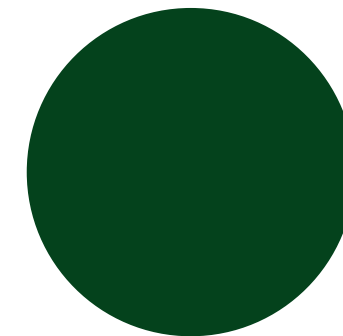
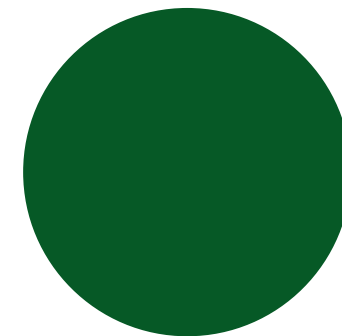
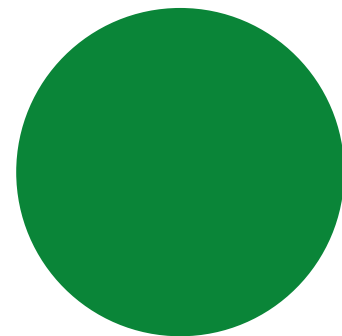
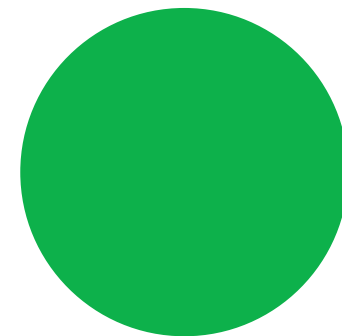


