

Catastrophic antiphospholipid syndrome: 20 years of research work (1992–2012)

Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy: 20 lat badań naukowych (1992–2012)



Ricard Cervera

Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain
Klinika Chorób Autoimmunologicznych Szpitala Klinicznego w Barcelonie, Hiszpania

Key words: catastrophic antiphospholipid syndrome, Asherson's syndrome, antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome.

Słowa kluczowe: katastroficzny zespół antyfosfolipidowy, zespół Ashersona, przeciwciała antyfosfolipidowe, przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy, zespół antyfosfolipidowy.

Summary

The catastrophic variant of the antiphospholipid syndrome (APS) is an uncommon but potentially life-threatening condition that needs high clinical awareness. Fortunately, less than 1% of patients with the APS develop this complication, but its potentially lethal outcome emphasizes its importance in clinical medicine today. A basic and sudden disturbance of the coagulation or fibrinolytic systems induced by the antiphospholipid antibodies (aPL) is highly probable in this group of patients, but precipitating factors remain unknown in most of them. The therapeutic connotation is that this may be corrected with the combination of anticoagulants plus glucocorticoids plus attempts at achieving a prompt reduction of aPL titer (i.e. plasma exchange and/or intravenous immunoglobulins).

The descriptive adjective “catastrophic” was added in 1992 to define an accelerated form of the antiphospholipid syndrome (APS) in order to highlight a new subset of this syndrome resulting in multiorgan failure, which is often fatal [1]. This subset is now also referred to as Asherson's syndrome [2], to honor Ronald A. Asherson – who passed away in 2008 – for his impressive work on this condition.

Streszczenie

Postać katastroficzną zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym schorzeniem, które wymaga dużej świadomości klinicznej. Na szczęście ta postać APS rozwija się u mniej niż 1% pacjentów z APS, ale na skutek jego potencjalnej śmiertelności obecnie podkreśla się jej ważność w medycynie klinicznej. W tej grupie pacjentów występuje wysokie prawdopodobieństwo poważnych i nagłych zaburzeń w układzie krzepnięcia lub fibrynolizy wywołanych przez przeciwciała aPL, jednak w większości przypadków czynniki wyzwalające pozostają nieznane. Terapeutyczne konotacje wskazują, że wymienione zaburzenia można leczyć antykoagulantami łącznie z glikokortykosteroidami oraz próbując uzyskać szybkie obniżenie miana przeciwciał aPL (np. wymiana osocza i/lub dożylnie podawanie immunoglobulin).

W 1992 r. do nazwy zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) dodano przymiotnik „katastroficzny” określający jego gwałtowną postać w celu zaznaczenia nowej podgrupy zespołu, prowadzącej do niewydolności wielonarządowej, często śmiertelnej [1]. Omawiana podgrupa APS jest znana również jako zespół Ashersona [2], nazwana została tak na cześć zmarłego w 2008 r. Ronalda A. Ashersona, w uznaniu jego wybitnego wkładu w badania nad tym schorzeniem.

Address for correspondence:

Ricard Cervera, MD, PhD, FRCP, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Catalonia, Spain, phone +34 93 227 5774, fax +34 93 227 1707, e-mail: rcervera@clinic.cat

Submitted: 4.06.2012

Patients with catastrophic APS have in common:

- clinical evidence of multiple organ involvement developing over a very short period of time,
- histopathological evidence of multiple small vessel occlusions,
- laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (aPL), usually in high titer [3–5].

Fortunately, less than 1% of patients with the APS develop this complication [6], but its potentially lethal outcome emphasizes its importance in clinical medicine today. Although it is still unclear why some patients develop recurrent thromboses, mainly of large vessels (simple or classic APS), while others develop rapidly recurrent vascular occlusions, predominantly affecting small vessels (catastrophic APS), our knowledge on this severe variant has increased a lot during the last 20 years of intensive research (1992–2012) [7–10].

Due to the rarity of this syndrome, an international registry of patients with catastrophic APS (CAPS Registry) was created in 2000 by the European Forum on Antiphospholipid Antibodies, a study group devoted to the development of multicenter projects with large populations of APS patients [11]. This registry documents the entire clinical, laboratory and therapeutic data of all published cases with catastrophic APS as well as of many additional patients whose data have been fully registered (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>).

