

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy – poglądy na temat rozpoznawania, leczenia i rokowania

Ricard Cervera

Department of Autoimmune Diseases, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, Barcelona, Hiszpania

Update on the Diagnosis, Treatment, and Prognosis of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome
Current Rheumatology Reports
2010;12:70-76

Tłum. dr n. med. Anna Bronowicz

W SKRÓCIE

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (CAPS – *catastrophic antiphospholipid syndrome*) to potencjalnie zagrażający życiu zespół chorobowy, którego rozpoznanie wymaga dużej wnikliwości ze strony lekarza prowadzącego. W jego przebiegu stwierdza się niewydolność wielonarządową rozwijającą się w bardzo krótkim czasie i histopatologiczne cechy zamknięcia licznych małych naczyń, a badania laboratoryjne potwierdzają obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL – *antiphospholipid antibodies*), zazwyczaj w wysokim mianie. Podstawowy schemat terapii obejmuje skojarzenie leków przeciwzakrzepowych, glikokortykosteroidów, immunoglobulin podawanych dożylnie oraz plazmaferezy. Niestety, mimo stosowania nowoczesnych metod leczenia wskaźnik umieralności wciąż jest wysoki (ok. 30%). Na szczęście kiedy u pacjenta z CAPS dochodzi do poprawy, to przy kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego jego stan pozostaje stabilny. Tylko u nielicznych pacjentów dochodzi do nawrotu ostrego epizodu.

Wstęp

W 1992 r. do nazwy zespołu antyfosfolipidowego dodano przymiotnik „katastrofalny”, aby odróżnić jego szybciej rozwijającą się i przebiegającą postać i wskazać nowe objawy prowadzące często do śmiertelnej niewydolności wielonarządowej.¹ Chorobę określa się też jako zespół Ashersona – nazwa pochodzi od nazwiska Ronalda A. Ashersona, który znakomicie opisał to powikłanie.² U pacjentów z CAPS stwierdza się zajęcie wielu narządów w bardzo krótkim czasie oraz histopatologiczne cechy zamknięcia małych naczyń krwionośnych, a wyniki badań laboratoryjnych potwierdzają obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, zazwyczaj w wysokim mianie. Co więcej, w ok. 60% przypadków katastrofalne epizody poprzedzają incydenty wywołujące (głównie zakażenia).³⁻⁵

Chociaż u mniej niż 1% pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym rozwija się postać katastrofalna choroby, z uwagi na to, że może doprowadzić do zgonu, odgrywa ważną rolę w medycynie.⁶ Większość pacjentów z CAPS leczą na oddziałach intensywnej terapii z powodu niewydolności wielonarządowej i jeśli choroby tej nie weźmie się pod uwagę w diagnostyce różnicowej, może to mieć groźne skutki.

Wciąż nie jest jasne, dlaczego u niektórych pacjentów rozwija się nawracająca zakrzepica, głównie dużych naczyń (prosty lub klasyczny zespół antyfosfolipidowy), podczas gdy u innych dochodzi do gwałtownie nawracających epizodów zamknięcia przede wszystkim małych naczyń (CAPS). Wydaje się, że powszechne czynniki prowadzące do zakrzepicy – w tym przedłużony pobyt w łóżku, długie przebywanie w pozycji siedzącej (np. loty na długich dystansach), dyslipidemie, cukrzyca, zespół nerczycowy i otyłość – nie odgrywają roli w patogenezie CAPS. Co interesujące, również u pacjentów z wrodzonymi koagulopatiami (np. z niedoborem białka C i S oraz antytrombiny III i czynnika V Leiden lub mutacjami genu protrombiny) nie stwierdza się skłonności do rozwoju tego zaburzenia. Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy to prawdopodobnie pierwotne zaburzenie autoimmunologiczne, w którego przebiegu stwierdza się wysokie miano przeciwciał antyfosfolipidowych. W większości przypadków współistnieje też z innymi ciężkimi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak ciężka małopłytkowość lub hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna, co może komplikować obraz kliniczny, a w związku z tym również rozpoznanie i leczenie.

Tabela 1. Wstępne kryteria klasyfikacji katastrofального zespołu antyfosfolipidowego

1. Dowody zajęcia ≥ 3 narządów, układów lub tkanek. Zazwyczaj są potrzebne kliniczne dowody okluzji naczyń, potwierdzone w badaniach obrazowych, jeśli to możliwe. Zajęcie nerek jest definiowane jako 50% wzrost stężenia kreatyniny, ciężkie nadciśnienie układowe ($> 180/100$ mmHg) lub białkomocz (> 500 mg/24h).
2. Rozwój objawów jednocześnie lub w czasie krótszym niż tydzień.
3. Potwierdzenie histopatologiczne okluzji małych naczyń w co najmniej jednym narządzie lub tkance. Do potwierdzenia histopatologicznego muszą być obecne istotne cechy zakrzepicy, chociaż niekiedy może współistnieć zapalenie naczyń.
4. Laboratoryjne potwierdzenie obecności aPL (antykoagulant toczniowy lub przeciwciała antykardiolipinowe). Jeżeli u pacjenta wcześniej nie rozpoznano APS, laboratoryjne potwierdzenie wymaga co najmniej dwukrotnego wykrycia aPL w ciągu 6 tygodni (niekoniecznie w czasie rzutu choroby), zgodnie z zaproponowanymi kryteriami wstępnymi klasyfikacji określonego APS.⁹

Pewne rozpoznanie CAPS

Wszystkie 4 kryteria

Prawdopodobny katastrofalny APS

Wszystkie 4 kryteria, ale tylko z zajęciem 2 narządów, układów lub tkanek.

