



บทที่ 1

บทนำ

ในจำนวน autoantibodies มากมายหลายชนิดที่พบในคนไข้ Systemic lupus erythematosus นั้น antiphospholipid antibodies ไม่ได้รับความสนใจมากนักจนกระทั่งเมื่อ Harris และคณะ (1) ได้เผยแพร่รายงานการพัฒนาวิธีการตรวจ anticardiolipin antibodies (ACAs) โดยวิธี radioimmunoassay และพบว่าแอนติบอดีชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับ lupus anticoagulant และอาการ thrombosis thrombocytopenia และ recurrent fetal loss ในคนไข้ SLE (2,3) หลังจากนั้นการศึกษา ACAs ไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะ SLE เท่านั้น แต่สามารถพบใน autoimmune disease อื่นๆ เช่น Sjogren syndrome, (4,5) rheumatoid arthritis (6) และโรคต่างๆทางระบบประสาท (7,8,9)

โดยเหตุที่ cardiolipin เป็นส่วนประกอบของผนังด้านในของ mitochondria และที่ endothelial cell ของเกร็ดเลือด และเนื้อเยื่อสมองก็มี phospholipid ที่มีโครงสร้างคล้ายกัน แอนติบอดีคือ cardiolipin สามารถทำปฏิกิริยากับ phospholipid เหล่านี้ได้ นอกจากนี้ Thiagarajan และคณะ (10) ยังพบว่า monoclonal immunoglobulin IgM λ จากผู้ป่วย SLE ซึ่งมี lupus anticoagulant สามารถทำปฏิกิริยากับ phospholipid ได้หลายชนิด ดังนั้นจึงมีผู้ตั้งสมมุติฐานในส่วนที่เกี่ยวกับการเกิดการอุดตันเส้นเลือดไว้ 2 ประการคือ

1. ACAs อาจมีผลต่อผนังเซลล์ของเกร็ดเลือดและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อการทำงานของเกร็ดเลือด (11)

2. ACAs อาจมีผลต่อ endothelial cell membrane ซึ่งทำหน้าที่หลั่ง prostacyclin ลดลง และเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด (12)

ในกรณีโรคทางสมอง Hughes (19) ได้ตั้งสมมติฐานว่า ACAs อาจสามารถทำปฏิกิริยากับ phospholipid ในเนื้อสมอง ทำให้เกิดความผิดปกติที่ไซสันหลังและระบบประสาท ซึ่งมีผลให้เกิดโรคหรือความผิดปกติทางสมองต่าง ๆ ตามมา จากรายงานที่พบอาการทางระบบประสาทหลายชนิดในคนไข้ SLE (14, 15, 16, 17) ซึ่งปรากฏว่าส่วนใหญ่มีความผิดปกติของหลอดเลือดร่วมด้วย ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่า ACAs อาจมีผลไปรบกวนการทำงานของ blood brain barrier โดยทำให้มีความผิดปกติของหลอดเลือดเกิดขึ้นก่อน เป็นอันดับแรก (15)

จากการศึกษาโรค autoimmune เฉพาะที่เกิดระบบประสาท เช่นการแพ้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งเตรียมจากสมองแกะ (Semple vaccine) โดย Hemachudha (18, 19) ในปี 1987 ซึ่งพบว่า myelin basic protein (MBP) เป็น encephalitogen และมีการสร้าง antibody ต่อ MBP ในส่วนเฉพาะไซสันหลัง (intrathecal synthesis) แต่ยังมีรายงานว่าทำนองนี้จึงมี blood brain barrier leakage ซึ่งเป็นผลทำให้ autoantibody หลังไหลเข้าไปทำลายเนื้อสมอง เป็นไปได้หรือไม่ว่า ผู้ป่วยมี ACAs ไปทำให้เกิดการผิดปกติของหลอดเลือดในสมองก่อนเป็นประการแรก

ด้วยเหตุดังกล่าวแล้ว โรคที่ประเศาพหมีอุบัติการณ์ของ SLE และโรคทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับ immunopathology อยู่เป็นจำนวนมาก จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษา ACAs ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ เหล่านี้ซึ่งรวมทั้ง SLE และผู้ป่วยที่มักป่วย Guillain - Barre syndrome, multiple sclerosis, post-infectious encephalitis และ คนไข้แพ้ Semple vaccine เปรียบเทียบกับโรคทางสมองที่ที่มีความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มมาเกี่ยวข้อง ได้แก่ CNS infection, degenerative disease และกลุ่ม miscellaneous ได้แก่ vascular disease (stroke) ที่ไม่ทราบสาเหตุ และโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากวัคซีนป้องกันโรคลั้วน้ำซึ่งเตรียมจาก tissue culture เป็นต้น ตลอดจนกลุ่มคนปกติ โดยวิธี enzyme immunology เพื่อวิเคราะห์บทบาทของ ACAs ในโรคดังกล่าวนี้ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจหา ACAs ในโรคต่าง ๆ ทางระบบประสาท
2. เพื่อตรวจหาความสัมพันธ์ของระดับ ACAs ใน neurological diseases
แบบต่าง ๆ ทั้งที่มีลักษณะชัดเจนที่เกิดจาก autoimmune process และกลุ่มที่เกิดจาก
สาเหตุอื่น
3. เพื่อศึกษาความแตกต่างของ Antiphospholipid antibody ที่พบในผู้
ป่วย Syphilis และผู้ป่วย SLE

ประวัติ

Anticardiolipin antibodies หรือ antiphospholipid antibodies เป็น antibodies ที่ตรวจพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1907 เมื่อ Wasserman ทำการตรวจวินิจฉัยโรคซิฟิลิส โดยวิธี complement fixation test ต่อมาในปี 1941 Pangborn นำสารซึ่งสกัดจากกล้ามเนื้อหัวใจวัวมาใช้เป็นแอนติเจน (ต่อมาได้ชื่อว่า cardiolipin) นำมาทดสอบเวลาที่ใช้ในการทดสอบนี้ คือการให้ผลบวกปลอม ในคนที่ไม่มีอาการหรือประวัติของการติดเชื้อซิฟิลิสมาก่อน (21) Moore และ Mohr (22) ศึกษาผลบวกปลอมต่อ VDRL test ทำให้สามารถแบ่ง biological false positive เป็น 2 กลุ่ม คือ acute-BFP พบในโรคติดเชื้อและการตั้งครรภ์ และ chronic-BFP พบในโรค autoimmune diseases ได้แก่ SLE, Sjogren syndrome, hemolytic anemia, Hashimoto thyroiditis และ rheumatoid arthritis และต่อมาก็นับว่า BFP-STS เป็นลักษณะหนึ่งของ SLE

ปี ค.ศ. 1952 Conley & Hartman (23) รายงานคนไข้ SLE ที่มีประวัติเลือดออกง่ายร่วมกับการแข็งตัวของเลือดในหลอดทดลอง (partial thromboplastin time) ผิดปกติ และมี BFP-VDRL ซึ่งเขาเชื่อว่า ความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) เกิดจาก circulating anticoagulant ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ "lupus anticoagulant" (LA)

แม้ว่า LA จะรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกง่าย (hemorrhagic diathesis) แต่ในความเป็นจริงจะพบ LA ร่วมกับอาการเลือดออกผิดปกติได้ยากมาก ยกเว้นในรายที่พบว่ามัจฉัยในการแข็งตัวของเลือดและมักพบ lupus anticoagulant ร่วมกับ thrombosis และ thrombocytopenia (24,25) นอกจากนี้ยังพบว่า lupus anticoagulant เป็น immunoglobulin ชนิดหนึ่ง ซึ่งพบได้ทั้ง IgG และ IgM (25) ซึ่งมีฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ prothrombin activator complex (26) เมื่อ Laurell และ Nilsson (27) พบว่า cardiolipin ซึ่งเป็น antigen ใน VDRL