WITAMY

Na prezentacji EUROIMMUN



Zespół antyfosfolipidowy

Kryteria klasyfikacyjne i diagnostyka serologiczna

EUROIMMUN Polska

Plan prezentacji

1 Fosfolipidy – budowa i funkcje biologiczne

2 Co to jest zespół antyfosfolipidowy?

3 Kryteria klasyfikacyjne

4 Diagnostyka serologiczna

5 Wskazania do badań

Plan prezentacji

1 Fosfolipidy – budowa i funkcje biologiczne

2 Co to jest antyfosfolipidowy?

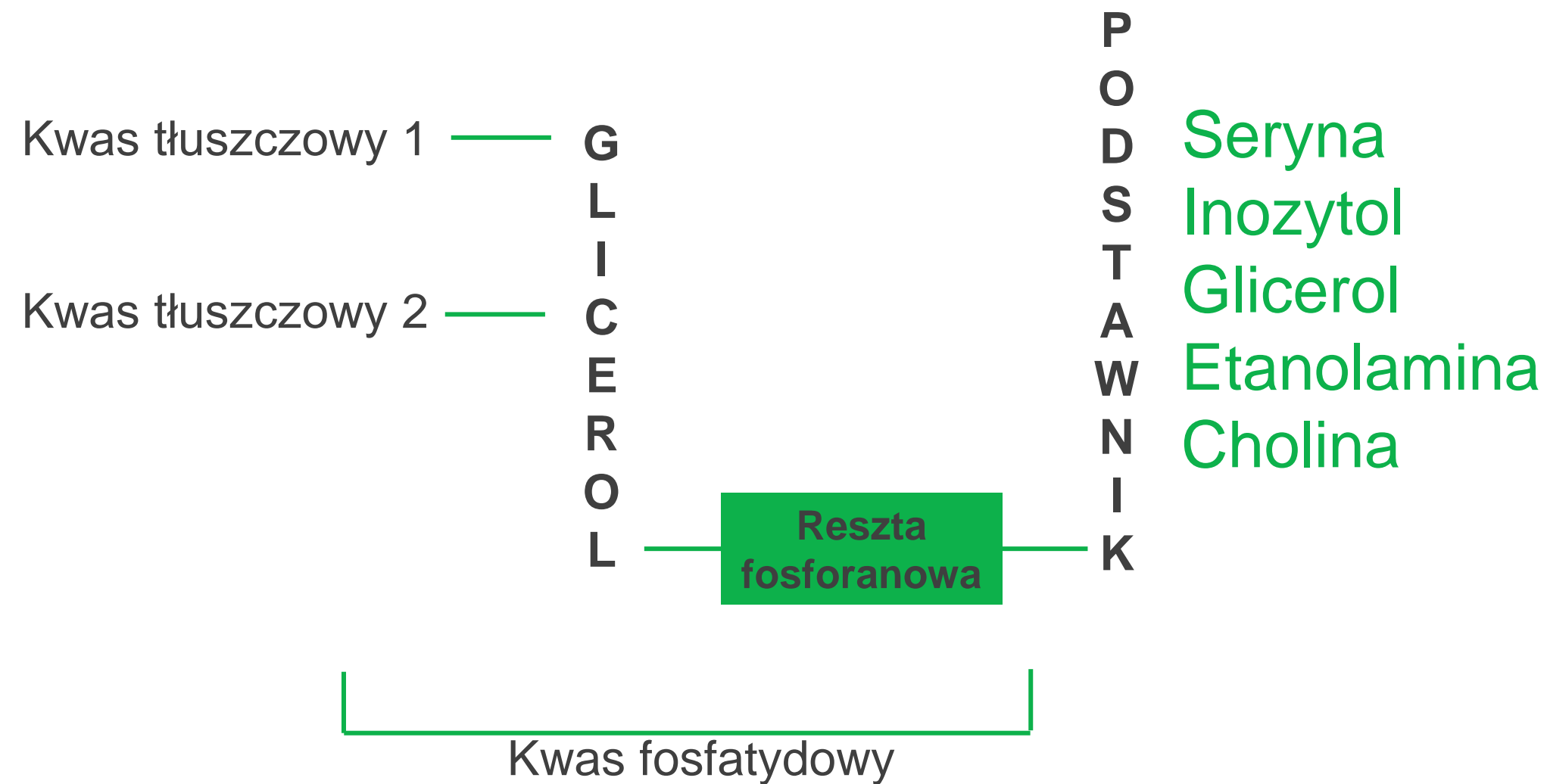
3 Kryteria klasyfikacyjne

4 Diagnostyka serologiczna

5 Wskazania do badań

Fosfolipidy – budowa i funkcje

Budowa fosfolipidów



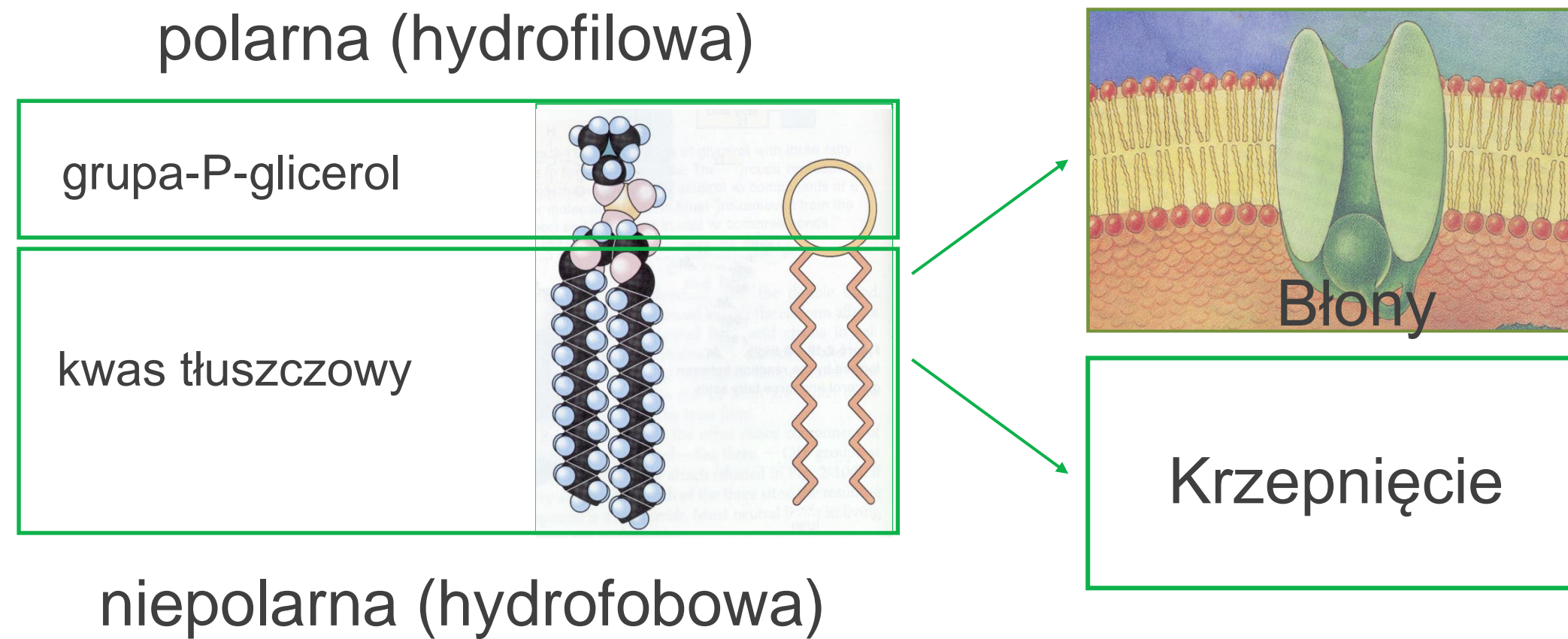
Fosfolipidy – budowa i funkcje

Fosfolipidy

- Anionowe:
 - kardiolipina (difosfatydyloglicerol)
 - fosfatydyloseryna
 - fosfatydyloinozytol
 - fosfatydyloglicerol
- Neutralne:
 - fosfatydyloetanolamina (kefalina)
 - fosfatydylocholina (lecytyna)