The heterogeneity of the different forms of clinical presentation led to the development of consensus criteria for the definition and classification of these patients. In September 2002, a pre-symposium workshop held during the “Tenth International Congress on aPL” in Taormina, Sicily, Italy, established preliminary criteria for the classification of the catastrophic APS [7] and these were later validated [8].

The detailed analysis of the first 280 patients included in the CAPS Registry [9] showed that 72% were female, with a mean age of 37 years (range, 11 to 60). Forty-six percent suffered from primary APS, 40% from systemic lupus erythematosus (SLE), 5% from lupus-like disease, and 9% from other autoimmune diseases. Patients may develop catastrophic APS *de novo*, without any previous history of a thrombosis (46%). However, it can be seen that previous deep vein thrombosis, fetal loss or thrombocytopenia are the most frequently encountered aPL-associated previous manifestations. At least 53% of patients appear to have developed catastrophic APS following an identifiable “trigger” factor, with infections (22%), surgical procedures (even minor, such as dental extractions) (10%), anticoagulation problems (drug withdrawal or low international normalized ratio) (8%) and medications (7%) being the most common factors.

The clinical manifestations of catastrophic APS mainly depend on two factors: organs affected by the throm-

Cechy wspólne dla pacjentów z katastroficznym APS to:

- dowody kliniczne na zajęcie wielu narządów, występujące w bardzo krótkim przedziale czasowym,
- dowody histopatologiczne na niedrożność licznych drobnych naczyń,
- laboratoryjne potwierdzenie obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL), zazwyczaj o wysokim mianie [3–5].

Omawiane powikłanie występuje, na szczęście, u mniej niż 1% pacjentów z APS [6], jednak potencjalna śmiertelność podkreśla jego znaczenie we współczesnej medycynie klinicznej. Przyczyny nawrotowego powstawania zakrzepicy, występującej u niektórych pacjentów głównie wewnątrz dużych naczyń (prosty lub klasyczny APS), podczas gdy u innych dochodzi do gwałtownej, nawracającej niedrożności naczyń, przeważnie w obrębie drobnych naczyń (katastroficzny APS), pozostają nieznane, niemniej w ciągu ostatnich 20 lat intensywnej badań (1992–2012) nasza wiedza o tej ciężkiej postaci choroby znacznie się poszerzyła [7–10].

Z uwagi na rzadkie występowanie zespołu w 2000 r. Europejskie Forum ds. Przeciwciał Antyfosfolipidowych (*European Forum on Antiphospholipid Antibodies*), grupa badawcza zajmująca się opracowywaniem projektów wielośrodkowych obejmujących duże populacje pacjentów z APS, utworzyło międzynarodowy rejestr pacjentów z katastroficzną postacią APS (*CAPS Registry*) [11]. Rejestr zawiera pełną dokumentację kliniczną, laboratoryjną i terapeutyczną wszystkich opublikowanych przypadków katastroficznego APS, jak również pełne dane na temat wielu dodatkowych pacjentów (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>).

Różnorodność objawów poszczególnych postaci klinicznych zespołu doprowadziła do opracowania kryteriów rozpoznawania i klasyfikacji pacjentów. We wrześniu 2002 r., podczas warsztatów poprzedzających sympozjum, które odbyły się w trakcie Dziesiątego Międzynarodowego Kongresu dotyczącego aPL (*Tenth International Congress on aPL*) w Taorminie na Sycylii (Włochy), ustalono wstępne kryteria klasyfikacji katastroficznego APS [7]; kryteria te walidowano w późniejszym terminie [8].