สามารถกดซับ LA activity ได้ จึงเป็นหลักฐานที่ชัดเจนว่า มีความสัมพันธ์ระหว่าง LA และ cardiolipin ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นที่กระตุ้นความสนใจที่จะศึกษา ACAs

ความสำคัญทางคลินิกของ LA นั้น มีรายงานมากมายซึ่งกล่าวถึงการตรวจพบ LA ร่วมกับอาการ thrombosis (24-27) ทั้งในโรค SLE และโรคอื่น ๆ โรคที่มีความสัมพันธ์กับ BFP-VDRL ค้ำขี้ ทำให้มีความสนใจอย่างมากที่จะศึกษา antibody ต่อ cardiolipin ที่ตรวจพบในคนไข้ SLE แต่การศึกษาในเรื่องนี้ ในอดีตถูกจำกัดด้วย sensitivity ของ precipitation reaction ในการทดสอบ VDRL จนเมื่อปี 1983 Harris และคณะ (1) ได้พัฒนาการทดสอบ ACAs ขึ้น โดยใช้หลักการของ radioimmunoassay และรายงานความสัมพันธ์ของ ACAs กับอาการ thrombosis, thrombocytopenia และ recurrent fetal loss การทดสอบ ACAs ถูกพัฒนาต่อมาโดยใช้ วิธี enzyme immunoassay (28) และเป็นวิธีที่มีผู้นำมาปรับปรุงใช้กันแพร่หลายในปัจจุบัน การพัฒนาการทดสอบ ACAs นี้ ครอบคลุมวิเคราะห์ได้ง่ายและมีความไวมากขึ้น ทำให้การศึกษาเกี่ยวกับ ACAs ขยายวงกว้างขวางออกไปยิ่งขึ้นในปัจจุบัน

การสำรวจเอกสาร

I. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

เป็นกลุ่มของแอนติบอดีที่ตรวจพบได้ในหลายโรค ได้แก่ โรคติดเชื้อ ทั้งชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรัง เช่น ซิฟิลิส มาเลเรีย และโรค autoimmune disease (28) ตัวอย่างของ antiphospholipid antibodies (APA) ซึ่งรู้จักกันมานานคือ reagin ซึ่งตรวจพบในคนไข้ซิฟิลิส ดัง Harris และคณะ (30) ได้รวบรวม antiphospholipid antibodies ชนิดต่าง ๆ ไว้ตามตารางที่ 1

Antiphospholipid antibodies (APA) พองจำแนกออกได้เป็น 3 กลุ่มตามชนิดของการทดสอบที่ใช้ตรวจ ชนิดแรกเป็น APA ที่ตรวจพบใน standard serological test for syphilis (STS) โดยใช้นิวทริยา precipitation หรือ Complement fixation test (21) ชนิดที่สองตรวจพบโดย in vitro coagglulation test ถูกเรียกชื่อว่า lupus coagulant (23) และชนิดสุดท้ายคือ anticardiolipin antibodies ซึ่งตรวจพบโดยวิธี radio immunoassay (1) หรือ enzyme immunoassay (1) การศึกษาแอนติบอดีที่ตรวจพบโดยทั้งสามวิธีนี้ ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่า BFP-VDRL, LA และ ACAs เป็นแอนติบอดีชนิดเดียวกัน ซึ่งแสดงคุณสมบัติต่าง ๆ กัน ในแต่ละการทดสอบ หรือเป็นแอนติบอดีต่างชนิดกันแต่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนที่มีบาง epitope คล้ายกัน แต่ APA ที่ตรวจพบในคนไข้ syphilis (reagin) มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าแตกต่างกับ APA ชนิดอื่นโดยเฉพาะ ACAs พบว่า reagin มี binding activity ต่อ VDRL Ag. และ negatively charged phospholipid ต่าง ๆ ไม่เหมือนกับ LA และ APA (28,31)

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของ antiphospholipid antibodies ซึ่งจำแนกโดยวิธีการตรวจ และแสดงถึงโรคที่ตรวจพบ antiphospholipid antibodies ชนิดนั้น ๆ Harris และคณะ (30)

Antiphospholipid antibodies	Disease in which described
Reagin	Syphilis
Acute BFP-STs	Infection <ul style="list-style-type: none"> Viral (e.g. infectious mononucleosis, chicken pox, infectious hepatitis) Bacterial (e.g. tuberculosis, leprosy, subacute bacterial endocarditis) Spirochaetal (e.g. leptospirosis) Plasmodial (e.g. malaria) Rickettsial (e.g. typhus) Protozoal (e.g. trypanosomiasis)
	Pregnancy
	Undetermined causes
Chronic BFP-STs	Autoimmune disorder (e.g. SLE, rheumatoid arthritis, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune haemolytic anemia, autoimmune thrombocytopenia purpura, chronic active hepatitis) <ul style="list-style-type: none"> Lupoid sclerosis Jamaican neuropathy Others (drug induced, chronic infectious disease, undetermined)
Lupus anticoagulant	Autoimmune disorder (same distribution as chronic BFP-STs) <ul style="list-style-type: none"> Anti-phospholipid antibody syndrome (autoimmune disorder in which recurrent thrombosis, thrombocytopenia, recurrent fetal losses and/or Coombs' positive are prominent) Others (drug induced, malignancies, infectious disease undetermined)
Anti-cardiolipin antibodies	Same distribution as for lupus anticoagulant (solid phase radioimmunoassay)

II. LUPUS ANTICOAGULANT (LA)

เป็น autoantibodies พบทั้งชนิด IgG และ IgM (25) โดยพบว่า monoclonal IgM λ ซึ่งเตรียมจากผู้ป่วยที่มี Waldenstrom macroglobulinemia ที่มี LA activity สามารถ ทำให้ normal plasma แสดงความผิดปกติใน phospholipid dependent coagulation test (10) นอกจากนี้ IgG และ IgM ซึ่งแยกจากผู้ป่วย SLE ที่มี LA activity ยังสามารถทำให้ platelet เกาะกลุ่มได้ (25) และแสดง anticoagulant activity ด้วย (32)

LA เป็น antibody ที่มีความจำเพาะต่อ phospholipid หลายชนิด โดยพบว่า LA activity ใน monoclonal IgM λ สามารถถูกยับยั้งโดย phospholipid หลายชนิด ได้แก่ phosphatidylserine, phosphatidic acid, phosphatidylinositol, และ phosphatidylcholine (10)

LA พบครั้งแรกในคนไข้ SLE โดย Conley และ Hartman (23) เมื่อปี ค.ศ. 1952 โดยพบว่าสามารถทำให้เกิด prolonged partial thromboplastin time (PTT) และยังสามารถแสดงความผิดปกติใน coagulation test อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ phospholipid dependent coagulation test เช่น activated PTT (2, 33)

โดยเหตุที่สามารถตรวจ LA activity ได้หลายวิธี (23, 34) ลักษณะสำคัญคือ ทำให้เกิด prolonged PTT ซึ่งเมื่อเติม plasma ปกติลงในอัตราส่วน 1:1 ก็ไม่ทำให้เลือดกลับมาแข็งตัวตามปกติได้ ซึ่งลักษณะอย่างนี้อาจเกิดจาก circulating anticoagulant ชนิดอื่นได้ (35) ดังนั้นเพื่อให้การตรวจวินิจฉัย LA อยู่บนมาตรฐานเดียวกัน คณะกรรมการระหว่างชาติได้กำหนดหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย LA ไว้ดังนี้ (36) :-

1. prolonged PTT (นานกว่าระดับสูงสุดในคนปกติ ≥ 5 วินาที)
2. เมื่อเติม plasma ปกติ ลงใน plasma ผู้ป่วยสัดส่วน 1:1 ไม่สามารถทำให้ค่า PTT กลับมาปกติได้

