

(37)

Zespół antyfosfolipidowy a zmiany w narządzie wzroku

Antiphospholipid syndrome and changes in organ of vision

Marek Gerkowicz¹, Małgorzata Latańska¹, Ewa Kosior-Jarecka²,
Maria Koziół-Montewka², Małgorzata Pietraś-Trzpiel¹

¹Z II Kliniki Okulistyki Lekarskiej Akademii Medycznej im. F. Skubiszewskiego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Marek Gerkowicz

²Z Katedry i Zakładu Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej im. F. Skubiszewskiego w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Koziół-Montewka

Summary: Antiphospholipid syndrome (APS) is one of the most often secondary thrombophilic state, characterized by recurrent arterial and venous thrombosis, recurrent pregnancy loss, and the presence of circulating antiphospholipid antibodies. Ophthalmologic features are present in 15-88% of the patient with primary APS. In this article pathogenesis and clinical picture, especially ocular complications are presented.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, powikłania oczne.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, ocular complications.

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest schorzeniem charakteryzującym się nawracającymi zakrzepami naczyniowymi, trombocytopenią i/ lub nawracającymi poronieniami. Objawy te wiąże się z przewlekłą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (APL) (8). Jest to jeden z najczęściej występujących nabytych zespołów powodujących nadkrzepliwość. Występuje 2-5 razy częściej u kobiet. Może towarzyszyć innym schorzeniom, zwłaszcza chorobom układowym tkanki łącznej, takim jak toczeń trzewny, twardzina układowa, reumatoidalne zapalenie stawów. Stan taki określa się jako wtórny zespół APS, w przeciwieństwie do pierwotnego APS, w którym brak jest objawów innych schorzeń ogólnych (13).

Przeciwciała APL mogą prowadzić do powstawania zakrzepów w naczyniach żylnych i tętniczych o każdej średnicy. Najczęściej patologia dotyczy żył głębokich kończyn dolnych, nerek, wątroby, żyły głównej dolnej lub żył mózgowych. Zatory naczyń tętniczych lokalizują się przede wszystkim w łożysku naczyń centralnego układu nerwowego (8).

Przeciwciała APL jako alloprzeciwciała mogą powstawać w przebiegu niektórych chorób infekcyjnych (np. wywołanych przez wirusy HIV, HCV oraz bakterie – kiła) lub nowotworowych, takich jak rak płuc, prostaty, białaczka włochatokomórkowa, ziarniak Wegenera czy chłoniak nieziarniczny (15). Nie powodują *in vivo* powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Autoprzeciwciała mogą pojawić się podczas stosowania pewnych leków (chinidyny, fenytoiny, prokainamidu, hydralazyny) lub w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych i są odpowiedzialne za patologiczne wykrzepianie (14).

Wszystkie przeciwciała skierowane są przeciwko ujemnie naładowanym fosfolipidom, głównemu składnikowi błony komórkowej. Same fosfolipidy nie mają zdolności antygenowej. Nabywają ją poprzez przyłączanie białek lub przejście w postać heksagonalną.

Są niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów krzepnięcia, zarówno szlaku wewnątrzpochodnego (aktywacja czynnika X), jak i zewnątrzpochodnego (aktywacja czynnika IX i X) oraz drogi wspólnej (m. in. aktywacja protrombiny) (13).

Autoprzeciwciała APL są heterogenną grupą przeciwciał reagujących z różnymi antygenami docelowymi, w której wyróżniono między innymi przeciwciała antykardiolipinowe (ACL), APL i krążący antykoagulant toczniowy (LA), wydłużający reakcje wykrzepiania zależne od fosfolipidów. Najczęściej wykrywa się przeciwciała skierowane przeciwko białkom wiążącym fosfolipidy, np. β -2-glikoproteinie I (β 2GPI), białku C i aneksynie V lub kompleksom białkowo-fosfolipidowym. W badaniach laboratoryjnych najczęściej oznacza się przeciwciała antykardiolipinowe, antyfosfolipidowe, skierowane przeciwko β -2-glikoproteinie I, oraz krążący antykoagulant toczniowy (8).

