

Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy przebiegający ze wstrząsem kardiogennym – opis przypadku

Catastrophic antiphospholipid syndrome complicated by cardiogenic shock – a case report

Bożena Zięba¹, Agnieszka Węgrzyn¹, Andrzej Mital², Maria Szczepińska-Nowak³, Łukasz Lewicki¹, Michał Chmielecki¹, Wiesław Puchalski¹, Andrzej Rynkiewicz¹

¹ I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Szpital Specjalistyczny im. W. Adalberta, Gdańsk

Abstract

A case of a 29-year-old woman 18 days after delivery with catastrophic antiphospholipid syndrome secondary (CAPS) due to undiagnosed systemic lupus erythematosus, leading to cardiogenic shock is reported. Laboratory evaluation revealed increased anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, antinuclear antibody and thrombocytopenia. Left ventricular ejection fraction was 20%, neurologic deficit and acute renal failure were also present. Cardiac involvement is common in CAPS, but cardiomyopathy due to microvascular thrombosis is rare. CAPS should be considered as a cause of acute heart failure in a women with systemic lupus erythematosus. In the presented case early therapy with anticoagulants, steroids, immunoglobulins and plasmapheresis was beneficial.

Key words: catastrophic antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, cardiogenic shock

Kardiologia Polska 2009; 67: 769-773

Wstęp

Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (ang. *catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS) został opisany przez Ashersona w 1992 r. jako postać zespołu antyfosfolipidowego (ang. *antiphospholipid syndrome*, APS) o gwałtownym przebiegu, której towarzyszy niewydolność wielonarządowa z uszkodzeniem minimum trzech narządów [1].

Większość przypadków APS powstaje na podłożu pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego lub wtórnie do tocznia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) [2]. W 1999 r. międzynarodowy zespół ekspertów opracował kryteria z Sapporo rozpoznania APS, które zmodyfikowano w 2004 r. w Sydney [3–5] (Tabela I). Zespół antyfosfolipidowy można rozpoznać w przypadku stwierdzenia obecności w surowicy co najmniej jednego typu przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) oraz co najmniej jednego objawu klinicznego. Czynnikiem wyzwalającym są najczęściej infekcje, urazy, nowotwory, ciąża i potóg oraz zaprzestanie leczenia antykoagulacyjnego [6, 7].

W obrazie klinicznym CAPS dominuje mikroangiopatia zakrzepowa, prowadząca do niewydolności wielonarządowej,

najczęściej nerek, płuc, mózgu i serca [8]. Obserwuje się także SIRS (ang. *systemic inflammatory response syndrome*), DIC (ang. *disseminated intravascular coagulation*), ciężką małopłytkowość i anemię hemolityczną [9, 10]. Śmiertelność w CAPS jest wysoka – sięga 50%, nawet u właściwie leczonych chorych.

Przedstawiamy przypadek kobiety, u której doszło w połogu do rozwoju CAPS na podłożu nierozpoznanego wcześniej SLE.

Opis przypadku

Kobieta 29-letnia, 18 dni po urodzeniu drogami i siłami natury dziecka w 39. tygodniu ciąży z rozpoznanym opóźnieniem rozwoju wewnątrzmacicznego, została przyjęta do szpitala z powodu zmniejszonej tolerancji wysiłku, z dusznością w klasie III/IV wg NYHA od dnia porodu. Na dzień przed przyjęciem przeżyła incydent osłabienia siły mięśniowej lewej kończyny górnej. W wywiadzie chora podawała także dwa incydenty zakrzepicy żył głębokich w wieku 26 lat potwierdzone badaniem dopplerowskim. Pierwsza ciąża w wieku 23 lat przebiegała prawidłowo, na-

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Węgrzyn, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, tel.: +48 58 349 25 00, faks: +48 58 346 12 01, e-mail: awegrzyn@amg.gda.pl

Praca wpłynęła: 13.10.2008. Zaakceptowana do druku: 15.01.2009.

Tabela I. Zmodyfikowane kryteria APS – Sydney 2004

1. Kryteria laboratoryjne

Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) lub antykoagulantu tocznia (LA) stwierdzona co najmniej dwukrotnie w odstępie 12-tygodniowym.