3. ในการทดสอบ PTT มีปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดแสดง activity มากกว่า 1 ชนิด (factor VIII, IX, XI, XII) แต่ความผิดปกติในการทดสอบนี้ไม่ได้เกิดจากการขาดปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดชนิดนั้น ๆ

4. เมื่อเจือจาง plasma ผู้ป่วยให้เจือจางมากขึ้นด้วย plasma คนปกติ activity ของ coagulation factor จะเพิ่มขึ้นตามไปด้วย

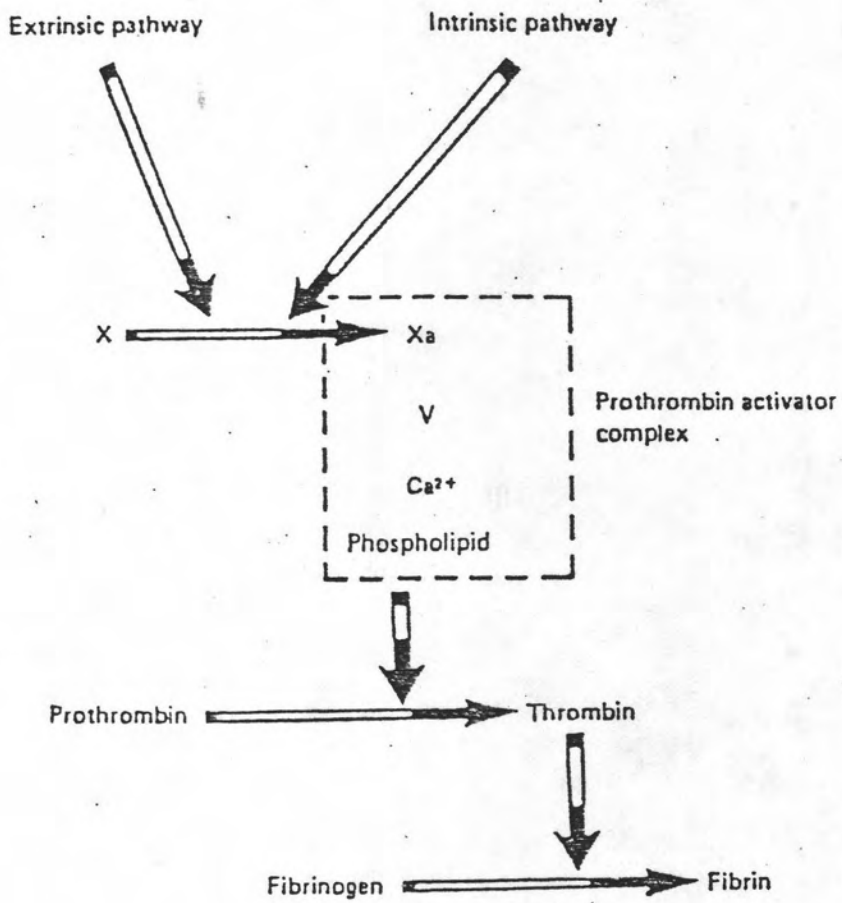
5. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดมาเกี่ยวข้อง การวินิจฉัยว่ามี LA จะต้องเข้ากับหลักเกณฑ์ทั้งห้านี้

กลไกที่ LA ทำให้เกิด prolonged PTT แม้ว่าจะยังไม่ทราบชัดเจนแต่เชื่อว่าเป็นเพราะ LA ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ prothrombin activator complex ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin ทำให้การสร้าง fibrin ลดลง (26,30) ดังรูปที่ 1 อย่างไรก็ตามนักวิทยาศาสตร์บางคนเชื่อว่า LA อาจจับกับ phospholipid ที่ platelet membrane และทำให้ platelet ทำงานผิดปกติด้วย (10,11)

LA สามารถทำปฏิกิริยากับ phospholipid ได้หลายชนิด ในปี ค.ศ. 1980 Thiagarajan และคณะ (10) พบว่า phosphatidylserine, phosphatidylinositol, phosphatidylcholine และ phosphatidic acid สามารถยับยั้ง LA activity ได้

การศึกษาในคนไข้ SLE ครอบคลุมเกร็ดเลือด การแข็งตัวของเลือดในหลอดทดลอง และ lupus anticoagulant พบว่า 12/21 คน มีเกร็ดเลือดทำงานผิดปกติและความผิดปกตินี้สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (25) และที่สำคัญคือพบว่ามีภาวะจ้ำเลือดอุดตัน thrombosis, thrombocytopenia (37) และ abortion (38) ซึ่ง Derksen (39) กล่าวว่า การทดสอบโดยวิธี coagulation test จะมีความจำเพาะต่ออาการเหล่านี้มากกว่า ACAs Colaco และ Elcon (32) ให้ความเห็นว่าน่าจะใช้ lupus anticoagulant เป็น disease marker ในคนไข้ lupus ที่ antinuclear antibody ให้ผลลบได้เพราะสามารถพบ LA ในคนไข้ lupus ที่ ANA ให้ผลลบได้ด้วย

รูปที่ 1. แผนภูมิแสดงขั้นตอนการแข็งตัวของเลือดใน PTT ซึ่ง LA จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำ
งานของ prothrombin activator complex E.N.Harris (30)



นอกจาก SLE แล้ว LA ยังพบได้ในโรคอื่น ๆ ได้แก่ autoimmune hemolytic anemia, rheumatoid arthritis, carcinoma (28), drug induced, infections (29) AIDS (40,41,42) และโรคต่างทางระบบประสาท (43,44,45) สำหรับ SLE พบได้ 10-24% (28) และพบร่วมกับ ACAs และ BFP-STs (29,34,48)

III ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES

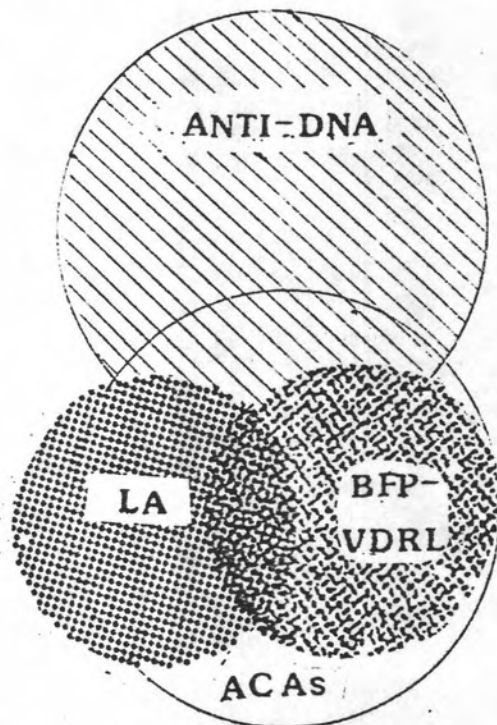
1 ภูมิคุ้มกันวิทยาของ Anticardiolipin Antibodies

Anticardiolipin antibodies (ACAs) สามารถตรวจพบได้โดยวิธี radio immunoassay (RIA) (1) หรือ enzyme immunoassay (EIA) (24) พบได้ทั้ง IgG, IgM และ IgA (8) เช่นเดียวกับ LA ACAs สามารถทำปฏิกิริยากับ negatively charged phospholipid ได้หลายชนิด เช่น phosphatidylserine (PS) และ phosphatidylinositol (PI) เป็นต้น ดังนั้นในการตรวจ antiphospholipid antibodies อาจนำ PS หรือ PI มาใช้แทน cardiolipin ได้ (31) ดังนั้นจึงเห็นได้ว่า ACAs และ LA ต่างก็มีความจำเพาะต่อแอนติเจนกลุ่มเดียวกัน คือต่างก็สามารถทำปฏิกิริยากับ negatively charged phospholipid ได้เหมือนกัน (10,31)

