

Zespół antyfosfolipidowy o ciężkim przebiegu współistniejący z innymi chorobami tkanki łącznej u pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Reumatologii CSK MSWiA w latach 2004–2005

Antiphospholipid syndrome with severe course coexisting with other inflammatory rheumatic diseases in patients hospitalised at the Department of Rheumatology between 2004 and 2005

Małgorzata Wiśłowska, Dorota Dereń, Katarzyna Klimowicz

Oddział Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, ordynator Oddziału dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome.

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie pacjentów hospitalizowanych w przeciągu roku w Oddziale Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego (CSK) MSWiA od 1.04.2004 r. do 1.12.2005 r. z powodu zespołu antyfosfolipidowego o ciężkim przebiegu, współistniejącego z innymi chorobami tkanki łącznej. Badaną grupę stanowiło 14 pacjentek, u których zespół antyfosfolipidowy występował w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (12 przypadków) i zespołu Sjögrena (2 przypadki). Praca obejmuje analizę objawów klinicznych oraz zastosowanych metod diagnostycznych.

Summary

The aim of this study was to characterise patients with antiphospholipid syndrome with severe course coexisting with other inflammatory rheumatic diseases, hospitalised at the Department of Rheumatology between 1.04.2004 and 1.12.2005. A group of 14 women was investigated. In 12 cases antiphospholipid syndrome coexisted with systemic lupus erythematosus and with Sjögren's syndrome in 2 cases. In this article we present clinical symptoms and therapeutic methods.

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest niezapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Jego istotą jest tworzenie autoprzeciwciał przeciw ujemnie naładowanym fosfolipidom błon komórkowych, co prowadzi do zaburzeń hemostazy

o charakterze prozakrzepowym [1–3]. W wyniku działania przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) dochodzi do hamowania aktywnego białka C, białka S, aneksyny V, kompleksu antytrombiny III, hamowania produkcji prostacykliny oraz układu fibrynolizy, aktywacji monocytów, komórek śródbłonna, indukcji czynnika tkankowego, pobudzenia wytwarzania cząsteczek adhezyj-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Praca wpłynęła: 5.07.2006

nych, pobudzenia adhezji i agregacji płytek krwi [4–8]. Obecnie obowiązującymi są kryteria zespołu antyfosfolipidowego zmodyfikowane podczas kongresu w Sydney w 2004 r. (tab. I) [9]. Podważono wówczas słuszność określeń *pierwotny* i *wtórny* zespół antyfosfolipidowy, proponując określenie *współistnienie* zespołu z innymi chorobami, aczkolwiek sprawa nomenklatury jest jeszcze przedmiotem dyskusji.

Wyróżniamy kryteria kliniczne i laboratoryjne. Zespół antyfosfolipidowy jest to stan, gdy spełnione jest przynajmniej jedno z kryteriów klinicznych i jedno z laboratoryjnych. Zespół antyfosfolipidowy może współistnieć z chorobami tkanki łącznej, głównie toczeniem układowym [10], a także z nowotworami złośliwymi i zakażeniami (kiła, borelioza, gruźlica, malaria, AIDS, ospa wietrzna, różyczka, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C) [11, 12].

Przedstawionych kryteriów nie należy stosować u chorych, u których objawy kliniczne występują w okresie krótszym niż 12 tyg. lub dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia w surowicy wyżej wymienionych przeciwciał. Zwraca się także uwagę na dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy u chorych, u których rozpatruje się możliwość rozpoznania zespołu. Do czynników tych należą wiek powyżej 55 lat u kobiet i powyżej 65 lat u mężczyzn, wszystkie czynniki ryzyka chorób układu krążenia, upośledzona czynność nerek, wrodzona trombofilia, stosowanie antykoncepcji doustnej, nowotwory złośliwe, unieruchomienie oraz operacje.

Szczególną postacią zespołu antyfosfolipidowego jest zespół o przebiegu katastroficznym (CAPS) [7, 13, 14]. Kryteria tego zespołu przedstawiono w tab. II.

Symptomatologia zespołu antyfosfolipidowego jest niezmiernie bogata. Do najczęstszych objawów klinicznych należą zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, dodatkowo u ok. połowy chorych powikłana zatorowością płucną, niepowodzenia łożnicze, udary niedokrwienne mózgu, bóle i zapalenia stawów, małopłytkowość [15], *livedo reticularis*, bóle głowy, niedokrwistość hemolityczna, uszkodzenie nerek [6, 7]. Z innych rzadszych objawów należy wymienić: przejściowe epizody niedokrwienne mózgu (TIA), napady padaczkowe, płasawicę, zaburzenia funkcji poznawczych, zespoły otępienne, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, arytmie oraz progresję zmian miażdżycowych.