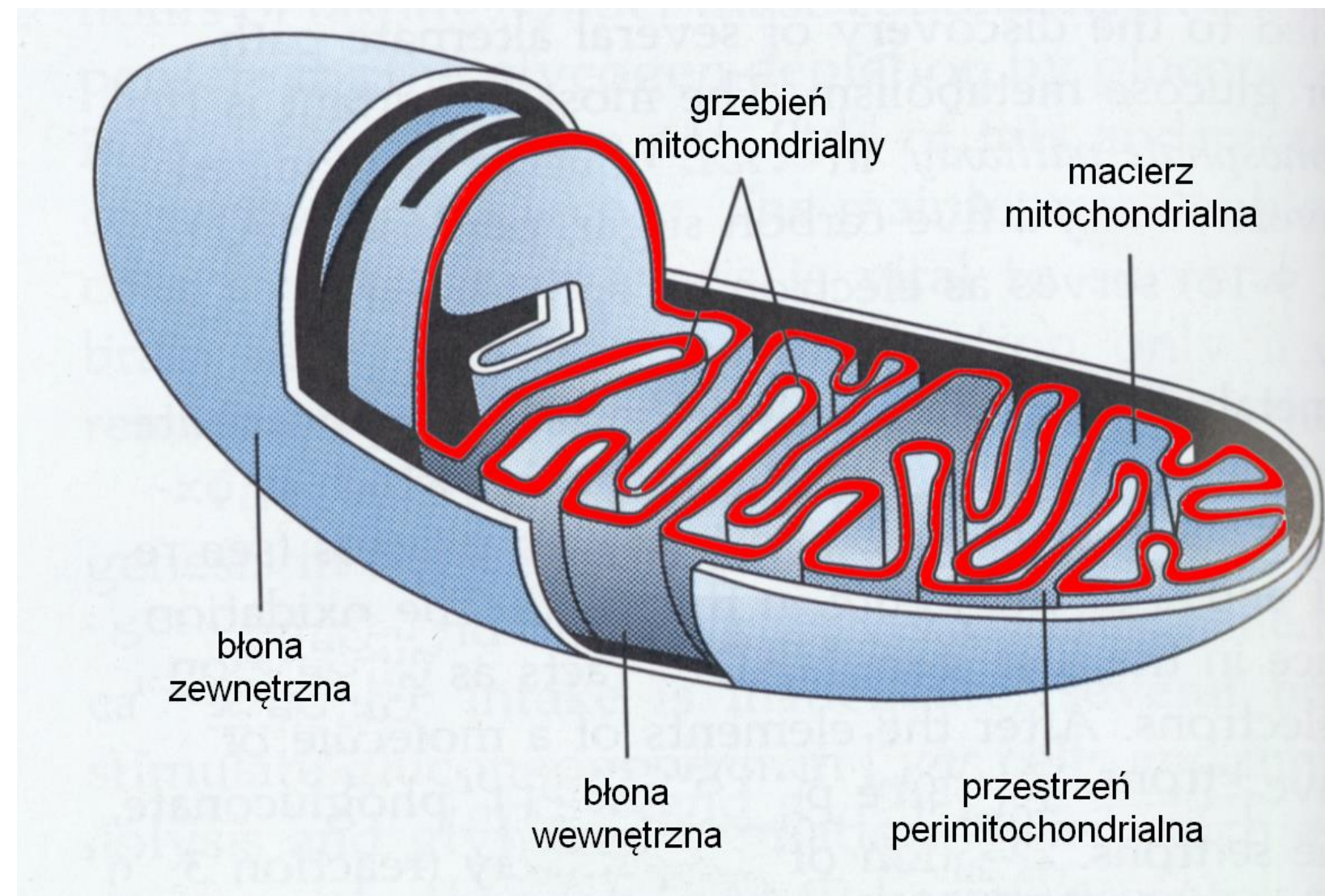
Fosfolipidy – budowa i funkcje

Funkcja fosfolipidów



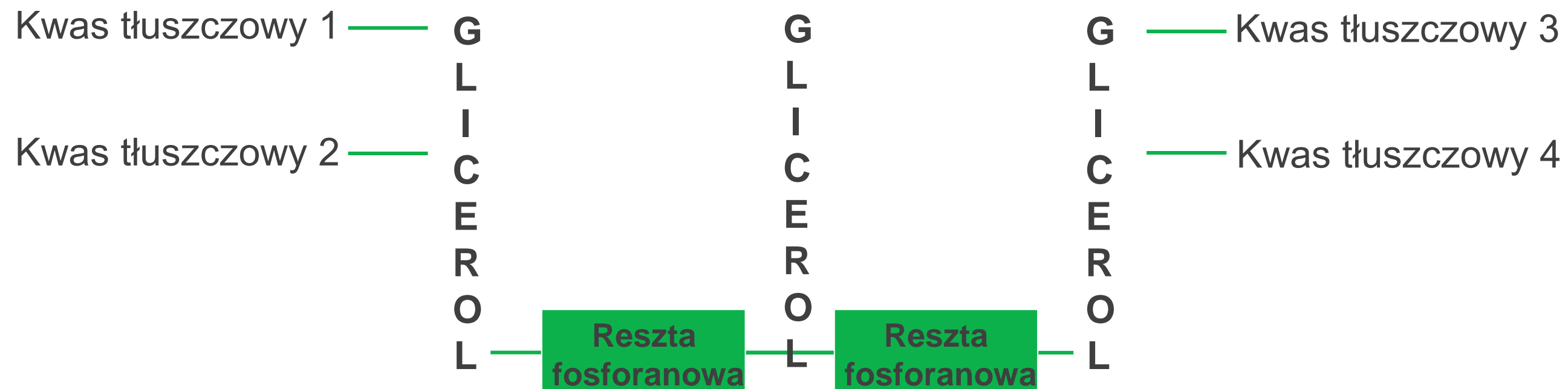
Fosfolipidy – budowa i funkcje

Kardiolipina = fosfolipid zlokalizowany w wewnętrznej błonie mitochondrium



Fosfolipidy – budowa i funkcje

Kardiolipina (difosfatydyloglicerol)



Homologia strukturalna z innymi fosfolipidami:

- Przeciwciała antykardiolinowe (Anty-CL) → reagują z APLA
np. surowica: Anty-CL neg. → APLA neg. (prawie zawsze!)
- Kardiolipina = **bardzo ważny antygen docelowy** dla APLA

Fosfolipidy – budowa i funkcje

Kofaktory wiązania fosfolipidów

- β 2-Glikoproteina 1
- Protrombina
- Trombomodulina
- Proteina C
- Proteina S
- Factor XI
- Aneksyna V
- Kininogen

Plan prezentacji

1 Fosfolipidy – budowa i funkcje biologiczne

2 Czym jest zespół antyfosfolipidowy?

3 Kryteria klasyfikacyjne

4 Diagnostyka serologiczna

5 Wskazania do badań



Czym jest zespół antyfosfolipidowy?



APS

Choroba tkanki łącznej, którą charakteryzuje:

- Zakrzepica (głównie żylna, zwłaszcza żył głębokich kończyn dolnych)
- Powikłania położnicze
- **Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w surowicy krwi**

Kobiety chorują 2 razy częściej niż mężczyźni

U 2-5% populacji stwierdza się przeciwciała antykardiolipinowe

