

Mnohopočetná nezápalová vaskulopatia a antifosfolipidový syndróm: katastrofický (ashersonov) syndróm

R. A. Asherson

ÚVOD

Antifosfolipidový syndróm (APS) je podľa definície Harrisa et al. Z roku 1985 [1] charakterizovaný obliteráciou veľkých ciev, postihujúcou hlboký žilový systém dolných končatín, veľké tepny (mozgové, periférne), a stratami plodu, často opakovanými. Obliterácia môže postihnúť aj malé cievy, často glomerulárnu vaskulatúru, kým cievy sietnice, koronárne riečisko a ďalšie cievy sú postihnuté menej často.

V roku 1992 opísal Asherson neobvyklý variant APS, charakterizovaný obliterujúcim procesom predovšetkým v malých cievach, ktorý postihuje najmä parenchýmové orgány, označený ako antifosfolipidový syndróm [CAPS] [2]. V roku 2003 bol tento termín k tomuto stavu formálne priradený [3]. Izolované prípady tohoto syndrómu už predtým dokumentovali iní autori [4], pod rôznym označením [5-7]. Od r. 1992 sa opísalo viac než 230 kazuistík. V celosvetovom meradle zaiste existuje mnoho ďalších nepublikovaných prípadov.

Pred niekoľkými rokmi vznikli webové stránky pre katastrofický APS (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS:htm>), ktorých výsledkom je niekoľko analýz klinickej charakteristiky a terapeutických postupov, publikovaných v pravidelných intervaloch [9,10]. Z týchto analýz jednoznačne vyplýva, že:

1. pri tomto stave sa vyskytujú aj obliterácie veľkých tepien;

2. ochorenie je charakterizované multiorgánovým zlyhaním;

3. mortalita dosahuje až 50 % aj u zdanlivo adekvátne liečených pacientov;

4. väčšina pacientov končí na jednotkách intenzívnej starostlivosti;

5. táto problematika sa svojím charakterom a závažnosťou dotýka všetkých špecialistov vnútorného lekárstva, nielen reumatológov, ale aj hematológov, neuropatológov, nefrológov, pneumológov, gastroenterológov a mnohých ďalších.

Stále nie je jasné, prečo sa u niektorých pacientov vyvinú opakované trombózy predovšetkým veľkých ciev (APS), kým u iných sa rýchlo vyvinie rekurentná vaskulárna obliterácia s predominantným postihnutím malých ciev (CAPS). Niektoré predchádzajúce, vyvolávajúce faktory môžu byť samozrejme identické u pacientov s prostým (klasickým) APS aj u pacientov s CAPS. Dôležitú rolu však zaiste zohrávajú aj ďalšie, doposiaľ neidentifikované faktory.

Všeobecné faktory kauzálne spájané s trombózou, ako je napr. dlhodobý pobyt na lôžku, dlhodobé sedenie (napr. dlhé dopravné lety), dyslipidémia, diabetes mellitus, nefrotický syndróm a obezita, nie sú pravdepodobne pre patogenézu APS dôležité a je zaujímavé, že aj pacienti s hereditárnymi koagulopatiami (napr. deficit proteínu C/S, antitrombínu III, mutácia typu leidskej mutácie faktoru V alebo

mutácia génu pre protrombín) nie sú na túto komplikáciu náchylní.

CAPS je jedným z najvýznamnejších príkladov „autoimunitného“ stavu, združeného s vysokými hladinami aPL a trombózu, a v mnohých prípadoch môže byť ďalej sprevádzaný a komplikovaný inými autoimunitnými poruchami, napr. ťažkou trombocytopéniou alebo mikroangiopatickou hemolytickou anémiou.

Stav sa môže objaviť „de novo“ u dospievajúceho asymptomatického jedinca alebo u jedinca s vaskulárnou obliteráciou v anamnéze, napr. cievnou mozgovou príhodou, infarktom myokardu (ktoré sa dosiaľ neprisudzovali asociácii s aPL), a u pacientov s primárnym alebo sekundárnym APS pri inom difúznom ochorení spojiva (najčastejšie pri systémovom lupus erythematosus [SLE]). Pacienta už nemožno pre niektorú z týchto porúch liečiť antikoagulantami, kortikosteroidmi a pod.

Pacient je v mnohých prípadoch „katalpovaný“ do stavu multiorgánového zlyhania provokujúcim faktorom alebo faktormi. Samotní pacienti s CAPS aj spôsob, akým reagujú, sa pomerne líšia. Táto téma bola predmetom niekoľkých recentných prác a prehľadných článkov Ashersona a Cerveru [10-14] a v súčasnej dobe sa plánujú prospektívne štúdie pacientov, ktorí CAPS prežili [15]. Tieto rozdiely by mohli byť genetické, ale ak sa objaví epizóda CAPS, ktorú pacient prežije, recidívy

podobných epizód sú extrémne vzácne, na rozdiel od nie nepodobného stavu - trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP), pri ktorej je opakovanie príhod časté [16] a ktorej patogenéza, ako sa nedávno preukázalo, má takisto autoimunitný charakter [17,18].

Vyvolávajúcim momentom je najčastejšie infekcia [19,20], ale zjavné sú často aj iné faktory, ktoré sú zhrnuté na obr. 1 a v tabuľke 1. Až v 50 % prípadov nie je zrejmy žiadny z obvyklých vyvolávajúcich faktorov.

Z tohto zoznamu vidno, že u 55 % pacientov sa CAPS vyvinie v dôsledku pôsobenia niektorého z identifikovateľných vyvolávajúcich momentov, medzi ktorými dominuje infekcia.

1. Infekcia

Môže ísť o najrôznejšie infekcie vírusového alebo bakteriálneho pôvodu. Špecifické infekcie (napr. salmonelóza s horúčkovitým týfusom) sú opisované menej často. Výpočet infekcií, vyskytujúcich sa v súvislosti s CAPS, je uvedený v tabuľke 2.