Przeciwciała antyfosfolipidowe (APL) prawdopodobnie uszkadzają funkcję białek wiążących fosfolipidy, a nie samych fosfolipidów błonowych. Białka te są naturalnymi inhibitorami czynników krzepnięcia i regulują rozległość powstającego skrzepu. Przeciwciała zaburzają prawidłowy proces krzepnięcia, neutralizując ich działanie.

Patomechanizm powstawania autoprzeciwciał przeciwko fosfolipidom nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie podczas programowanej śmierci komórki – apoptozy – cząstki fosfolipidowe, zwykle zlokalizowane na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej, stają się dostępne dla makrofagów. W trakcie fagocytozy makrofagi prezentują ukryty dotąd antygen, co inicjuje rozwój odpowiedzi autoimmunologicznej (14).

Patogeneza zespołu antyfosfolipidowego (APS) nie jest do końca wyjaśniona. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (APL) z definicji związana jest z tym zespołem. Nie jest pewne, czy przeciwciała są przyczyną rozwoju choroby, czy stanowią one produkt

powstający w przebiegu zespołu APS. Różnorodność przeciwciał wykrywanych u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym i zróżnicowany obraz kliniczny sugerują, że również patogenezą tego schorzenia może być niejednorodna. W większości propozycji opisu mechanizmów znajdujemy wyjaśnienie powstania stanu nadkrzepliwości, ale nie informację na temat bodźca inicjującego reakcję autoimmunologiczną (13).

Wpływ przeciwciał antyfosfolipidowych (APL) na powstawanie zakrzepów jest wielostronny. Przeciwciała te, wiążąc się z komórkami śródbłonna naczyniowego, zwiększają produkcję cząstek adhezyjnych i niektórych cytokin, co sprzyja powstawaniu zakrzepów. Mogą również wpływać bezpośrednio na endogenne antykoagulanty (aneksynę V, białko C), osłabiając ich działanie. Wykazano, że przeciwciała APL mogą również powodować aktywację i agregację trombocytów (14).

Udowodniono, że przeciwciała antykardiolipinowe (ACL) reagują krzyżowo z utlenioną formą cząstek lipoproteiny krwi frakcji LDL. Cząstki LDL wychwytywane są przez β -2-glikoproteinę I, przyłączoną do komórek śródbłonna, a przeciwciała antyfosfolipidowe wiążą się z utworzonym kompleksem. Prowadzi to do uaktywnienia makrofagów i fagocytozy. Produkty odkładane są w makrofagach przekształcających się w komórki piankowate, które tworzą płytki miażdżycowe. Proces ten powoduje przyspieszenie rozwoju miażdżycy obserwowane u chorych z zespołem antyfosfolipidowym. Uszkodzenie błony komórkowej poprzez utlenianie lipidów błonowych w przebiegu miażdżycy może przyczynić się do powstawania zakrzepów, ale również może indukować powstanie reakcji autoimmunologicznej (14).

Zespół APS predysponuje do rozwoju zakrzepów żylnych i tętniczych, podczas gdy większość innych stanów ogranicza się tylko do jednej lokalizacji, tętniczej lub żylniej (inne wyjątki to homocystynuria i trombocytopenia u pacjentów przyjmujących heparynę).

Przeciwciała antyfosfolipidowe (APL) mogą być wykrywane dwiema różnymi metodami laboratoryjnymi. Krążący antykoagulant toczniowy (LA) jest wykrywany dzięki zastosowaniu metod koagulacyjnych: zahamowanie krzepnięcia zależnego od fosfolipidów powoduje wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT). Z tego powodu przeciwciała te nazwano antykoagulantem toczniowym, chociaż efekt ich działania w organizmie jest prozakrzepowy. Pozostałe przeciwciała, np. antykardiolipinowe, wykrywane są metodami enzymatycznymi ELISA lub radioimmunologicznymi.

Obraz kliniczny zespołu APS

W przebiegu zespołu APS opisano zmiany patologiczne pojawiające się w obrębie wielu układów.

Powikłania położnicze. Kobiety z zespołem APS stanowią grupę wysokiego ryzyka utraty ciąży. Do charakterystycznych powikłań położniczych należą: nawykowe poronienia, porody przedwczesne i wewnątrzmaciczne obumarcie płodów. Rzadziej dochodzi do rozwoju rzucawki (18%), wewnątrzmacicznego upośledzenia wzrostu płodu (31%) i niedojrzałości płodu (41%). Poronienia i obumarcie płodu spowodowane są prawdopodobnie waskulopatią naczyń spiralnych łożyska lub jego niedokrwieniem. Cięża i wczesny okres poporodowy znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia pozamacicznych powikłań zakrzepowych u kobiet.

