

抗磷脂質症候群

謝松洲

臺大醫院 內科部

摘要

抗磷脂質症候群最早於1983年由英國Graham Hughes教授所提出。但受限於臨床表現的多樣性及實驗室診斷的不足，在早期這個重要的疾病並沒有受到太多的重視。而由於造成臨床表現最重要的致病機轉來自於動靜脈栓塞，因此早期以抗血栓為主要的療法，雖然緩解了部分病患的症狀或疾病活性，但是仍然有相當的病患無法獲得良好的改善。近年來隨著對各種臨床表現的認知大大提高了醫師們的警覺性，而檢驗方法的敏感性及特異性的改進及標準化，更有助於對診斷的佐證，同時由於對致病機轉的研究進展逐步導入自體免疫的治療觀念，使用各種免疫調節藥物。更對於頑固性或急性惡化的病情導入化學藥物的療法，血漿置換或免疫球蛋白的治療等。抗磷脂質症候群幾乎涵蓋所有身體組織器官可能的病變或功能障礙，例如神經的病變尤其是中風、肺動脈高壓、皮膚的網狀青斑、部分的血小板減少症及反覆性流產等。近年來由於診斷學的進步，加上積極的介入治療已大大改變了這些疾病的預後，不過最重要的還是臨床上對各種早期徵候的警覺性。

關鍵詞：抗磷脂質症候群 (Antiphospholipid syndrome)
 抗磷脂質抗體 (Antiphospholipid antibodies, aPL)
 反覆性流產 (Recurrent pregnancy loss)
 動靜脈栓塞 (Arterial and venous thromboembolism)
 免疫療法 (Immunotherapy)

引言

抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome) 在經過約十年結合科學研究與經驗分享的臨床觀察，最早於1983年由英國Graham Hughes教授提出該症候群的典型描述¹。在其後的兩三年更提出抗磷脂質抗體 (antiphospholipid antibodies, aPL) 與動靜脈的栓塞有關而導致臨床的病變，例如神經的病變尤其是中風、肺動脈高壓、皮

膚的網狀青斑 (livedo reticularis)、部分的血小板減少症及反覆性流產等^{2,3}。1985年Hughes的同僚更於美國風濕病醫學會提出原發性抗磷脂質症候群 ("primary" antiphospholipid syndrome) 將有一天將超過全身性紅斑狼瘡的盛行率的想法。事實上在產科的領域，抗磷脂質症候群已經被認為是造成反覆性流產 (recurrent pregnancy loss) 血栓成因中最重要的致病機轉之一^{4,5}。隨著對於病變機轉的了解，證實了血栓才是造成

器官局部缺血及壞死病變的重要機制，而不是經由發炎的過程所導致，也因此衍生出抗凝血藥物療法在抗磷脂質症候群是重要且不可替代的治療之一，而最明顯的進展即是這類患者懷孕的成功率由低於20%到可以超過80%。這樣證據顯示抗磷脂質症候群其實是個常見的疾病，但是許多醫師會問“那這些病人之前是在哪裡？”，事實上這些患者一直都在---在紅斑狼瘡的門診、在偏頭痛的門診、在中風的抗凝血治療門診、在多發性硬化症門診以及許多的血管病變等。但是，可能有更多的患者，而這些病人可能只有記憶力減退或極輕微的神經缺陷等而尚未被診斷出來。因此Hughes醫師所提出的抗磷脂質症候群這個疾病已經衝擊到臨床醫學的各個領域。

診斷

依據診斷的分類準則(classification criteria)，抗磷脂質症候群的診斷必須有臨床上動靜脈栓塞的表現或特定懷孕障礙的表現，再加上必須有實驗室檢查抗磷脂質抗體存在的證據(表一)。由於臨床上如感染症或某些藥物也可以導致抗磷脂質抗體的產生，因此在鑑別診斷上這些抗體必須可以在體內可以持續存在十二週以上。因為一般來說這些非致病性的抗體以對抗磷脂質為主並且大多數是IgM的亞型，通常僅短暫存在而少有臨床症狀的出現。也因此早期認為IgM亞型的抗磷脂質抗體可能沒有臨床上的意義。而會致病的抗磷脂質抗體初期可以IgM的亞型出現，但隨這時間會轉成IgG亞型而導致臨床的病變。不過近年來一些臨床觀察顯示部分的抗磷脂質症候群患者可以IgM亞型一直存在，並導致臨床的病變而沒有抗體亞型間的轉換。