Poznanie mechanizmov, ktorými môže infekcia viesť k rozvoju trombózy, bolo v posledných dvoch rokoch predmetom značného záujmu. V roku 2000 Asherson a Shoenfeld publikovali úvodník, venovaný molekulárnym mimikry v patogenéze CAPS [19], a takisto práca Miri Blank v laboratóriách Yehudu Shoenfelda v Izraeli významne prispela k pochopeniu množstva rôznych mechanizmov, ktoré sa môžu patogenézy zúčastniť, ako napr. odhalenie štruktúry a funkcie beta 2-glykoproteínu I (B2GP1), ktorý je hlavným proteínovým antigénom, proti ktorému sú namierené antifosfolipidové protilátky, ako aj jeho patogénne úlohy pri indukcii trombózy. Pozornosť takisto treba venovať práci Gharavia et al [21,22], ktorí identifikovali 7 proteínov so sekvenciou homológnou s proteínmi GDKU a GDKU2, ktoré sú hlavným väzbovým miestom fosfolipidov na B2GP1. Imunizácia skupín myši týmito peptidmi spolu s Freundovým adjuvansom vedie k produkcii vysokých hladín aPL a protilátok prito B2GP1. Pre infekčnú etiológiu u časti pacientov s APS a CAPS svedčí takisto poznatok, že ciprofloxacín, látka zo skupiny chinolónov s antibiotickými vlastnosťami, zvyšuje produkciu IL-3, cytokínu, chýbajúceho u myši s experimentálnym APS aj u humánných subjektov

s APS, a zlepšuje priebeh experimentálneho APS u myši.

Nedávny prípad z Izraela, ktorý opísal rozvoj CAPS po očkovaní pacienta vakcínou proti japonskej encefalomyelitíde B, opäť potvrdil úlohu inkriminovanej špecifickej peptidovej sekvencie ako provokujúceho faktora rozvoja CAPS.

2. Trauma, chirurgické zákroky

Veľké: hysterektómia, cholecystektómia, ďalšie chirurgické brušné zákroky; chirurgia malej panvy; cisársky rez; A/V shunt.

Malé: pľúcna a renálna biopsia; extrakcia zubu; dilatácia maternice a kyretáž; poškodenie ihlou (angiografia); fraktúry; drobné chirurgické zákroky (ERCP).

Mechanizmy, ktorými môže trauma alebo chirurgické zákroky spustiť CAPS, nie sú známe, ale mohlo by ísť o excesívne uvoľnenie cytokínov, ktoré ovplyvňujú funkciu endotelialných buniek, a expresiu a dereguláciu prokoagulačných molekúl a produkciu niektorého z dôležitých koagulačných proteínov tkanív.

3. Malignity a lymfómy

U jedenástich pacientov (5,5 %) boli s rozvojom CAPS spojené malígne ochorenia.

4. Exacerbácia SLE

Nízka prevalencia CAPS združená s exacerbáciou lupusu (len 6 pacientov) je prekvapivá a predstavuje argument, poukazujúci na ďalšie alternatívne mechanizmy patogenézy CAPS mimo nadprodukciiu protilátok. U pacientov s exacerbáciou lupusu s vysokými hladinami aPL, u ktorých dosiaľ nedošlo k vývoju trombotických príhod, je preto možné použiť preventívne antikoagulačnú terapiu.

5. Prerušenie terapie warfarínom, nízky INR

Prerušenie terapie warfarínom pred chirurgickými zákrokmi alebo drobnými výkonmi (napr. biopsia) z obavy pred krvácanými komplikáciami, obvykle spojovanými s antikoagulačnou terapiou, môže v krátkej dobe nasledovať opakovaná trombotizácia alebo CAPS, najmä ak sú prítomné ďalšie vyvolávajúce faktory (napr. karcinóm, infekcia). Táto tzv. hypotéza „dvojitého“ či „trojitého“ úderu sa týka prakticky všetkých pacientov s multiorgánovým zlyhaním. Veľkú pozornosť musí ošetrujúci lekár a chirurg venovať zaisteniu dostatočného

Tab. 1. Vyvolávajúce faktory.

• Neznáme	90 (45 %)
• Infekcia	40 (20,0 %)
• Trauma	28 (14,0 %)
• Antikoagulačné problémy	14 (7,0 %)
• Neoplazma	11 (5,5 %)
• Pôrod	10 (5,0 %)
• Exacerbácia SLE	6 (3,0 %)
• Iné	11 (5,5 %)
Perorálna antikoncepcia (5), imunizácia (1), ACE (2), indukcia ovulácie (1), danazol (1), tiazidy (1).	

Tab. 2. Infekcie.

NEŠPECIFICKÉ	ŠPECIFICKÉ
Vírusové infekcie	Týfus
Infikované vredy predkolenia	Horúčka dengue
Pneumónia	Malária
Infekcia horných dýchacích ciest	
Urogenitálne	
Gastrointestinálne	

Tab. 3. Infekcie.

• Adenokarcinóm, karcinóm pľúc
• Adenokarcinóm žalúdka
• Adenokarcinóm hrubého čreva
• Karcinóm maternice
• Epiteliálny karcinóm (primárny, nediferencovaný)
• Cholangiokarcinóm žlčníka
• Metastázy karcinómu neznámeho pôvodu
• Karcinóm z B-buniek
• Počas terapie karcinómu prsníka

krytia pacienta počas procedúry adekvátnou parenterálnou antikoaguláciou.

Kitchens [23] vyslovil hypotézu, že za pokračujúcu koaguláciu môžu byť zodpovedné veľké koaguló, čo prirovnal k „trombotickej búrke“, pozorovanej u pacientov s CAPS.

Tieto koaguló pokračujú v produkcii trombínu, kým fibrinolýza brzdí zvýšenie inhibítorov aktivátora plazminogénu („fibrinolytická odstávka“) a dochádza k simultánnej elevácii koagulačných aktivačných produktov, obsahujúcich trombínové aktivačné produkty F1 a 2, komplexy trombín - antitrombín (TAT) a aktivačný peptid proteínu C. Ďalej dochádza ku konzumpcii

prírodných antikoagulačných proteínov, napr. proteínu C, proteínu S a antitrombínu III (AT III). Odstránenie koagula môže viesť k remisii CAPS, čo bolo dokumentované u dvoch pacientov, u ktorých amputácia gangrenóznej končatiny viedla k plnému uzdraveniu [24]. Táto hypotéza je schematicky znázornená na obr. 2.