Zmiany dermatologiczne. Zmiany skórne najczęściej lokalizują się w odcinkach dystalnych ze względu na objęcie przez proces chorobowy powierzchownych naczyń żylnych oraz zapalenie głębokich

naczyń żylnych kończyn dolnych (*tromboflebitis*). Zmiany te dotyczą 13% pacjentów.

Powikłania hematologiczne. Najczęstszym objawem (25-52% przypadków) jest trombocytopenia, zwykle łagodna. Poziom płytek nie spada poniżej 90 000 (12).

Powikłania sercowo-naczyniowe. Udowodniono, że obecność przeciwciał APL zwiększa ryzyko zawału serca u młodych pacjentów (11), a wysokie miana predysponują do zawału mięśnia sercowego w średnim wieku. Zmiany w sercu obejmują przede wszystkim zastawkę serca, prowadząc do ich pogrubienia w wyniku odkładania kompleksów immunologicznych pod nabłonkiem (1). W większości przypadków pozostają bezobjawowe. Jedynie u 4-6% pacjentów rozwija się niedomykalność zastawki mitralnej lub trójdzielnej, co prowadzi do poważnych powikłań hemodynamicznych. Sporadycznie obraz kliniczny może przypominać bakteryjne zapalenie wsierdzia.

Powikłania oddechowe. W przebiegu zespołu APS mogą rozwinąć się zatorowość i nadciśnienie płucne. Opisano także zakrzepicę tętnicy płucnej, zakrzepicę drobnych naczyń tętniczych oraz rzadziej spotykane krwawienia śródpięcherzykowe czy ARDS (2).

Zmiany w centralnym układzie nerwowym (CUN). Układ naczyniowy CUN charakteryzuje się najczęstszą lokalizacją powikłań zatorowych w przebiegu zespołu APS. W badaniu MRI obserwuje się rozsiane podkorowe obszary martwicy w istocie białej, wtórne do niedokrwienia mózgu. Średnia wieku pacjentów dotkniętych udarami jest niższa w porównaniu ze średnią wieku populacji typowo objętej tym schorzeniem. Ponadto obecność przeciwciał zwiększa ryzyko nawrotów (3,11).

Chorzy z zespołem APS mogą cierpieć z powodu migrenowych bólów głowy, padaczki, płasawicy i wielozawałowej demencji oraz przejściowych epizodów niedokrwienych (TIA – transient ischemic accident) (4). Opisano przypadki wystąpienia objawów psychiatrycznych, takich jak depresja i psychozy.

Mechanizm powstawania zmian neurologicznych nie jest poznany. Zakłada się, że nie ma on podłoża zakrzepowo-zatorowego i związany jest prawdopodobnie z hamowaniem podziałów astrocytów oraz wywołaniem przedłużonej depolaryzacji synaptycznej (5).

Na związek zmian neurologicznych z przeciwciałami APL mogłaby wskazywać pozytywna odpowiedź na leczenie antykoagulacyjne.

Zmiany w narządzie wzroku. W chorobach oczu związanych z zamknięciem naczyń siatkówki przeciwciała APL oznaczono w 5-33% przypadków (7). Według Kalogeropolousa i wsp. związek przeciwciał z wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych w naczyniach gałki ocznej jest bardzo silny ($p < 0,001$) (9). Istnieją jednak doniesienia zaprzeczające takim powiązaniom (7).

U chorych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym objawy oczne wystąpiły w 33-88% przypadków. Najczęściej zgłaszano przejściowe zamazane widzenie, przejściowe dwojenie i przejściowe zawężenie pola widzenia (4).

W innym opracowaniu pierwsze zaburzenia widzenia u kobiet pojawiały się średnio po upływie 38,6 roku życia, u mężczyzn – po upływie 39,9 roku życia. Były to przejściowe zamazane lub zamglone widzenie, częściowe zawężenie pola widzenia i *amaurosis fugax* (64%). Trwałe ubytki pola widzenia i obniżenie ostrości wzroku stwierdzono u 13%, a współistniejące przejściowe i trwałe zaburzenia widzenia – u 54% pacjentów. Wśród badanych przeważały kobiety (72%). Przejściowe pogorszenie widzenia może mieć charakter obustronny (10).