Wszystkie 4 kryteria, z wyjątkiem potwierdzenia laboratoryjnego w okresie co najmniej 6 tygodni z powodu wczesnego zgonu pacjenta, którego wcześniej nie badano na obecność aPL przed epizodem katastrofального APS.

Kryteria 1, 2 i 4.

Kryteria 1, 3 i 4 oraz rozwój trzeciego objawu w czasie > 1 tygodnia, ale < 1 miesiąca, mimo leczenia przeciwzakrzepowego.

aPL (*antiphospholipid antibodies*) – przeciwciała antyfosfolipidowe, APS (*antiphospholipid syndrome*) – zespół antyfosfolipidowy

Rozpoznanie

Ze względu na niejednorodność obrazu klinicznego ustalono przez konsensus kryteria rozpoznania choroby i klasyfikacji tej grupy pacjentów. We wrześniu 2002 r. podczas warsztatów poprzedzających 10th International Congress on aPL ustalono główne kryteria klasyfikacji CAPS,⁷ które następnie zostały przyjęte (tab. 1).⁸

Wydaje się, że u co najmniej 53% pacjentów CAPS rozwija się po wystąpieniu znanych czynników wyzwalających. Wśród nich najczęstsze to: zakażenie (22%), zabiegi chirurgiczne (nawet niewielkie, jak ekstrakcje zębów; 10%), zaburzenia związane z leczeniem przeciwzakrzepowym (odstawienie leku lub niski INR; 8%) oraz stosowanie leków (7%).⁹ Ponieważ zakażenia mogą prowadzić do wytwarzania przeciwciał antyfosfolipidowych, rozpoznanie może być trudne. W związku z tym duże znaczenie mają dane na temat wcześniejszych zaburzeń zakrzepowych (np. zakrzepicy żył głębokich, udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub nawracających poronień u kobiet) lub chorób autoimmunologicznych (szczególnie toczenia rumieniowatego układowego [SLE – *systemic lupus erythematosus*]).¹⁰

Rejestr międzynarodowy

Z uwagi na to, że katastrofalny zespół antyfosfolipidowy występuje rzadko, w 2000 r. członkowie European Forum on Antiphospholipid Antibodies, grupy badawczej zajmującej się opracowywaniem wielośrodkowych projektów na dużych populacjach chorych z APS, stworzyli międzynarodowy rejestr pacjentów z CAPS (CAPS Registry).¹¹ Dokumentowane są w nim dane kliniczne, laboratoryjne i lecznicze wszystkich opublikowanych przypadków CAPS oraz wielu innych pacjentów. Rejestr jest dostępny w Internecie pod adresem <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FO>

RUM/CAPS.HTM. Okresowa analiza tych danych powinna zwiększyć wiedzę na temat choroby.

Cechy kliniczne

Ze szczegółowej analizy pierwszych 280 przypadków z CAPS Rejestru wynika, że 72% pacjentów stanowią kobiety, ze średnią wiekiem 37 lat (zakres 11-60 lat). 46% procent osób miało pierwotny APS, 40% toczeń rumieniowaty układowy, 5% chorobę przypominającą toczeń, a u 9% występowały inne choroby autoimmunologiczne. Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy może się rozwinąć *de novo* u pacjenta bez zakrzepicy w wywiadzie (46%). Najczęstszymi zaburzeniami związanymi z aPL są jednak zakrzepica żył głębokich, poronienie lub małopłytkowość.⁹

Kliniczne objawy CAPS zależą głównie od dwóch czynników: 1) tego, w którym narządzie występują powikłania zakrzepowe, i rozległości zakrzepicy oraz 2) objawów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*), który prawdopodobnie spowodowany jest przez nadmierne uwalnianie cytokin z zajętych i martwiczych tkanek. Występują więc dwa odrębne i wyraźne zespoły objawów wymagające leczenia. Pomiędzy pacjentami z prostym/klasycznym APS i CAPS istnieją wyraźne różnice (tab. 2).¹²⁻¹⁶

Objawy zakrzepowe

Najpowszechniej występują powikłania zakrzepowe w obrębie jamy brzusznej dotyczące nerek, nadnerczy oraz unaczynienia śledziony, jelit i krezki lub trzustki, a pacjenci często zgłaszają ból brzucha lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej. Chorobę nerek stwierdza się u 71% pacjentów, ale przyczyną zgonu nie jest mocznica. Następne miejsce pod względem częstości występowania