KLINICKÝ OBRAZ

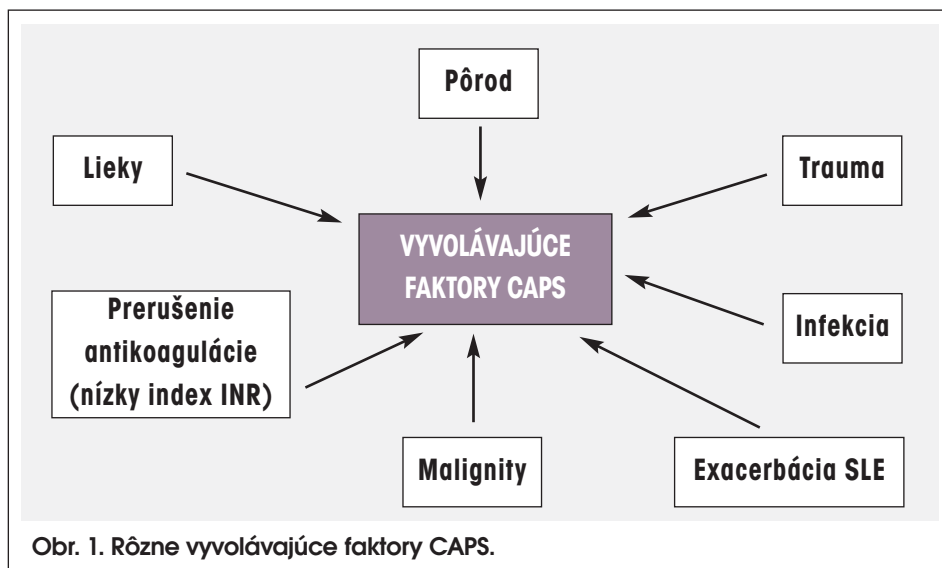
Priemerný vek pacientov v skupinách, distribúcia pohlavia a hlavné pridružené choroby sú uvedené v tabuľke 4. Medzi „inými“ stavmi bol zaznamenaný Behcetov syndróm, polychondritída, primárny Sjögrenov syndróm a ulcerózna kolitída.

Predchádzajúce manifestácie APS

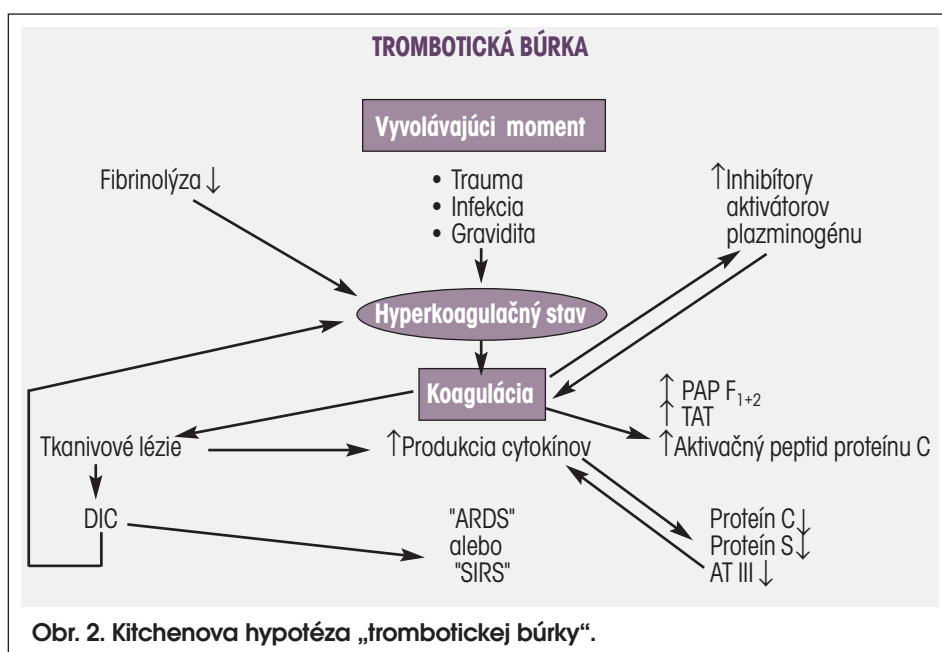
U pacientov sa môže CAPS manifestovať „de novo“ bez predchádzajúcej trombozy v anamnéze alebo vo vzťahu s „primárnym“ antifosfolipidovým syndrómom (PAPS) alebo SLE. Najčastejšie sú združené s prítomnosťou aPL predchádzajúcej hlbokoj žilovej trombozy, straty plodu alebo trombocytopenie.

Stav je možné charakterizovať niekoľkými hlavnými rysmi:

- Ide o diseminovanú nezápalovú koagulopatiu, postihujúcu predovšetkým malé viscerálne cievy. Neobvyklé orgánové postihnutie vedie k atypickej symptomatológii, ktorá nesprievádza prostý čiže „klasický“ APS v žiadnom zo štádií:
- Testikulárne a ovariálne infarkty
- Nekróza prostaty
- Akalkulózná cholecystitída
- Kostné infarkty
- Ruptúra pažeráka
- Rozsiahle žalúdočné vredy
- Ulcerácia hrubého čreva
- Trombotická pankreatitída
- Adrenálne infarkty
- Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Len u malej časti pacientov sa objavujú rysy kompatibilné s prejavmi prostého čiže klasického APS s postihnutím veľkých ciev (napr. žíl dolných končatín alebo obliterujúcim postihnutím mozgových alebo srdcových tepien).
- Vaskulárna obliterácia sa môže vyvíjať celkom spontánne pri absencii provokujúceho vyvolávajúceho faktora (45 %) alebo s odstupom dní až týždňov po identifikovateľnom faktore.
- Pacient môže byť postihnutý SLE so



Obr. 1. Rôzne vyvolávajúce faktory CAPS.



Obr. 2. Kitchenova hypotéza „trombotickej búrky“.

sekundárnym APS alebo má v anamnéze predchádzajúcu tromboembolickú príhodu (resp. príhody) [PAPS].

- Často je prítomná mierna až ťažká trombocytopenia.
- Môžu byť prítomné sérologické prejavy DIC.
- Vysoké hladiny aPL môžu byť detekované u viac než 50 % pacientov.

