

Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

Catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus

Ewa Wielosz, Maria Majdan, Radosław Jeleniewicz, Małgorzata Biskup

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, toczeń rumieniowaty układowy, katastroficzny zespół antyfosfolipidowy.

Key words: antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, catastrophic antiphospholipid syndrome.

Streszczenie

W pracy przedstawiono dwa przypadki prawdopodobnego katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego (KZA) w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (TRU) poprzedzonych infekcją przewodu pokarmowego.

Przypadek 1. Chory w wieku 53 lat, u którego KZA rozpoznano na podstawie zakrzepicy wielonarządowej (zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, ostra niewydolność nerek) oraz wysokiego miana wszystkich markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych. Chory spełniał również kryteria rozpoznania TRU. Objawy chorobowe wystąpiły po infekcji przewodu pokarmowego. Przypadek 2. Chora, lat 48, z wieloletnim wywiadem TRU i ZA, której stan zdrowia pogorszył się po przebytej infekcji przewodu pokarmowego. Rozpoznano KZA na podstawie: mikrozatorowości płucnej, zakrzepicy żył układu wrotnego i żył głębokich kończyn dolnych oraz ostrej niewydolności nerek.

W obu przypadkach w leczeniu zastosowano systemową antykoagulację, terapię pulsacyjną steroidami, cyklofosfamidem, wlewy immunoglobulin, uzyskując ustąpienie objawów.

Summary

The aim of the study was to describe two case reports of probable catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients, following gastrointestinal infections. Case 1: a 53-year-old man was diagnosed with probable CAPS based on multiorgan thrombosis (pulmonary emboli, myocardial infarction, acute renal failure) and high levels of antiphospholipid antibody markers. Moreover, the patient fulfilled the SLE criteria. The symptoms developed after gastrointestinal infection. Case 2: a 48-year-old woman with long-term history of SLE and antiphospholipid syndrome, whose conditions worsened after gastrointestinal infection, was diagnosed with CAPS based on pulmonary microemboli, thrombosis of the portal vein, lower limb thrombophlebitis, and acute renal failure. Both the cases were treated with heparin, steroids in pulses, cyclophosphamide, and intravenous immunoglobulins, which resulted in subsidence of symptoms.

Wstęp

Rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego (ZA) ustala się na podstawie: obecności zakrzepicy w naczyniach żylnych lub tętniczych, występowania powikłań położniczych oraz stwierdzenia 2-krotnie w odstępie 12 tygodni markerowych przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL), takich jak antykoagulant toczeniowy (LAC), i/lub przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) oraz przeciwciał przeciw- β_2 -gliko-

proteinie I (β_2 GPI) [1, 2]. Zespół antyfosfolipidowy może występować samoistnie, jako pierwotny, bądź może towarzyszyć innej układowej chorobie tkanki łącznej (UChTŁ), najczęściej toczeniowi rumieniowatemu układowemu (TRU) i wtedy jest określany jako wtórny ZA [1, 3]. Wtórny ZA występuje w długotrwałym przebiegu TRU u 50–70% chorych, u których stwierdza się obecność przeciwciał aPL [4, 5]. Katastroficzny ZA charakteryzuje się stwierdzoną w krótkim czasie ostrą zakrzepową mikroangiopatią z następczym

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Wielosz, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: ewa.wielosz@wp.pl

uszkodzeniem wielu narządów i histopatologicznym potwierdzeniem niedrożności drobnych naczyń oraz obecnością aPL w wysokich mianach [6].

Do rozpoznania pewnego KZA konieczne jest spełnienie przez chorego wszystkich poniższych kryteriów:

- rozwój objawów równocześnie lub w okresie krótszym niż tydzień,
- zajęcie 3 lub więcej narządów,
- potwierdzenie histopatologiczne zakrzepicy,
- stwierdzenie obecności aPL.

Przy nie do końca pewnej diagnozie i łagodniejszym przebiegu choroby zaproponowano rozpoznanie prawdopodobnego KZA, szczególnie w przypadku braku potwierdzenia histopatologicznego zakrzepicy [7–9]. Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy najczęściej występuje u osób z rozpoznaną UChTŁ, zdarza się jednak, że może być jej pierwszym objawem. U 40% chorych rozwój KZA poprzedzony jest infekcją, inne czynniki predysponujące to zabiegi chirurgiczne lub urazy [10].