Celem pracy była analiza objawów klinicznych u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym o ciężkim przebiegu, współistniejącym z innymi chorobami tkanki łącznej, hospitalizowanych w ciągu roku na Oddziale Reumatologicznym CSK MSWiA.

Materiał kliniczny i metody

Badaniem objęto 14 kobiet hospitalizowanych na Oddziale Reumatologicznym CSK MSWiA ponad rok. Zespół antyfosfolipidowy współistniał u 12 pacjentek z toczeniem układowym i u 2 pacjentek z zespołem Sjögrena. Średni wiek pacjentek wynosił 49±16 lat (25–78 lat).

Tabela I. Zmodyfikowane kryteria zespołu antyfosfolipidowego (Sydney 2004 r.)

Table I. The classification of antiphospholipid syndrome (Sydney 2004)

Kryteria kliniczne
1. Objawy zakrzepicy w naczyniach tętniczych, żylnych, włosowatych w obrębie tkanki lub narządu, potwierdzone obiektywnymi metodami. Nie zaliczono do kryteriów zakrzepicy żył powierzchownych. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń.
2. Niepowodzenia łożnicze: <ul style="list-style-type: none"> • jeden lub więcej przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie w okresie od 10. Hbd (prawidłowa budowa płodu potwierdzona badaniem USG lub bezpośrednim) lub <ul style="list-style-type: none"> • jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń prawidłowego noworodka przed 34. Hbd z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska lub <ul style="list-style-type: none"> • 3 lub więcej kolejnych samoistnych poronień <10. Hbd, gdy wykluczono ich przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców.
Kryteria laboratoryjne
1. Antykoagulant toczniowy (LA) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tyg.
2. Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) IgG i/lub IgM w średnim lub wysokim mianie 2-krotnie w odstępie 12 tyg., wykryte standaryzowaną metodą ELISA.
3. Przeciwciała przeciw beta2-glikoproteinie (B2-GPI) w klasie IgG i/lub IgM 2-krotnie w odstępie 12 tyg.

Tabela II. Kryteria katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS)
Table II. The classification of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)

Kryteria:
1. Zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek. 2. Rozwój wszystkich objawów jednocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia. 3. Potwierdzenie histopatologiczne zamknięcia naczyń w przynajmniej jednym narządzie lub tkance. 4. Potwierdzenie laboratoryjne obecności aPL w surowicy (2-krotnie w odstępie >12 tyg.).
Pewny CAPS:
1. Spełnione są wszystkie 4 kryteria.
Prawdopodobny CAPS:
1. Wszystkie kryteria, ale potwierdzone zajęcie jedynie dwóch narządów i/lub układów. 2. Wszystkie kryteria, ale tylko raz potwierdzona obecność aPL w surowicy. 3. Spełnione kryteria 1., 2. i 4. 4. Spełnione kryteria 1., 3. i 4., przy czym rozwój wszystkich objawów w okresie od tygodnia do jednego miesiąca.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono dokładny wywiad lekarski, uwzględniający najczęstsze oraz rzadziej spotykane objawy kliniczne zespołu antyfosfolipidowego. W badaniu przedmiotowym zwracano uwagę na wygląd powłok skórnych, zmiany patologiczne w narządzie ruchu oraz w innych narządach. Każda pacjentka miała wykonane podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi, CRP, badanie ogólne moczu), elektrokardiogram, rentgenogram klatki piersiowej oraz badanie echokardiograficzne. Pacjentkom wykonano badanie krwi w kierunku obecności przeciwciał przeciwkardiolipinowych (aCL) w klasie IgM i IgG 2-krotnie w odstępie 12 tyg. W uzasadnionych przypadkach wykonywano badanie ultrasonograficzne z dopplerem żył i tętnic kończyn dolnych, spiralną tomografię klatki piersiowej oraz tomografię komputerową głowy. Pacjentki były konsultowane okulistycznie, ginekologicznie oraz neurologicznie.

Wyniki

Na naszym oddziale w wyżej wymienionym okresie hospitalizowano 14 pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym o ciężkim przebiegu. Jak już wcześniej wspomniano, u 12 pacjentek zespół ten współistniał z toczniem rumieniowatym układowym, a u 2 pacjentek z zespołem Sjögrena. Wiek pacjentek z toczniem układowym wynosił od 25 do 63 lat, natomiast pacjentek z zespołem Sjögrena 41 i 59 lat.