Szczegółowa analiza pierwszych 280 pacjentów wpisanych do Rejestru CAPS [9] wykazała, że 72% osób było płci żeńskiej, ze średnią wieku 37 lat (zakres od 11 do 60 lat). Na pierwotny APS chorowało 46% pacjentów, 40% na toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE), 5% na chorobę toczniopodobną oraz 9% na inną chorobę autoimmunologiczną. Pacjenci mogą zachorować na katastroficzną APS *de novo*, bez poprzedzających epizodów zakrzepicy (46%). Można jednak stwierdzić, że przebyta zakrzepica żył głębokich, utrata ciąży lub małopłytkowość są najczęściej wymienianymi w wywiadzie stanami związanymi z obecnością aPL. U co najmniej 53% pacjentów wystąpienie katastroficznego APS było poprzedzone możliwym do zidentyfikowania czynnikiem „wyzwalającym”, przy czym zakażenia (22%), operacje

botic event and the extent of the thrombosis, and manifestations of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which are presumed to be due to excessive cytokine release from affected and necrotic tissues. There are thus two separate and distinct sets of manifestations, each of which requires effective therapy [12–16].

Intra-abdominal thrombotic complications affecting the kidneys, adrenal glands, splenic, intestinal and mesenteric or pancreatic vasculature are most commonly encountered and the patients frequently present initially with abdominal pain or discomfort. Renal disease is present in 71% of patients but patients do not succumb to uremia. Pulmonary complications are next in frequency (64%), with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pulmonary emboli accounting for the majority, while pulmonary hemorrhage, microthrombi, pulmonary edema and infiltrates occur in a minority of patients. Cerebral manifestations (infarcts, encephalopathy, seizures or cerebral venous occlusions) are also frequent (62%). Small vessel cerebrovascular occlusive disease is probably more common than has been reported and may be the etiology of the encephalopathic features of the syndrome. Cardiac problems occur in 51%, with valve defects (mitral, aortic) often present. Myocardial infarctions are a presenting feature in 25% of cases. Skin complications, such as *livedo reticularis*, purpura and skin necrosis, are next, occurring in 50%. Additionally, other organs may be occasionally affected, including testicular/ovarian infarction, necrosis of the prostate, acalculous cholecystitis, bone marrow infarction, esophageal rupture, giant gastric ulceration, colonic ulcerations, thrombotic pancreatitis, and adrenal infarction, among other features [18].

On the other hand, manifestations of SIRS are due to cytokine activation and, although actual measurements of cytokine levels in very ill patients with catastrophic APS have not been undertaken, it is assumed that this process is ongoing in the acute phase of the illness. Certainly, some manifestations of SIRS, particularly ARDS [17], are frequently encountered in these patients.

Thrombocytopenia is usually present and was detected in 46% of cases from the CAPS Registry. One third have evidence of hemolysis and 15% have some of the features of disseminated intravascular coagulation (DIC) [18]. Schistocytes, if present, are usually scanty, unlike the abundant numbers seen in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Management of the catastrophic APS is challenging for all attending physicians. Early diagnosis and aggressive therapies are essential in order to “rescue” such patients from succumbing to this potentially fatal condition. Unfortunately, at this time, despite all therapies advised, the mortality is extremely high (around 30%) [5].

As it is unclear why some patients with APS will develop recurrent episodes and others (a minority) will be “cat-

– nawet drobne zabiegi, np. ekstrakcja zęba (10%), zaburzenia krzepnięcia (odstawienie leku lub niskie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego INR) (8%) oraz leki (7%) należą do najczęściej wymienianych czynników.

Objawy kliniczne katastroficznego APS zależą głównie od dwóch czynników: narządów objętych epizodem zakrzepicy i jej zakresem oraz objawami ogólnej odpowiedzi na zakażenie – zespołu SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), których przyczyną jest przypuszczalnie uwalnianie nadmiernych ilości cytokin z tkanek objętych zmianami i martwiczymi. Występują zatem dwie odrębne i odmienne grupy objawów, z których każda wymaga efektywnego leczenia [12–16].