Tabela 2. Cechy odróżniające CAPS od APS

1. Gwałtowny rozwój zakrzepów głównie małych naczyń następujący po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, niemożliwego do zidentyfikowania w 50% przypadków.
2. Zajęcie nietypowych narządów (np. jajniki, macica, jądra, szpik kostny).
3. Wysoka częstość powikłań płucnych, takich jak zespół ostrej niewydolności oddechowej albo rozlany krwotok z pęcherzyków płucnych (rzadko).
4. Pacjenci często zgłaszają ból brzucha z powodu powikłań naczyniowych w obrębie jamy brzusznej zajmujących jelita, pęcherzyk żółciowy, trzustkę, nadnercza lub śledzionę.
5. Wczesna utrata przytomności będąca powikłaniem zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.
6. Serologiczne dowody rozlanego krzepnięcia wewnątrznacyniowego bez objawów krwotocznych u 1/5 pacjentów. To może powodować problemy w diagnostyce różnicowej.
7. Ciężka małopłytkowość, która może powodować krwotoki (głównie mózgowe).
8. Duża częstość występowania zespołu HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* – hemoliza, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, małopłytkowość) w przypadku ciąży.
9. Złe rokowanie.

zajmują powikłania płucne (64%). Wśród nich najpowszechniejsze to zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) i zatory płucne, natomiast rzadziej dochodzi do krwotoków płucnych, mikrozakrzepów, obrzęków płuc i nacieków. Równie często (62%) obserwuje się zaburzenia ośrodkowe (udary niedokrwienne, encefalopatie, drgawki lub zamknięcie żył mózgowych). Okluzja małych naczyń mózgowych prawdopodobnie występuje częściej, niż dotychczas zgłaszano, i może powodować encefalopatię współistniejącą z CAPS. U 51% pacjentów stwierdza się powikłania sercowe, przy czym często występują wady zastawek (mitralnej, aortalnej). W 25% przypadków dochodzi do zawału mięśnia sercowego. U 50% pacjentów obserwuje się powikłania skórne, takie jak: *livedo reticularis*, plamica i martwica skóry.

Zmiany chorobowe mogą też objąć inne narządy, stwierdza się m.in. zawał jąder lub jajników, martwicę gruczołu krokowego, niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego, zawał szpiku kostnego, pęknięcie przełyku, obrzęk i owrzodzenie żołądka, owrzodzenia jelit, zakrzepowe zapalenie trzustki i zawał nadnerczy.⁹

Objawy SIRS

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołuje aktywacja cytokin. Choć nie mierzono ich stężenia u pacjentów z CAPS w bardzo ciężkim stanie, przyjmuje się, że proces ten przebiega w ostrej fazie choroby. W przebiegu SIRS często obserwuje się objawy niezakrzepowe, szczególnie ARDS.¹⁷ W procesie tym uczestniczą: czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), interleukiny 1 (IL-1) i 6 (IL-6) oraz czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF – *macrophage-migration inhibitory factor*). Cytokiny te powodują nie tylko ARDS, lecz także obrzęk mózgu, który może prowadzić do występującego w początkowej fazie SIRS splątania i pogorszenia stanu świadomości, oraz zawał mięśnia sercowego. IL-18, zwiększając migrację neutrofilów i przepuszczalność naczyń włosowatych, wywołuje ostre zapalenie płuc; może też brać udział w patogenezie ARDS. Opisany powyżej proces rozwoju SIRS może być nałożony na obecny już wcześniej u pacjenta proces zapalny, który sam

mógł być czynnikiem spustowym dla CAPS. W związku z tym należy rozważyć wczesne podanie antybiotyku.

ARDS związany ze wstrząsem septycznym i ciężkim urazem jest często powikłany przez rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe (DIC – *disseminated intravascular coagulation*), wielokrotnie stwierdzane u pacjentów z CAPS.¹⁸

Badania laboratoryjne

W CAPS Registry wykryto 46% przypadków małopłytkowości. U 1/3 chorych stwierdzono hemolizę, a u 15% niektóre cechy DIC.⁹ Schistocyty, jeśli występują, zazwyczaj są nieliczne, odwrotnie niż u pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura*).¹⁹ Wyniki badań w kierunku obecności przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG są zazwyczaj dodatnie, rzadziej stwierdza się ich obecność w klasie IgM. U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym obecne są przeciwciała przeciwjadrowe oraz przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA i rozpuszczalnym antygenom jądrowym.

