

ANTI-KARDIOLIPINOVÉ PROTILÁTKY

AUTOPROTILÁTKA

Antikardiolipinové (aCL) protilátky patří do skupiny antifosfolipidových protilátek. Tyto izotypy mohou být imunoglobulin (Ig) G, IgM nebo IgA a jsou spojeny s různými klinickými charakteristikami antifosfolipidového syndromu.

Při různých příležitostech bylo zmíněno, že antikardiolipinové protilátky mohou souviset s mechanismy, které vedou k trombóze, protože pacienti s titry antifosfolipidových protilátek mohou mít rovněž protilátky zaměřené proti dalším koagulačním faktorům, včetně protrombinu, proteinu C a proteinu S.¹ Je možné, že tyto protilátky mohou tlumit aktivaci proteinu C, neutralizovat tlumící aktivitu β -2-glykoproteinu I (β -2GPI) nebo aktivovat krevní destičky při lézi femorální žíly.²

CÍLOVÉ ANTIGENY

Antikardiolipinové protilátky nejsou zaměřeny proti izolované kardiolipinové molekule, ale pro spojení s antigenem vyžadují činnost kofaktoru. Tímto kofaktorem je β -2-glykoprotein I. Antikardiolipinové protilátky rozeznávají kryptický epitop, který se objeví v důsledku vázání na β -2-glykoprotein.³ Kryptický epitop může patřit ke kardiolipinu a být indukován vazbou β 2GPI nebo může patřit k molekule β 2GPI a být exponován kardiolipinovou vazbou. Epitop může střídavě obsahovat proteiny, kardiolipin i β 2GPI.

Pro mnoho antikardiolipinových protilátek je navíc zjevně při generaci epitopu potřebná kardiolipinová oxidace.⁴

KLINICKÝ VÝZNAM

Ačkoli antikardiolipinové protilátky byly poprvé popsány u pacientů se systémovým lupus erythematosus, jsou přítomné u pacientů s antifosfolipidovým syndromem. Zvýšené sérové nebo plazmatické hladiny antikardiolipinových protilátek izotypu IgG nebo IgM jsou spojeny s vyšším rizikem trombózy a plicní embolie⁵ a jsou hlavním rizikovým faktorem mrtvice⁶ a opakovaných potratů.⁷

Klinický význam je zřetelnější u antikardiolipinových protilátek IgG než u protilátek izotypu IgM. Titry

Kritéria Sapporo (1999)

Klinická evidence	Laboratorní evidence
- Žilní trombóza ^(a)	- IgG aCL ^(c)
- Tepenná trombóza	- IgM aCL
- Opakovaný potrat ^(b)	- Pozitivní lupus antikoagulant ^(d)
- Nedostatek krevních destiček	
(a) Trombóza: 1 nebo více potvrzených žilních, tepenných nebo vlásečnicových příhod	
(b) Těhotenství:	
- 1 nebo více neobjasněných potratů po 10 týdnu	
- 1 nebo více příhod preeklampsie nebo placentální insuficience před 34 týdnem	
- 3 nebo více následných, neobjasněných spontánních potratů do 10 týdnů	
(c) Antikardiolipinové protilátky: střední až vysoké titry IgG a/nebo IgM při více než 2 příležitostech v intervalu nejméně 6 týdnů	
(d) Lupus antikoagulant: interval 6 týdnů	
Tabulka 1. Kritéria diagnózy antifosfolipidového syndromu. Pacienti s antifosfolipidovým syndromem by měli splňovat alespoň 1 klinické kritérium a 1 laboratorní kritérium. ⁸	