ความสัมพันธ์ระหว่าง anti-DNA และ APA ยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน มีรายงานการตรวจพบ ACAs ร่วมกับ anti-DNA (47) ได้พบว่า cardiolipin และ phospholipid หลายชนิด สามารถยับยั้ง anti-DNA activity ได้ (48) นอกจากนี้ ds DNA สามารถกุดจับ LA activity ออกจาก IgG และ IgM fraction ในผู้ป่วย SLE และ Ig fraction นี้ ก็สามารถแสดงปฏิกิริยา precipitation ใน gel กับ cardiolipin ได้ด้วย ดังนั้นผู้ศึกษาจึงเข้าใจว่าอาจจะมี cross-react หรือมี overlapping specificity ระหว่าง LA, ACAs และ anti-DNA (ดังแสดงในรูปที่ 2) ซึ่งอาจเกิดขึ้นจาก polyclonal autoantibody response (32)

รูปที่ 2 ภาพจำลองแสดงถึง Cross-reacting autoantibody ที่พบในคนไข้ SLE

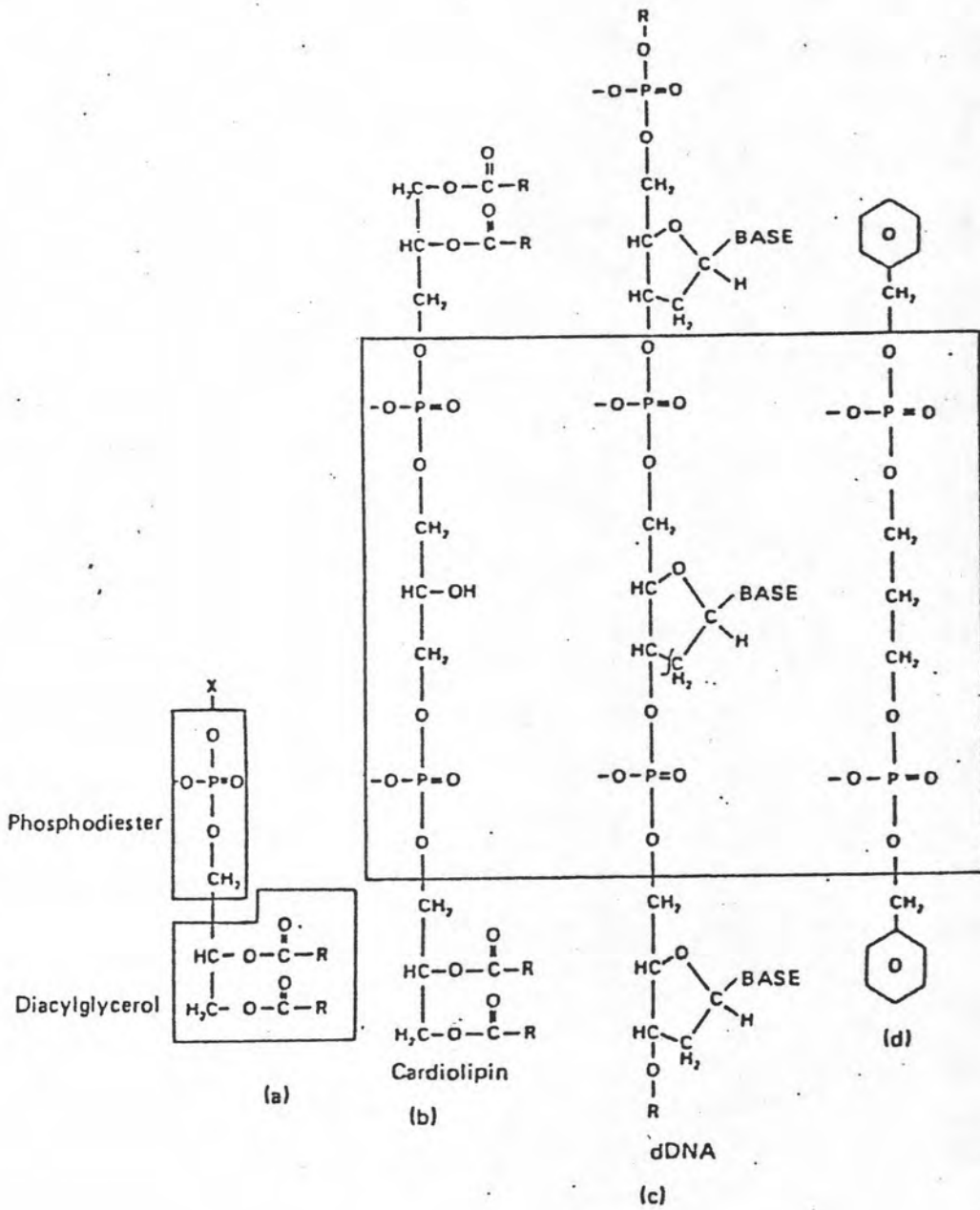
LA = lupus anticoagulant, BFP-VDRL = biological false positive VDRL, [Colaco และคณะ (32)]



การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง anti-DNA และ ACAs โดยใช้ McAb anti-DNA ที่เตรียมโดย splenic หรือ peripheral blood lymphocyte fuse กับ human myeloma cell (human-human hybridoma) McAb anti-DNA ที่เตรียมได้ 10/30 clone สามารถทำปฏิกิริยากับ cardiolipin ได้ (49) นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 1978 Valesini และคณะ (50) ได้ใช้ IgG ACA fraction ฉีดหนูขาว และเตรียม McAb ต่อ ACAs idiotype (anti-idiotype) พบว่า McAb ต่อ ACAs จาก 1/7 clone สามารถยับยั้ง LA activity ได้ถึง 30%

อย่างไรก็ดี Harris และคณะ (51) พบว่ามี cross-reaction ระหว่าง anti-DNA และ anticardiolipin เพียงเล็กน้อยเท่านั้น เพราะ serum ที่มี high activity ACAs เพียง 2 ใน 10 รายเท่านั้นที่ ถูกยับยั้งได้เล็กน้อยโดย ss-DNA แต่ ds-DNA ยับยั้งไม่ได้เลย เขาเชื่อว่าที่มี cross-reaction เกิดขึ้นเล็กน้อยเพราะการที่ DNA มี phosphodiester groups ติดอยู่ที่ back-bone ของสาย DNA (52) (รูปที่ 3) การศึกษาโดยใช้ affinity purified anticardiolipin และ anti-DNA ก็พบว่า แอนติบอดีทั้ง 2 ชนิดนี้มี cross-reaction กัน (53) การศึกษาของ Smeenk และคณะ (54) พบว่าคนไข้ Syphilis ซึ่งมี ACAs activity นั้นพบว่าสามารถจะทำปฏิกิริยากับ DNA และ monoclonal anti-DNA ก็แสดง cross reaction กับ cardiolipin ได้เช่นกัน (6/55 clone) ยิ่งกว่านั้นการศึกษาค้นคว้า SLE ซึ่งมี anti-DNA ยังแสดงให้เห็นว่า anti-DNA ที่สามารถ cross-react กับ cardiolipin เป็น anti-DNA ที่มี low avidity ดังนั้นเขาเชื่อว่า anti-DNA และ ACAs น่าจะเป็น antibody คณะชนิด แต่การที่ cross-react กันได้อาจเกิดจาก anti-DNA ที่มี low avidity ซึ่งทำให้ antigen specificity ลดลง Eilat และคณะ (55) ก็พบเช่นเดียวกันว่า Monoclonal anti-DNA cross-react กับ cardiolipin ได้เช่นกัน เขาเชื่อว่าอาจเป็นเพราะความไวของ ELISA method ทำให้ตรวจพบ antibody ที่เป็น low affinity ได้ ความแตกต่างของ anti-DNA และ ACAs สนับสนุนด้วยการศึกษา subclass ของ IgG พบว่า anti-DNA ในคนไข้ SLE ส่วนใหญ่เป็น IgG1 และ IgG3 ซึ่งเป็น complement fixing subclass ส่วน ACAs พบได้ทุก subclass แต่ในคนไข้ที่พบ ACAs และมีอาการแทรกซ้อนร่วมด้วย กลับพบ IgG2 และ IgG4 เป็นส่วนใหญ่ (56)

