

Anti-Phospholipid-Syndrome ¹

WOLF D. KUHLMANN

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

Das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) ist eine schwerwiegende Erkrankung, gekennzeichnet durch Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung bei den betroffenen Patienten. Die ersten Beschreibungen gehen zurück auf Beobachtungen von G.R. HUGHES (1983). Spätere Untersuchungen zeigten, dass es sich beim APS um eine Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie mit Fehlleitung des Immunsystems handelt, die zur Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Strukturen führt. Antigene Targets sind Phospholipide (Bestandteile von Zellmembranen) und phospholipidbindende Proteine (Phospholipid-Protein-Komplexe). Phospholipide sind an der Blutgerinnung beteiligt, sie ermöglichen als reaktive Oberflächen die Bildung von Enzymkomplexen für die Gerinnungskaskade. Autoantikörper gegen solche Strukturen beeinflussen das hämostatische Gleichgewicht.

Anti-Phospholipid-Antikörper (APA) sind eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die nicht mit einem einzelnen Test zu bestimmen sind. Im Vordergrund stehen Antikörper gegen Cardiolipin, β 2-Glykoprotein-I, Prothrombin und verschiedene andere Proteine, die als phospholipid-bindende Cofaktoren wirken. Antikörper können auch gegen Neoantigene gerichtet sein, die beispielsweise bei einer Komplexbildung entstehen (z.B. Cardiolipin mit β 2-Glykoprotein-I). Für die Diagnose eines APS sind vor allem Antikörper gegen **Cardiolipin** und **β 2-Glykoprotein-I** sowie das sog. **Lupus Antikoagulans** von hoher Bedeutung. Beim Lupus Antikoagulans handelt es sich um heterogene Antikörper gegen Komponenten der Gerinnung und Fibrinolyse, deren Wirkung in gerinnungsphysiologischen Testansätzen gemessen wird.

Das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen, an der überwiegend Frauen erkranken. Das klinische Bild wird geprägt durch ein breites Spektrum von Symptomen. Typisch sind thrombotische Ereignisse und bei Frauen kommen Komplikationen bei der Schwangerschaft und habituelle Aborte als zweitwichtigste Manifestation hinzu. Die Erkrankung kann isoliert als primäres APS oder als sekundäres APS in Verbindung mit einer anderen Erkrankung auftreten, speziell im Zusammenhang mit einer Autoimmunerkrankung wie z.B. dem systemischem Lupus erythematodes. Im Verlauf der Erkrankung können Thrombosen alle Gefäßbereiche betreffen. Das Risiko von Rezidiven ist ohne angemessene Behandlung sehr hoch.

Die ersten offiziellen Klassifikationskriterien für das APS (Sapporo-Kriterien) gehen zurück auf einen Workshop im Jahr 1998 im Anschluß an das 8th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies (WILSON WA et al. *Arthritis Rheum* 42:1309-1311, 1999). Ein APS liegt vor, wenn mindestens ein klinisches und ein labordiagnostisches Kriterium erfüllt sind. Eine revidierte Fassung der Klassifikationskriterien wurde im Jahr 2006 publiziert (MIYAKIS S et al. *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006). Für die Diagnose eines APS gilt weiterhin, dass mindestens ein entsprechendes klinisches Kriterium und ein positives Ergebnis eines definierten Laborparameters vorliegen müssen.

¹ Aus der Vorlesungsreihe Immunologie und Immunhistochemie (Universität Heidelberg, DKFZ Heidelberg), gekürzte Fassung, Literatur aktualisiert

Ein APS kann beispielsweise bei folgenden Krankheitsbildern vorliegen:

- Bestätigte thrombotische Ereignisse (venös, arteriell, kleine Gefäße) in einem beliebigen Gewebe oder Organ), Thromboembolien,
- juvenile Myokardinfarkte,
- Fehlgeburten, wiederholte Aborte (nach Ausschluss von chromosomalen, hormonellen, anatomischen Ursachen), fetale Todesfälle, Frühgeburten z.B. bei Frauen mit schwerer Eklampsie, HELLP-Syndrom,
- Episoden reversibler zerebraler Ischämie, Multiple Sklerose ähnliche Syndrome, unerklärliche fokale neurologische Ausfälle,
- Livedo reticularis, SNEDDON-Syndrom,
- systemische Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen).

