

Zakażenia a zespół antyfosfolipidowy

Infections and antiphospholipid syndrome

Jakub Ząbek

Zakład Mikrobiologii i Serologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, Warszawa

Streszczenie: W przedstawianej pracy poglądowej autor analizuje fenomen asocjacji występowania przeciwciał antyfosfolipidowych oraz antykofaktorowych w infekcjach bakteryjnych, wirusowych oraz pasożytniczych, w których równocześnie występują niektóre objawy kliniczne, ewentualnie pełnoobjawowe zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) – z katastrofalnym APS włącznie.

Słowa kluczowe: objawy zespołu antyfosfolipidowego w przebiegu zakażeń, przeciwciała antyfosfolipidowe i antykofaktorowe, zakażenia

Abstract: In the presented paper the author discusses the association of antiphospholipid and anticomplement antibodies appearance in the sera in a variety of bacterial, viral and parasitic infections coinciding with some antiphospholipid syndrome (APS) clinical manifestations or full manifested APS, including so called catastrophic APS.

Key words: infections, antiphospholipid and anticomplement antibodies, antiphospholipid syndrome manifestations in the course of infections

Przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – aPL) zostały wykryte prawie równocześnie z identyfikacją czynnika etiologicznego kłę, krętka błędnego (*Treponema pallidum*), dzięki zastosowaniu w początkach XX wieku wprowadzonego przez Wassermanna testu bazującego na alkoholowych ekstraktach serca wołu. Test ten wykrywał przeciwciała reagujące z komplementem – powszechnie występujące w surowicach kłowych [1,2]. Dopiero w roku 1941 Pangborn [3] zidentyfikowała anionowy fosfolipid – kardioliipinę (*cardiolipin* – CL), która jest antygenem docelowym reagin wykrywanych w teście Wassermanna. Identyfikacja antygenu docelowego dla przeciwciał reaginowych stała się bodźcem do wygenerowania całej generacji testów, jak na przykład test VDRL, USR, RPR (testy flokulacyjne wykrywające przeciwciała dla CL) czy VDRL-ELISA i anty-CL ELISA, które pozwalały ze znacznie większą czułością wykrywać przeciwciała nazywane od momentu wykrycia przeciwciałami antykardioliipinowymi (*anticardiolipin antibodies* – aCL) [4]. Wkrótce jednak się okazało, że przeciwciała wykrywane w wyżej opisanych testach reagują krzyżowo także z innymi ujemnie naładowanymi oraz obojętnymi fosfolipidami (*phospholipids* – PL), jak na przykład fosfatydyloseryna, kwas fosfatydylowy, fosfatydyloinozytol, fosfaty-

dylocholina czy fosfatydyloetanolamina, oraz z wieloma innymi związkami z grupy PL, a także ze związkami zawierającymi grupy fosfodwuestrowe, jak na przykład dwuniciowe DNA i kwas rybonukleinowy, oraz ze związkami silnie anionowymi, jak heparyna czy siarczany heparanu i dermatanu [5]. Efektem dalszych badań prowadzonych nad występowaniem aPL była konstatacja, iż są one jednym z najpowszechniej występujących antygenów, ponieważ występują we wszystkich błonach komórkowych (zarówno w wewnętrznej, jak i zewnętrznej warstwie błony komórkowej) oraz w błonach wszystkich organelli komórkowych [4,5].

Równolegle prowadzone były prace nad identyfikacją mechanizmu, dzięki któremu aPL pojawiają się w surowicach kłowych, oraz nad zagadnieniem, czy bezpośrednim bodźcem do syntezy przeciwciał antyfosfolipidowych są PL występujące w błonie komórkowej, czy też może specyficzne PL występujące w komórkach *Treponema pallidum*. Stwierdzono, że *Treponema pallidum* jest niezwykle bogaty w lipidy, gdyż stanowią one aż 32% jego suchej masy, z czego na PL przypadła aż około 68%, CL stanowiła zaś tylko 13% całej zawartości PL komórek *Treponema pallidum* [6].

Udowodniono też, że niektóre objawy kliniczne występujące w kile, jak na przykład napadowa zimna hemoglobinuria, związane były bezpośrednio z występowaniem aPL wiążących komplement [7]. Kila stała się zatem jedną z pierwszych chorób zakaźnych, w której ustalono prawdopodobny mechanizm uszkodzeń tkanek i organów w procesie progresji schorzenia – związany z występowaniem określonego typu przeciwciał [8].