Związek z innymi zespołami mikroangiopatycznymi

Może istnieć wiele chorób, w których wykazuje się obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, wśród nich są niektóre przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; hemoliza, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i małopłytkowość) i CAPS. Jeśli chodzi o zmiany chorobowe w tej grupie pacjentów, zaproponowano nowe określenie – mikroangiopatyczny APS.²⁰⁻²³ W przypadku TTP i CAPS mogą występować podobne, choć nieidentyczne czynniki wyzwalające (np. zakażenia, stosowanie pewnych leków, procesy nowotworowe o charakterze złośliwym, ciąża i okres połogu), oraz podobne objawy kliniczne z dominującą okluzją małych naczyń. Wśród wspólnych cech można też wymienić niedokrwistość hemolityczną i małopłytkowość (często ciężką). W terapii obu chorób są też stosowane te same metody leczenia (np. plazmaferezy), a ponadto i w TTP, i w CAPS może dochodzić do nawrotów. U pacjentów z HELLP głównym narządem dotkniętym

przez zmiany chorobowe jest wątroba, często stwierdza się też zały wątroby, okluzje naczyń obwodowych są jednak rzadkie.

Leczenie

Ponieważ CAPS może prowadzić do zgonu, bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie i agresywna terapia. Niestety, mimo stosowania wszelkich dostępnych metod leczenia wskaźnik umieralności jest wyjątkowo wysoki (ok. 30%).⁵ Postępowanie można oprzeć na algorytmie leczenia CAPS (ryc. 1).⁷ Terapia może być podzielona na 3 główne kategorie: 1) leczenie profilaktyczne, 2) leczenie swoiste i 3) nieswoiste.

Leczenie profilaktyczne

Nie jest jasne, dlaczego u niektórych pacjentów z APS dochodzi do nawracających epizodów, a u innych (mniejszość) stwierdza się niewydolność wielonarządową. W związku z tym u każdego chorego z APS należy brać pod uwagę następujące wytyczne: 1) jakiegokolwiek zakażenie, nawet banalne, należy intensywnie leczyć za pomocą antybiotyków; 2) pacjentom z APS poddawanych zabiegom chirurgicznym, nawet niewielkim, zamiast warfaryny należy podawać w ich trakcie leki przeciwzakrzepowe drogą pozajelitową, 3) podczas połogu należy stosować pozajelitowo leki przeciwzakrzepowe przez minimum 6 tygodni (np. heparynę podawaną podskórnie), 4) ciężkie rzuty tocznia rumieniowatego układowego, chociaż niezbyt często skojarzone z CAPS, również powinny być leczone lekami przeciwzakrzepowymi podawanymi pozajelitowo.

Swoiste metody leczenia

Leczenie pierwszego rzutu

Spośród leków przeciwzakrzepowych stosuje się głównie heparynę stanowiącą zasadniczy element leczenia pacjentów z CAPS. Wyniki analizy CAPS Registry potwierdzają niższy wskaźnik umieralności u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo w porównaniu z tymi, którzy nie otrzymują takiej terapii (odpowiednio 36,9% v. 77,8%; $p < 0,0001$).⁴ Korzystny wpływ heparyny u pacjentów z APS wynika prawdopodobnie z hamowania tworzenia trombiny i zatrzymania aktywacji składników dopełniacza, co wykazano na mysim modelu APS.²⁴ Najczęściej stosuje się ją od 7 do 10 dni, a następnie przechodzi na doustne leki przeciwzakrzepowe (docelowy INR ok. 3).

Glikokortykosteroidy należy podawać przez minimum 3 dni (metylprednizolon w dawce 1000 mg/24h). Ich dłuższe stosowanie zależy od reakcji pacjenta na leczenie. Jak wynika z CAPS Registry, stosowanie samych glikokortykosteroidów nie poprawia wyników terapii. Leki tej grupy hamują jednak czynnik jądrowy κB (NF- κB – *nuclear factor κB*) – ważny mediator w SIRS i w zakrzepicy, w której pośredniczą przeciwciała antyfosfolipidowe.²⁵ Jeśli zatem nie ma bezwzględnych przeciwwskazań, u pacjentów z CAPS należy rozważyć stosowanie leków tej grupy.