Indikationen zu einer erweiterten Diagnostik (Labordiagnostik) bestehen auch in folgenden Fällen:

- Thrombozytopenie,
- unklare verlängerte aPTT,
- Verdacht auf einen falsch positiven VDRL Test,
- Coombs positive hämolytische Anämie,
- Komplementverbrauch.

Neben klinischen Klassifikationskriterien müssen serologische Kriterien erfüllt sein. Es besteht Konsens für folgende Nachweisverfahren:

- **Lupus Antikoagulans:** Positiver Nachweis mit einem definierten Blutgerinnungstest, gemessen nach den Empfehlungen der ISTH, mindestens zweimal im Abstand von 12 Wochen (d.h. Befundkontrolle nach 12 Wochen),
- **Anti-Cardiolipin Antikörper (IgG, IgM):** Nachweis von Autoantikörpern mit mittleren oder hohen Titern (≥ 40 GPL bzw. MPL), gemessen mit einem standardisierten $\beta 2$ -Glykoprotein-I abhängigen Cardiolipin-ELISA, mindestens zweimal im Abstand von 12 Wochen,
- **Anti- $\beta 2$ -Glykoprotein-I Antikörper (IgG, IgM):** Nachweis von IgG und/oder IgM Antikörpern gemessen mit einem standardisierten ELISA-Verfahren, mindestens zweimal im Abstand von 12 Wochen.

Bei Verdacht auf ein APS ist die Durchführung **aller** genannten Testverfahren wichtig. In den meisten Fällen können sowohl **Lupus-Antikoagulans** als auch Autoantikörper gegen **Cardiolipin** und/oder gegen **$\beta 2$ -Glykoprotein-I** nachgewiesen werden. Die bisherigen Klassifikationskriterien haben später eine Erweiterung erfahren (LAKOS G et al. *Arthritis Rheum* 64:1-10, 2012) mit der Empfehlung, bei negativen Anti-Cardiolipin oder Anti- $\beta 2$ -Glykoprotein-I Nachweisen (IgG und IgM Antikörper) zusätzlich auf Antikörper vom IgA Isotyp zu prüfen.

Gelegentlich gibt es auch Patienten, bei denen trotz eindeutiger Klinik keine Autoantikörper gegen Cardiolipin oder $\beta 2$ -Glykoprotein-I detektiert werden. In solchen Fällen soll zusätzlich auf Antikörper gegen andere Phospholipidsubstanzen untersucht werden:

- Annexin V,
- Prothrombin,
- Phosphatidylserin,
- Phosphatidylcholin,
- Phosphatidsäure
- Phosphatidyl-Ethanolamin.

Den nachweisbaren Autoantikörpern (Anti-Cardiolipin, Lupus Antikoagulans, Anti- Beta-2-Glykoprotein I etc.) liegen trotz Auslösung vergleichbarer Krankheitsbilder unterschiedliche Antigene zugrunde. Im Falle der **Anti-Cardiolipin Antikörper** stellen Komplexe aus Phospholipiden und Proteinen (vornehmlich β 2-Glykoprotein I als Kofaktor) die eigentlichen antigenen Epitope dar und können im ELISA gemessen werden. Beim **Lupus Antikoagulans** handelt es sich um Antikörper gegen Phospholipide, die bei Gerinnungsprozessen eine Rolle spielen und dementsprechend auf Laborebene mit den Gerinnungstests interferieren. So kann beispielsweise eine Verlängerung der aPTT als Zufallsbefund auffallen. Für die diagnostische Erfassung von Lupus Antikoagulans ist eine spezielle Testanordnung erforderlich.

Bei Hinweisen auf ein APS im Rahmen anderer Grunderkrankungen (sekundäres APS) müssen zusätzliche Untersuchungsverfahren zur Abklärung herangezogen werden. Folgende Grunderkrankungen und Syndrome müssen in Betracht gezogen werden:

- Systemischer Lupus erythematoses,
- Lupusähnliche Erkrankungen (mit weniger als vier ACR-Kriterien für den SLE),
- Rheumatoide Arthritis,
- Sjögren Syndrom,
- andere definierte Autoimmunerkrankungen, z.B. ANCA assoziierte Vaskulitiden, M. Crohn, ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura),
- Tumorerkrankungen.