Podstawą leczenia jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych

Czym jest zespół antyfosfolipidowy?

Postacie

Pierwotny APS

APS bez objawów innej choroby autoagresyjnej

Wtórny APS

APS w przebiegu innej choroby autoimmunologicznej (głównie SLE, skleroderma)

Katastrofalny APS

APS z uszkodzeniami wielonarządowymi (rzadki)

Czym jest zespół antyfosfolipidowy?

Pierwotny APS

Wtórny APS

Nie ma różnic klinicznych pomiędzy pacjentami

? APS i SLE → 2 różne choroby

? SLE stanowi ryzyko rozwoju APS

? APS i SLE stanowią 2 elementy tego samego procesu chorobowego

Plan prezentacji

1 Fosfolipidy – budowa i funkcje biologiczne

2 Co to jest zespół antyfosfolipidowy?

3 Kryteria klasyfikacyjne

4 Diagnostyka serologiczna

5 Wskazania do badań

Kryteria klasyfikacyjne

Stare kryteria, Sapporo Consensus Workshop, Wilson i wsp., 1999

Kryteria kliniczne	Kryteria serologiczne
Zakrzepica	Obecność antykoagulanta toczniowego (LA)
Poronienia	Przeciwciała przeciw kardiolinie (IgG lub IgM)

1 kryterium kliniczne + 1 kryterium serologiczne = APS

Kryteria klasyfikacyjne

Aktualne kryteria, Miyakis i wsp., Sydney 2005

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS);
(Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005; 3:1-12)