抗磷脂質抗體的抗原除了磷脂質外也包括各種與磷脂質結合再產生作用的各種結合蛋白中以 β_2 -glycoprotein I (β_2 GPI)最為人熟知，也是目前實驗室唯一可以檢驗的抗磷脂質結合蛋白的自體抗體。因此目前關於抗磷脂質抗體的檢驗，臨床應用上可分為以檢測抗體為主的檢驗項目如anti-cardiolipin antibodies (ACAs)，

anti-phospholipid antibodies (APAs) 及 anti- β_2 GPI antibodies 等三大類。另外，則以檢測抗磷脂質抗體所影響的磷脂質依賴因子(phospholipid-dependent factors)，該類抗體在臨床上產生凝血路徑的活化，如狼瘡抗凝血因子(Lupus anticoagulant)的檢測等(表二)。依據分類準則抗磷脂質症候群的確定診斷必須要有至少一項實驗室診斷的異常同時這異常的抗體必需可以持續十二週以上。最主要的是抗磷脂質症候群疾病本身的多樣性。而臨床上又有其他病症可暫時性的有這些抗體的存在。因此臨床上有無動靜脈的栓塞或產科相關的併發症是診斷抗磷脂質症候另一個重要依據。病史、系統回顧及理學檢查是臨床部分最重要的要項，包括血栓的性質與發生的頻率、合併的相關或不相關疾病及理學檢查、及可看到的各器官壞死或缺血徵候，包括中風或皮膚的網狀青斑等等。若有典型的臨床病史或表現，再加上以實驗室檢查抗體的有無。當實驗室抗體檢查無法佐證確認時，則須考量有無其他病變的可能，如遺傳性抗凝血因子缺乏症等。雖然前面所提到的抗磷脂質抗體有其他多種的可能抗原存在。但由於相關的抗體都沒有標準化的檢驗項目，因此臨床上受限於可供佐證的檢驗項目不全，加上抗磷脂質症候群臨床表現的多樣性及複雜性，對於無法完全符合分類準則的患者則以臨床表徵為最重要依據。因此，也有學者提出所謂的血清陰性抗磷脂質症候群(seronegative antiphospholipid syndrome)，其意義即在於此^{6,7}。

而對抗磷脂質結合蛋白的抗體如anti- β_2 GPI抗體，其臨床的致病性又遠高於對抗磷脂質的抗體如ACAs及APAs等，至於其他對抗磷脂質結合蛋白如蛋白S (protein S)，蛋白C (protein C) 及Annexin V等抗體，由於受限於沒有標準化的檢驗試劑可以佐證，使得分類準則在臨床診斷上也受到相似的限制。同時抗磷脂質抗體在臨床實務上有所謂的加成效應，病人存在有越多種抗磷脂質抗體則臨床上發病的機率越高，一些觀察性的研究更顯示當狼瘡抗凝血因子、ACAs及 β_2 GPI抗體三種均存在時，十年內的發病率可高達37%²。

產科的併發症

從一開始的分類準則，產科領域的併發症就是臨床表現的重要一環^{4,5}，早期以反覆性流產為主，近年來隨著對抗磷脂質症候群致病機轉的了解，產科相關的併發症已不限於中後期的流產，包括早期流產，子癲前症 (pre-eclampsia)，HELLP 症候群等都可能

有關，因此抗磷脂質症候群可能的病變幾乎可以涵蓋整個孕期甚至是在產後，治療的進展也從以 Aspirin 為主的療法到以肝素 (heparin) 為輔助的治療。同時依據病情可以合併使用免疫調節藥物及類固醇於那些使用抗凝血藥物反應不足或嚴重併發症的患者^{8,9}。因此抗磷脂質症候群隨著臨床觀察及研究的進展已經逐漸成為產科重要的合併疾病之一。因此在臨床上特定抗磷脂