Literatur

- Adams M. (2013) Measurement of lupus anticoagulants: an update on quality in laboratory testing. *Semin Thromb Hemost* **39**, 267-271.
- Asherson R.A. & Cervera R. (2003) The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation. *Autoimmun Rev* **2**, 140-151.
- Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G., Erkan D., Boffa M.C., Piette J.C., Khamashta M.A., Shoenfeld Y. & Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project G. (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* **12**, 530-534.
- Bertolaccini M.L., Amengual O., Andreoli L., Atsumi T., Chighizola C.B., Forastiero R., de Groot P., Lakos G., Lambert M., Meroni P., Ortel T.L., Petri M., Rahman A., Roubey R., Sciascia S., Snyder M., Tebo A.E., Tincani A. & Willis R. (2014) 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* **13**, 917-930.
- Bertolaccini M.L., Amengual O., Atsumi T., Binder W.L., de Laat B., Forastiero R., Kutteh W.H., Lambert M., Matsubayashi H., Murthy V., Petri M., Rand J.H., Sanmarco M., Tebo A.E. & Pierangeli S.S. (2011) 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus* **20**, 191-205.
- Bertsias G.K., Ioannidis J.P., Aringer M., Bollen E., Bombardieri S., Bruce I.N., Cervera R., Dalakas M., Doria A., Hanly J.G., Huizinga T.W., Isenberg D., Kallenberg C., Piette J.C., Schneider M., Scolding N., Smolen J., Stara A., Tassioulas I., Tektonidou M., Tincani A., van Buchem M.A., van Vollenhoven R., Ward M., Gordon C. & Boumpas D.T. (2010) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* **69**, 2074-2082.
- Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Lakos G., Tincani A., Kontopoulou-Griva I., Galeazzi M., Meroni P.L., Derksen R.H., de Groot P.G., Gromnica-Ihle E., Baleva M., Mosca M., Bombardieri S., Houssiau F., Gris J.C., Quere I., Hachulla E., Vasconcelos C., Roch B., Fernandez-Nebro A., Boffa M.C.,

- Hughes G.R., Ingelmo M. & Euro-Phospholipid Project G. (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* **46**, 1019-1027.
- Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Colafrancesco S., Conti F., Valesini G., Rosario C., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y., Ferrao C., Faria R., Vasconcelos C., Signorelli F. & Espinosa G. (2014) 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* **13**, 699-707.
- Chighizola C.B., Raschi E., Banzato A., Borghi M.O., Pengo V. & Meroni P.L. (2016) The challenges of lupus anticoagulants. *Expert Rev Hematol* **9**, 389-400.
- CLSI (2014) Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant. Approved Guideline. In *CLSI document H60-A*. Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- de Jesus G.R., Agmon-Levin N., Andrade C.A., Andreoli L., Chighizola C.B., Porter T.F., Salmon J., Silver R.M., Tincani A. & Branch D.W. (2014) 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* **13**, 795-813.
- Harris E.N. (1990) Special report. The Second International Anti-cardiolipin Standardization Workshop/the Kingston Anti-Phospholipid Antibody Study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* **94**, 476-484.
- Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L., Patel B.M., Mackworth-Young C.G., Loizou S. & Hughes G.R. (1983) Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* **2**, 1211-1214.
- Harris E.N., Pierangeli S.S. & Gharavi A.E. (1998) Diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a proposal for use of laboratory tests. *Lupus* **7 Suppl 2**, S144-148.
- Hughes G.R. (1983) Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* **287**, 1088-1089.
- Hughes G.R. (1998) Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus* **7 Suppl 2**, S1-4.
- Hughes G.R., Harris N.N. & Gharavi A.E. (1986) The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* **13**, 486-489.
- Hughes J.P. & Stovin P.G. (1959) Segmental pulmonary artery aneurysms with peripheral venous thrombosis. *Br J Dis Chest* **53**, 19-27.
- Koike T., Ichikawa K., Kasahara H., Atsumi T., Tsutsumi A. & Matsuura E. (1998) Epitopes on beta2-GPI recognized by anticardiolipin antibodies. *Lupus* **7 Suppl 2**, S14-17.
- Lakos G., Favaloro E.J., Harris E.N., Meroni P.L., Tincani A., Wong R.C. & Pierangeli S.S. (2012) International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum* **64**, 1-10.
- Levine J.S., Branch D.W. & Rauch J. (2002) The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* **346**, 752-763.
- Lim W., Crowther M.A. & Eikelboom J.W. (2006) Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* **295**, 1050-1057.
- Loizou S., McCrea J.D., Rudge A.C., Reynolds R., Boyle C.C. & Harris E.N. (1985) Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* **62**, 738-745.
- Makatsariya A.D., Khizroeva J. & Bitsadze V.O. (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome (Ronald Asherson syndrome) and obstetric pathology. *J Perinat Med* **46**, 387-400.
- Matsuura E., Igarashi Y., Fujimoto M., Ichikawa K. & Koike T. (1990) Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* **336**, 177-178.
- McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N. & Krilis S.A. (1990) Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**, 4120-4124.