Leczenie drugiego rzutu

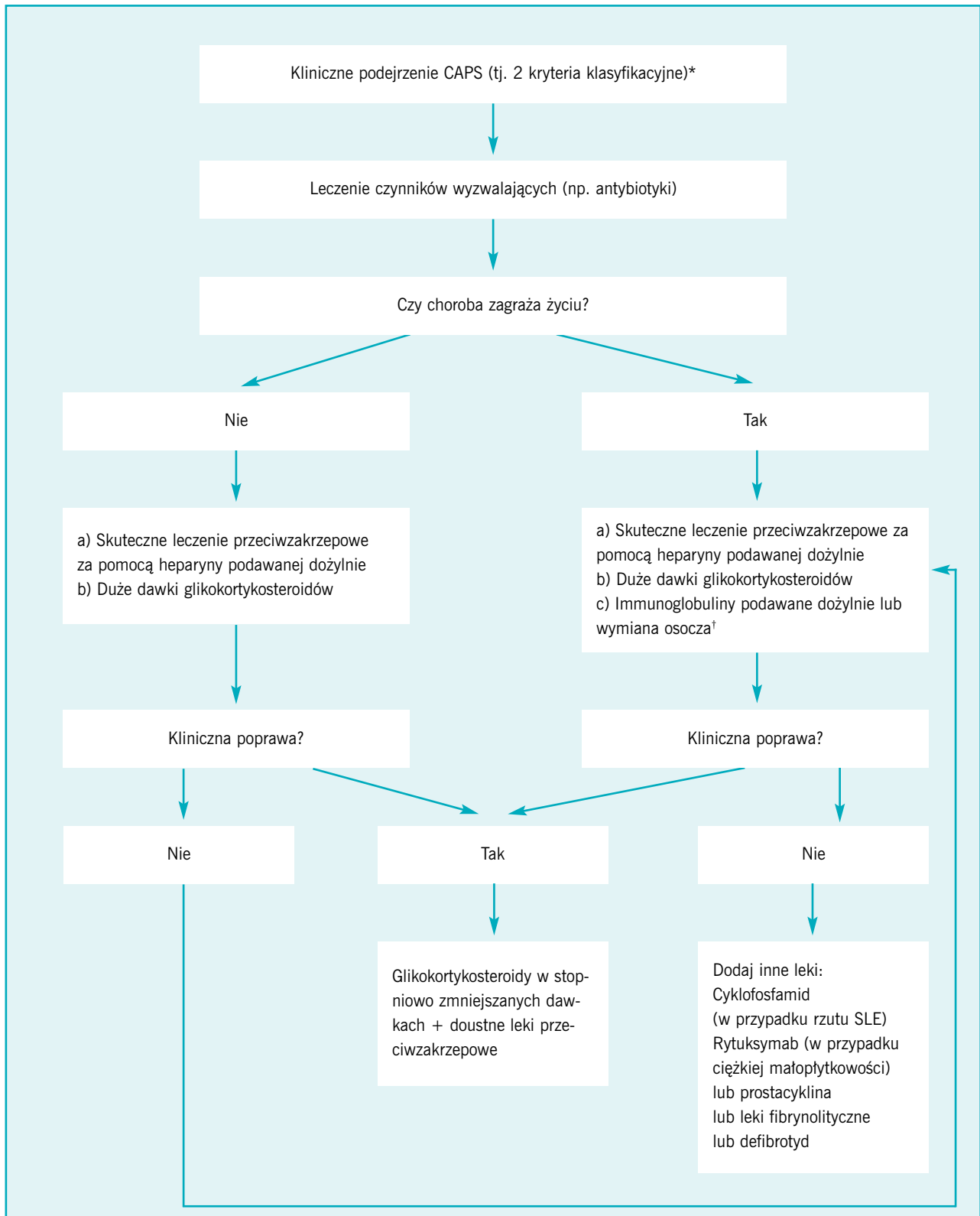
Plazmaferezy usuwają przeciwciała antyfosfolipidowe (w większości przejściowo), jak również cytokiny, TNF- α i produkty układu

dopełniacza. Zastosowanie tej metody wyraźnie poprawia przeżycie pacjentów, czego dowodzi zarówno przegląd literatury badawczej na temat zastosowania wymiany osocza u pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym,²⁶ jak i analiza CAPS Registry.⁵ Większość zgłoszonych do rejestru pacjentów z CAPS otrzymywała podczas plazmaferezy świeżo mrożone osocze (FFP – *fresh frozen plasma*) jako płyn zastępczy (FFP zawiera naturalne antykoagulanty, takie jak antytrombina III, oraz czynniki układu krzepnięcia). Nie wiadomo, czy wymiana osocza z użyciem innego płynu zastępczego, takiego jak roztwór ludzkiej albuminy, przyniesie odmienne wyniki. Wymiana osocza powinna być leczeniem z wyboru u pacjentów z cechami mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, u których okluzja małych naczyń jest szczególnie nasiloną. Najczęściej usuwa się 2-3 l osocza przez minimum 3-5 dni.¹⁹

Zalecana dzienna dawka immunoglobulin (Ig) podawanych dożylnie to 0,4 g/kg m.c. przez 4-5 dni. Mogą być one szczególnie pomocne u pacjentów z ciężką małopłytkowością. Możliwe też, że u innych pacjentów zmniejszają wytwarzanie przeciwciał i zwiększają katabolizm krążących immunoglobulin.²⁷ Immunoglobuliny podawane dożylnie są zazwyczaj dobrze tolerowane, ale istnieje kilka doniesień o powikłaniach zakrzepowo-zatorowych po wlewie tych leków, opisano również kilka przypadków, w których na skutek terapii doszło do ostrej niewydolności nerek. Z analizy obejmującej pacjentów z CAPS leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie wynika, że nie ma dowodów na poprawę przeżycia dzięki ich stosowaniu, aczkolwiek połączenie ich z wymianami osocza może być skuteczniejsze i zalecane w najcięższych przypadkach. Niemniej do zakrzepicy towarzyszącej stosowaniu immunoglobulin podawanych dożylnie dochodziło po gwałtownym podaniu leku w dużych dawkach, zwłaszcza u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze lub hipercholesterolemia.²⁷ W związku z tym, gdy zachodzi potrzeba przerwania leczenia przeciwzakrzepowego (np. z powodu krwawienia), należy zachować ostrożność przy dożylniej terapii immunoglobulinami. Do metod pozwalających zmniejszyć ryzyko zakrzepicy należą: unikanie innych preparatów o wysokiej osmolalności, zmniejszenie szybkości dożylnego wlewu, by uniknąć dostarczenia dużego ładunku osmotycznego, nawodnienie i stosowanie niecukrowych preparatów immunoglobulin podawanych dożylnie (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek).²⁷ Podczas stosowania immunoglobulin podawanych dożylnie oraz wymiany osocza jednocześnie u tego samego pacjenta zazwyczaj Ig podaje się po ostatnim dniu plazmaferezy, aby uniknąć ich usunięcia w czasie wymiany osocza.