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Jakub Ząbek, Zakład Mikrobiologii i Serologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel.: 022-844-42-41, fax: 022-844-95-22, e-mail: ir_zmis@interia.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; (Suppl): 61-64
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Tabela. Przeciętna częstość występowania przeciwciał antykardiolipinowych w chorobach o infekcyjnej etiopatogenezie, ich czynniki etiologiczne oraz towarzyszące im objawy lub APS i inne kojarzone z APS [6]

Etiologia	Jednostka chorobowa	Czynnik etiologiczny	Częstość występowania aCL	Objawy kliniczne APS oraz kojarzone z APS
bakteryjna	kiła	<i>Treponema pallidum</i>	do 100%	zakrzepice, CUN, NZH
	borelioza	<i>Borrelia burgdorferi</i>	14–41%	zakrzepice, CUN, objawy krążeniowe
	leptospiroza	<i>Leptospira sp.</i>	50%	brak danych
	trąd	<i>Mycobacterium leprae</i>	33–67%	zakrzepice
	gruźlica	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	28–53%	zakrzepice
	pneumokokowe zapalenie płuc	<i>Pneumococcus sp.</i>	25%	zakrzepice
	inne infekcje	<i>Streptococcus sp.</i> <i>Streptococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Salmonella sp.</i>	20–80%	zakrzepice (okluzja)
wirusowa	AIDS	wirus HIV typ I i II	0–80%	zakrzepice
	ospa wietrzna	wirus ospy wietrznej	20–47%	brak danych
	świnka	wirus świnki	33–54%	brak danych
	różyczka	wirus różyczki	66–80%	brak danych
	mononukleozę	wirus EBV	9–70%	zakrzepice
	WZW typ B i C	wirus HBV i HCV	14–100%	zakrzepice
	infekcja MCV	wirus MCV	14–35%	zakrzepice
	zakażenie parwowirusem B-19	parwovirus B-19	25–50%	zakrzepice, TCP
pasożytnicza	toksoplazmoza	<i>Toxoplasma g.</i>	7%	brak danych
	malaria	<i>Plazmodium vivax</i>	70–100%	brak danych
	zespół SARA	<i>Chlamydia trachomatis</i>	10–25%	brak danych

aCL – przeciwciała antykardiolipinowe, AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności, APS – zespół antyfosfolipidowy, CUN – centralny układ nerwowy, EBV – wirus Epsteina i Barr, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, MCV – wirus cytomegalii, NZH – napadowa zimna hemoglobinuria, SARA – reaktywne zapalenie stawów nabyte drogą płciową, TCP – trombocytopenia, WZW – wirusowe zapalenie wątroby

Początkowo sądzono, że te przeciwciała są swoiste dla kiły, ale już wkrótce pojawiły się doniesienia o dodatnich odczynach VDRL w chorobach z autoimmunizacją, jak na przykład toczeń rumieniowaty układowy, gdzie przeciwciała aCL lub antykoagulant toczniowy (*lupus anticoagulant* – LA) występują w około 30–40% przypadków i z tego powodu wprowadzono termin „biologicznie mylne (fałszywe) odczyny kiłowe” (*biological false positive syphilis tests* – BFP-STs) [9,10].

Zastosowanie bardzo czułych metod, na przykład ELISA, pozwoliło wykazać, że aCL (czy też aPL) występują w około 5% populacji ludzi zdrowych, a LA występuje w tej samej grupie w około 8% [4]. Także u pacjentów zażywających leki z grupy fenotiazyny, a konkretnie chlorpromazynę, zaobserwowano obecność aPL w małych mianach aż do 75% (LA do 30–50%). W miarę postępu badań do grupy leków indukujących aPL zaliczono także fenytoinę, hydralazynę, prokainamid, chinidynę

czy streptomycynę, a także niektóre hormonalne preparaty antykoncepcyjne [4].

Stało się jasne, że występowanie przeciwciał aPL wiąże się z określonym zestawem objawów klinicznych, takich jak zakrzepice żyłne i tętnicze, poronienia, trombocytopenia czy rumień marmurkowy (*livedo reticularis*), co spowodowało wprowadzenie przez Ashersona terminu „zespół antyfosfolipidowy” (*antiphospholipid syndrome* – APS) [8,11].

Równocześnie wykrywano przeciwciała aPL, jako BFP-STs, w bardzo wielu schorzeniach o etiologii zakaźnej – w trądzie, malarii, infekcjach parwowirusami, wirusem różyczki, świnki, a także w infekcjach HIV, w sepsie bakteryjnej oraz posocznicy, w których wykrywa się aPL z wysoką częstością, zwykle w około 50% przypadków [4,8]. Przeciwciała antyfosfolipidowe spotyka się także w gruźlicy, durze, zakażeniu *Mycoplasma pneumoniae*, infekcji wirusem *varicella zoster*, mononukleozie

zakaźnej czy boreliozie z Lyme, choć ze znacznie mniejszą częstością – rzędu 10–45% [4,8]. Przykłady częstości występowania przeciwciał aPL/LA w różnych jednostkach o etiologii zakaźnej oraz towarzyszące im objawy APS przedstawia tabela.