Klinická manifestácia CAPS závisí od:

a) orgánov postihnutých trombózou a rozsahu trombozy a prejavov tzv. syndrómu systémovej zápalovej odpovede (systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), ktoré pravdepodobne spôsobuje masívne uvoľnenie cytokínov z postihnutých

a nekrotických tkanív. Existujú teda dva samostatné, odlišné typy manifestácií, z ktorých každý vyžaduje špecifickú, účinnú terapiu.

Intraabdominálne trombotické komplikácie, postihujúce renálne cievy a riečisko nadobličiek, sleziny, čreva, mezenteria alebo pankreasu, sa vyskytujú častejšie. Pacienti si často v úvode sťažujú na bolesti brucha alebo brušný diskomfort. Postihnutie obličiek je diagnostikované u 70 % pacientov.

Pľúcne komplikácie sú druhou najčastejšou komplikáciou. Najčastejšie ide o syndróm ARDS a pľúcnu embolizáciu; krvácanie do pľúc, mikrotrombotizácia, edém pľúc a pľúcne infiltráty sa vyskytujú

Tab. 4. Vekové zloženie, pomer pohlavia a pridružené choroby 200 pacientov s CAPS, u ktorých sa vykonala posledná podrobná analýza v r. 2003 (25).

Vek	37,9 ± 14,4	7-74
Pohlavie (ženy/muži)	138/62	31/69 %
Diagnóza	N = 194	%
Primárny APS	88	44
SLE	81	40
„Lupus-like“ choroba	12	6
Reumatoidná artritída	4	2
Systémová sklerodermia	3	1,5
Iné	6	4,5

len u malej časti pacientov. Dýchavičnosť je bežným príznakom pľúcneho postihnutia.

Postihnutie kože, napr. livedo reticularis, purpura a kožné nekrózy sú ďalšiu častou manifestáciou, ktorá postihuje 66 % chorých.

Mozgové postihnutie (infarkty, encefalopatie, kŕče alebo trombóza žilových splavov) sú takisto časté (<60 %). Obliterácia drobných mozgových ciev je pravdepodobne častejšia, než sa udáva, a je pravdepodobne podkladom encefalopatie, ktorá sa pri tomto syndróme vyskytuje.

Postihnutie srdca sa objavuje u 53 %, často sú prítomné defekty chlopní (mitrálne, aortálne). Infarkty myokardu sa objavujú u 25 % chorých.

Počas ochorenia je možné pozorovať rôzne trombotické manifestácie (tabuľka):

Kardiálne postihnutie

U mnohých pacientov (podobne ako pri cerebrálnej symptomatológii) môžu byť prítomné mikrovaskulárne trombózy, ale bez bioptického materiálu ich možno len ťažko dokázať. Dysfunkcia myokardu (lokalizovaná) pri absencii ochorenia väčších koronárnych ciev môže byť prejavom lézie tohto typu. Chlopňové lézie nie sú spôsobené akútnou príhodou, ale sú prejavom predchádzajúceho ochorenia u pacientov so SLE alebo PAPS, v ktorých rámci sa vyskytujú.

b) Manifestácia syndrómu systémovej zápalovej odpovede („SIRS“)

Aj keď sa zatiaľ u pacientov s ťažkým CAPS zatiaľ nevykonali merania hladín cytokínov, predpokladá sa, že tento systémový zápalový proces v akútnej fáze ochorenia pokračuje a často vedie k nie-

ktorým netrombotickým manifestáciám, najmä obrazu „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS). Medzi zúčastnené cytokíny patrí TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 a faktor inhibujúci migráciu makrofágov, ktoré sú zodpovedné nielen za ARDS, ale aj za edém mozgu, ktorý by mohol byť podkladom iniciálneho stavu zmätenosti a deteriorácie vedomia, pozorovaných u týchto pacientov, a podobne aj dysfunkcie myokardu. IL-18 sa takisto podieľa na akútnom zápale pľúc stimuláciou migrácie neutrofilov a zvyšovaním permeability pľúcnych ciev. Týmto mechanizmom sa tento cytokín pravdepodobne zúčastňuje aj patogenézy ARDS.

ARDS môže nasadať na preexistujúci infekčný proces, ktorý sám o sebe môže byť príčinným vyvolávacím faktorom CAPS, a preto je pri liečbe tejto komplikácie potrebné vždy dôkladne zvážiť antibiotickú liečbu. ARDS, združený so septickým šokom alebo ťažkou traumou, je často komplikovaný diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (DIC), komplikáciou, ktorá sa nezriedka vyskytuje aj u pacientov s CAPS.

LABORATÓRNE NÁLEZY

Trombocytopenia je obvyklým nálezom a bola zistená vo viac než 60 % prípadov. Vo viac než polovici prípadov je trombocytopenia závažná. Asi v tretine je prítomná hemolýza (26). Asi 20 % pacientov má známky diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC) (27), ale schistocytov je obvykle málo, ak sa vyskytujú, na rozdiel od pacientov s trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP), kde je ich počet vysoký. Antikardiolipínové protilátky (aCL) triedy IgG sú častejšie pozitívne, aCL triedy IgM sú menej časté. U pacientov so SLE sú pozitívne antinukleárne protilátky, protilátky proti natívnej DNA a proti extrahovateľným nukleárnym antigénom (ENA).

MEDZINÁRODNÝ REGISTER

Medzinárodný register pacientov s katastrofickým APS („Register CAPS“) vytvorilo v roku 2000 Európske fórum pre antifosfolipidové protilátky. Eviduje všetky klinické, laboratórne a terapeutické dáta všetkých publikovaných prípadov CAPS i mnohých ďalších pacientov, ktorých dáta boli v plnom rozsahu zaregistrované. Register je možné bezplatne konzultovať na webových stránkach (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.htm>) a pred-

Tab.