Kryteria kliniczne	Kryteria serologiczne
Zakrzepica	Obecność antykoagulanta tocznioowego (LA)
Poronienia	Przeciwciała przeciw kardiolipinie (IgG lub IgM)
	Przeciwciała przeciw β 2-glikoproteinie 1 (IgG lub IgM)

1 kryterium kliniczne + 1 kryterium serologiczne = APS



Kryteria klasyfikacyjne

Kryteria kliniczne APS

Zakrzepica obwodowa	Zakrzepica żył głębokich zakrzepica żylna/tętnicza	64%	Kryteria rozpoznania
Powikłania ciąży	Poronienia poród przedwczesny	63%	
Objawy kostno-stawowe	Bóle stawów zapalenie stawów	68%	
Objawy neurologiczne	Migrena Udar	66%	
Objawy skórne	Livedo reticularis Owrzodzenie nóg	40%	
Objawy hematologiczne	Trombocytopenia Anemia hemolityczna	30%	
Objawy sercowe	Uszkodzenie zastawek Zawał serca	27%	
Objawy płucne	Zatorowość płucna Nadciśnienie płucne	20%	

Związane z APS, nie włączone do kryteriów

Cervera et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 46, pp 1019-1027, (2002)

Kryteria klasyfikacyjne

Kryteria kliniczne – zakrzepica (Vascular thrombosis)

- Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy tętniczej, żyłnej lub dotyczącej małych naczyń
- Może dotyczyć każdej tkanki i dowolnego narządu
- Zakrzepica musi być potwierdzona poprzez obiektywne badania: nie budzące wątpliwości objawy, odpowiednie badania obrazowe lub histopatologiczne (zakrzepica bez cech zapalenia ściany naczyń znacznego stopnia)

Kryteria klasyfikacyjne

Kryteria kliniczne – poronienia (pregnancy morbidity)

- Jedna lub więcej niewyjaśniona śmierć morfologicznie niezmiennego płodu powyżej 10 tygodnia ciąży
- Jeden lub więcej poród przedwczesny morfologicznie normalnego noworodka przed 34 tygodniem ciąży z powodu rzucawki ciężarnych, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub z powodu niewydolności łożyska
- Trzy lub więcej niewyjaśnione spontaniczne poronienia przed 10 tygodniem ciąży pod warunkiem wykluczenia zaburzeń anatomicznych i hormonalnych u matki oraz zaburzeń genetycznych u matki i ojca



Kryteria klasyfikacyjne

Nowe kryteria laboratoryjne

1. Antykoagulant toczniowy (Lupus anticoagulant, LA)
2. Przeciwciała przeciwko kardiolinie klasy IgG lub/i IgM średnie lub duże stężenie (>40GPL lub MPL lub >99 percentyla), pomiar za pomocą standaryzowanego testu ELISA
3. Przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie 1 klasy IgG lub/i IgM, średnie lub duże stężenie (>99 percentyla), pomiar za pomocą standaryzowanego testu ELISA