- a) Przeciwciała antykardiolipinowe IgG i/lub IgM (aCL) w umiarkowanym lub wysokim mianie (> 40 jednostek GPL lub MPL lub > 99. percentyla w laboratorium testowym).
- b) Przeciwciała przeciw beta2-glikoproteinie 1 (B2-GP-I) w klasie IgG lub IgM w mianie > 99. percentyla w laboratorium testowym [5].
- c) Antykoagulant toczniowy (LA) oznaczony zgodnie z zaleceniami [6].

2. Kryteria kliniczne**a) Zakrzepica naczyń**

Jeden lub więcej epizod zakrzepicy żyłnej, tętniczej lub małych naczyń (z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchniowych). Zakrzepica musi być potwierdzona przez wiarygodne badania. W badaniu histopatologicznym zakrzepicy nie może towarzyszyć stan zapalny w ścianie naczyń.

b) Zgon płodu związany z ciążą

- Jeden lub więcej niedający się inaczej wyjaśnić zgon morfologicznie prawidłowego płodu powyżej 10. tygodnia ciąży.
- Jeden lub więcej porodów przedwczesnych przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki, stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska.
- Trzy lub więcej poronień przed 10. tygodniem ciąży niedających się wyjaśnić przez anomalie chromosomalne ze strony matki lub ojca albo anatomiczne lub hormonalne zaburzenia ze strony matki.

tomiast w 28. roku życia druga ciąża obumarła w 23. tygodniu. W badaniu histopatologicznym popłodu z ciąży obumarłej opisano liczne zatory i zawały łożyska. W przeszłości kobieta zgłaszała także bóle palców dłoni i barku, napadowe blednięcie i oziębienie dłoni i stóp (objaw Raynauda), owrzodzenia jamy ustnej i łysienie plackowate.

Od 36. tygodnia ostatniej ciąży chora była hospitalizowana na oddziale patologii ciąży z powodu nadciśnienia tętniczego, małowodzia i małopłytkowości (liczba płytek krwi 47 tys./mm³). Z powodu deceleracji tętna płodu indukowano poród – kobieta urodziła żywe dziecko drogami i siłami natury. Od 6. tygodnia ciąży do 7. doby potogu przyjmowała enoksaparynę podskórną 0,6 ml raz dziennie z powodu zakrzepicy żył głębokich.

Chorą przyjęto na oddział kardiologii przytomną, z osłuchowymi i radiologicznymi cechami masywnego zastojów w krążeniu płucnym. W EKG spoczynkowym stwierdzono przyspieszony rytm zatokowy 155/min, niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych oraz brak progresji załamka R w odprowadzeniach V₁–V₄ (Rycina 1.).

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększenie i uogólnione zaburzenia kurczliwości lewej komory serca, szczególnie wyrażone w obszarze ściany tylnej i bocznej, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) ok. 20%, z zachowaną dobrą funkcją komory prawej. Ze względu na podejrzenie tła niedokrwienego, wzrost markerów martwicy mięśnia serca [CKMB 25,5 ng/ml (norma < 6,6 ng/ml), troponina I 46,5 ng/ml (norma < 0,3 ng/ml)] wykonano koronarografię, w której nie stwierdzono zmian w naczyniach wieńcowych. W pierwszej dobie hospitalizacji doszło do rozwoju masywnego obrzęku płuc, a następnie wstrząsu kardiogenego z ostrą niewydolnością nerek. Chora wymagała wentylacji mechanicznej, krążenie wspomagano kontrapulsacją wewnątrzaoortalną (IABP) oraz aminami presyjnymi (dopamina, dobutamina oraz noradrenalina). Pomiaru hemodynamiczne z cewnika Swana-Ganza wykona-