Wewnątrzbrzuszne zmiany zakrzepowe w obrębie nerek, gruczołów nadnerczowych, śledziony, naczyń jelitowych i kręzkowych lub trzustkowych należą do najczęściej spotykanych powikłań i pacjenci nierzadko skarżą się na ból bądź dyskomfort w okolicy brzucha w początkowym etapie choroby. Choroby nerek występują u 71% pacjentów, którzy jednak nie umierają z powodu mocznicy. Następnymi, wg częstości występowania, są powikłania płucne (64%); u większości chorych występuje zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) lub zatory tętnicy płucnej, natomiast u mniejszej liczby chorych dochodzi do krwotoków z płuc, mikrozakrzepów, obrzęku płuc i zmian naciekowych. Częste (62%) są również objawy mózgowo (udary, encefalopatie, napady drgawkowe lub niedrożność żylnych naczyń mózgowych). Schorzenia z zamknięciem małych naczyń mózgowych (*small vessel cerebrovascular occlusive disease*) prawdopodobnie występują częściej, niż podawano w doniesieniach, i mogą być czynnikiem etiologicznym zmian encefalopatycznych APS. Problemy kardiologiczne występują u 51% chorych, często są to wady zastawek (dwudzielnej, aorty). W 25% przypadków cechą wiodącą jest zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów należą powikłania dermatologiczne, takie jak *livedo reticularis* (sinica marmurkowata), plamica oraz martwica skóry, obecne u 50% pacjentów. Istnieje również możliwość wystąpienia zmian chorobowych w innych narządach, m.in. zawału jądra/jajnika, martwicy gruczołu krokowego, niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego, zawału szpiku kostnego, pęknięcia przełyku, olbrzymiego wrzodu żołądka, owrzodzeń okrężnicy, zakrzepowego zapalenia trzustki oraz zawału nadnerczy [9].

Objawy SIRS są wynikiem aktywacji cytokin i mimo że nie oznaczano stężenia cytokin u ciężko chorych pacjentów z katastroficznym APS, zakłada się, że jest to proces zachodzący na bieżąco w ostrej fazie choroby. W istocie u tych pacjentów często obserwuje się niektóre objawy SIRS, szczególnie ARDS [17].

Małopłytkowość zazwyczaj występuje w CAPS i stwierdzono ją u 46% pacjentów wpisanych do rejestru. Dowody na obecność hemolizy występują u 1/3 chorych, a 15% przejawia niektóre cechy rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) [18].

apulted” into multiorgan failure, in any APS patient particular attention should be given to the following guidelines:

- any infection, however trivial, should be energetically treated with the appropriate antibiotics,
- APS patients undergoing surgical procedures, however minor, should all receive parenteral anticoagulation during the procedure instead of remaining on Coumadin,
- the puerperium should be adequately covered for a minimum of 6 weeks with parenteral anticoagulants (e.g. subcutaneous heparin),
- severe SLE “flares”, although uncommonly associated with catastrophic APS, should also be treated with parenteral anticoagulation.

Unfortunately, there is an absence of prospective and randomized therapeutic studies in catastrophic APS. In fact, the evidence-based information about the current treatment of patients with catastrophic APS comes from three retrospective studies [3–5]. From the information extracted of the first two studies involving 130 patients, an international consensus on guidelines for the management of catastrophic APS was proposed [7]. Later, our group analyzed the 250 patients included in the CAPS Registry from January 2000 to February 2005 [5]. The main results were the following:

- a higher recovery rate was achieved by the combination of anticoagulation (AC) plus glucocorticoids (GC) plus plasma exchange (PE) (77.8% vs. 55.4%, $p = 0.083$), followed by AC plus GC plus PE and/or intravenous immunoglobulins (IVIG) (69% vs. 54.4%, $p = 0.089$),
- treatment with cyclophosphamide (CYC) did not demonstrate an additional benefit,
- isolated use of GC was related to a lower rate of recovery (18.2% vs. 58.1% of episodes not treated with GC; $p = 0.01$),
- more interestingly, the mortality rate decreased from 53% in the patients diagnosed before 2000 to 33.3% in those diagnosed from 2001 to February 2005 ($p = 0.005$; odds ratio [OR], 2.25; 95% confidence interval [CI], 1.27 to 3.99) and the main explanation for this significant reduction of mortality was the more frequent use of combined treatment with AC plus GC plus PE and/or IVIG.

