

سندروم

آسی فسفولیسید

بیستگاه ایرانیان

شرکت تضمین کیفیت آزمایشگاه های پزشکی
گردآوری، تدوین و تالیف

دکتر حمیدرضا امینی

سندروم آنتی فسفولیپید (APS) Anti-Phospholipid Syndrome

سندروم آنتی فسفولیپید (APS) یک بیماری خود ایمنی است که همراه است با تظاهرات بالینی از جمله ترومبوزهای راجعه شریانی یا وریدی، کاهش پلاکت خودایمنی، سقط های خود به خودی مکرر یا ناخوشی بارداری شامل پری اکلمپسی یا (Preeclampsia)، محدودیت رشد جنین در حضور اتو آنتی بادی های ضد پروتئین های پلاسمایی متصل به فسفولیپید (عمدتاً یک آپولیپوپروتئین به نام $\beta 2$ گلیکوپروتئین I - β 2GPI) و پروترومبین، دسته دوم آنتی بادی ها که نام ضد انعقاد لوپوسی -Lupus Anticoagulant(LAC) بر آن ها نهاده شده که نام چندان با مسمائی نیست و علت این نام گذاری بر اساس توانایی در طولانی کردن زمان نسبی ترومبوپلاستین می باشد که زمان انعقاد را در لوله آزمایش افزایش می دهند.

سندروم APS به دو نوع اولیه و ثانویه طبقه بندی می شود، اگر به تنهایی بدون وجود سایر بیماری های خود ایمنی ایجاد شوند، فرم اولیه نامیده می شود و اگر همراه با بیماری لوپوس و یا سایر بیماریهای خود ایمنی ایجاد گردد، فرم ثانویه نامیده می شود.

کشف آنتی بادی های فسفولیپید و ارتباطات بالینی آنها درک بهتر طیف بالینی بیماری لوپوس را فراهم نموده است، زیرا که هریک از تظاهرات بالینی موجود در سندروم APS را می توان در بیماری لوپوس نیز یافت. نتایج مثبت کاذب تست سیفلیس که در بسیاری از مبتلایان به لوپوس دیده می شود، توسط آنتی بادی فسفولیپید ایجاد می گردد. کالج روماتولوژی امریکا (ACR) با توجه به اهمیت این آنتی بادی ها در سال ۱۹۹۷ در معیارهای تشخیصی لوپوس تجدید نظر کرد و آنتی بادی های فسفولیپید را جزء این معیارها قرار داد.

آنتی بادی های ضد پروتئین های پلاسمایی اتصال یابنده به فسفولیپید (apl) در ۱ تا ۵٪ جمعیت های عمومی یافت می شوند، میزان فراوانی آنها با سن افزایش می یابد اما معلوم نیست که رویدادهای ترومبوزی در افراد مسن به علت وجود این آنتی بادی ها است. حدود یک سوم بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) این آنتی بادی ها را دارند. فراوانی این آنتی بادی ها در سایر بیماری های خود ایمنی از جمله بیماری های بافت همبند اسکروز سیستمیک (اسکرودرمی)، سندروم شوگرن، درماتومیوزیت، آرتریت روماتوئید بین ۵ تا ۱۵٪ متغیر است.

خانم هایی که علائم بالینی سندروم APS را دارند بایستی از نظر وجود ۳ آنتی بادی که ارتباط با سندروم APS دارند، تست گردند:

۱- آنتی بادی ضد انعقاد لوپوسی (LAC) Lupus Anticoagulant.