**Wykryte dwa lub więcej razy w odstępie
co najmniej 12 tygodni**

Plan prezentacji

1 Fosfolipidy – budowa i funkcje biologiczne

2 Co to jest zespół antyfosfolipidowy?

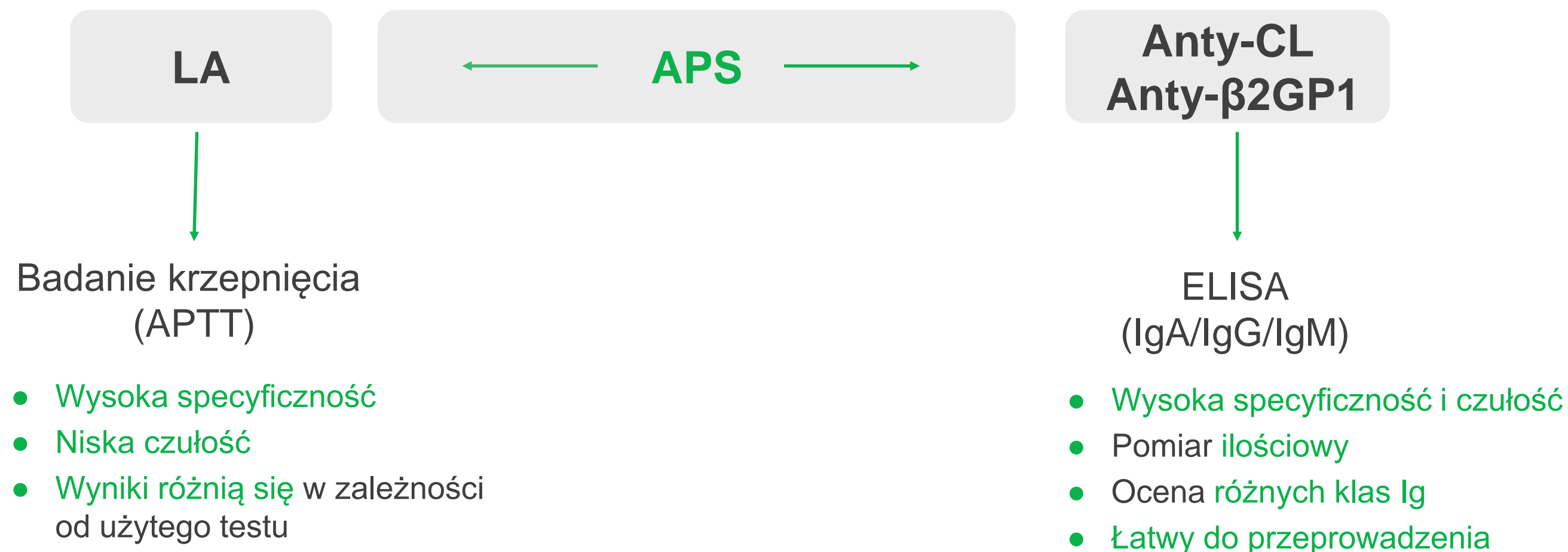
3 Kryteria klasyfikacyjne

4 Diagnostyka serologiczna

5 Wskazania do badań



Diagnostyka serologiczna



Diagnostyka serologiczna

Antykoagulant toczeniowy (LA)

- Wykryty 1952 w surowicy pacjentów z SLE
- Przeciwciała przeciwko kompleksom fosfolipidoproteinowym, które wpływają na procesy krzepnięcia (*in vitro*)
- Wykrywane w badaniach czynnościowych: koagulacji / czas krzepnięcia

Diagnostyka serologiczna

Które parametry należy badać?

APS (n=21)		Anty-CL (igG/IgM)	
		POZYTYWNY	NEGATYWNY
Antykoagulant toczniowy	POZYTYWNY	10	2
	NEGATYWNY	7	2

Anty-CL + antykoagulant toczniowy
Czułość 91%

APS (n=21)		Anty-CL (igG/IgM)	
		POZYTYWNY	NEGATYWNY
Anty- β 2GP1- (IgAGM)	POZYTYWNY	15	3
	NEGATYWNY	2	1

Anty-CL + Anty- β 2GP1-(IgAGM)
Czułość 95%



Które klasy Ig należy badać?

Anty-Kardiolipina (anty-CL)

Klasa Ig	Częstość w APS
IgA	10%
IgG	67%
IgM	38%
IgG/IgM	81%
IgA/IgG/IgM	81%

Anty- β 2-glikoproteina 1

Klasa Ig	Częstość w APS
IgA	52%
IgG	43%
IgM	52%
IgG/IgM	67%
IgA/IgG/IgM	86%

(21 surowic pacjentów z APS, Dr. Madlener, Bad Nauheim, Germany)



Które klasy Ig należy badać?

Częstość anty-CL na 1000 pacjentów z APS

Klasa Ig	Częstość w APS
IgM	12%
IgG	44%
IgG i IgM	32%
IgG i/lub IgM	88%

(Cervera et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 46, 1019-1027, 2002)

Prewalencja przeciwciał

przeciwno kardiolinie i β 2-glikoproteinie 1 (IgA, IgG, IgM)

Surowice	n	Anty-CL (IgA/IgG/IgM)	Anty- β 2GP1 (IgA/IgG/IgM)	Literatura
SLE	347	24%	25%	20-40%
Anty-CL neg.	264	0%	15%	
Anty-CL poz.	83	100%	58%	
Kiła	45	11%	13%	Do 50%
Zapalenie wątroby	168	4%	1%	Do 50%
Dawcy krwi	504	0,6%	0,4%	Do 12%

Badania własne



EUROIMMUN Anty-CL ELISA – inne testy

Badania zewnętrzne

n=22		Anty-CL ELISA EUROIMMUN (IgG)	
		POZYTYWNY	NEGATYWNY
Inny Anty-CL ELISA (IgG)	POZYTYWNY	2	9
	NEGATYWNY	0	11

3 pacjentów z APS:
anty-CL IgG poz.
IgG+IgM poz.
IgM poz.

n=22		Anty-CL ELISA EUROIMMUN (IgM)	
		POZYTYWNY	NEGATYWNY
Inny anty-CL ELISA (IgM)	POZYTYWNY	2	5
	NEGATYWNY	0	15

19 pacjentów z zapaleniem wątroby

(Comparative study Dr. Madlener, Bad Nauheim, Germany)