Celem pracy jest przedstawienie dwóch przypadków prawdopodobnego KZA o ciężkim przebiegu u chorych na TRU, który był poprzedzony infekcją przewodu pokarmowego. W jednym przypadku rozpoznanie TRU zostało ustalone jednocześnie z KZA, w drugim przypadku TRU rozpoznano na wiele lat wcześniej od zdiagnozowania KZA.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Chory, lat 53, przeniesiony do Kliniki ze szpitala rejonowego, w którym był hospitalizowany z powodu: dolegliwości bólowych brzucha z biegunką, wymiotów, narastającej duszności i obrzęków kończyn dolnych; stwierdzono ciężką trombocytopenię (płytki: 3 tys./ μ l), niedokrwistość autoimmunohemolityczną, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), obecne LAC i przeciwciała aCL, anty- β_2 GPI, a także anty-dsDNA. W czasie pierwszej hospitalizacji w Klinice na podstawie badania angio-CT klatki piersiowej rozpoznano zatorowość płucną w naczyniach segmentalnych obu płuc oraz zawał ściany dolnej mięśnia sercowego. W koronarografii stwierdzono krytyczną stenozę tętnicy okalającej – założono stent. W badaniu rezonansu magnetycznego mózgu stwierdzono obecność ognisk niedokrwiniowych i jamek malacyjnych. W badaniach laboratoryjnych odnotowano: zwiększenie stężenia kreatyniny o 50%; potwierdzono obecność przeciwciał aPL oraz przeciwciał przeciw *Yersinia* w klasie IgA. Rozpoznano prawdopodobny KZA i TRU na podstawie:

- zakrzepicy wielonarządowej (zatorowość płucna, zajęcie naczyń wieńcowych, ostra niewydolność nerek; zakrzepica naczyń mózgowych, podejrzenie zakrzepicy naczyń brzusznych),
- rozwoju objawów w krótkim czasie,

- wysokiego miana wszystkich markerowych przeciwciał aPL stwierdzonego 2-krotnie w odstępie co najmniej 6 tygodni.

Kryteria rozpoznania TRU stwierdzone u chorego:

- objawy neuropsychiatryczne (pacjent leczony od wielu lat z powodu zaburzeń depresyjnych),
- zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość autoimmunohemolityczna i trombocytopenia),
- przeciwciała przeciwjądrowe (ANA),
- obecność przeciwciał anty-dsDNA.

Przypadek 2.

Chora, 48 lat, z rozpoznaniem 7 lat wcześniej TRU i ZA na podstawie następujących objawów: zapalenie stawów, padaczka, choroba nerek, zaburzenia hematologiczne, obecność przeciwciał ANA o homogennym typie świecenia. Za zespołem antyfosfolipidowym przemawiały: 2-krotnie przebyte udar niedokrwiniowy mózgu, 3-krotnie potwierdzona zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, 4 poronienia, obecny LAC, wielokrotnie wysokie miana przeciwciał aCL. Chora była leczona azatiopryną, glikokortykosteroidami (GKS) i acenokumarolem.

Pacjentka została przyjęta do Kliniki z powodu pogorszenia stanu zdrowia po przebytej infekcji przewodu pokarmowego. Obserwowano wysoką gorączkę, zlewną wysypkę rumieniową na skórze całego ciała, duszność, hipotonię; stwierdzono wysokie parametry stanu zapalnego; zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika, hipoksemię, podwyższone wartości wskaźników wątrobowych, aCL oraz obecność przeciwciał przeciw *Salmonella*. W badaniach obrazowych stwierdzono cechy mikrozatorowości tętnic płucnych w badaniu angio-CT klatki piersiowej oraz podwyższone ciśnienie płucne w ECHO serca, zakrzepicę żył układu wrotnego i żył lewej kończyny dolnej w badaniu USG Doppler.