Periférne trombózy:	N= 67	33,5 %
Hlboká žilová trombóza	46	23
A. femoralis	6	3
A. subclavia	5	2,5
A. jugularis	4	2
A. radialis	4	2
Cerebrálne manifestácie:	N=120	60 %
Infarkty	92	46
Encefalopatie	14	7
Kŕče	12	6
Trombóza žilových splavov	5	2,5
Mikroinfarkty	4	2
Tranzitórny isch. atak	1	0,5
Kardiálne postihnutie:	N=105	53 %
Chlopňové lézie	53	26,5
Infarkt myokardu	48	24
Srdcové zlyhanie	20	10
Nástenné tromby	8	4
Mikrotromby	8	4
Pľúcne manifestácie:	N=132	66 %
ARDS		63 31,5
Pľúcna embólia	51	25,5
Krvácanie do pľúc	15	7,5
Mikrotrombotizácia	8	4
Edém pľúc	7	3,5
Infarkt	5	2,5
Infiltráty	5	2,5
Pleurálna reakcia	1	0,5
Abdominálne manifestácie:	N	%
Renálne	138	69
Slezina	38	19
Adrenálne	31	15,5
Hepatálne	25	12,5
Črevné	25	12,5
Mezenterické	20	10
Pankreas	19	9,5
V. cava inferior	6	3
V. portae	6	3
Žlčník	4	2
Kožné manifestácie:	N	%
Livedo reticularis	60	30
Kožná ulcerácia	28	14
Digitálne nekrózy	21	10,5
Purpura	12	6
Trombóza	7	3,5
Nekróza	7	3,5
Ďalšie trombotické manifestácie:	N	%
A. Retinalis	10	5
Koštňá dreň	6	3
Uterus, ovaria	6	3
Neuropatia	6	3
Vajcia	4	2
V. retinalis	4	2

pokladá sa, že pravidelné periodické analýzy týchto dát rozšíria naše vedomosti o tejto chorobe.

PREDBEŽNÉ KLASIFIKAČNÉ KRITÉRIÁ

Na 10. medzinárodnom kongrese o aPL v Taormine na Sicílii v roku 2002 navrhli a schválili predbežné klasifikačné kritériá katastrofického APS (tabuľka 5) [28]. Tento konsenzus je veľmi dôležitý pre pacientov s neistou diagnózou alebo s menej závažnými formami ochorenia („pravdepodobný“ katastrofický APS), ktorých teraz môžeme klasifikovať zvlášť, mimo pacientov s „definitívnym“ katastrofickým APS. Tieto kritériá teraz umožnia presnejší diagnostický postup a napomôžu plánovanie a dokumentovanie budúcich multicentrických štúdií.

Z analýzy už predtým zaradených 147 pacientov s katastrofickým APS, zaradených do „Registra CAPS“, bolo 72 pacientov (49 %) klasifikovaných ako „definitívny CAPS“ a 60 (41 %) ako „pravdepodobný“ katastrofický APS. Senzitivita týchto kritérií bola 89 % a špecifickosť 100 % [29].

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

U všetkých chorých s mnohopočetnými trombózami a multiorgánovým zlyhaním má dôkladná diferenciálna diagnostická súvaha zásadný význam. Mimo katastrofický APS je potrebné takisto zvážiť ďalšie mikroorganické syndrómy, ktoré majú podobné rysy: a) trombotická mikroangiopatia; b) hemolytická anémia; c) trombocytopenia; d) postihnutie centrálného nervového systému a obličiek. Medzi tieto stavy ďalej patrí TTP, hemolyticko-uremický syndróm (HUS), heparínom indukovaná trombocytopenia a syndróm HELLP (hemolýza, zvýšenie pečenej enzýmov a trombocytopenia). Približne u tretiny chorých s CAPS sa počas multiorgánového postihnutia vyvinú sérologické alebo hematologické známky DIC. Sérologické rysy DIC možno vysvetliť u týchto chorých rozsiahlym poškodením endotelov drobných ciev, ktoré sprevádza ARDS i SIRS.

Diferenciálna diagnostika takisto zahŕňa marantickú endokarditídu, komplikovanú mnohopočetnou embolizáciou, kryoglobulinémiu, vaskulitídu, mnohopočetnú tukovú embóliu a heparínom indukovaný trombocytopenicko-trombotický syndróm (HITT). Pri poslednom ochorení sa u pacientov vyvíjajú počas 10 – 14 dní po začiatku he-

parinizácie trombózy na rôznych miestach, najmä na koži, a prvou známku je pokles počtu doštičiek. Stav je spôsobený prítomnosťou protilátky, ktorá sa viaže na doštičkový faktor 4 a heparín. Na stanovenie diagnózy je nutné vykonať agregáciu štúdiu doštičiek a identifikáciu tohto komplexu (doštičkový faktor 4 - heparín) metódou ELISA.

TERAPIA

Terapeutická starostlivosť o katastrofický APS je zásadným problémom všetkých zúčastnených lekárov. Len včasná diagnóza a agresívna terapia môže zachrániť týchto pacientov, ktorí môžu tomuto potenciálne fatálnemu stavu ľahko podľahnúť. V súčasnej dobe je mortalita CAPS aj napriek všetkým odporúčaným terapeutickým postupom extrémne vysoká (50 %). Podrobné vyšetrenie a štúdium týchto pacientov s ohľadom na nové a inovované terapie je preto nanajvyš žiaduce a od ošetrovujúcich klinikov sa preto žiada nielen podávanie správ a detailov o svojich pacientoch do „Registra CAPS“, ale aj spolupráca v multicentrických štúdiách, ktoré sa v súčasnosti organizujú, a pravidelné návštevy webových stránok. Zber a uchovávanie vzoriek séra a plazmy od týchto pacientov je nutné pre akékoľvek budúce štúdie a je bezpochyby významné a produktívne. Je takisto jasné, že mnoho pacientov s CAPS ostáva nehlásených.

V poslednej dobe navrhli algoritmus odporúčanej terapie katastrofického APS (obr. 3). Liečbu možno rozdeliť na tri hlavné kategórie:

- profylaktické terapie
- primárne špecifické terapie a
- sekundárne nešpecifické terapie

a) Profylaktická terapia:

Doposiaľ nie je jasné, prečo sa len u menšiny pacientov s APS rozvinú opakujúce sa epizódy obliterácie veľkých ciev, kým niektorí sa dostanú až do stavu multiorgánového zlyhania. U všetkých pacientov s APS je preto potrebné venovať zvláštnu pozornosť nasledovným okolnostiam:

- Akákoľvek infekcia, aj banálna, by sa mala razantne liečiť adekvátnym antibiotikom.
- Všetci pacienti, podstupujúci chirurgickú procedúru vrátane banálnej (napr. biopsia), by mali byť po celú dobu procedúry zaistení parenterálnou antikoagulačnou liečbou kumarínu.