รูปที่ 3 เปรียบเทียบโครงสร้างของ negatively charged phospholipid groups
 (a) basic phospholipid molecule, b)cardiolipin, (c) dDNA
 (d) cardiolipin analogue [Harris และคณะ (26,37)]



อย่างไรก็ดี Sontheimer และคณะ (57) ให้ความเห็นเกี่ยวกับเรื่องนี้ว่าผู้ป่วยที่ ACAs positive ส่วนใหญ่ไม่พบ anti-DNA และ anti-DNA ก็ไม่เคยพบว่ามีความสัมพันธ์กับ thrombosis, thrombocytopenia และ abortion เหมือน ACAs ดังนั้น enzyme immunoassay ที่พัฒนาขึ้นมาตรวจ ACAs น่าจะเป็นการตรวจ autoantibody อีกชนิดหนึ่งซึ่งต่างไปจาก anti-DNA ที่ตรวจพบโดยการทดสอบมาตรฐาน (Fluorescent antibody)

มีรายงานที่แสดงถึงความแตกต่างระหว่าง anticardiolipin ในคนไข้ SLE และ antiphospholipid antibodies ที่พบในคนไข้ syphilis (58,59,60) ผู้ป่วย autoimmune ที่มีระดับ ACAs สูง แต่ให้ VDRL titer ต่ำหรือปกติ ตรงข้ามกับผู้ป่วย syphilis ที่มี VDRL titer สูงกลับให้ ACAs ต่ำหรือปกติ (58) ACAs activity ที่พบในคนไข้ Syphilis ส่วนใหญ่เป็น IgM แต่ใน SLE ส่วนใหญ่เป็น IgG (60) และเมื่อนำมาทดสอบโดยวิธี ELISA เปรียบเทียบกับซีรัม SLE โรคไขข้อแอนติเจนต่างกันได้แก่ cardiolipin (Cl), phosphatidylserine (PS) และ phosphatidic acid (PA) ซีรัมคนไข้ syphilis จะจับกับ Cl ได้ดีกว่า PS และ PA แต่ ACAs ในคนไข้ SLE ทำปฏิกิริยา Cl, PS และ PA ได้ดีพอ ๆ กัน (59) และแม้ว่าใน VDRL จะมี phospholipid อื่น ได้แก่ phosphatidylcholine รวมอยู่ด้วย ก็ไม่ได้ทำหน้าที่เป็น antigen ในการทดสอบ VDRL (61) สรุปได้ว่า antiphospholipid antibody แบ่งออกได้อย่างน้อย 2 กลุ่ม คือ "syphilitic group" และ "autoimmune group" รายงานของ Lobro และคณะ (62) พบว่าในการตรวจ anti-mitochondrial antibody ซีรัมผู้ป่วย syphilis ให้ fluorescent pattern แตกต่างกับ BFP-ST5 ซีรัม ซึ่งสนับสนุนว่า antiphospholipid antibodies ในคนไข้ syphilis และ autoimmune diseases แตกต่างกัน

ความสำคัญของคลินิกของ Anticardiolipin Antibodies

1. อุบัติการณ์ของ ACAs

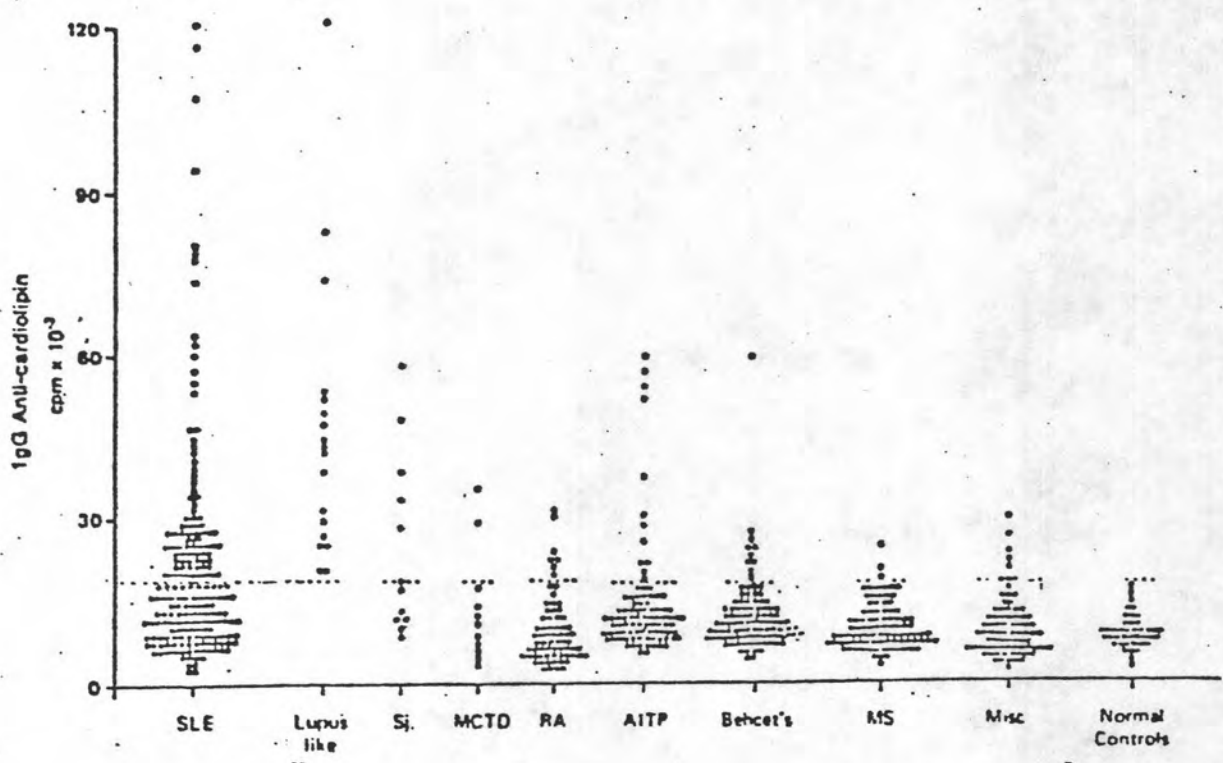
ACAs ตรวจพบได้ประมาณ 30-60% ในโรคต่าง ๆ หลายชนิดได้แก่ SLE^(1,83,84) rheumatoid arthritis, ⁽⁸⁾ Sjogren syndrome, mixed connective tissue disease⁽⁴⁾, autoimmune thrombocytopenic purpura, ⁽⁵⁾ primary immunodeficiency disease เช่น Wiskott - Aldrich syndrome ⁽⁸⁵⁾ โรคติดเชื้อต่าง ๆ ^(86,87) AIDS ⁽⁸⁸⁾ โรคต่าง ๆ ทางระบบประสาท ^(7,38,89) นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ในคนปกติบางราย ^(31,84,70) ความถี่ของการตรวจพบ ACAs ที่แตกต่างกัน แต่ เสรายงานดังรวบรวมไว้ในตารางที่ 2

ในคนที่ autoimmune ส่วนใหญ่จะพบ IgG ACA ได้มากกว่า ^(1,27) แต่ในโรคติดเชื้อจะพบ IgM ได้มากกว่า ^(8,58) และ ACAs ที่ระดับสูง ๆ มักจะพบได้แต่ใน SLE เท่านั้น⁽⁵⁸⁾ IgG ACA คู่เหมือนจอกคล้องกับ disease activity ได้มากกว่า ACA class อื่น ๆ ⁽¹³⁾ Harris ได้แสดงผล ACAs ที่ศึกษาไว้ในโรคต่าง ๆ ดังรูปที่ 4