Diagnostyka serologiczna zespołu antyfosfolipidowego

„criteria features of APS”

- Anty-koagulant toczniowy (LA)
- Przeciwciała przeciwko kardiolinie IgG/M (Anty-CL)
- Przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie 1 IgG/M (Anty- β 2GP1)

Należy rozważyć badanie markerów niewłączonych do kryteriów (np. przeciwciał skierowanych przeciwko Domenie 1 lub Domenie 4/5 β 2-glikoproteiny 1)

Obecność przeciwciał anty- β 2GP1-Dm1 w klasie IgG jest przede wszystkim związana z występowaniem zakrzepów

Diagnostyka serologiczna zespołu antyfosfolipidowego

„non-criteria features of APS”

„features associated with APS”

Często występujące, ale nieswoiste dla APS, bądź niewystarczająco zbadane: nie włączone do kryteriów

Przeciwciała:

- Anty - kardiolipina, anty- β 2 - glikoproteina 1 (klasa IgA)
- Anty - fosfatydyloseryna, anty-fosfatydyloetanolamina
- Anty - protrombina (aPT)
- Anty - kompleks: protrombina-fosfatydyloseryna (aPT/PS)

Diagnostyka serologiczna zespołu antyfosfolipidowego

Anty-CL, anty- β 2-GP1 klasa IgA

Anty-CL IgA :

- Zwykle towarzyszy anty-CL IgG/M
- Zwykle w niższych mianach
- Częściej u pacjentów z trombocytopenią, owrzodzeniami skóry, zapaleniem naczyń, u Afroamerykanów z toczniem

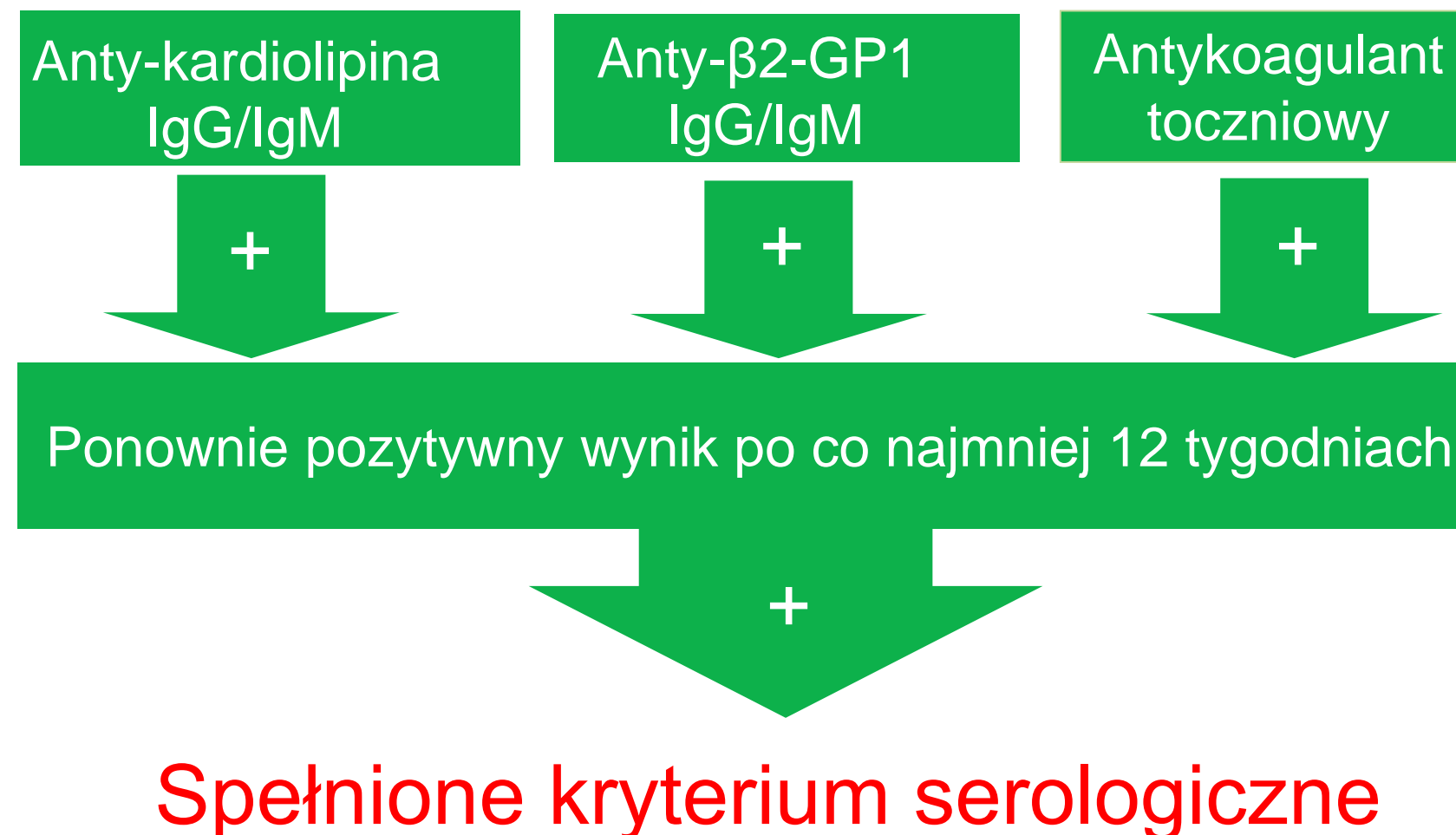
Anty- β 2-GP1 IgA:

- Częściej u niektórych grup etnicznych
- Nie potwierdzono związku z określoną manifestacją kliniczną

Niewystarczające doświadczenia, by włączyć je do kryteriów rozpoznania

Diagnostyka serologiczna zespołu antyfosfolipidowego

Podsumowanie: strategia diagnostyczna APS



Diagnostyka serologiczna zespołu antyfosfolipidowego

Produkty EUROIMMUN

ELISA

Anty-kardiolipina

Anty- β 2 glikoproteina 1

Anty-fosfatydyloseryna

Klasa

IgAGM

IgG

IgM

IgA

Plan prezentacji

1 Fosfolipidy – budowa i funkcje biologiczne

2 Co to jest antyfosfolipidowy?

3 Kryteria klasyfikacyjne

4 Diagnostyka serologiczna

5 Wskazania do badań

Wskazania do badań

- Przeciwciała przeciwko kardiolinie i β 2-glikoproteinie 1 oraz antykoagulant toczniowy powinny być oceniane u **wszystkich pacjentów z SLE**
- Testy te powinny być przeprowadzone u **wszystkich pacjentów z klinicznymi objawami zespołu antyfosfolipidowego**, lecz bez symptomów choroby autoimmunologicznej

Wskazania do badań

Wskazania hematologiczne

- Diagnostyka APS powinna być przeprowadzona u osób z małopłytkowością po wykluczeniu innych przyczyn, ponieważ pacjenci z tzw. trombocytopenią związaną z przeciwciałami antyfosfolipidowymi „**aPL - associated thrombocythopenia**” mają podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowych



Wskazania do badań

Wskazania kardiologiczne

Diagnostyka APS powinna być przeprowadzona u wszystkich osób w młodym wieku z:

- Chorobą niedokrwienną serca
- Potwierdzonym w USG uszkodzeniem zastawek serca
- Dużego stopnia falą zwrotną
- Obniżeniem frakcji wyrzutowej serca
- Zaburzeniami kurczliwości komór serca na skutek mikrozakrzepów w myocardium (w biopsji)

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę:
chorobę reumatyczną serca, nadciśnienie, powikłania otyłości

Wskazania do badań

Wskazania nefrologiczne

Diagnostyka APS należy prowadzić u osób z nefropatią potwierdzoną histologicznie:

- Zakrzepowa mikroangiopatia (tętniczki i naczynia kłębuszka)
- Przerost śródbłonka naczyń na skutek zakrzepów przyściennych
- Zwłóknienie i zamknięcie tętniczek nerkowych
- Ogniskowy zanik kory nerki, atrofia cewek nerkowych

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę:

Vasculitis, plamicę małopłytkową, zespół hemolityczno-mocznicowy, nadciśnienie złośliwe, niedokrwienie nerek na innym tle.



Wskazania do badań

Wskazania neurologiczne

Diagnostyka APS należy prowadzić u osób z objawami neurologicznymi na tle zakrzepicy:

- TIA, udar mózgu
- Zaburzenia poznawcze i demencja w młodym wieku
- Poprzeczne uszkodzenie rdzenia (TM)
- Napady padaczkowe u osób z chorobami autoimmunologicznymi (SLE!)

Wskazania do badań

Wskazania dermatologiczne

Diagnostyka APS należy prowadzić u osób z objawami skórnymi:

- Livedo reticularis
- Livedo vasculitis (niedokrwienie i zawały skóry)
- Zapalenie żył powierzchniowych
- Zmiany atroficzne, guzkowe, owrzodzenia
- Anetoderma (ograniczony zanik włókien elastycznych w skórze)

Wykluczając inne czynniki ryzyka



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

Zapraszam do kontaktu



mail



tel



FB EUROIMMUN