U pacjentek z toczniem układowym (tab. III) spośród kryteriów klinicznych zespołu antyfosfolipidowego obserwowano u 5 pacjentek zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, u 2 pacjentek ostry zespół wieńcowy, u 4 pacjentek udar niedokrwienny mózgu oraz u jednej pacjentki zespół Leriche'a. Zakrzepica żylna w 1 przypadku była powikłana zatorowością płucną. U 1 pacjentki wystąpiło poronienie w 17. tyg. ciąży płodu mor-

fologicznie prawidłowego. Z kryteriów laboratoryjnych u 4 pacjentek obserwowano przeciwciała antykardiolipinowe IgG, a u pozostałych przeciwciała w klasie IgM i IgG, 2-krotnie w odstępie ponad 12 tyg. Z innych objawów odpowiednio w pojedynczych przypadkach stwierdzano *livedo reticularis*, zespół TIA, epizod kilkudniowej anizokorii, epizod zaniewidzenia, dodatkowo u 5 pacjentek małopłytkowość, leukopenię u 6 pacjentek, anemię u 2 kobiet, białkomocz do 2 g/dobę u 7 oraz bóle stawowe również u 7 pacjentek.

W omawianym okresie hospitalizowano 2 pacjentki z zespołem Sjögrena współistniejącym z zespołem antyfosfolipidowym. U 1 pacjentki obserwowano udar zatoki poprzecznej mózgu z epizodem połowicznego zaniewidzenia, a u innej udar niedokrwienny mózgu. U obu pacjentek obserwowano charakterystyczną dla zespołu Sjögrena suchość błon śluzowych i spojówek. Badania serologiczne wykazały obecność przeciwciał IgG w jednym przypadku, w drugim przypadku rozpoznano seronegatywny zespół antyfosfolipidowy.

W czasie tego roku stwierdzono 1 przypadek katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego. Była to pacjentka z ponaddwudziestoletnim wywiadem tocznia rumieniowatego układowego, zespołem antyfosfolipidowym, z osteoporotycznym złamaniem trzonu Th11, nadciśnieniem tętniczym, zarostowym zapaleniem naczyń kończyn dolnych, po amputacji podudzia lewego, z zakrzepowym zapaleniem żył głębokich podudzia prawego powikłanego posocznicą i zatorowością płucną. Chora była przewlekłe leczona kortykosteroidami i acenokumarolem, miała usuniętą macicę z przydatkami z powodu raka szyjki macicy, reaktywną depresję, jaskrę dokonaną oka lewego oraz jaskrę otwartą oka prawego, cukrzycę posteroïdową, przewlekłą wyrównaną niewydolność krążenia oraz nerek, marską nerkę

Tabela III. Objawy kliniczne u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym współistniejącym z TRU
Table III. The clinical symptoms in patients with antiphospholipid syndrome associated with lupus erythematosus

Objawy	Liczba pacjentek
zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych	5
ostry zespół wieńcowy	2
udar niedokrwienny mózgu	4
zespół Leriche'a	1
poronienia	1
zatorowość płucna	1
<i>livedo reticularis</i>	1
TIA	1
epizod połowicznego zaniewidzenia	1
epizod kilkudniowej anizokorii	1
małopłytkowość	5
leukopenia	6
anemia	2
bóle stawowe	7
białkomocz	7

lewą, nadczynne wole guzkowe tarczycy. Chora była hospitalizowana z powodu kolejnego w ciągu roku epizodu wysokiej gorączki z towarzyszącym ropnym wyciekami z oka prawego. Na oddział przyjęto ją w stanie ciężkim, z licznymi krwawymi wybroczynami na skórze, z klinicznymi i radiologicznymi cechami prawostronnego zapalenia płuc i zatorowości płucnej, leukocytozą, hipertransaminazemią, hipoalbuminemią, białkomoczem do 3 g/dobę, stężeniem kreatyniny 3 mg/dl. Podejrzewając zakrzepicę zatoki jamistej, wykonano badanie CT głowy, które nie potwierdziło wstępnej diagnozy. Pacjentka zmarła w 3. dobie hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Dyskusja

W pracy przedstawiono analizę objawów klinicznych zespołu antyfosfolipidowego, współistniejącego z inną chorobą tkanki łącznej u pacjentek hospitalizowanych na Oddziale Reumatologicznym. Według poprzedniej klasyfikacji (Sapporo, 1998 r.) ta jednostka chorobowa nosiła nazwę wtórnego zespołu antyfosfolipidowego. Stany chorobowe, którym towarzyszy obecność prze-

ciwiał przeciwkardiolipinowych w surowicy to nie tylko choroby tkanki łącznej, ale także nowotwory złośliwe, choroby indukowane przez leki, alkoholizm, doustną antykoncepcję, niewydolność nerek czy marskość wątroby.