۲- آنتی کاردیولیپین (aCL) Anti Cardiolipin antibody

۳- آنتی بادی $\beta 2$ - گلیکوپروتئین I (I glycoprotein $\beta 2$)

این آنتی بادی ها پیش زمینه تشکیل لخته را در بدن بیمار می کند. علت پیدایش این آنتی بادی ها مشخص نیست، تصور می شود عفونت های قبلی به عنوان یک پدیده آغازگر نقش داشته باشد. مطالعات محققین بر روی حیوانات نشان می دهد که آنتی بادی های آنتی فسفولیپید مستقیماً پاتوژن هستند و مکانیسم های مختلفی ارائه شده از جمله ایجاد کمپلکس متشکل از $\beta 2$ گلیکوپروتئین I و آنتی بادی ضد آن باعث غیر فعال شدن پروتئین C که یکی از مواد ضد انعقاد طبیعی است، می شود. این روند سلول های درگیر در آبشار انعقادی را فعال نموده و یک فنوتیپ ترومبوز را به آنها می بخشد. این آنتی بادی های ضد $\beta 2$ گلیکوپروتئین I از طریق واکنش با گیرنده های سطحی مونوسیت ها و سلول های اندوتلیال باعث فعال گشتن فاکتور هسته ای کاپا B یا (NF-KB) می شوند که در نتیجه ترشح سیتوکین های التهابی مانند اینترلوکین های ۱، ۶، ۸ را در بر دارد.

روند مهار فعال شدن پلاسمینوژن سطح سلولی و ظهور فاکتور بافتی موجب تغییر فنوتیپ این سلول ها به شکل ترومبوز را می شود. البته مکانیسم دقیق هنوز شناخته نشده است، چرا که تنها تعداد اندکی از افراد تولید کننده آنتی فسفولیپید تظاهرات APS را بروز می دهند که این امر دلالت بر نقش احتمالی سایر فاکتورهای کمکی در ایجاد APS را دارد که هنوز ناشناخته است.

علائم و نشانه های بالینی APS به دو دسته طبقه بندی می شود:

۱- علائم و نشانه های دوران بارداری

۲- علائم و نشانه های غیر بارداری

❖ علائم و نشانه های بارداری:
✓ مرگ بدون علت جنین

✓ سقط های خودبخودی مکرر بطوریکه ۳ بار یا بیشتر بطور متوالی زن حامله دچار سقط

شود و حتی یک مورد هم فرزند زنده به دنیا نیاورد.

✓ مرگ نامشخص جنینی در سه ماهه دوم یا سوم

✓ پری اکلامپسی شدید Preeclampsia در هفته های ۳۴ بارداری

✓ محدودیت شدید نامشخص رشد جنین

✓ بیماری Chorea gravidarum

❖ علائم و نشانه های غیر بارداری:

- ✓ ترومبوز و یا ترومبوآمبولی وریدی یا شریانی
- ✓ سکته مغزی (Stroke) در افراد سنین بین ۲۴ تا ۵۰ سال
- ✓ حمله های گذرا ایسکمیک نامشخص
- ✓ کاهش پلاکت خودایمنی
- ✓ آنمی همولیتیک خوایمنی
- ✓ افزایش نامشخص زمان تست انعقاد
- ✓ Livedo reticularis
- ✓ نارسایی های بافت همبند و یا بیماری SLE
- ✓ نتیجه مثبت کاذب تست سیفلیس
- ✓ زخم های پا
- ✓ بیماری عصبی کره
- ✓ میلیت عرضی
- ✓ التهاب عروق کوچک (واسکولیت)
- ✓ ناهنجاری های دریچه ای قلب
- ✓ آمبولی ریوی
- ✓ ایسکمی میوکارد (انفارکتوس یا آنژین)
- ✓ ترومبوز بای پاس کرونر
- ✓ تظاهرات عصبی با علت نامشخص از جمله میگرن - صرع و غیره.