Leczenie trzeciego rzutu

Terapia trzeciego rzutu składa się z kilku leków, które stosowano dość często (cyklofosfamid) albo tylko w nielicznych przypadkach (rytuksymab, prostacykliny, ankrom [lek niedostępny w Polsce – przyp. red.], defibrotyd [lek niedostępny w Polsce – przyp. red.]), ale zawsze były skuteczne.



□ Rycina 1. Algorytm leczenia CAPS

* Zawsze należy wykluczyć inne zespoły mikroangiopatyczne (głównie zakrzepową płamicę małopłytkową i indukowaną przez heparynę zakrzepicę/małopłytkowość).

† Świeżo mrożone osocze (szczególnie wskazane, jeżeli obecne są schistocyty).

CAPS (*catastrophic antiphospholipid syndrome*) – katastrofalny zespół antyfosfolipidowy; IVIg – immunoglobuliny podawane dożylnie, SLE (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy

Jak wykazano ostatnio w analizie wielu zmiennych CAPS Registry, cyklofosfamid może być skuteczny w leczeniu CAPS u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, ale nie w pierwotnym APS.²⁸ Wyniki te mogą być jednak mylące, ponieważ w przebiegu leczenia CAPS związanego z toczniem rumieniowatym układowym cyklofosfamid wdrożono do terapii wcześniej niż w pierwotnym CAPS. Lekarze powinni jednak przyjąć niższy próg dla stosowania cyklofosfamidu w przypadku wystąpienia CAPS u pacjentów z SLE, szczególnie w przypadku aktywnej fazy tocznia.

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20 limfocytów, który z powodzeniem stosowano u ograniczonej liczby pacjentów z APS i małopłytkowością²⁹⁻³¹ lub autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną.³⁰ Nie można jednak ocenić działania przeciwwązrowego rytuksymabu, ponieważ leczeni nim pacjenci z CAPS stosowali też leki przeciwwązrowe i liczne leki immunosupresyjne.

Stosowanie prostacykliny [lek niedostępny w Polsce – przyp. red.], silnego inhibitora agregacji płytek, teoretycznie mogłoby przynosić korzyść w toczącym się procesie krzepnięcia. Lek ten rozszerza również naczynia. Stosuje się go przez 7 dni w dawce 5 ng/kg/min. Ankrod jest silnym lekiem fibrynolitycznym [enzymem proteolitycznym o działaniu fibrynolitycznym otrzymanym z jadu węża malajskiego – przyp. red.], który koryguje też niedobory aktywatora plazminogenu, jednak obecnie stosuje się go rzadko. Defibrotyd to alkaliczna sól metaliczna jednoniciowego DNA [z nabłonka wieprzowego – przyp. red.], która działa jako silny inhibitor endoteliny I, agregacji płytek indukowanej przez trombinę i syntezy tromboksanu oraz jest silnym inhibitorem tworzenia skrzepu fibryny. Z uwagi na liczne farmakologiczne właściwości w przyszłości może odgrywać ważną rolę w postępowaniu z opornymi na leczenie pacjentami z CAPS. Jak na razie jego stosowanie okazało się skuteczne u jednego pacjenta.³³

Inne leki fibrynolityczne (np. streptokinaza, urokinaza, tkankowe aktywatory plazminogenu) teoretycznie mogą stanowić ważny element postępowania w terapii u pacjentów z CAPS opornym na leczenie, mogą jednak powodować powikłania krwotoczne. Ich rozważne stosowanie byłoby uzasadnione w trudnych przypadkach, kiedy istnieje ryzyko zgonu wskutek toczącego się procesu krzepnięcia.

Nieswoiste metody leczenia

Większość pacjentów jest hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii ze względu na dominujące objawy niewydolności wielonarządowej. W przypadku niewydolności nerek mogą być wymagane hemodializy. Często wskazana jest wentylacja mechaniczna z powodu niewydolności oddechowej, szczególnie przy ARDS. Z powodu niewydolności krążenia trzeba podawać leki o działaniu inotropowym dodatnim. Ciężkie nadciśnienie tętnicze wywołane przez okluzję naczyń nerkowych może wymagać agresywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli dochodzi do niedociśnienia spowodowanego przez niewydolność serca, mikroangiopatię małych naczyń sercowych lub krwotoczny zawał