表一：抗磷脂質症候群歸類準則 2006 年版^a

Clinical criteria

Vascular thrombosis

One or more clinical episodes of

- a) Arterial thrombosis^b
- b) Venous thrombosis^b
- c) Small vessel thrombosis^b

Pregnancy morbidity

- a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology (demonstrated by ultrasound or direct examination of the fetus).
- b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of eclampsia or severe preeclampsia, or features of placental insufficiency (abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive, non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, abnormal doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, oligo hydramnios or a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age).
- c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

Laboratory criteria

- a) A minimum of two positive tests for LA present in plasma at least 12 weeks apart.^c
 - b) aCL antibody (IgG and/or IgM isotype) in serum or plasma that is present in medium or high titer in 2 or more tests at least 12 weeks apart.^d
 - c) Anti- β 2GPI antibody (IgG and/or IgM isotype) in serum or plasma (in titer > the 99th percentile) which is present on two or more occasions at least 12 weeks apart as measured by a standardized ELISA.^d
-

^a APS is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met.

^b Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria.

^c Detected according the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

^d Measured by the standardized Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

表二：抗磷脂質抗體的新舊抗原

	Antibodies	References
Antibodies against phospholipid-binding plasma protein or phospholipid-protein complex	Lupus anticoagulant	[1]
	Anticardiolipin (aCL)	[20,96-98]
	Anti-monolysocardioliipin (aMCL)	[28]
	Anti-phosphatidylserine	[99-101]
	Antiphosphatidylethanolamine (aPE)	[42-45,102-104]
	Anti-lyso (bis) phosphatidic acid (aLBPA)	[31,37,38]
	Anti-phosphatidylinositol	[105]
	Anti-platelet activating factor (anti-PAF)	[105]
	Anti-lysophosphatidylcholine (anti-LPC)	[106,107]
	Anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI)	[20,53-57,68,69,84]
	Antivimentin	[17]
	Anti-glycoprotein IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa)	[108]
	Anti-glycoprotein Ib/IX (anti-GPIb/IX)	[108]
	Anti-glycoprotein IV (anti-GPIV)	[108]
	Anti-annexin 2 (anti-A2)	[65,66,93,94]
	Anti-plasmin	[96]
	Anti-A2/antiplasmin	[98]
	Anti-CD40	[109-111]
	Anti-CD40L	[57]
	Anti-CD36	[112]
	Anti-endothelial PC/APC receptor (EPCR)	[113-115]
	Anti-heparan-sulfate (HS)	[116]
	Anti-factor XII (FXII)	[117]
	Anti-factor VII/VIIa (FVII/FVIIa)	[118]
	Anti-serine proteases	[119]
	Antiprothrombin (PT)	[118]
	Anti-phosphatidylserine/prothrombin complex (PS/PT)	[41,71,75,120]
	Anti-protein S	[121]
	Anti-tissue plasminogen activator (tPA)	[122,123]
	Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	[124]
	Anti-thrombomodulin	[125]
	Anti- β 2glycoprotein/oxidized LDL complex	[70]
	Anti- β 2glycoprotein/oxidized LDL/C-reactive protein complex	[70]
Other autoantibodies	Anti-nuclear antibodies (ANA)	[126,127]
	Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)	[128,129]
	Anti-mitochondrial (M5)	[130,131]
	Anti-endomysial	[132]
	Anti-thyroid	[133]
	Anti-heat shock proteins 60 (HSP 60)	[134]
	Anti-lamin	[135]

(From Cristiano Alessandri et al. 2011)