Wśród innych dolegliwości zdarzały się bóle głowy oraz migrenopodobne zaburzenia widzenia. Te przejściowe zmiany miałyby towarzyszyć mechanizmowi zakrzepowo-zatorowemu. Pojawienie się powikłań zakrzepowych w łożysku naczyń mózgowych i gałki ocznej wiązano przede wszystkim z przeciwciałami APL klasy IgG (9). Ostatnie doniesienia sugerują również aktywną rolę przeciwciał klasy IgM (6).

U chorych z zespołem APS zmiany chorobowe mogą lokalizować się w przednim odcinku oka i/ lub w tylnym segmencie. Objawy neurookulistyczne opisano u 40% chorych (4). Zmiany patologiczne w obrębie narządu wzroku obserwowane u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym przedstawiono w tabeli I.

Retinopatia rozwijająca się w przebiegu zespołu APS w wyniku zamknięcia światła drobnych naczyń siatkówki ma najczęściej cha-

rakter łagodny. W obrazie klinicznym dominują krwotoki płomykowate, krętość naczyń żylnych, mikrotętniaki i kłębki waty.

Znacznie groźniejsza jest retinopatia wasookluzyjna związana z wtórnym niedokrwieniem siatkówki. W wyniku braku perfuzji w naczyniach siatkówki i naczyniówce rozwija się stan przewlekłego niedokrwienia i niedotlenienia tylnego odcinka oka. W tych warunkach siatkówka uwalnia czynniki wzrostu, np. naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF (vascular endothelium growth factor), pobudzające proliferację nowych naczyń – neowaskularyzację. Rozwija się retinopatia proliferacyjna z nowotworzeniem naczyń oraz wzrostem tkani włóknistej. Brak odpowiedniego leczenia prowadzić może do ciężkich powikłań, takich jak krwotoki do ciała szklanego, trakcyjne odwarstwienie siatkówki i jaskra neowaskularna, bardzo trudna w leczeniu.

Lokalizacja Localization	Częstość występowania Frequency	Objaw Feature	Częstość występowania Frequency
tylny segment posterior segment	13-88%	retinopatia z zastojem żylnym (venous stasis with retinopathy) – krętość naczyń żylnych (venous tortuosity) – poszerzenie naczyń żylnych (venous dilatation) – kłębki waty (cotton-wool spots) – krwotoki płomykowate (flame-shaped hemorrhages) – obrzęk siatkówki (retinal edema) – mikrotętniaki (microaneurysm) – obrzęk tarczy n. II (optic disc swelling) zamknięcie żył siatkówki (retinal vein occlusion) zamknięcie tętnic siatkówki (retinal artery occlusion) retinopatia wasookluzyjna (occlusive vascular retinopathy) neuropatia n. II (optic neuropathy) zamknięcie tętniczki rzęskowo-siatkówkowej (cilio-retinal artery occlusion) zawał naczyniówki (choroidal infarct) krwotok do ciała szklanego (vitreous hemorrhage) surowiczy obrzęk plamki (serous macular detachment) retinopatia z neowaskularyzacją (retinal neovascularization) zapalenie naczyń siatkówki (retinal vasculitis)	13% 45,5-82% 45,5% 11,8-15% 11,8-15% 11,8% 17,6% 11,8% 22,7-65% 20% 29-34% 40% * * 11,8% * * 10%
przedni segment (anterior segment)	23,5%	teleangiektazje spojówki (conjunctival teleangiectasia) episcleritis scleritis zespół suchego oka (dry eye) rubeoza tęczówki (iris rubeosis)	* * * * *
objawy neurookulistyczne (neuro-ophthalmological symptoms)	40-72,7%	przejściowe zaburzenia widzenia (transient visual obscurations) amaurosis fugax zaburzenia mm. okoruchowych (ocular motility defects) ubytki pola widzenia (visual field loss)	72,7-64% 59% * 13%

Tab. I. Objawy oczne.

Tab. I. Ophthalmological features.