Przeciwciała aPL występujące w jednostkach o etiologii zakaźnej początkowo nie były kojarzone z APS. Od końca lat 90. ubiegłego stulecia obowiązywał podział aPL na 2 zasadnicze grupy: aPL występujące w jednostkach z autoimmunizacją, kofaktoro-zależne, oraz aPL pochodzenia „infekcyjnego” – kofaktoro-niezależne i niewywołujące zakrzepic [4,5,12,13].

Jednakże nowsze dane zmuszają do innego spojrzenia na ten problem. Przede wszystkim zastanawiająco wysoka częstość występowania aPL w jednostkach o zakaźnej etiologii oraz występowanie obu typów aPL: kofaktoro-zależnych oraz kofaktoro-niezależnych, to jest wymagających lub niewymagających obecności kofaktora (β_2 glikoproteiny-I [β_2 GPI]) do zajścia reakcji przeciwciał aPL z PL, spowodowało powtórna analizę jednostek o zakaźnej etiologii pod kątem objawów klinicznych APS [5,14,15].

Dodatkowych argumentów dostarczyły efekty biernego podania poliklonalnych i monoklonalnych przeciwciał aCL myszom BALB/c, u których w konsekwencji wystąpił pełnoobjawowy APS [16].

Wiele prac opublikowanych w latach 90. potwierdzało hipotezę, że w jednostkach o infekcyjnej etiologii występują aPL (przy równoczesnym braku przeciwciał przeciwko β_2 GPI (anty- β_2 GPI) i nie spotyka się objawów klinicznych APS [4-6,15]. Jednakże pojawiły się coraz liczniejsze prace, których autorzy wykazywali, że w takich jednostkach, jak trąd, infekcje parwowirusem B-19 oraz wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, występują aPL kofaktoro-niezależne (a więc typu II) lub aPL obu typów, które zachowują się jak aPL typu I. W przypadkach tych obserwowano wystąpienie zakrzepic [14].

Szczególnie mocnych argumentów dostarczyły obserwacje tzw. katastrofalnego APS, opisanego przez Ashersona i wsp. [8]. Zauważyli oni ewidentną asocjację pomiędzy pełnoobjawowym APS i jego najcięższą postacią, jaką jest katastrofalny APS, a uprzednio przebytymi infekcjami.

Mimo że związek pomiędzy zakażeniami a APS w świetle przedstawionych faktów wydaje się udowodniony, nadal otwarte pozostaje pytanie postawione w pracy przeglądowej Schoenfelda i wsp. [15]: czy przeciwciała aPL i antyko-faktoro-ry są indukowane przez antygeny czynników infekcyjnych, czy też tylko przeciwciała obecne już w krążeniu (wygenerowane przez inne patomechanizmy) reagują z patogenami na zasadzie krzyżowej reakcji?

Pewne światło na ich pochodzenie rzucają badania nad bakteryjnymi białkami (np. białko Sbi z gronkowca złocistego), które wiążą β_2 GPI i jako kompleks błonowy stają się celem dla aPL [17]. Z kolei badania homologii w strukturze I-rzędowej pomiędzy na przykład antygenami wirusowymi czy bakteryjnymi [18] a β_2 GPI wskazują raczej na możliwość indukcji nie tylko przeciwciał krzyżowo reagujących (na drodze mimikry molekularnej), ale także aPL, którym przypisuje się właściwości indukowania APS. W tej sytuacji znów z pomocą przychodzą modele zwierzęce i biologia molekularna: wyka-

zano między innymi, że wyizolowane heksapeptydy (na podstawie analiz sekwencji I-rzędowych antygenów bakteryjnych), które podane myszom BALB/c wywołują aktywację komórek endotelium i w efekcie APS – podane myszom BALB/c po uprzednim podaniu monoklonalnych przeciwciał anty- β_2 GPI zabezpieczają przed rozwojem u nich APS [19].

Konkludując, można stwierdzić, że przypadkowe infekcje określonymi patogenami, to jest takimi, które zdolne są do stymulacji syntezy przeciwciał aPL i antyko-faktoro-rych, mogą indukować drogą mimikry molekularnej także przeciwciała „patogenne” i w efekcie prowadzić do wystąpienia APS. Sytuacja ta w szczególności dotyczy pacjentów, którzy z przyczyn dziedzicznych (wrodzona skłonność do autoimmunizacji, ewentualne niedobory lub dysfunkcje w układzie hemostazy) lub nabytych (obecne w krążeniu przeciwciała aPL krzyżowo reagujące – postinfekcyjne) mają już przesuniętą równowagę układu hemostazy w kierunku prozakrzepowym [5,8,20-22].