ne już po wdrożeniu leczenia aminami presyjnymi i IABP wykazały podwyższone wartości ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP) – 23 mmHg, indeks sercowy (CI) – 3,15 l/min/m², prawidłowy opór obwodowy (SVR) – 560 dyn/s/cm² (norma 770–1500) i prawidłowy opór płucny (PVR) – 100 DS/cm³ (norma 100–250). Na tej podstawie zoptymalizowano leczenie aminami i odstąpiono od implantacji sztucznych komór serca.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wartości peptydu natriuretycznego typu B (BNP) – 4806 pg/ml, białka C-reaktywnego (CRP) – 327 mg/l, niedokrwistość (hemoglobina Hb – 9,1 g%), ciężką trombocytopenię (najniższa obserwowana liczba płytek krwi – 34 tys./mm³), narastający poziom kreatyniny i BUN oraz aminotransferaz (CREA 1,8 mg%, BUN 34 mg%, AspAT 63 U/l). W trybie pilnym oznaczono stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych. Stężenie przeciwciał w klasie IgM było niskie, natomiast przeciwciała w klasie IgG były obecne w wysokim mianie: antykardiolipinowe 75,8 U/ml (wynik ujemny: 0–10 U/ml) oraz przeciw beta2-glikoproteinie 1 – 86,9 U/ml (wynik ujemny < 10 U/ml). Stwierdzono także obecność przeciwciał przeciwwądrowych a/dsDNA w mianie 1 : 261 IU/ml, przeciwwądrowych ANA HEP-2 w mianie 1 : 2560 oraz krążący antykoagulant tocznia (LA1 87 s, LA2 35 s, współczynnik LA1/LA2 -2,5). Wyniki badań w kierunku przeciwciał przeciwsercowych, przeciwgranulocytarnych, krioglobulin oraz krążących kompleksów immunologicznych i składowej C3, C4 dopełniacza były ujemne.

Inne badania w kierunku najczęstszych przyczyn trombofilii wypadły negatywnie. W diagnostyce różnicowej uwzględniano również kardiomiopatię potłogową, która rozwija się w ostatnim miesiącu ciąży lub w czasie 5 miesięcy po porodzie u uprzednio zdrowych kobiet, a jej przyczyna jest niewyjaśniona. Na podstawie badań laboratoryjnych wykluczono także boreliozę i cytomegalię. W celu

wykluczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) wykonano mikroskopowy rozmaz krwi obwodowej i nie stwierdzono schistocytów.

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych rozpoznano zespół antyfosfolipidowy wtórny do SLE. Chora otrzymała kortykosteroidy w wysokich dawkach (metyloprednizolon 1 g/dobę co drugi dzień), łącznie 5,0 g metyloprednizolonu oraz immunoglobuliny w dawce 0,5 g/kg m.c. (łączna dawka 150 g immunoglobuliny). Kontynuowano leczenie heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna 1 mg/kg m.c. 2 razy dziennie). Ze względu na radiologiczne cechy zapalenia płuc włączono do leczenia także imipenem z cylastatyną, a następnie linezolid. Z powodu niedokrwistości (spadek stężenia Hb do 8,4 g/dl) chora wymagała przetoczenia łącznie 8 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Po zastosowanym leczeniu obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego. Całkowita kurczliwość lewej komory ulegała stopniowej poprawie do LVEF 35%.

W 6. dobie hospitalizacji chorą ekstubowano, a w 10. dobie usunięto IABP i odstawiono aminy presyjne. Funkcja skurczowa lewej komory uległa częściowej poprawie, podobnie jak funkcja nerek (kreatynina 1,07 mg/dl w 6. dobie leczenia). Liczba płytek krwi powróciła do normy (147 tys./mm³ w 4. dobie leczenia immunoglobulinami).

W 15. dobie hospitalizacji wystąpił u chorej niedowład potyliczny lewostronny z krótkotrwałą utratą przytomności. Wykonano tomografię komputerową (TK) głowy, w której nie wykazano zmian ogniskowych ani krwawienia śródczaszkowego. W badaniu SPECT mózgowia stwierdzono drobne rozlane deficyty perfuzji mózgowej zlokalizowane w prawej okolicy przedczołowej (7%), prawym płacie ciemieniowym (18%), tylnej części prawego płata czoł-