The perspectives on the future management of catastrophic APS will be based on better understanding on how aPL promote thrombosis and this will help us to design more specifically targeted anti-thrombotic or immunomodulatory therapies. Some of these new proposed potential therapies are statins (fluvastatin diminished thrombus size in aPL-treated mice [19] and was able to reverse the expression of inflammatory proteins in a pilot proteomics analysis of 25 APS patients [20]), rituximab (effective for treating thrombocytopenia, hemolytic anemia, and recurrent thrombosis in aPL-positive patients [21]), antagonists of

Schistocyty – jeżeli są obecne, zazwyczaj są nieliczne, w przeciwieństwie do ich dużej liczby obserwowanej u pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową (*thrombotic thrombocytopenic purpura* – TTP).

Prowadzenie pacjenta z katastroficznym APS stanowi wyzwanie dla wszystkich lekarzy uczestniczących w procesie terapeutycznym. Warunkiem „uratowania” pacjentów przed skutkami tej potencjalnie śmiertelnej choroby jest jej wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie. Niestety, obecnie, pomimo stosowania wszystkich zalecanych terapii, śmiertelność jest bardzo wysoka (ok. 30%) [5].

Ponieważ przyczyny, z powodu których u części pacjentów z APS dochodzi do nawracających epizodów, podczas gdy inni (mniejszość) zostają „katapultowani” do stanu niewydolności wielonarządowej, pozostają niejasne, w przypadku każdego pacjenta z APS należy zatem zwracać szczególną uwagę na następujące wytyczne:

- każde zakażenie, nawet najbardziej banalne, należy leczyć intensywnie odpowiednimi antybiotykami,
- u wszystkich pacjentów z APS poddawanych zabiegom chirurgicznym, nawet najdrobniejszym, należy wdrożyć parenteralne leki przeciwzakrzepowe na czas trwania zabiegu, zamiast dalszego podawania preparatów z grupy kumaryny,
- okres połogu należy adekwatnie zabezpieczać przez minimum 6 tygodni parenteralnymi antykoagulantami (np. heparyną wstrzykiwaną podskórną),
- ciężkie zaostrzenia SLE, chociaż rzadko związane z katastroficznym APS, również należy leczyć parenteralnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Brakuje niestety prospektywnych terapeutycznych projektów badawczych z randomizacją nad katastroficznym APS. W rzeczywistości dane oparte na faktach co do aktualnie stosowanego leczenia u pacjentów z katastroficznym APS pochodzą z trzech badań retrospektywnych [3–5]. Międzynarodowy konsensus w sprawie wytycznych w zakresie postępowania w katastroficznym APS opracowano na podstawie informacji uzyskanych z pierwszych dwóch badań, obejmujących 130 pacjentów [7]. Później nasza grupa poddała analizie 250 pacjentów wpisanych do rejestru CAPS od stycznia 2000 r. do lutego 2005 r. [5]. Główne wyniki były następujące:

- wyższy wskaźnik wyzdrowień uzyskiwano, stosując antykoagulację (AC) w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) oraz plazmaferezą (PF) (77,8% vs 55,4%, $p = 0,083$), a następnie AC plus GKS plus PF i/lub dożylny immunoglobuliny (*intravenous immunoglobulin* – IVIG) (69% vs 54,4%, $p = 0,089$),
- brak dowodów na dodatkowe korzyści po leczeniu cyklofosfamidem (CYC),
- monoterapia GKS wiązała się z niższym wskaźnikiem wyzdrowień (18,2% vs 58,1% epizodów nieleczonych GKS; $p = 0,01$),
- śmiertelność obniżyła się z 53% u pacjentów zdiagnozowanych przed 2000 r. do 33,3% u pacjentów z rozpoznaniem ustalonym w okresie od 2001 r. do lutego 2005 r. [$p = 0,005$;

IIb/IIIa platelet membrane glycoproteins, p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors, and anticytokine agents [22]. However, no human data are available yet to support these three last therapeutic modalities.

There are few data of new therapeutic approaches from case reports. At present, 9 patients with catastrophic APS have been treated with rituximab [23–30]. Rituximab was used in different regimens, including 375 mg/m² once weekly for 4 weeks or two infusions of 500–1000 mg one or two weeks apart, and in all of them in different combinations with AC, high doses of GC, PE, and IVIG. Seven out of the 9 patients survived.