* – pojedyncze przypadki (solitary cases)

Pojawiający się w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego obrzęk tarczy n. II może być efektem rozległego niedokrwienia siatkówki lub niedokrwienia samej tarczy n. II (AION – anterior ischemic optic neuropathy).

Ostatnio pojawiły się doniesienia o ewentualnym związku przeciwciał antyfosfolipidowych (APL) z różnymi stanami zapalnymi gałki ocznej, np. przednim i tylnym zapaleniem twardówki, zapaleniem naczyń i zapaleniami naczyń (*vasculitis*) (4). W celu potwierdzenia tych sugestii niezbędne są dalsze badania.

W jednym z opracowań zwrócono uwagę na częstsze występowanie jaskry u chorych z dodatnimi przeciwciałami antyfosfolipidowymi: u 6 stwierdzono jaskrę pierwotną otwartego kąta (JPOK), a u 4 – jaskrę normalnego ciśnienia (JNC) (10). Hipoteza udziału przeciwciał APL w rozwoju neuropatii jaskrowej również wymaga dalszych badań i dowodów.

Potwierdzenie udziału przeciwciał antyfosfolipidowych w patologii oka otworzyłyby nowe możliwości leczenia. Stosując antykoagulanty, statyny czy hydroksychlorochiny w leczeniu i profilaktyce przeciwzakrzepowej zespołu antyfosfolipidowego, można byłoby osiągnąć lepsze efekty.

PIŚMIENNICTWO:

1. Amital H., Langevitz P., Levy Y., Afek A., Goldberg I., Pras M., Livneeh A., Shenfeld Y.: *Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease*. Clin. Exp. Rheumatol., 1999, 17, 99-102.
2. Asherson R.: *Review: antiphospholipid antibodies and the lung*. J. Rheumatol., 1995, 22, 62-66.
3. Brey R.: *Differential diagnosis of central nervous system manifestation of the antiphospholipid antibody syndrome*. J. A. I., 2000, 15, 133-138.
4. Castanon C., Amigo M., Banales J. i wsp.: *Ocular vasoocclusive disease in primary antiphospholipid syndrome*. Ophthalmol., 1995, 102, 256-262.
5. Chapman J., Cohen-Armon M., Shoenfeld Y.: *Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosome*. Lupus, 1999, 8, 127-133.
6. Dogulu C., Kansu T., Kadayifcilar S.: *The role of IgM isotype anticardiolipin antibodies in occlusive ocular vascular disease: report of two cases with primary antiphospholipid antibody syndrome*. Eye, 2000, 14 (Pt 5), 789-790.
7. Giordano N., Senesi M., Battisi E. i wsp.: *Antiphospholipid antibodies in patients with retinal vascular occlusion*. Acta Ophthalmol. Scand., 1998, 76, 128-129.
8. Greaves M.: *Antiphospholipid antibodies and thrombosis*. Lancet, 1999, 353, 1348-1353.
9. Kalogeropoulos C., Spyrou P., Stefanidou M.: *Anticardiolipin antibodies and occlusive vascular disease of the eye: prospective study*. Doc. Ophthalmol., 1998, 95, 109-120.
10. Leo-Kottler B., Klein R., Berg P.: *Ocular symptoms in association with antiphospholipid antibodies*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1998, 236, 658-668.
11. Levine S., Brey R., Sawaya K.: *Recurrent stroke and thromboocclusive events in the antiphospholipid syndrome*. Ann. Neurol., 1995, 38, 119-124.
12. Lockshin M., Sammaritano L., Schwartzman S.: *Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome*. Arthritis Rheum., 2000, 43, 440-443.
13. Manson J., Isenberg D.: *Medicine focus. Antiphospholipid syndrome*. Inter. J. Bioch. Cell. Biol., 2003, 35, 1015-1020.
14. Rand J.: *Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome*. Circ. Res., 2002, 90, 29-37.
15. Stasi R., Stipa E., Masi M.: *Antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical significance and correlation to cytokine level in acute myeloid leukaemia and non-Hodkin's lymphoma*. Thromb. Haemost., 1993, 70, 568-572.

Praca wpłynęła do Redakcji 5.01.2004 r. (384).
Zakwalifikowano do druku 12.10.2004 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Małgorzata Latańska
II Klinika Okulistyki Akademii Medycznej
ul. Chmielna 1
20-079 Lublin