- Meroni P.L. (2008) Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: an additional example of the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun* **30**, 99-103.
- Meroni P.L., Moia M., Derksen R.H., Tincani A., McIntyre J.A., Arnout J.M., Koike T., Piette J.C., Khamashta M.A. & Shoenfeld Y. (2003) Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* **12**, 504-507.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey L., Cervera R., Derksen R., De Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G. & Krilis S.A. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* **4**, 295-306.
- Moore G.W. (2014) Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* **40**, 163-171.
- Pierangeli S.S., Favaloro E.J., Lakos G., Meroni P.L., Tincani A., Wong R.C. & Harris E.N. (2012) Standards and reference materials for the anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein I assays: a report of recommendations from the APL Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Clin Chim Acta* **413**, 358-360.
- Roggenbuck D., Borghi M.O., Somma V., Buttner T., Schierack P., Hanack K., Grossi C., Bodio C., Macor P., von Landenberg P., Boccillato F., Mahler M. & Meroni P.L. (2016) Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res Ther* **18**, 111.
- Roggenbuck D., Somma V., Schierack P., Borghi M.O. & Meroni P.L. (2014) Autoantibody profiling in APS. *Lupus* **23**, 1262-1264.
- Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W. & Khamashta M.A. (2010) Antiphospholipid syndrome. *Lancet* **376**, 1498-1509.
- Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M.J., Ruiz-Arruza I., Brey R., Crowther M., Derksen R., Erkan D., Krilis S., Machin S., Pengo V., Pierangeli S., Tektonidou M. & Khamashta M. (2011) Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* **20**, 206-218.
- Schreiber K., Sciascia S., de Groot P.G., Devreese K., Jacobsen S., Ruiz-Irastorza G., Salmon J.E., Shoenfeld Y., Shovman O. & Hunt B.J. (2018) Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* **4**, 17103.
- Sneddon I.B. (1965) Cerebro-Vascular Lesions and Livedo Reticularis. *Br J Dermatol* **77**, 180-185.
- Urbanus R.T., Derksen R.H. & de Groot P.G. (2008) Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* **22**, 93-105.
- Welsch S. & Branch D.W. (1997) Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Obstetric concerns and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* **23**, 71-84.
- Willis R. & Gonzalez E.B. (2015) Pathogenetic mechanisms of antiphospholipid antibody production in antiphospholipid syndrome. *World J Rheumatol* **5**, 59-68.
- Willis R., Gonzalez E.B. & Brasier A.R. (2015) The journey of antiphospholipid antibodies from cellular activation to antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* **17**, 16.
- Willis R., Lakos G. & Harris E.N. (2014) Standardization of antiphospholipid antibody testing--historical perspectives and ongoing initiatives. *Semin Thromb Hemost* **40**, 172-177.
- Willis R., Shoenfeld Y., Pierangeli S.S. & Blank M. (2012) What is the origin of antiphospholipid antibodies? In *Antiphospholipid Syndrome. Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*. Eds D. Erkan & S. S. Pierangeli. New York: Springer Science Media pp 23-39.

- Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., Lockshin M.D., Branch D.W., Piette J.C., Brey R., Derksen R., Harris E.N., Hughes G.R., Triplett D.A. & Khamashta M.A. (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* **42**, 1309-1311.
- Wilson W.A., Gharavi A.E. & Piette J.C. (2001) International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* **10**, 457-460.