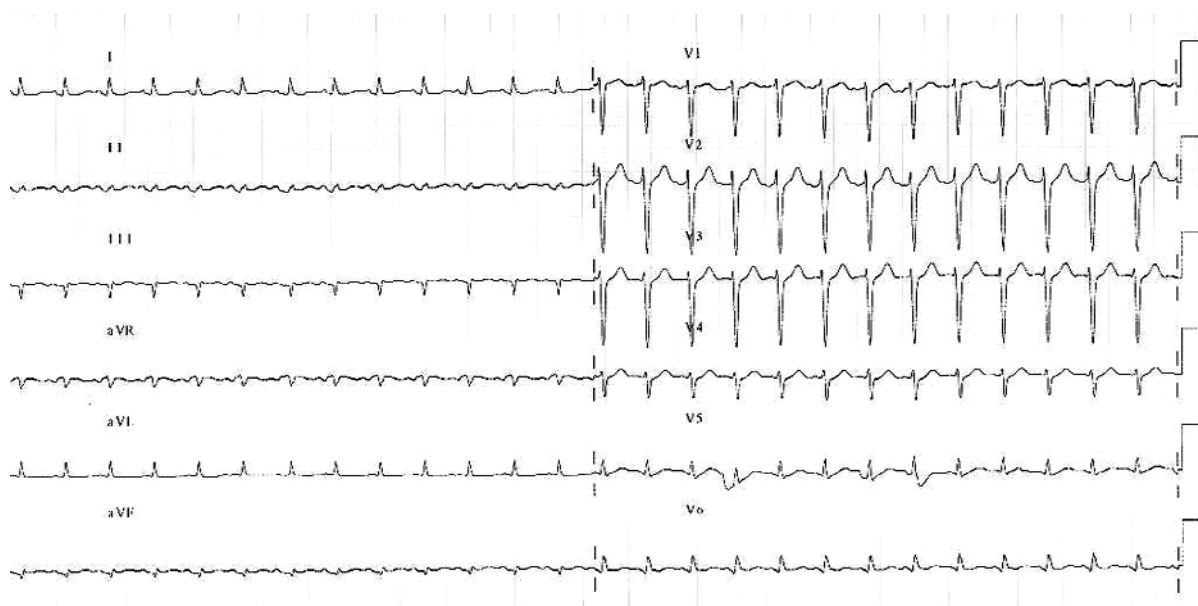
wego, mogące odpowiadać przebyłym mikroudarom. W rezonansie magnetycznym (MRI) mózgowia wykazano świeże ogniska niedokrwienne w prawej półkuli mózgu (Rycina 2.), prawym płacie ciemieniowym (Rycina 3.) oraz liczne rozlane ogniska niedokrwienne w istocie białej podkorowej lewej półkuli mózgowej (Rycina 4.).

W badaniu MRI w sekwencji angiograficznej TOF stwierdzono prawidłową drożność dużych tętnic wewnątrzczaszkowych (Rycina 5.). Wykonano ponadto badanie doplerowskie tętnic szyjnych i kręgowych – w lewej tętnicy szyjnej wspólnej na odcinku ok. 5 cm, aż do rozwidlenia uwidoczono liczne skrzepliny tapetujące ścianę naczynia, ale nieupośledzające w istotny sposób przepływu. Zdecydowano o ponownym włączeniu pulsów z metyloprednizolonu oraz rozpoczęciu terapii cyklofosfamidem.

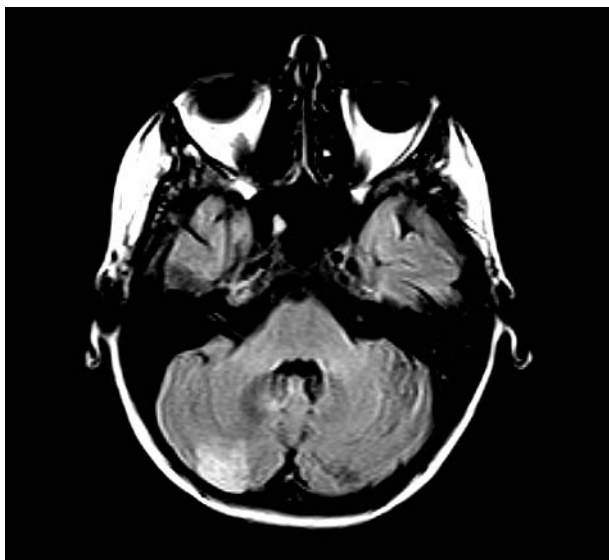
W kolejnym tygodniu, już po otrzymaniu pierwszego cyklu leczenia immunosupresyjnego cyklofosfamidem, u chorej wystąpił ponowny incydent neurologiczny z osłabieniem siły mięśniowej kończyn prawych, bez utraty przytomności. W badaniu neurologicznym stwierdzono zespół mózdkowy prawostronny z proksymalnym niedowładem kończyny górnej prawej. Zdecydowano o wykonaniu plazmaferezy – w Klinice Hematologii wykonano 5 zabiegów, bez powikłań.