Rozpoznano prawdopodobny KZA u chorej na ZA i TRU na podstawie:

- niewydolności wielonarządowej (zajęcia płuc – mikrozatorowość płucna, naczyń brzusznych i kończyn dolnych: zakrzepicy żył układu wrotnego i żył głębokich kończyn dolnych), zajęcie nerek (spadek eGFR o 50%),
- stwierdzenia objawów wielonarządowych równocześnie,
- stwierdzenia markerowych przeciwciał w wysokich mianach (aCL i LAC) wielokrotnie.

W obu przypadkach w leczeniu ZA zastosowano antybiotykoterapię, heparyny maćcząsteczkowe, terapię pulsacyjną GKS, wlewy immunoglobulin oraz cyklofosfamid (CYC) w pulsach, uzyskując ustąpienie objawów ciężkiego ZA i niewydolności wielonarządowej. W pierwszym przypadku choremu podano CYC dożylnie w pulsach (łączna dawka 10 g). Obecnie chory jest w stanie ogólnym dobrym, kontynuuje terapię GKS doustnie w niskich dawkach

i doustną antykoagulację. W drugim przypadku pacjentka otrzymała łącznie 3,2 g CYC, a następnie kontynuowano leczenie mykofenolanem mofetylu przez 6 miesięcy. Obecnie otrzymuje chlorochinę, niskie dawki GKS i doustną antykoagulację.

Omówienie

Zespół antyfosfolipidowy jest najczęstszą przyczyną incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych na UChTŁ. Zmienność przebiegu ZA dotyczy ciężkości powikłań od pojedynczych epizodów zakrzepowych do zagrażających życiu powikłań z następczą niewydolnością wielonarządową rozwijającą się w krótkim czasie, określaną jako KZA. Częstość występowania KZA w grupie chorych z rozpoznaniem ZA wynosi ok. 1% [11]. Rozpoznanie pewnego KZA jest bardzo trudne, gdyż wymaga potwierdzenia histopatologicznego niedrożności małych naczyń przynajmniej w jednym narządzie lub w tkance. W wielu przypadkach biopsja jest niemożliwa do wykonania.

U większości chorych rozpoznaje się prawdopodobny KZA na podstawie klinicznych objawów niedrożności naczyń potwierdzonych badaniami obrazowymi w co najmniej 3 narządach, układach i/lub tkankach, a w przypadku zajęcia nerek bierze się pod uwagę zwiększenie stężenia kreatyniny o 50%, ciężkie nadciśnienie tętnicze (180/100 mm Hg) i/lub białkomocz (> 500 mg/dobę). Pozostałe kryteria to rozwój objawów równocześnie lub w czasie krótszym niż tydzień i obecność przeciwciał aPL stwierdzana 2-krotnie w odstępie 6 tygodni, jeśli u chorego wcześniej nie rozpoznano ZA [12, 13]. W obydwu opisywanych przypadkach chorzy spełniali kryteria prawdopodobnego KZA. Powszechnie wiadomo, że wiele czynników środowiskowych może indukować jego wystąpienie. Asherson i wsp. zauważyli ewidentny związek pomiędzy najcięższą postacią ZA, jaką jest KZA, a uprzednio przebytymi infekcjami [14, 15]. Według danych z piśmiennictwa infekcje stanowią ok. 50% przyczyn KZA [16]. Do najczęstszych należą zakażenia: przewodu pokarmowego, górnych dróg oddechowych, dróg moczowych czy skóry. Patogeny bakteryjne to: pałeczki *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* lub *Coxiella burnetti*. Czynniki wirusowe związane z ZA to parwowirus B19, cytomegalowirus, wirusowe zapalenie wątroby C, wirus Epsteina-Barr, wirus opryszczki czy HIV [17]. Inne czynniki predysponujące do rozwoju KZA to: zabiegi chirurgiczne, urazy, nowotwory i palenie papierosów [16].