ตารางที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ของ ACAs ในโรคต่างๆ

โรค	% positive			วิธีทดสอบ	เกณฑ์ที่คลินิผลบวก	ผู้รายงาน
	IgG	IgM	IgA			
SLE	61			RIA	>2.26 SD	E.N.Harris (1)
	54	41	-			
	29	27	-	EIA	>5 SD	S Loizou (28)
Autoimmune thrombocytopenic purpura	32			RIA	>2.25 SD	E.N. Harris (5)
	14	21	-			
Primary immunodeficiency diseases	21			EIA	>3 SD	Pascual-Salcedo (85)
Myasthenia gravis	40	68	-	RIA	>2 SD	C.B.Calacc (8)
Guillain-Barre syndrome	33	19	23	EIA	>95 percentile	G.Framton (8)
Acute infection	32			EIA	OD>.550 >99 percentile	O.Vaarala (88)

รูปที่ 4 แสดงระดับของ IgG ACA (RIA) ในผู้ป่วย autoimmune disease และโรคอื่น ๆ (...) เส้นประแสดงระดับ ACA สูงสุดในคนปกติ ใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินระดับ ACA >2.25 SD กลุ่มศึกษาได้แก่ SLE, lupus like syndrome, Sj = Sjogern syndrome, MCTD = Mixed connective tissue disease, RA. = rheumatoid arthritis, AITP = Autoimmune thrombocytopenia, Be. Behcet's syndrome, MS = multiple = multiple sclerosis, Misc. = Miscellaneous และคนปกติ.....(Harris และคณะ⁽³⁰⁾)



2. ความสัมพันธ์ระหว่าง ACAs และ Thrombosis

ในคนไข้ SLE มีรายงานมากมายที่พบ ACAs ร่วมกับอาการที่เป็นผลจากการอุดตันเส้นเลือดที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น สมอง หัวใจ ไต และตา เป็นต้น (72-77) และการตรวจพบ ACAs ดังกล่าว น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด thrombosis (1,58,78,79) ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า ACAs เป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) ต่อการเกิด thrombosis (80) แม้จะมีหลักฐานว่า ACAs มีความสัมพันธ์กับอาการ thrombosis แต่กลไกที่เป็นตัวชักนำให้เกิดขึ้นยังไม่มีความทราบ Carreras และคณะ (81) ศึกษามองจะพิสูจน์บทบาทของ antiphospholipids ในการเกิด thrombosis โดยเตรียม Ig fraction จากผู้ป่วยที่มี thrombosis และผลจากการทดสอบกับเส้นเลือดแดงใหญ่ของหนูพบว่า แอนติบอดีไปรบกวนการสร้างหรือการหลั่ง PGI₂ จาก endothelial cell โดยไปจับกับ phospholipid ที่ endothelial cell ก่อน และฤทธิ์ของการยับยั้งจะหมดไปเมื่อเติม arachidonic acid ผู้ศึกษาคาดว่าแอนติบอดีอาจไปรบกวนการสร้างหรือการหลั่ง PGI₂ จาก endothelial cell โดยไปจับกับ phospholipid ที่ endothelial cell ทำให้รบกวนการหลั่ง arachidonic acid และทำให้ prostacyclin ลดลง ซึ่งส่งเสริมให้ platelet aggregation Angle-Cano (12) พบว่าคนไข้ SLE มีการหลั่ง plasminogen activator ลดลง ซึ่ง plasminogen activator นี้ทำหน้าที่กระตุ้นให้มีการเปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin และ plasmin นี้ทำหน้าที่สลาย fibrinogen ดังนั้น เมื่อ plasminogen activator ลดลงจึงส่งเสริมให้มีการสร้าง fibrin มากขึ้นเขาเชื่อว่า immune complex อาจเป็นตัวทำลาย vascular endothelial cell ทำให้ไม่สามารถหลั่ง plasminogen activator

Gonzalez-Buritica (11) ศึกษามองจะอธิบายสมมุติฐานที่กล่าวว่า ACAs มีผลต่อเกร็ดเลือดทำให้เกร็ดเลือดรวมตัวและเกิดการอุดตันในเส้นเลือด เขาอธิบายไว้ว่าพื้นผิวของเกร็ดเลือดมี receptor ต่อสารบางอย่างเช่น coagulation factor ดังนั้น ACAs อาจจะไปจับกับ phospholipid พื้นผิวของเกร็ดเลือดได้แก่ phosphatidylserine(PS) และ phosphatidyl ethanolamine(PE) หรือจับที่ agonist ซึ่งจับอยู่ที่ membrane receptor โดยกลไกที่ยังอธิบายไม่ได้เชื่อว่ามีมีการกระตุ้น phospholipase ให้อยู่ใน

active form และจากนั้น phospholipase C จะย่อย phosphatidylinositol (PI) ด้ inositol triphosphate (IP₃) และ diacylglycerol (DAG) ซึ่งสามารถกระตุ้น protein-kinase C และถูกย่อยต่อโดย lipase ด้ arachidonate นอกจากนี้ phospholipase A₂ จะย่อย PE และ PC ด้ arachidonate และจะถูกเปลี่ยนไปเป็น arachidonic acid จะถูกสังเคราะห์เป็น thromboxane A₂ (TxA₂) อีกทีหนึ่ง ซึ่งสามารถกระตุ้นเกร็ดเลือดทำให้เกิดการรวมตัว (platelet aggregation) กลไกการทำงานของ phospholipase ซึ่งทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด แสดงไว้ในรูปที่ 5

กลไกที่เชื่อว่า LA และ ACA ทำให้เกิดการอุดตันในเส้นเลือดซึ่ง Levine และ Welch (36) ได้รวบรวมสมมุติฐานที่ผู้ตั้งไว้

1. ยับยั้ง Prekallikrein
2. ทำให้การทำงานของ Antithrombin III ผิดปกติ
- 3 มีผลต่อ platelet factor III
4. เกิดปฏิกิริยาแอนติเจน-แอนติบอดีที่ผนังหลอดเลือด
5. ยับยั้งการกระตุ้น protein-C
6. ฤทธิ์ในการละลาย fibrin ในผนังหลอดเลือดลดลง
7. ยับยั้ง thrombomodulin

รูปที่ 5 แผนภูมิที่แสดงกลไกที่ ACA มีผลต่อเกร็ดเลือดและทำให้เกิดการอุดตันเส้นเลือด