質抗體的存在，即使病人還沒有臨床症狀出現也應該評估長期的預後情況。

災難性抗磷脂質症候群

近年來相當受重視的抗磷脂質症候群的嚴重亞型，即是所謂的災難性抗磷脂質症候群 (Catastrophic antiphospholipid syndrome)，其臨床定義主要為在短期內併發多器官栓塞病變。最新的定義則為在一週內如果出現三個或以上器官病變則可已視為災難性抗磷脂質症候群可能。若至少一器官確認有血管血栓阻塞病變則可以歸為確定病例。若只有兩器官病變則需有血管血栓阻塞佐證才列為可能病例。此類定義的目的在於及早確認可能的病例而積極介入治療。因為此族群患者常常無法做第二次抗體檢驗來確認。有些患者甚至第一次檢驗也呈現陰性。而在高達50%以上的死亡率更加突顯及早介入治療的切迫性。也由於對抗磷脂質症候群的了解，除了早期認知的抗血栓藥物的治療外，免疫調節藥物及其他的免疫療法如高劑量的類固醇，血漿置換術，免疫球蛋白療法及化藥物療法等均扮演了重要但不同的角色，尤其是對頑固型患者或危及生命的併發症，抗血栓藥物之外的免疫相關療法也就更形重要^{9,10}。災難性抗磷脂質症候群可以是疾病的初次表現或是慢性疾病的急性惡化。因此，這些患者常有臨床上的誘發因子存在，其中最常見的誘發因子為感染症及血管組織的受傷。因此，在治療抗磷脂質症候群的同時，也要盡可能去發現並積極治療可能的誘發因素。

結論

由於抗磷脂質症候群在臨床上的多樣性及實驗室診斷佐證的不足，因此常被認為是不

常見的疾病，但是，其真正的盛行率可能遠高於以往的認知。不同的抗磷脂質抗體及致病機轉，會形成各種不同的臨床表現，由於相關的致病機轉可能不同，血管的臨床表徵可能只佔各種產科併發症其中的一部分。過去30年各種研究及理論相繼被提出但是對於如何造成血栓或胎兒流失仍然沒有足夠的證據可供佐證。但隨著免疫學的進展，正確的診斷將是提供有效治療的前提，而高度警覺性則是達到正確診斷的第一步。

參考文獻

1. Khamashta MA, ed. Hughes syndrome: Antiphospholipid syndrome. Springer-Verlag London Ltd. 2006.
2. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid syndrome. Arch Pathol Lab Med 2011; 135: 1092-6.
3. Lakos G, Emmanuel J, Favaloro E, et al. International Consensus Guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-Glycoprotein I Testing. Arthritis Rheum 2012; 64: 1-10.
4. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Reviews 2012; 11: 288-95.
5. Danza A, Ruiz-Iratorza G, Khamashta M, et al. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. Best Practice & Research Clin Obst Gyn 2012; 26: 65-76.
6. Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Laboratory testing and diagnostic strategies. Am J Hematol 2012; 87: S75-S81.
7. Tripodi A, deGroot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. J Intern Med 2011; 270: 110-22.
8. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 330-9.
9. Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Reviews 2011; 10:664-8.
10. Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta MA. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. Autoimmunity Reviews 2011; 10: 669-73.

Antiphospholipid Syndrome

Song-Chou Hsieh

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

Antiphospholipid syndrome was first described by Dr. Hughes in 1983 by clinical observation and communication for a long time. Because of limitations by markedly various clinical manifestations and unavailable reliable laboratory tests, antiphospholipid syndrome is underdiagnosis until now. The major events of ischemia and tissue damage comes from the mechanisms of thromboembolism. Therefore, some patients are benefit from the introduction of anticoagulant therapy, but this kind therapy is still not enough for other patients, especially in the refractory or serious cases. The basic pathogenesis of antiphospholipid syndrome is autoimmunity, immunotherapy with disease-modified antirheumatic drugs are introduced for patients not well response to anticoagulant therapy. These therapies also include plasma exchange, immunoglobulin therapy and cytotoxic agent therapy etc., now for severe or refractory cases, such as catastrophic antiphospholipid syndrome. The clinical manifestations involve nearly every organ system, such as stroke in neurology, cardiac events, pulmonary hypertension in cardiology, livedo reticularis in dermatology and recurrent fetal loss in obstetric field etc. Although there are much progress in the diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in recent years, including more sensitive and standardized laboratory tests helpful for the confirmation of diagnosis, some patients are still not benefit from the understanding of antiphospholipid syndrome. Therefore, these various clinical manifestations are the most important clues to further classify the possibility of antiphospholipid syndrome. But highly suspicious of antiphospholipid syndrome is most crucial to the diagnosis of this underestimated disease. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 324-329)