Zarówno w jednym, jak i w drugim opisywanym przypadku stwierdzono związek pomiędzy wystąpieniem ciężkiego KZA a przebyta infekcją. W pierwszym przypadku stwierdzono zakażenie pałeczką *Yersinia*, w drugim przypadku – infekcję *Salmonella* na podstawie objawów klinicznych i obecności przeciwciał anti-*Salmonella*. W obu przypadkach prawdopodobny KZA towarzyszył UChTŁ

i prawdopodobnie był indukowany czynnikiem infekcyjnym. Według danych z piśmiennictwa nawroty KZA występują rzadko. Na podstawie analizy przebiegu choroby u 250 chorych na KZA ze 130 osób, które przeżyły, 66% nie miało ponownych incydentów zatorowo-zakrzepowych, u 17% obserwowano nawroty w ciągu 6 lat obserwacji [6]. Stwierdzono również, że w grupie 250 pacjentów z KZA zmiany w pierwszej kolejności występowały w nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym, kolejno w sercu i płucach, a najczęściej stwierdzanym przeciwciałem był LAC [6]. W opisywanych dwóch przypadkach również stwierdzono podobną lokalizację zmian oraz obecność LAC. Według danych z piśmiennictwa zajęcie nerek w przebiegu KZA występuje w 71% przypadków, zmiany płucne w 64%, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego u 62% chorych, zmiany w układzie krążenia dotyczą ok. 51%, zajęcie skóry stwierdza się u ok. 50% chorych. Rzadsze objawy to: zawał jąder, jajników, martwica gruczołu krokowego, zawał szpiku, owrzodzenia żołądka, owrzodzenia jelita grubego, zawał trzustki czy nadnerczy [12, 13, 18]. W badaniach laboratoryjnych w ok. 50% przypadków stwierdza się trombocytopenię, w 35% hemolizę, a przeciwciała aCL w wysokich mianach są obecne częściej w klasie IgG [7, 12, 13].

Według danych z piśmiennictwa leczenie kombinowane z zastosowaniem antykoagulacji, cyklofosfamidu, prednizonu i wlewów immunoglobulin daje szansę przeżycia ok. 70% chorych [6, 11]. Zalecenia grupy roboczej mówią o stosowaniu agresywnej terapii – wysokich dawek heparyny podawanej dożylnie, dużych dawek GKS dożylnie, immunoglobulin dożylnie oraz plazmaferez. Autorzy oceniają, że w ciągu ostatnich 10 lat przy tak skojarzonym leczeniu śmiertelność w KZA obniżyła się z 50 do 30% [7]. W obydwu przypadkach zastosowano zalecany schemat leczenia. U opisanych chorych stwierdzono również obecność czynników ryzyka, które pogarszają przebieg choroby. Należały do nich: wiek powyżej 36. roku życia, współistnienie TRU, zajęcie płuc i nerek, wysokie miana przeciwciał aPL [19, 20].

Podsumowując – u chorych z zespołem antyfosfolipidowym z uwagi na ryzyko wystąpienia katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego nawet błahe infekcje powinny być skutecznie leczone. Wczesne rozpoznanie i intensywna terapia determinują szansę przeżycia w przypadkach KZA.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.

2. Hughes GR. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): a disease of our time. *Inflammopharmacology* 2011; 19: 69-73.
3. Zimmermann-Górska I. Kryteria klasyfikacyjne dla zespołu antyfosfolipidowego – kolejna modyfikacja. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 65: 396-400.
4. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with SLE. *J Rheumatol* 2002; 29: 2531-2536.
5. Choojitarom K, Veraseritniyom O, Totemchokchayakarn K, et al. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 345-351.
6. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2568-2576.
7. Majdan M, Siwiec A, Majdan A. Zespół antyfosfolipidowy – wybrane problemy poruszane w piśmiennictwie w 2011 roku. W: *Reumatologia 2011/2012 nowe trendy*. Wiland P (red.). Termedia, Poznań 2012; 153-175.
8. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011; 20: 165-173.
9. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and non-criteria manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011; 20: 174-181.
10. Baker WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 33-52.
11. Bucciarelli S, Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: treatment, prognosis, and risk of relapse. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 80-84.
12. Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus* 2010; 19: 412-418.
13. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 74-79.
14. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 388-393.
15. Ząbek J. Zakażenia a zespół antyfosfolipidowy. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 61-64.
16. Stojanovich L. The catastrophic antiphospholipid syndrome in Serbia: diagnostic and management problems. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 36: 98-103.
17. García-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Mendoza-Pinto C, et al. Infections and antiphospholipid syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 36: 104-108.
18. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 955-959.
19. Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 70-76.
20. Majdan M. Zespół antyfosfolipidowy a choroby nerek. *Pol Merk Lek* 2010; 28: 341-344.