Kontynuowano leczenie cyklofosfamidem 1 g przez 7 dni – łącznie 4 pulsusy. Ze względu na obserwowaną po drugim cyklu neutropenię wydłużono odstęp pomiędzy 2. i 3. cyklem do 2 tygodni, podobnie jak pomiędzy cyklem 3. i 4. – z uwagi na cechy infekcji dróg oddechowych.

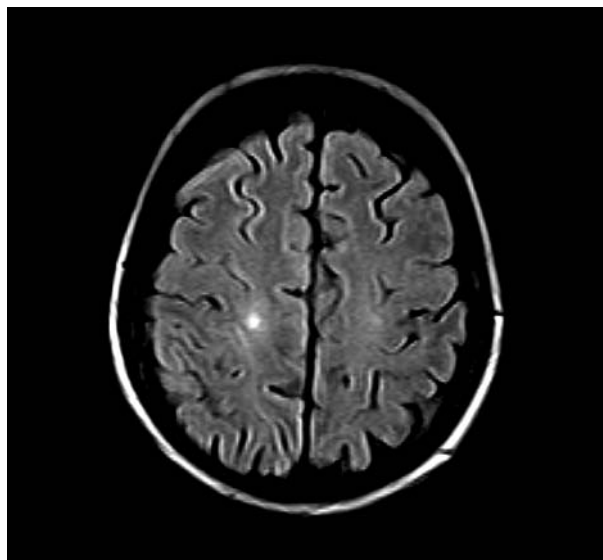
Obserwowano spadek stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych (IgG antykardiolipinowe 19,2 U/ml, a przeciw beta-glikoproteinie 23,5 U/ml). Włączono do leczenia kwas acetylosalicylowy 75 mg i acenokumarol – uzyskując pożądaną INR 3,5. Zaplanowano leczenie przeciwzakrzepo-



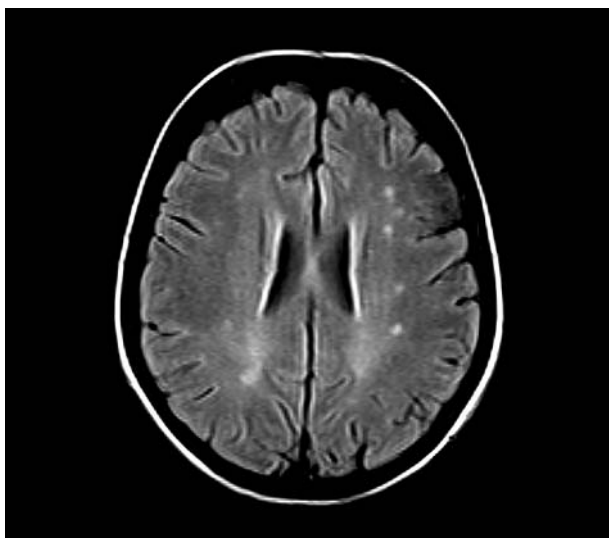
Rycina 1. EKG wykonany przy przyjęciu



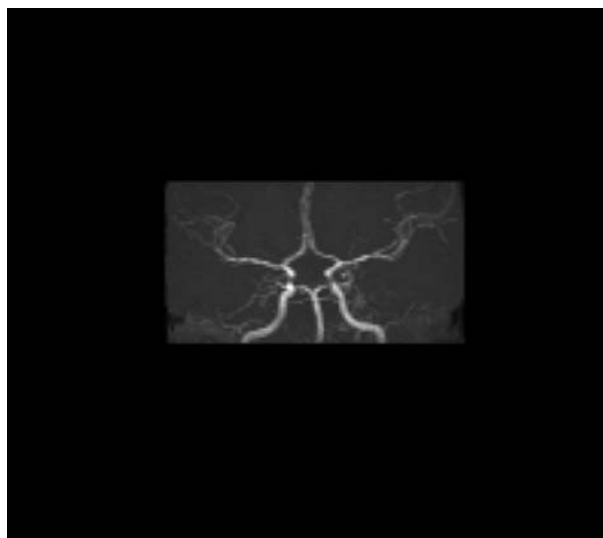
Rycina 2. Rezonans magnetyczny mózgowia – świeże ogniska niedokrwienne w prawej półkuli mózdzku