Od 2004 r. obowiązują kryteria zespołu antyfosfolipidowego, opracowane zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach [9]. Zakwestionowano słuszność podziału na pierwotny i wtórny zespół antyfosfolipidowy. Jest to związane z brakiem różnicy klinicznych konsekwencji obecności przeciwciał przeciwfosfolipidowych identycznych w tych dwóch zespołach. Wobec tego zalecane jest formułowanie rozpoznania jako współistnienia choroby tkanki łącznej (np. TRU) z zespołem antyfosfolipidowym.

W materiale własnym najczęściej obserwowano zespół antyfosfolipidowy w przebiegu toczenia układowego (79%). Podobne wyniki można znaleźć w wielu innych pracach, m.in. także w badaniach Carvera i wsp. [10]. Opublikowano jednakże badania wykazujące, że paradoksalnie u chorych z zespołem antyfosfolipidowym dochodzi do rozwinięcia się toczenia układowego lub zespołu toczeniopodobnego. W obserwowanej przez nas grupie pacjentek, z objawów klinicznych najczęściej stwierdzano zakrzepicę żylną (analogicznie jak w badaniu Ashersona) [16]. Stosunkowo często obserwowano małopłytkowość (kiedyś zaliczaną do tzw. małych objawów klinicznych zespołu). W swym badaniu Krause i wsp. [15] podkreślili istotną częstość występowania trombocytopenii w zespole antyfosfolipidowym. Autorzy dodatkowo zwrócili uwagę na wysoki związek obecności trombocytopenii ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych oraz neurologicznych w APS [15, 16].

W naszym materiale obserwowano także wiele objawów rzadziej spotykanych, takich jak *livedo reticularis*, TIA czy powikłania kardiologiczne. Eksperti nadal jednak nie przyjęli możliwości nazywania tych objawów prawdopodobnym zespołem antyfosfolipidowym ani też włączenia ich do kryteriów klasyfikacyjnych. W przeciwieństwie do ustaleń z Sapporo, obecnie kryteria klasyfikacyjne nie obejmują zakrzepicy żył powierzchownych. Dodatkowo trzeba podkreślić, że oznaczenia przeciwciał muszą być wykonane 2-krotnie w odstępie 12 tyg. Na uwagę zasługuje, stwierdzony również przez nas u jednej pacjentki, zespół serologicznie ujemny. Występują wówczas objawy kliniczne (bardzo często *livedo reticularis*), a jednocześnie nie można wykryć przeciwciał przeciwfosfolipidowych.

Podsumowując, chcemy podkreślić, że współistnienie zespołu antyfosfolipidowego z chorobami układowymi tkanki łącznej nie jest sprawą marginalną. Wiedza na temat tego zespołu szybko się rozwija. Prowadzone są liczne badania i obserwacje kliniczne. Badania Shoenfelda [17], istotne m.in. dla wyjaśnienia etiopatolo-

genezy, dowodzą, że dochodzi do zjawiska mimikry molekularnej między peptydami beta2-glikoproteiny (B2-GPI) a antygenami niektórych drobnoustrojów. Mimo to nadal pozostaje wiele kwestii spornych i niewyjaśnionych. Z pewnością zespół antyfosfolipidowy współistniejący z innymi chorobami długo jeszcze będzie przedmiotem wnikliwych obserwacji i dyskusji.

Piśmiennictwo

1. Franchini M. The antiphospholipid syndrome: an update. *Clin Lab* 2006; 52: 11-7.
2. Ortel TL. The antiphospholipid syndrome: what are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 79-83.
3. De Groot PG, Derksen RH. The importance of measuring anticardiolipin antibodies. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 41-3.
4. Lopez-Pedraza C, Buendia P, Barbaroja N et al. Antiphospholipid-mediated thrombosis: interplay between anticardiolipin antibodies and vascular cells. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 41-5.
5. Lopez-Pedraza Ch, Buendia P, Aguirre MA, et al. Antiphospholipid syndrome and tissue factor: a thrombotic couple. *Lupus* 2006; 15: 161-6.
6. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003; 168: 1675-82.
7. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002; 346: 752-63.
8. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 377-82.
9. 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.
10. 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: 1019-27.
11. Cuadrado MJ, Hughes GR. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 507-24.
12. Leder AN, Flansbaum B, Zandman-Goddard G, et al. Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus* 2001; 10: 370-4.
13. Navarrete N, Macias P, Jaen F, et al. Two cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 907-9.
14. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-9.
15. Krause I, Blank M, Fraser A, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005; 210: 749-54.
16. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-74.
17. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 2-6.