A = Agonist

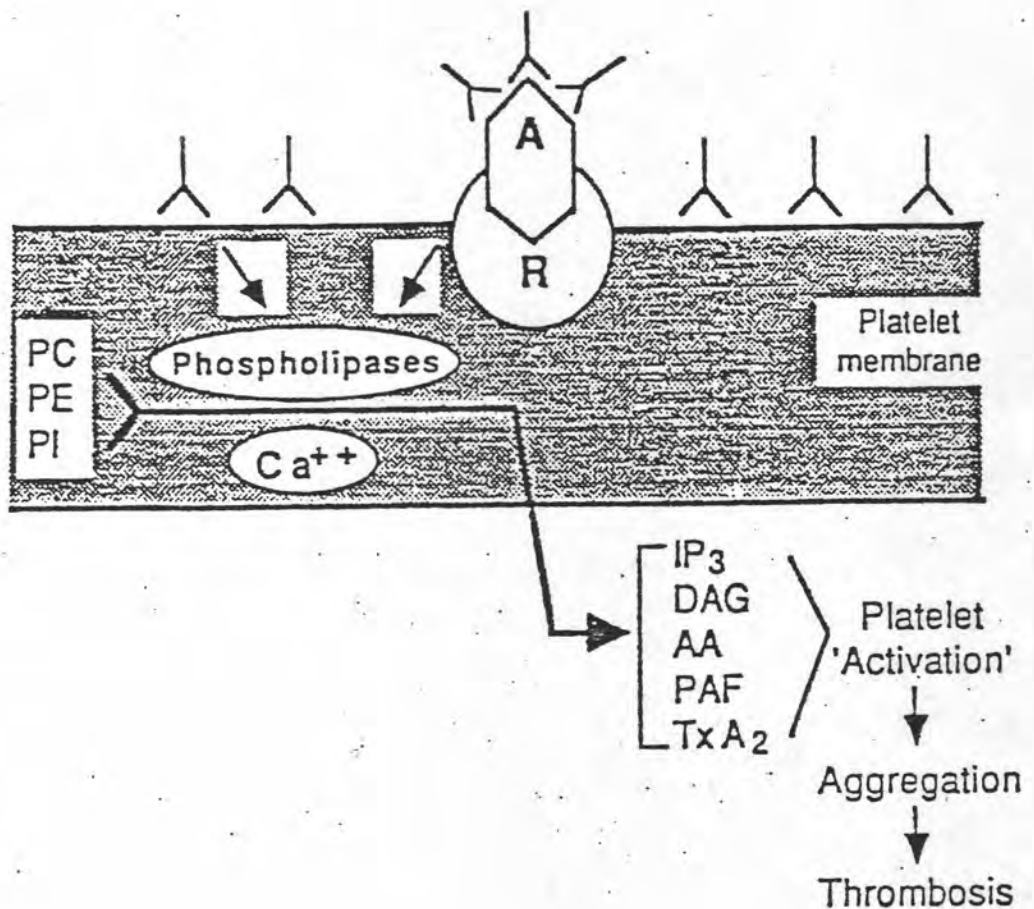
PC = Phosphatidylcholine, PE = Phosphatidylethanolamine,

PI = Phosphatidylinositol,

IP₃ = Inositol triphosphate, DAG = diacylglycerol,

PAF = Platelet activating factor,

TxA₂ = Thromboxane A₂



3. ความสัมพันธ์ระหว่าง ACAs และ thrombocytopenia

มีรายงานมากมายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ACAs กับอาการ thrombocytopenia (1,2,4) Harris และคณะ (4) ศึกษาคนไข้ SLE และ related disease 116 ราย ในกลุ่มนี้พบคนไข้ที่มีประวัติ thrombocytopenia 43 ราย และ 72% ของคนไข้กลุ่มนี้ (31/43) พบ IgG ACA Firkin และคณะ (82) ตรวจพบ antiplatelet antibodies โดยวิธี microcomplement fixation test ในผู้ป่วย thrombocytopenic purpura 37/55 ราย และพบว่า เกร็ดเลือดสามารถดูดซับ LA activity ได้ ซึ่งสนับสนุนว่า LA คงจับกับ phospholipid ที่ผนังของเกร็ดเลือด Harris และคณะ (5) ศึกษาคนไข้ autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP) 30/86 พบพบ ACAs และเป็น IgM ACA มากกว่า IgG ACA ผู้ศึกษาอธิบายว่า ACAs อาจจับกับ phospholipid ที่ผนังของเกร็ดเลือดทำให้เกิดความผิดปกติที่เกร็ดเลือดและถูกทำลายโดย reticuloendothelial system (5)

4 ความสัมพันธ์ระหว่าง ACA และ abortion

การพบ ACAs ในคนไข้ที่มีประวัติแท้งโดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถจะอธิบายได้เป็นเรื่องน่าสนใจอย่างยิ่ง (81,83,84) Carreras และคณะ (81) รายงานผู้ป่วยหญิงที่มีประวัติการออกคั้นในเส้นเลือดแดงและเด็กตายในครรภ์ ตรวจพบ ACAs ในคนไข้ด้วย และ immunoglobulin ที่แยกจากผู้ป่วยรายนี้ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง prostacyclin โดยเส้นเลือดแดงใหญ่ของหนูและผนังหลอดเลือด ปฏิกริยานี้หายไปในเมื่อเติม arachidonic acid. Hadfors (85) รายงานผู้ป่วยหญิงคนหนึ่งเป็น SLE ที่ ANA negative แท้งมา 5 ครั้ง ครั้งที่ 6 ตรวจพบ ACAs เมื่อตั้งครรภ์ได้เดือนเศษ 1 เดือนต่อมา ACAs ก็หายไปในและหลังจากนั้น 3 วันคนไข้ก็แท้งครั้งที่ 6 การที่พบเช่นนี้เขาเชื่อว่าการหายของ ACAs น่าจะเป็นตัวการให้เกิดการแท้ง Derue และคณะ (86) พบว่า 50% ของผู้ป่วย SLE ที่มีประวัติแท้งมี ACAs ให้ผลบวกถึง 50% จึงควรจะให้ ACAs เป็นเครื่องช่วยพิจารณาในการดูแลผู้ป่วย SLE ที่ตั้งครรภ์ Lubbe และคณะ (87) ให้ corticosteroid แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติแท้ง สามารถลด LA ได้ ทำให้ผู้ป่วยตั้งครรภ์ได้ปกติจนคลอด Carreras (81) ตรวจพบว่าทารกของสตรีที่

แห้งมีลักษณะ infarction เขาอธิบายว่า LA ที่ตรวจพบในเลือดคนไข้เหล่านี้อาจไปรบกวนการหลั่ง prostacyclin จึงทำให้มีการรวมตัวของเกร็ดเลือด เลือดไหลคั่งน้อยลง เกิด placenta infarction และทำให้เกิดตาย Kalunian และคณะ (๘๖) ให้ความเห็นว่า ในคนไข้ SLE ที่ตั้งครรภ์ จำเป็นต้องตรวจ ACAs ทุก isotype ให้นักผู้ป่วยทุกรายเพื่อช่วยวินิจฉัยอาการแห้งที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้

กลไกที่การเกิดพยาธิสภาพโรค ACAs ที่ผู้ป่วยอธิบายไว้ คือ ACAs ทำให้เกิดการอุดตันในเส้นเลือดในรก (๘๗) หรือมีผลต่อการหลั่ง prostacyclin (๘๖) ทั้ง 2 กลไกจะเป็นสาเหตุให้เลือดคั่งสามารถเปลี่ยนแปลงที่รก แต่ Hadfors (85) ตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับการที่ ACAs ลดลง ละทำให้มีการแห้งคึกคักมา กลไกที่ ACAs ทำให้เกิดการแห้ง อาจเป็นเพราะ ACAs cross-react กับ placental tissue และทำหน้าที่เป็น specific trigger สำหรับกลไกบางอย่าง จึงทำให้ ACAs ลดลงก่อนจะมีการแห้ง

5 ACA ในโรคทางระบบประสาท

มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทร่วมกับ ACAs เป็นจำนวนมาก ใน SLE มีรายงานการอุดตันเส้นเลือดในสมอง (cerebrovascular thrombosis) ร่วมกับ ACAs (๘๘) แต่บางรายก็ไม่ได้เกิดจากการอุดตันในเส้นเลือดโดยตรง เช่น chorea (15) migraine, (๘๙) Lyme disease, (๙๐) GBS, (๗,๘) Behcet's syndrome, (๘๑) lupoid sclerosis (๘๒) Levine และ Welch (๓๖) ได้รวบรวมความผิดปกติทางสมอง และระบบประสาทที่มีรายงานพบร่วมกับ LA และ ACAs (ตารางที่ 3)

จากข้อมูลที่ Levine และ Welch (36) รวบรวมไว้จะเห็นว่าโรค หรืออาการต่าง ๆ ทางระบบประสาท ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากมีการอุดตันในเส้นเลือด เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะเหล่านั้นและมีเนื้อตายเกิดขึ้น แต่บางส่วนก็ไม่ได้เกิดจากการอุดตันในเส้นเลือดโดยตรง แต่ความผิดปกติของหลอดเลือดก็มีส่วนในการก่อให้เกิดความผิดปกติต่าง ๆ ตามมา