Rycina 3. Rezonans magnetyczny mózgowia – świeże ogniska niedokrwienne w prawym płacie ciemieniowym



Rycina 4. Rezonans magnetyczny mózgowia – liczne roziane ogniska niedokrwienne w istocie białej podkorowej lewej półkuli mózgowej



Rycina 5. Badanie rezonansu magnetycznego, sekwencja angiograficzna TOF – prawidłowa drożność dużych tętnic wewnątrzczaszkowych

we do końca życia z zalecanym INR 3,0–3,5. Utrzymano leczenie: karwedilol 2 razy 12,5 mg, ramipryl 2 razy 5 mg, digoksyna 0,1 mg, omeprazol 20 mg, prednizon 20 mg rano i 10 mg w południe.

Ze względu na obniżoną LVEF, lewokomorową niewydolność serca w II/III klasie wg NYHA oraz nawracające incydenty nsVT, okresowy blok przedsionkowo-komorowy II stopnia 2 : 1, chorą zakwalifikowano do implantacji kardiowertera-defibrylatora serca (ICD) z opcją stymulacji DDD.

Kobietę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, chodzącą, ze śladowymi objawami neurologicznymi (dys-

kretnym niedowładem dłoni lewej i niewielką ataksją), z tolerancją wysiłku w II klasie wg NYHA. Podczas kontroli ambulatoryjnych obserwowano w ciągu kolejnych miesięcy poprawę wydolności fizycznej do I klasy wg NYHA i wzrost LVEF do 40%. Po 3 miesiącach wykonano ponowne oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych, które ostatecznie potwierdziło rozpoznanie APS (IgG antykardiolipinowe 47,9 U/ml, a przeciw beta2-glikoproteinie 29,6 U/ml, przy normie do 10 U/ml). Od czasu zakończenia intensywnego leczenia plazmaferezami i cyklofosfamidem nie obserwowano powikłań zakrzepowo-zatorowych i stwierdzano dalszy spadek poziomu przeciwciał ANA dsDNA z 261

do 43 U/ml, ANA HEp-2 z 1 : 2560 do 1 : 320 U/ml, przeciw kardiolinie IgG z 76 U/ml do 38 U/ml, beta2-glikoproteinie 1 IgG i IgM z 87 U/ml do negatywnych.

W związku z tą poprawą odstąpiono od kolejnych zabiegów plazmaferezy. Łącznie planowano 11 pulsów z cyklofosfamidem. Całkowity koszt leczenia wyniósł 126 789 zł. Narodowy Fundusz Zdrowia rozliczył procedurę jako pozycję 53.1363 z katalogu świadczeń (hospitalizacja za zgodą płatnika).

Podsumowanie

Zespół antyfosfolipidowy może być przyczyną powikłań zatorowo-zakrzepowych [11], w tym ostrego zawału serca [12]. Obecność małopłytkowości, przebyte zakrzepicy żyłnej lub tętniczej oraz poronień powinny ukierunkować diagnostykę. Z uwagi na zwiększającą się z wiekiem populacji częstość występowania przeciwciał antykardiolipinowych oraz przeważające znaczenie klasycznych czynników ryzyka nie jest celowe oznaczanie przeciwciał antykardiolipinowych u wszystkich chorych po przebytych zawałach serca. Oznaczenie takie może mieć znaczenie u młodych chorych, w szczególności z prawidłową koronarografią, z wcześniejszym wywiadem sugerującym zespół antyfosfolipidowy oraz u osób z rodzinnym występowaniem chorób autoimmunologicznych [13]. Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy jest szczególnie rzadko występującym ciężkim zespołem objawów klinicznych. Wczesne rozpoznanie i właściwie podjęte leczenie daje chorym szansę na wyleczenie.

Piśmiennictwo

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
2. 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.
3. 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.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309.
5. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, et al. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1860.
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.
7. Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 451.
8. Merrill JT, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 81-9.
9. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med* 2006; 21: 144-59.
10. 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: 943-6.
11. Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1994; 1: 354.
12. Prokop J, Witkowski M, Musiał W, et al. Zawał serca u 24-letniej chorej z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. *Kardiologia Pol* 2004; 61: 367-9.
13. Wieteska M, Szturmowicz M, Kurzyna M, et al. Powikłania naczyniowe u 51-letniej chorej z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym – opis przypadku. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 50-3.