Tab. 5. Predbežné klasifikačné kritériá katastrofického APS.

- Evidentné postihnutie minimálne troch orgánov, systémov alebo tkanív.*
- Rozvoj manifestácií simultánne počas doby kratšej než 1 týždeň.
- Histopatologické potvrdenie obliterácie drobných ciev minimálne v jednom orgáne alebo tkanive.**
- Laboratórny dôkaz prítomnosti antifosfolipidových protilátok (lupusového antikoagulansu alebo antikardiopínových protilátok).***

* Obvykle klinickú evidenciu cievnej obliterácie potvrdí zobrazovacia technika, ak je použiteľná. Renálne postihnutie je definované zvýšením sérového kreatinínu o 50 %, ťažkou systémovou hypertenziou (>180/100 mm Hg) alebo proteinúriou (> 500 mg/24 hours).

** Na histopatologický dôkaz je nevyhnutná prítomnosť trombóz, aj keď vaskulitída sa môže niekedy vyskytovať súbežne.

*** Ak u pacienta nebol APS doposiaľ diagnostikovaný, laboratórny dôkaz vyžaduje prítomnosť antifosfolipidových protilátok pri minimálne dvoch vyšetreniach s minimálnym odstupom 6 týždňov (nie je nutné v dobe manifestácie stavu), s ohľadom na navrhnuté predbežné klasifikačné kritériá definitívneho APS (9).

DEFINITÍVNY KATASTROFICKÝ APS

- Všetky 4 kritériá

PRAVDEPODOBŇNÝ KATASTROFICKÝ SYNDRÓM

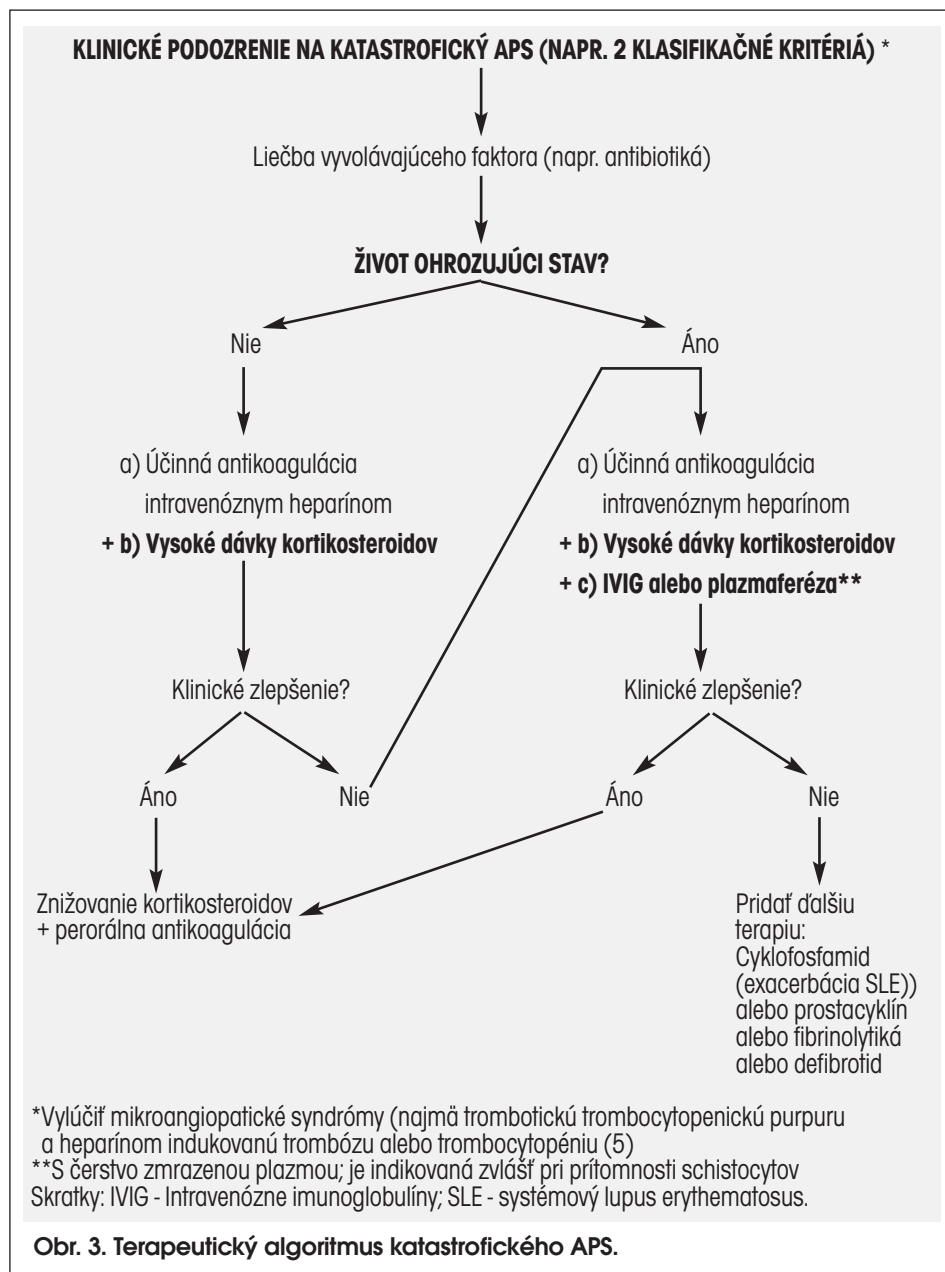
- Všetky 4 kritériá, ale sú postihnuté len dva orgány, systémy alebo tkanivá.

- Všetky 4 kritériá s výnimkou laboratórneho dôkazu s odstupom 6 týždňov kvôli úmrtiu pacienta s katastrofickým APS, ktorého nikdy v minulosti na prítomnosť aPL netestovali.

- 1, 2 a 4

- 1, 3 a 4 a rozvoj tretieho orgánového postihnutia za dobu dlhšiu než 1 týždeň, ale kratšiu než 1 mesiac aj napriek antikoagulačnej liečbe.