nadnerczy, konieczne jest pozajelitowe podanie glikokortykosteroidów. Niedociśnienie jest również wskazaniem do podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Lekarze oddziałów intensywnej terapii powinni mieć świadomość wyzwań, jakie stawia terapia CAPS. Bardzo ważne jest ograniczenie zabiegów wewnątrznaczyniowych, szczególnie w obrębie tętnic, ponieważ mogą zwiększyć ryzyko nowych zakrzepów. Inne zalecenia związane z intensywną opieką medyczną obejmują: stosowanie wentylacji z niskimi objętościami oddechowymi oraz utrzymywanie wdechowego plateau ciśnienia <30 cm słupa wody u pacjentów z ARDS; u pacjentów zaintubowanych utrzymywanie wezgłowia łóżka pod kątem 45°, aby zmniejszyć częstość występowania zapalenia płuc związanego ze sztuczną wentylacją; dokładną kontrolę glikemii i profilaktykę stresowego owrzodzenia żołądka (stosowanie antagonistów receptora H₂ lub inhibitorów pompy protonowej).³⁴

Rokowanie

Czynniki zle rokowniczo

Aby określić czynniki ryzyka u pacjentów z CAPS, ostatnio porównano cechy demograficzne, kliniczne i immunologiczne pacjentów, którzy zmarli, z tymi, którzy przeżyli.³⁵ Wiek > 36 lat, toczni rumieniowaty układowy, zajęcie wątroby i nerek oraz dodatkowo miano przeciwciał przeciwjądrowych wiązały się u pacjentów z CAPS z większą umieralnością. Katastrofalnemu zespołowi antyfosfolipidowemu zazwyczaj towarzyszą jednak powikłania niezakrzepowe, takie jak posocznica, które bezpośrednio wpływają na rokowanie. Nie przeprowadzono badań określających rokowanie w zależności od czynników ryzyka.

Badania sekcyjne

Jak wynika z analizy przypadków pierwszych 250 pacjentów z CAPS Registry, 114 z 250 osób nie przeżyło, a sekcji zwłok poddano 59. Główną przyczyną zgonu było uszkodzenie mózgu (przede wszystkim udar), a następnie uszkodzenie serca i zakażenie. W czasie sekcji najczęściej stwierdzano mikrozakrzepy (89%). Są one podstawową cechą różnicującą klasyczny i katastrofalny APS.⁵

Wyniki odległe

Jedynie badanie oceniające długoterminowe rokowanie u pacjentów, którzy przeżyli epizod CAPS, wykazało, że w ciągu obserwacji trwającej ok. 6 lat u 66% osób nie występowały objawy zakrzepicy, a u 17% stwierdzono inne objawy związane z APS.³⁶

Nawracający CAPS

W przeciwieństwie do podobnej choroby, czyli zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w której często dochodzi do nawrotów, nawracający CAPS występuje rzadko. W CAPS Registry nawroty zgłoszono u 9 z 280 (3%) pacjentów. U tych pacjentów opisano łącznie 35 epizodów CAPS (u 6 wystąpiły 2 nawroty, u 2 – 3, u 1 – 17). Średni wiek pacjentów wynosił 45 ± 16 lat. W tej grupie było 5 kobiet (55%), a u 8 osób (88%) stwierdzono pierwotny APS. Czynnikiem wyzwalającym zidentyfikowano w 9 epizodach (55% stanowiły zakaże-

nia, 45% wiązało się z leczeniem przeciwzakrzepowym). Najczęściej zajętymi narządami były: mózg, nerki, serce i płuca. Co interesujące, cechy laboratoryjne mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (schistocyty) stwierdzono w 13 z 18 (72%) epizodów. Wskaźnik umieralności wyniósł 33%. Tak więc, choć nawrót jest rzadkim powikłaniem u pacjentów z CAPS, obecność schistocytów może wskazywać na jego rozwój.³⁷

Wnioski

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy jest niezbyt częstą, ale zagrażającą życiu chorobą, która wymaga dużej czujności klinicznej. U większości pacjentów stwierdza się mikroangiopatię (tj. okluzyjną chorobę naczyń zajmującą przeważnie małe naczynia różnych narządów, głównie nerek, płuc, mózgu, serca i wątroby), a tylko u niewielkiej części występują zakrzepy dużych naczyń, które są typowe dla zwykłego zespołu antyfosfolipidowego. U podstaw CAPS leżą gwałtownie pojawiające się zaburzenia procesów krzepnięcia lub fibrynolizy wywołane przez prze-

ciwiała antyfosfolipidowe, ale czynniki wywołujące pozostają nieznane u większości z nich. W leczeniu można stosować leki przeciwzakrzepowe w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, a także podejmować próby szybkiej redukcji przeciwciał antyfosfolipidowych (plazmafereza i immunoglobuliny podawane dożylnie).

Oświadczenie

Nie zgłoszono konfliktu interesów w odniesieniu do tego artykułu.

Adres do korespondencji: R. Cervera, Department of Autoimmune Diseases, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona, Catalonia 08036, Spain. E-mail: rcervera@clinic.ub.es.