Hughes และคณะ (11) ได้รวบรวมกลุ่มอาการที่เรียกว่า "anticardiolipin

syndrome" (ตารางที่ 4) คือกลุ่มที่มันจะเกิด thrombosis, thrombocytopenia, recurrent abortion และ neurological diseases Sontheimer (57) อธิบายว่า anticardiolipin syndrome เป็นกลุ่มอาการซึ่งครึ่งหนึ่งพบเป็น SLE ที่เหลือเป็นคนไข้ สูติกรรม ศัลยกรรม โรคเลือด โรคผิวหนัง หรือโรคทางระบบประสาท โดยที่คนไข้เหล่านี้อาจไม่ได้เจ็บป่วยมากนัก การที่คนไข้ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มอาการ anticardiolipin syndrome เป็นการจับอย่างกว้าง ๆ มากกว่าการจำแนกคนไข้ด้วย criteria ของ SLE ดังนั้นด้วย ACAs นี้ จะช่วยให้แพทย์สามารถอธิบายสาเหตุของอาการบางอย่าง ที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ มาก่อนในอดีต

ตารางที่ 3 โรคต่างๆทางระบบประสาทที่ปรากฏในรายงานตรวจพบ lupus anticoagulant หรือ anticardiolipin antibodies

The Spectrum of Neurologic Disease
Reported in Association With
Lupus Anticoagulants and
Anticardiolipin Antibodies

Focal cerebral ischemia

Transient ischemic attack, hemispheric
Ischemic infarction, hemispheric and
brain stem

Occular ischemia

Amaurosis fugax
Retinal vein thrombosis
Central retinal artery occlusion
Ciloretinal artery occlusion
Choroidal infarction

Myelopathy

Lupoid sclerosis/Jamaican neuropathy
Kohlmeier-Degos' disease

Guillain-Barre syndrome

Migraine and migrainous phenomena

Common migraine
Classic migraine
Isolated migrainous scotoma
Fortification spectra
Hemianopic migraine
Transient global amnesia
Complicated migraine

Chorea

Seizures

Inclusion body myositis

?The neurologic manifestations of

Behcet's syndrome
Sneddon's disease
Lyme disease

ตารางที่ 4 แสดงถึงลักษณะอาการทางคลินิก ในกลุ่ม anticardiolipin syndrome....

Richard Sonthaimer (57)

Clinical Manifestations of the Anticardiolipin Syndrome

Systemic manifestations

Recurrent thrombosis

Recurrent abortion/intrauterine death

Thrombocytopenia

Coombs' positivity

Nonthrombotic neurologic disorders

Chorea

Epilepsy

Jamaican neuropathy

Transverse myelitis ("lupoid sclerosis")

Guillain-Barre syndrome

Migraine headaches

Pulmonary hypertension

Cutaneous manifestations

Livedo reticularis

Secondary (systemic lupus erythematosus)

Primary (Sneddon's disease)

Behcet's syndrome

Leg ulcers (atrophy blanche)

Distal cutaneous ischemia

Widespread cutaneous necrosis

Degos' disease

6. การทดสอบ ACAS

Harris และคณะ (1) ได้พัฒนาการทดสอบ solid-phase radioimmunoassay (RIA) ตรวจจับ cardiolipin เป็นแอนติเจน ซึ่งกล่าวได้ว่ามีความไวกว่า VDRL 200-400 เท่า ในปี 1985 Loizou (28) ได้พัฒนามาใช้ double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ตรวจ ACA IgG และ IgM และได้รายงานเป็น quantitative ตรวจจับ OD มาคิดเป็น binding index ตรวจจับนี้เขารายงาน IgG ACA 29% และ IgM ACA 27% ในผู้ป่วยที่เป็น SLE โดยเหตุที่ IgM rheumatoid factor มักจะรบกวนทดสอบทำให้ได้ผลบวกปลอม (83,84) ดังนั้น diluent ที่ใช้ในการทดสอบจึงแนะนำให้ใช้ 10% adult bovine serum หรือ 10% fetal bovine serum (85) การทดสอบ ACAs ทั้ง 2 วิธี ถูกนำมาใช้ เป็นเครื่องบ่งชี้ความเสี่ยงในการเกิด thrombosis

เมื่อ ACAs เป็นที่สนใจอย่างกว้างขวาง การศึกษาที่พัฒนาขึ้นก็ได้มีการค้นพบ แปลง ปรับปรุงไปจากเดิมมากมาย มีรายงานอุบัติการณ์ของ ACAs ที่แตกต่างกันมากในแต่ละห้องปฏิบัติการ เช่นใน SLE มีรายงานตั้งแต่ 30-60% (57) และรายงานที่แสดงว่าการรักษาโดยการให้ยากกึ่งมิตานทานให้ผลดีในคนไข้บางราย ทำให้ ACAs ลดลง และคนไข้ก็บรรเทาได้สำเร็จ (87) ทำให้เห็นถึงความจำเป็นที่ห้องปฏิบัติการจะต้องรายงาน ACAs ได้อย่างแม่นยำและเชื่อถือได้ ด้วยเหตุที่อุบัติการณ์แตกต่างกันมากในแต่ละห้องปฏิบัติการ อาจเป็นเครื่องแสดงถึงความแตกต่างของแต่ละห้องปฏิบัติการ ซึ่งใช้วิธีการและขั้นตอนแตกต่างกัน ได้มีผู้พยายามจัดการเพื่อให้การทดสอบมีมาตรฐาน โดยจัด workshop เกี่ยวกับการทำการทดสอบ ACAs และจัดทำข้อมูลสรุป วิธีการที่ทำให้ได้ผลสอดคล้องกัน (88)

7. ACAs กับการรักษาคนไข้ ACA syndrome

โรคเหตุที่ ACAs มีความสัมพันธ์กับอาการแสดง (clinical manifestation) ของ SLE ซึ่งแต่เดิมนั้นได้ให้การรักษา โดยป้องกันการอุดตันในเส้นเลือด ด้วยการให้ long term anticoagulant มีคำถามว่าคนไข้ที่พบ ACAs ควรให้ยาทกภูมิคุ้มกันหรือไม่ (57) ผู้ทรงคุณวุฒิบางท่านให้ความเห็นว่าคนไข้ที่มี ACAs ให้ผลบวก และอยู่ในอันตรายถึงชีวิตด้วยภาวะอุดตันในเส้นเลือด เช่น stroke หรือ myocardial infarction ควรพิจารณาให้ยาทกภูมิคุ้มกัน การศึกษาในสตรีมีครรภ์ที่เป็น SLE ที่มีประวัติแท้งซ้ำ พบว่าการให้ prednisolone 50 mg/day ร่วมกับ low dose aspirin คนไข้ 5/7 รายสามารถคลอดบุตรได้ปกติ แสดงว่าการรักษาโดยการให้ prednisolone มีความปลอดภัยและอาจทำให้อัตราการคลอดมีชีพของคนไข้เหล่านี้สูงขึ้น (81) มีรายงานการให้การรักษา โดยการถ่ายพลาสมาของคนไข้ทั้ง พบว่าคนไข้ยังคงมีอาการ cerebral infarction เกิดขึ้น หลังจากถ่ายพลาสมาทั้ง 5 ครั้งและ ACAs ก็ลดลงแล้ว (88) ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่า corticosteroids และการทกภูมิคุ้มกันทำให้ ACAs ลดลงหรือเปล่า เพราะระดับ ACAs เอง ก็พบว่ามีารขึ้นลง (fluctuation in titer) อยู่ด้วย (88) และการดึงเอา ACAs ออก จะช่วยลดอาการ thrombosis ได้หรือไม่