- Puerperium by malo byť adekvátne prekryté minimálne po dobu 6 týždňov parenterálnou antikoagulačnou liečbou (napr. subkutánnym heparínom).
- Pacienti s exacerbáciou SLE, aj keď nie sú obvykle združené s CAPS, s pozitívnym aPL protilátkami by takisto mali byť krytí parenterálnou antikoagulačnou liečbou.



b) Špecifické terapie:

Agresívna liečba všetkých možných vyvolávajúcich faktorov, napr. podávanie parenterálnych antibiotík pri podozrení na súbežnú infekciu alebo bezodkladné odstránenie nekrotických hmôt, ak sú prítomné nekrózy. Amputácia postihnutej končatiny alebo jej časti viedla v dvoch prípadoch k dramatickému zlepšeniu. Táto radikálna procedúra by mala byť indikovaná, ak agresívna terapia nevedie k zlepšeniu, zlyháva a koagulácia ďalej pokračuje.

Liečbu možno rozdeliť na tri kategórie:

Lieky prvej voľby:

Intravenózne heparín. Obvykle sa podáva po dobu 7 – 10 dní s následnou per-

orálnou antikoagulačnou terapiou až do nastavenia indexu INR približne na 3.

Kortikosteroidy. Mali by sa podávať minimálne po dobu 3 dní (ale je možné pokračovať dlhšiu dobu v závislosti od odpovede pacienta). Kortikosteroidy nie sú indikované na liečbu pokračujúcej trombózy alebo v snahe znížiť vysoké hladiny aPL, ale na terapiu klinických manifestácií predpokladaného excesívneho uvoľnenia cytokínov v dôsledku rozsiahlych tkanivových nekroz. Primárnym príkladom je ARDS. Odporúča sa aplikovať 1000 mg metylprednisolonu intravenózne po dobu minimálne troch dní. Ak sa nedostaví zlepšenie, je možné pacienta previesť na intramuskulárne preparáty.

Lieky druhej voľby:

Intravenózne imunoglobulíny (IVIG). IVIG sa úspešne používajú v liečbe TTP [16]. Denná odporučená dávka je 0,4 g/kg hmotnosti/deň po dobu 4 – 5 dní. Terapia môže byť zvlášť užitočná u chorých s ťažkou trombocytopéniou, ale môže takisto antiidiotopovým mechanizmom znižovať hladiny autoprotilátok. Z analýzy liečených pacientov s CAPS vyplýva, že samotné podanie IVIG nezlepšuje prežívanie, zatiaľ čo kombinácia s plazmaferézou je pravdepodobne účinnejšia. [30]

Plazmaferéza (PF). Patogénne protilátky aCL a protilátky proti 2-glykoproteínu I. triedy IgG a cytokíny ako IL-1, IL-6, tumor nekrotizujúci faktor (GNF) a zložky komplementu je možné touto procedúrou odstrániť. Podľa doterajších správ táto terapia skutočne vedie k zlepšeniu pacientov s CAPS. (31) Ide o postup voľby u chorých s TTP, kde sa kladie dôraz na obliterujúce postihnutie drobných ciev. Odporúča sa preto na túto procedúru používať čerstvo zmrazenú plazmu.

Čerstvo zmrazená plazma. Podanie čerstvo zmrazenej plazmy samotnej nebolo zatiaľ u pacientov s katastrofickým APS opísané. Plazma obsahuje prirodzené antikoagulačné faktory vrátane proteínu C, proteínu S a antitrombínu III, ktoré sa priebehu koagulačného procesu spotrebávajú, takže ich substitúcia je bezpochyby prínosná.

Terapia tretej voľby:

Zahŕňa niekoľko postupov, ktoré sa používajú bežne (cyklofosfamid) alebo sa použili len v obmedzenom počte prípadov (prostacyklín, ancrod, defibrotid) a ktoré môžu takisto prispieť k zvládnutiu stavu.

Cyklofosfamid. Tento účinný imunosupresívny agens sa podľa analýzy 130 pacientov s katastrofickým APS neukázal ako účinný. Teoreticky by mohol byť úspešný pri zabránení excesívnej produkcie aPL po plazmaferéze.

Prostacyklín. Táto látka je silným inhibítorom agregácie doštičiek a mohla by byť teoreticky účinná pri postupujúcom koagulačnom procese. Má aj vazodilatačný efekt. Dávka 5 ng/kg/min sa podáva po dobu 7 dní. Je opísaný len jeden prípad, kde bol prostacyklín použitý u pacienta s CAPS, u ktorého došlo k relapsu potom, ako bola terapia prerušená [32]. Ukazuje sa, že pri tejto terapii sa zvyšuje riziko tromboembolických príhod. [33,34].

Ancrod. Táto látka bola použitá takisto len u jedného pacienta. Je účinným fibrinolytikom a koriguje aj deficit tkanivových aktivátorov plazminogénu [35].

Defibrotid. Ide o alkalickú metalickú soľ jednovláknovej DNA, ktorá má anti-trombotické vlastnosti. S ohľadom na jej polyfarmakologické vlastnosti sa ukazuje, že bude pravdepodobne hrať dôležitú rolu v budúcej terapii refraktérnych pacientov s katastrofickým APS. Zatiaľ ju úspešne použili u jedného pacienta [36]. Užíva sa aj pri TTP, ale prekážkou sú zatiaľ problémy so získaním dodávok od výrobcov.

Ďalšie fibrinolytiká (napr. streptokináza, urokináza, aktivátory tkanivového plazminogénu). Tieto látky by teoreticky mohli hrať významnú rolu v liečbe refraktérnych pacientov s katastrofickým APS, ale môžu byť združené aj s hemoragickými komplikáciami. Ich racionálne využitie v týchto zložitých prípadoch a život ohrozujúcich stavoch je vzhľadom na postupujúcu koaguláciu pravdepodobne opodstatnené.

c) Sekundárne nešpecifické terapie:

Väčšinu chorých prijímajú na jednotky intenzívnej starostlivosti potom, ako nastalo multiorgánové zlyhanie. Indikované sú všeobecné resuscitačné postupy.