اثرات بیولوژیک که بواسطه آنتی بادی های فسفولیپیدی در بدن ایجاد می شود به قرار زیر است:

- بر هم کنش (Reactivity) با ساختمان سلول های اندوتلیال و اختلال در تعادل میزان پروستاگلاندین E2 و تولید ترومبوکسان Thromboxane
- واکنش با پلاکت ها و بهم چسبیدگی پلاکت ها upregulation of platelet aggregation
- عدم تنظیم فعالیت کمپلمان
- واکنش آنتی بادهای فسفولیپیدی با فسفاتیدیل سرین در زمان تشکیل تروفوبلاست و احتمال حمله مستقیم آنتی بادی ها به جفت.
- در بیماران مبتلا به لوپوس (SLE) مشارکت این آنتی بادی ها با آنتی ژن های سطح گلبول های خونی (HLA) از جمله HLA-DR7 & HLA-DR4

البته فهرست تظاهرات این بیماری رو به افزایش است اما فقط موارد ترومبوز عروق، سقط های مکرر و پلاکت پایین مورد توافق همگان قرار گرفته است.

همانند سایر نارسایی های خودایمنی، اتیولوژی APS مشخص نیست، اگرچه انتقال آنتی بادی های مادر از طریق جفت می تواند واسطه ایجاد نارسایی های خودایمنی در جنین و یا نوزاد گردد.

مکانیسم افزایش تولید اتوآنتی بادی و تشکیل کمپلکس ایمنی (IC) به خوبی شناخته شده نیست. بعضی فاکتورهای ژنتیکی خاص ممکن است حائز اهمیت باشد از جمله نشان افزایش تناوب الل های HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR4 در بیماران مبتلا به لوپوس (SLE).

همانند سایر بیماری های خودایمنی، زنان نسبت به مردان در ریسک ابتلای بالاتری قرار دارند و به احتمال زیاد این آنتی بادی ها در سنین تولید مثل در زنان ایجاد می شود.

تشخیص بیماری APS به کمک ترکیبی از تظاهرات بالینی و شواهد آزمایشگاهی وجود آنتی بادی های آنتی فسفولیپیدی صورت می گیرد. معیارهای بین المللی قابل قبولی برای تشخیص APS وجود ندارد اما بسیاری از صاحب نظران توافق دارند که هنگام تشخیص این بیماری بایستی حداقل یکی از تظاهرات اصلی و شاخص APS وجود داشته باشد. ۲- تست های مکرر مثبت دال بر وجود آنتی بادی آنتی کاردیولیپین، ضد انعقادی لوپوس و یا Anti-β2 Glycoprotein I وجود داشته باشد. ۳- وجود سایر بیماری های خودایمنی رد شده باشد. ۴- بیماران مبتلا به APS باید از نظر احتمال ابتلای همزمان به لوپوس و یا دیگر بیماری های خود ایمنی تحت بررسی و معاینه دقیق قرار گیرند.

آنتی بادی Anti-Cardiolipin

کاردیولیپین یک فسفولیپید می باشد. آنتی بادی ها برضد کاردیولیپین در سندروم APS و در بیش از ۳۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس (SLE) ایجاد می شود. آنتی کاردیولیپین در درصدی از افراد سالم بوجود می آید. در بیماری لوپوس (SLE) بیش از نیمی از بیماران که تولید آنتی بادی Anti-Cardiolipin را می کنند، بیماری APS را ایجاد می شود.

آنتی کاردیولیپین در عفونت های مشخصی مانند بوریلیوزیس، سیفلیس و مالاریا ایجاد می شود که ارتباطی با سندروم APS ندارد.

آنتی بادی β2 گلیکوپروتئین I

β2 گلیکوپروتئین I یک کوفاکتور کاردیولیپین در آبشار انعقادی است. آنتی بادی Anti-β2-glycoprotein I بیشتر از کاردیولیپین اختصاصی است و در عفونت ها ایجاد نمی شود.

References:

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2002 Mar 7;346(10):752-63.

2. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. Prog Lipid Res. 2003 May;42(3):176-237.

3. Voss A, Jacobsen S, Heegaard NH. Association of beta2-glycoprotein I IgG and IgM antibodies with thrombosis and thrombocytopenia. Lupus. 2001;10(8):533-8.



سیتنگاه ایرانیان

شرکت تضمین کیفیت آزمایشگاه های پزشکی