antikardiolipinových protilátek mohou být nižší během léčby kortikosteroidy.⁹

METODY ANALÝZY

Antikardiolipinové protilátky jsou zjišťovány mikrodestičkovými technikami enzymové imunologické analýzy (enzymatická imunisorbentní analýza, ELISA) s použitím buď séra, nebo plazmy. Mikrodestičky mohou zcitlivět samotným kardiolipinem nebo jinými záporně nabitými fosfolipidy. Výsledky se vyjadřují v GPL pro koncentrace antikardiolipinu IgG nebo v MPL pro koncentrace antikardiolipinu IgM. Tyto jednotky představují vazebnou schopnost 1 mg/mL čistých antikardiolipinových protilátek. Existuje bohužel vysoká intra-analytická, a zejména inter-analytická variabilita. Navíc kvantitativní změny u velmi vysokých hodnot (> 80 GPL nebo MPL) nebo velmi nízkých hodnot (20 GPL nebo MPL) nemohou být dobře posouzeny sigmoidním chováním kalibrační křivky dané analýzy. Ačkoli jsou k dispozici jednotky GPL a MPL, výsledky se obvykle uvádějí

jako záporné, nízké-kladné, střední-kladné nebo vysoké-kladné. Jsou-li výsledky vyjádřeny tímto způsobem, je shoda mezi jednotlivými laboratořemi zpravidla větší.

Antikardiolipinová analýza může být pozitivní u řady infekcí, včetně syfilis nebo HIV, i když nejsou přítomné žádné trombotické procesy. Rovněž jedinými antifosfolipidovými protilátkami spojenými s antifosfolipidovým syndromem jsou protilátky, které se váží na β 2GPI nebo protrombin.

Od doby, kdy byla poprvé zjištěna účast β 2GPI na vázání antigenů, byl kofaktor obvykle součástí testů ELISA pro zjišťování antikardiolipinových protilátek. Díky tomu je však analytická standardizace obtížnější a variabilita jednotlivých sérií při analýze antikardiolipinových protilátek je vyšší.

Revize kritérií Sapporo (Sidney 2006)

Klinická evidence

Trombóza: 1 nebo více potvrzených žilních, tepenných nebo vlásečnicových příhod.

Laboratorní evidence

Antikardiolipinové protilátky: titry > 44 GPL nebo MPL ve více než 2 případech oddělených nejméně 12 týdny.

Anti- β 2GPI protilátky: střední až vysoké titry anti- β 2GPI protilátek IgG a/nebo IgM ve více než 2 případech oddělených nejméně 12 týdny.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem by měli být rozčleněni podle těchto podskupin:

Ia: Izolovaná přítomnost antikardiolipinových protilátek.

Ib: Izolovaná přítomnost lupus antikoagulant.

Ic: Izolovaná přítomnost anti- β 2GPI protilátek

II: Více než 1 (libovolné) laboratorní kritérium.

Tabulka 2. Revize diagnostických kritérií ze Sapporo pro antifosfolipidový syndrom s použitím kritérií.¹⁰

- Pierangeli SS, Harris EN. Antiphospholipid antibodies in an in vivo thrombosis model in mice. *Lupus*. 1994;3(4):247-51.
- Ichikawa K, Khamashta MA, Koike T, Matsuura E, Hughes GR. beta 2-Glycoprotein I reactivity of monoclonal anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(10):1453-61.
- Horkko S, Olee T, Mo L, Branch DW, Woods VL Jr, Palinski W, Chen PP, Witztum JL. Anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid antibody syndrome recognize epitopes in both beta(2)-glycoprotein 1 and oxidized low-density lipoprotein. *Circulation*. 2001;103(7):941-6.
- Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1992; 117(12): 997-1002.
- Montalban J, Codina A, Ordi J, Vilardell M, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22(6):750-3.
- Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1994;120(6):470-5.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309-11.
- Asherson RA and Cervera R. The Antiphospholipid Syndromes. In: Lahita RG, editor. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000: 641-668.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DeGroot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295-306.

BioED

BioSystems Educational Department

Vědění je smyslem našeho života

ODKAZY

- Martini A, Ravelli A. The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med*. 1997;29(2):159-63.



Costa Brava 30, 08030 Barcelona (Španělsko) Tel. +34-93 311 00 00 Fax +34-93 346 77 99
e-mail: biosystems@biosystems.es www.biosystems-sa.com