1. Ak je prítomná renálna insuficiencia, je nevyhnutná hemodialýza.
2. Mechanická ventilácia pre respiračné zlyhanie je často indikovaná u pacientov s ARDS.
3. Pri obehovom zlyhaní sa podávajú inotropné látky.
4. Ťažká hypertenzia spôsobená obliteráciou renálnych tepien môže vyžadovať agresívnu antihypertenznú terapiu.
5. Ak je prítomná hypotenzia pri myokardiálnej depresii (SIRS), mikroangiopatii drobných koronárnych ciev alebo hemoragickom infarkte nadobličiek, je nevyhnutné pokračovať v kortikoterapii. Hypotenzia je ďalšou indikáciou inotropných látok.

VÝVOJ OCHORENIA A PROGNÓZA

Mortalita pri tomto stave je vysoká aj napriek súčasným možnostiam terapie a dosahuje 50 %. Ak sa dosiahne uzdravenie, obvykle nasleduje stabilizovaný stav, ktorý však vyžaduje trvalú antikoaguláciu. V nedávnej analýze chorých [37] sa ukázalo, že 66 % pacientov, ktorí prežili iniciálny katastrofický syndróm, bolo po dobu sle-

dovania asymptomatických (priemerná doba sledovania 62,7 mesiacov). U 26 % prežívajúcich pacientov sa vyvinuli iné manifestácie APS, ale bez ďalšieho katastrofického vývoja. Len u troch chorých sa rozvinul „rekurentný“ CAPS. V týchto troch prípadoch boli zjavnými vyvolávajúcimi momentmi infekcie a trauma.

Erka et al. sa pokúsili podať prehľadnú správu o CAPS v článku nedávno publikovanom v *Arthritis and Rheumatism* [38]. Niet pochyb, že ďalšie štúdie a opisy prípadov vnesú viac svetla do tejto potenciálne fatálnej komplikácie, pozorovanej v kontexte s evidentným antifosfolipidovým syndrómom, infekciou alebo traumou. Ide o stav relatívne vzácny, na rozdiel od pacientov s nie nepodobným stavom - TTP, kde sú rekurentné epizódy bežné.

Literatúra

1. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987; 26 (suppl 2): 19 (abstr).
2. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
3. Piette J-C, Cervera R, Levy RA, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome - Asherson's Syndrome. *Ann Med Interne*, 2003; 154: 195-196.
4. Bird AG, Lendrum R, Asherson RA, Hughes GRV. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies and ischemic necrosis of the extremities. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 251-255.
5. Ingram SB, Goodnight SH, Bennet RN. An unusual syndrome of a devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. Report of two cases. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1167-1171.
6. Greisman SG, Thayaparan R-S, Godwin TA, Lockshin MD. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus - Association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med* 1991; 151: 389-392.
7. Harris EN, Bos K. An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with the antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1991; 151: 231-232.
8. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
9. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355-376.
10. Asherson RA, Cervera R. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a review of pathogenesis, clinical features and treatment. *IMAJ* 2000; 2: 268-73.
11. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Current Opinion in Haematology*, 2000; 7: 329.
12. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatol Reports* 2003; 5: 395 - 400.
13. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 157-165.
14. Chybi
15. Asherson RA, Merrill J. Personal communication 2004.
16. Kondo H, Imamura T. Effects of intravenous immunoglobulin in a patient with intermittent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000; 108: 880-882.
17. Furlan M, Lammie B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 509-514.
18. Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A simpler diagnosis at last? *Thromb Haemost* 1999; 82: 1380-1381.
19. Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome -molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000; 27:12-14.

20. Rojas -Rodriguez J, Garcia - Carrasco M, Ramos - Casals M et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical description and triggering factors in eight patients. *J Rheumatol* 2000; 27: 238-240.

21. Gharavi E, Cucurull E, Tang H, Celli CM, Wilson WA, Gharavi AE. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with viral peptides. *Lupus* 1999; 8: 449-455.

22. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris N. New developments in viral peptides and antiphospholipid antibody induction. *J Autoimmunity* 2000; 15: 227-230.

23. Kitchens CS. Thrombotic storm: When thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998; 104: 381-385.

24. Amithal H, Levy Y, Davidson C, Lundberg I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Remission following leg amputation. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31: 121-132.

25. Cervera R, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Font J, De la Red G, Gil V, et al. "CAPS Registry": A review of 200 cases from the International Registry of patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) (abstract). *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (suppl. 1): 88.

26. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, De la Red G et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004 (In Press).

27. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R et al. Disseminated Intravascular Coagulation in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2004 (Submitted).

28. 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.

29. Cervera R, Gómez-Puerta JA, Cucho M, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): Analysis of the International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for CAPS using the "CAPS Registry" (abstract). *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (suppl 1): 88.

30. Erkan D, Asherson RA, Cervera R, Peterson M, Font J. Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Plasma Exchange or Intravenous Immunoglobulin. *Lupus* 2004 (In Press).

31. Flammholtz R, Tran T, Grad G I, Mauer AM, Olopade OI, Elman MH et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta (2)-glycoprotein antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis* 1999; 144:171-176.

32. Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 810-812.

33. Kovacs IB, Mayou SC, Kirby JD. Infusion of a stable prostacyclin analogue, Iloprost to patients with peripheral vascular disease: lack of antiplatelet effect but risk of thromboembolism. *Am J Med* 1984; 144: 37-42.

34. Tedeschi A, Meroni PL, Del Papa N, Salmaso C, Boschetti c, Miodonna A. Thrombotic events in patients with systemic sclerosis treated with Iloprost. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 559-560.

35. Dosekun AK, Pollak VE, Glas-Greenwalt P, et al. Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects. *Arch Intern Med* 1984; 144: 37-42.

36. Burcoglu-Oral A, Erkan D, Asherson RA. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) with defibrotide - A proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002; 29: 2006-2011.

37. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530-533.

38. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Where Do We Stand? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3320-3327

Ronald. A Asherson, MD HON, FRCP, FACP, FCP (SA), FACR

Hon Consultant /Rheumatologist
Rheumatic Diseases Unit,
University of Cape Town Health Sciences
Center and the Groote Schuur Hospital,
Cape Town, and The Rosebank Clinic,
Johannesburg, South Africa