sletnes KE, Smith P, Abdenoor M, et al. APL after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992; 339: 451-3.
- Tsakiris DA, Marbet GA, Bukat F, et al. Anticardiolipin antibodies and coronary heart disease. *Eur Heart J*, 1992; 13: 1645-8.



22. Vaarala O, Monttari M, Manninen V, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23-7.
23. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidized low density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 2: 923-5.
24. Vaarala O. Atherosclerosis in SLE and Hughes syndrome. *Lupus* 1997; 6: 489-90.
25. Vaarala O, Puurunen M, Lukka M, et al. Affinity-purified cardiolipin-binding antibodies show heterogeneity in their binding to oxidized low-density lipoprotein. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 269-74.
26. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythematosus: a controlled prospective study. *Am J Med* 1996; 101: 381-6.