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:508-512.
2. Piette JC, Cervera R, Levy R, et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson's syndrome. *AnnMed Intern* 2003;154:95-96.
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-376.
5. 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.
6. 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.
7. Asherson RA, Cervera R, de Groot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534.
8. 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.
9. 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.
10. Espinosa G, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis: a common link? *J Rheumatol* 2007;34:923-926.
11. Cervera R, Font J, Tincani A, Boffa MC. V Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *Autoimm Rev* 2006;5:499-507.
12. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:366-372.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
17. 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.
18. 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.
19. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:730-736.
20. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus* 1992;1:199-203.

ciąg dalszy na str. 108



Komentarz:
doc. dr hab. med.
Mariusz Puszczewicz
Katedra i Klinika
Reumatologiczno-
-Rehabilitacyjna i Chorób
Wewnętrznych, UM, Poznań

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się obecnością zakrzepów (tętnicznych lub żylnych) i utratą ciąży, przy współistnieniu przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL). APS należy do „najmłodszych” jednostek chorobowych współczesnej medycyny. W 1985 r. Hughes pod pojęciem „zespołu antykardiolipinowego” opisał współistnienie objawów klinicznych (zakrzepica naczyń żylnych lub tętnicznych, małopłytkowość i utrata ciąży) z laboratoryjnymi (obecność przeciwciał antykardiolipinowych lub antykoagulantu toczeniowego). W 1987 r. nazwę zespołu zmieniono na „zespół antyfosfolipidowy” i opracowano pierwsze kryteria diagnostyczne. APS może występować samoistnie jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy lub współistnieć z innymi choroba-

mi jako wtórny APS. W tym ostatnim przypadku najczęściej są to układowe choroby tkanki łącznej (głównie toczeń rumieniowaty układowy i reumatoidalne zapalenie stawów) oraz nowotwory i zakażenia. W 2004 r. ustalono kryteria klasyfikacji APS, które uaktualniono w 2006 r. (tab. 1).¹

Od początku u części chorych na APS opisywano szybki i dramatyczny przebieg objawów klinicznych, w 50-60% przypadków kończących się zgonem. Ze względu na odmienny charakter obrazu klinicznego w porównaniu z APS chorobę nazywano katastrofalnym APS (CAPS – *catastrophic antiphospholipid syndrome*). CAPS charakteryzuje się burzliwie przebiegającą ostrą niewydolnością wielonarządową, obejmującą najczęściej nerki, układ oddechowo-kръżeniowy, ośrodkowy układ nerwowy i nadnercza. Klinicznie i w badaniach laboratoryjnych często występują cechy wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczna. W badaniach histopatologicznych opisywano rozsianą mikroangiopatię zakrzepową. Katastrofalny APS występuje w przebie-

gu już rozpoznanego APS lub może być jego pierwszym objawem. Czynniki wywołującymi mogą być: ciąża, zakażenie, uraz, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych czy odstawienie stosowanych wcześniej leków przeciwzakrzepowych.

Autor komentowanego artykułu jest jednym z twórców CAPS Registry dokumentującego objawy kliniczne i laboratoryjne oraz metody terapeutyczne wszystkich opublikowanych przypadków katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego.

Zaproponowana w artykule strategia terapeutyczna odpowiada współczesnym standardom leczniczym. Z uwagi na to, że APS, a w szczególności CAPS, jest zespołem obejmującym wiele narządów, układów i tkanek, postępowanie wymaga ścisłej współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny.

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(2):295-306.

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego¹

Kryteria kliniczne

1. Zakrzepica w naczyniach

Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętniczych, żylnych albo włosowatych w jakiegokolwiek tkance lub narządzie, potwierdzonych metodami diagnostyki obrazowej, metodą Dopplera lub histopatologicznie. Do kryteriów nie zaliczono zakrzepicy żył powierzchniowych. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń.

2. Niepowodzenia położnicze:

- ≥1 przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie w okresie od 10. tygodnia ciąży (prawidłowa budowa płodu potwierdzona badaniem USG lub bezpośrednim)
- lub
- ≥1 przedwczesnych urodzeń prawidłowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska
- lub
- ≥3 kolejnych samoistnych poronień przed 10. tygodniem ciąży, gdy wykluczono ich przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców

Kryteria laboratoryjne

1. Antykoagulant toczniowy (LA – *lupus anticoagulant*) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tygodni za pomocą metod ustalonych przez International Society on Thrombosis and Haemostasis.
2. Przeciwciała antykardioliipinowe (aCL – *anticardiolipin antibodies*) w klasie IgG lub IgM wykryte w surowicy lub osoczu w średnim lub wysokim mianie (tj. >40 GPL lub MPL albo >99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni za pomocą standaryzowanej metody ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).
3. Przeciwciała przeciw β-2-glikoproteinie (B2-GPI) w klasie IgG lub IgM wykryte w surowicy lub w osoczu (w mianie >99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni za pomocą standaryzowanej metody ELISA.

GPL i MPL – jednostki wielkości miana przeciwciał