Recently, Lonze *et al.* [31] reported a case of a 51-year-old man with end-stage renal disease due to catastrophic APS who received a live-donor renal transplantation and, in order to prevent a catastrophic episode of APS, he was enrolled in a protocol including prophylactic administration of eculizumab together with continuous systemic anticoagulation and standard immunosuppression. Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against complement protein C5 that binds to the C5 protein with high affinity, thereby inhibiting its cleavage to C5a and C5b and preventing the generation of membrane attack complex [32]. Eculizumab is approved by the Food and Drug Administration (FDA) and has been used extensively for the chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Combined with PE, IVIG and rituximab, eculizumab was used as rescue therapy for a patient experiencing severe antibody-mediated renal rejection [33]. The pathogenic basis of eculizumab use in catastrophic APS would be to achieve complement blockade at the level of end-organ parenchymal microvasculature.

In conclusion, the catastrophic APS is an uncommon but potentially life-threatening condition that needs high clinical awareness. It is clear that the majority of patients with this condition manifest microangiopathy, i.e. occlusive vascular disease affecting predominantly small vessels of different organs, particularly kidney, lungs, brain, heart and liver, with a minority of patients only experiencing the typical large vessel type occlusions seen in the simple APS. A basic and sudden disturbance of the coagulation or fibrinolytic systems induced by the aPL is highly probable in this group of patients, but precipitating factors remain unknown in most of them. The therapeutic connotation is that this may be corrected with the combination of AC plus GC plus attempts at achieving a prompt reduction of aPL titer (i.e. PE and/or IVIG).

The author declares no conflict of interest.

iloraz szans (OR), 2,25; 95% (CI): 1,27–3,99]; zasadniczym wytłumaczeniem znamiennego zmniejszenia śmiertelności było częstsze stosowanie terapii skojarzonej AC plus GKS plus PF i/lub IVIG.

Przyszłe schematy postępowania w katastroficznym APS będą się opierały na lepszym zrozumieniu mechanizmów, za pośrednictwem których przeciwciała aPL doprowadzają do zakrzepicy, co pomoże opracować bardziej ukierunkowane terapie przeciwzakrzepowe lub immunomodulujące. Przykładem nowych potencjalnych leków są statyny (fluwastatyna zmniejszała rozmiary skrzeplin u myszy, którym podano przeciwciała aPL [19] i powodowała odwrócenie ekspresji białek zapalnych w pilotażowej proteomicznej analizie 25 pacjentów z APS) [20], rytuksymab (skuteczny w leczeniu małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej oraz nawracającej zakrzepicy u pacjentów aPL-dodatnich) [21], antagoniści płytkowych glikoprotein błonowych IIb/IIIa, aktywowane przez mitogeny inhibitory kinaz białkowych p38 oraz preparaty antycytokinowe [22]. Obecnie jednak brakuje danych z badań na ludziach na poparcie trzech ostatnich modeli terapeutycznych.

Dane na temat nowych podejść terapeutycznych pochodzące z prezentacji przypadków są nieliczne. Dotychczas leczenie rytuksymabem zastosowano u 9 pacjentów z katastroficznym APS [23–30]. Lek podawano wg różnych schematów, w tym 375 mg/m² p.c. raz w tygodniu przez 4 tygodnie lub dwa wlewy po 500–1000 mg w odstępach 1 lub 2 tygodni; wszystkie schematy uwzględniały stosowanie AC, wysokich dawek GKS, PF oraz IVIG w różnych kombinacjach. Przeżyło 7 z 9 pacjentów.