Stosunkowo niewielki (na szczęście dla pacjentów) odsetek powikłań czy objawów klinicznych APS po różnego typu infekcjach w stosunku do całkowitej liczby zakażeń występujących w populacji należy tłumaczyć zapewne faktem, że aby doszło do wystąpienia niektórych objawów klinicznych APS, ewentualnie pełnoobjawowego APS, musi zajść koincydencja wielu wyżej wymienionych „niekorzystnych” czynników wrodzonych i nabytych, prowadzących do zaburzenia równowagi układu hemostazy i wykrzepiania śródnacyniowego [22].

Ponadto, po najnowszej modyfikacji kryteriów APS w 2005 roku toczy się dyskusja nad możliwością włączenia wielu nieujętych, a uważanych za nieswoiste dla APS, objawów, jak na przykład objawy neurologiczne, anemia, nefropatie, *livedo reticularis*, małopłytkowość czy zmiany w obrębie zastawek serca [11,20,21].

Sądzę, że uwzględnienie w kryteriach APS wyżej wymienionych objawów klinicznych w sposób istotny zmieniłoby proporcję występujących w jednostkach infekcyjnych objawów klinicznych APS, ale wymaga to zgromadzenia nowych danych i krytycznej analizy obserwacji z tej niezwykle ważnej, szybko rozwijającej się i interdyscyplinarnej dziedziny medycyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Wassermann A. Über die Entwicklung und den Gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik Gegenüber Syphilis. Berl Klin Wochenschr. 1907; 44: 1599-1634.
2. Schaudinn F, Hoffmann E. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen, Arbeit Kaiser-Klin Gesundheits. 1905; 22: 527-534.
3. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med. 1941; 48: 484-488.
4. Kandiah A, Krillis SA. Immunology and methods of detection of antiphospholipid antibodies. In: Asherson R, Cervera R, Piette JC, Schoenfeld Y, eds. The Antiphospholipid Syndrome. CRC Press Inc. 1996: 30-47.
5. Ząbek J. Przeciwciała antyfosfolipidowe i antyko-faktoro-ry – immunochemia, patomechanizmy, metody oznaczania. Twój Mag Med. 2005; 151: 60-65.
6. Loizou SA, Walport MJ, Davies KA. The antiphospholipid syndrome in infectious diseases. In: Asherson R, Cervera R, Piette JC, Schoenfeld Y, eds. The Antiphospholipid Syndrome. CRC Press Inc. 1996: 267-284.
7. Wicher K, Wicher V. Autoimmunity in syphilis. In: Bigazzi PE, Wick G, Wicher K, eds. Organ-Specific Autoimmunity. New York, Basel, Marcel Dekker Inc., 1990: 101-124.

8. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 388-393.
9. Moore JE, Mohr GF. Biologically false positive serologic tests for syphilis type, incidence, and cause. *J Am Med Assoc.* 1952; 150: 467-472.
10. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta 2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1899-1906.
11. Zimmermann-Górska I. Kryteria klasyfikacyjne dla zespołu antyfosfolipidowego – kolejna modyfikacja. *Pol Arch Med Wewn.* 2006; 115: 396-400.
12. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990; 335: 1544-1547.
13. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease [letter] [see comments]. *Lancet.* 1990; 336: 177-178.
14. Hohnik M, Gilburd B, Ziporen L, et al. Anticardiolipin antibodies in infections are heterogenous in their dependency on beta-2 glycoprotein I: analysis of anticardiolipin antibodies in leprosy. *Lupus.* 1994; 3: 515-521.
15. Schoenfeld Y, Blank M, Krause I. The relationship antibodies to infections – do they bind to infecting agents or may they even be induced by them? *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18: 431-432.
16. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. 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: 3069-3073.
17. Zhang L, Jacobsson K, Strom K, et al. *Staphylococcus aureus* expresses a cell surface protein that binds both IgG and beta2-glycoprotein I. *Microbiology.* 1999; 145: 177-183.
18. Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus.* 1999; 8: 449-455.
19. 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: 5164-5168.
20. Szmyrka M. Zespół antyfosfolipidowy. *Nowa Klinika.* 2001; 8: 1153-1159.
21. Zimmermann-Górska I, ed. *Twój Magazyn Medyczny. Reumatologia. Wyd Specjal. I Ogólnopolska Konferencja (Zespół antyfosfolipidowy)*, 18–19.03.2005; X, 3/152/.
22. Meroni PL, Tincani A, Spatola L, et al. Immunologic abnormalities in the antiphospholipid syndrome. Asherson R, Cervera R, Piette JC, Schoenfeld Y, eds. *The Antiphospholipid Syndrome.* CRC Press Inc. 1996: 235-247.