Lonze i wsp. [31] opisali niedawno przypadek 51-letniego mężczyzny w końcowym stadium choroby nerek powstałej w wyniku katastroficznego APS, któremu przeszczepiono nerkę od żywego dawcy, następnie, aby zapobiec katastroficznemu epizodowi APS, chory został objęty protokołem profilaktycznego stosowania eculizumabu w połączeniu ze stosowaną ogólnie stałą antykoagulacją oraz standardową immunosupresją. Eculizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko białku C5 dopełniacza, które wiąże się z białkiem C5, wykazując przy tym wysokie powinowactwo, i tym samym hamuje jego rozkład na C5a i C5b oraz zapobiega wytwarzaniu kompleksu atakującego błonę [32]. Eculizumab został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) i jest szeroko stosowany w długotrwałym leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Eculizumab, w skojarzeniu z PF, IVIG i rytuksymabem, zastosowano jako leczenie ratujące życie u pacjenta z ciężką postacią odrzucenia przeszczepu nerki wywołaną obecnością przeciwciał [33]. Patogenetycznym uzasadnieniem podawania eculizumabu w katastroficznym APS byłoby uzyskanie zahamowania dopełniacza na poziomie naczyń włosowatych miąższu narządu końcowego.

Podsumowując – katastroficzny APS jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu stanem wymagającym

wysokiej świadomości klinicznej. Wiadomo, że u większości pacjentów z tym schorzeniem występuje mikroangiopatia, tzn. zamknięcie światła naczyń obejmujące przede wszystkim małe naczynia różnych narządów, głównie nerek, płuc, mózgu, serca i wątroby, podczas gdy u mniejszej części pacjentów występuje jedynie typowa niedrożność dużych naczyń, obserwowana w prostej postaci APS. W tej grupie pacjentów zachodzi wysokie prawdopodobieństwo zasadniczych i nagłych zaburzeń w układzie krzepnięcia lub fibrynolizy wywoływanych przez przeciwciała aPL, jednak w większości przypadków czynniki wyzwalające pozostają nieznane. Terapeutyczne konotacje wskazują, że wymienione zaburzenia można leczyć terapią skojarzoną AC z GKS oraz przez próby uzyskania szybkiego obniżenia miana przeciwciał aPL (np. PF i/lub IVIG).

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
- Piette JC, Cervera R, Levy RA, et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 2003; 154: 195-196.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355-377.
- 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.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.
- Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-1209.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009; 32: 240-245.
- Espinosa G, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link? *J Rheumatol* 2007; 34: 923-926.
- Cervera R, Font J, Tincani A, Boffa MC. V meeting of the European forum on antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 499-507.
- Asherson RA, Espinosa G, Menaheem S, et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 366-372.
- Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 740-746.
- Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, et al. The role of malignancies in patients with catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2109-2114.
- Cervera R, Espinosa G, Cordero A, et al. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 287-296.
- Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 9-22.
- Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, et al. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 81-86.
- Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 943-946.
- Ferrara DE, Liu X, Espinola RG, et al. Inhibition of the thrombotic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3272-3279.
- López-Pedraza C, Ruiz-Limón P, Aguirre MÁ, et al. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic statins of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 675-682.

21. Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus* 2008; 17: 50-55.
22. Espinosa G, Cervera R. Recent trends in the management of antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Drugs Today (Barc)* 2010; 46: 39-47.
23. Ketari Jamoussi S, Zaghoudi I, Ben Dhaou B, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and rituximab: a new report. *Tunis Med* 2009; 87: 699-702.
24. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 366-372.
25. Nageswara Rao AA, Arteaga GM, Reed AM, et al. Rituximab for successful management of probable pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 536-538.
26. van Wissen S, Bastiaansen BA, Stroobants AK, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome mimicking a malignant pancreatic tumour – a case report. *Lupus* 2008; 17: 586-590.
27. Manner H, Jung B, Tonassi L, et al. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (CAPS) associated with splenic marginal-zone lymphoma with low-molecular weight heparin, rituximab and bendamustine. *Am J Med Sci* 2008; 335: 394-397.
28. Haque W, Kadikoy H, Pacha O, et al. Osteonecrosis secondary to antiphospholipid syndrome: a case report, review of the literature, and treatment strategy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 719-723.
29. Iglesias-Jiménez E, Camacho-Lovillo M, Falcón-Neyra D, et al. Infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with rituximab. *Pediatrics* 2010; 125: e1523-1528.
30. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006; 33: 355-357.
31. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med* 2010; 362: 1744-1745.
32. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-1243.
33. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 231-235.