

Agnieszka FURMAŃCZYK-ZAWISKA
Magdalena DURLIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Instytut Transplantologii
im. Prof. T. Orłowskiego, Warszawa
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Magdalena Durlik*

Słowa kluczowe:

- pierwotny zespół antyfosfolipidowy
- nefropatia zespołu antyfosfolipidowego
- mikroangiopatia zakrzepowa

Key words:

- primary antiphospholipid syndrome
- antiphospholipid syndrome nephropathy
- thrombotic microangiopathy

Nefropatia towarzysząca zespołowi antyfosfolipidowemu

W przebiegu zespołu antyfosfolipidowego (APS) często dochodzi do zajęcia nerek. Zmiany morfologiczne w nerkach mogą przyjmować postać zmian naczyńniowych – ostrych (ostra mikroangiopatia naczyńniowa, TMA) i przewlekłych na różnych etapach zaawansowania, nazywanych wspólnie nefropatią APS (APSN). W przypadku APS wtórnego do np. toczenia układowego, stwierdza się współwystępowanie TMA i glomerulopatii. W przypadku pierwotnego APS (PAPS), obok typowych zmian naczyńniowych w nerkach, również mogą rozwijać się patologie o typie glomerulopatii. Przedstawiono opisy 4 przypadków klinicznych dotyczących pacjentów z PAPS, u których w badaniu histopatologicznym wycinka nerki stwierdzono TMA i cechy glomerulopatii sugerujące poszerzenie dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliwego o leczenie immunosupresyjne.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 140-143)

Antiphospholipid syndrome associated nephropathy

Renal involvement is common in antiphospholipid syndrome (APS).

There are two kinds of morphological lesions occurring in the course of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) – acute (thrombotic microangiopathy, TMA) and chronic vascular lesions at various stages. In APS associated lupus typical signs of glomerulopathy may exist with TMA. However, in case of primary APS similar pathology may occur. We present 4 clinical cases regarding primary APSN with TMA nad glomerulopathy confirmed in renal biopsy, what resulted in continuing anticoagulation and implementing of immunosuppressive therapy.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 140-143)

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest patologią często przebiegającą z zajęciem nerek. Prowadzono badania oceniające m.in. częstość występowania nefropatii APS (APSN) i w zależności od badanych grup – pierwotny APS (primary, PAPS) czy wtórny APS (secondary, SAPS) uzyskiwano różne wyniki. Oszacowano, że PAPS zajmuje nerki w ok. 9-30% [1,2], SAPS ok. 14-60% [3,4], a katastrofalna postać APS (CAPS) – 73% [5]. W przypadku CAPS, który najczęściej towarzyszy toczeniowi układowemu (SLE), częstość występowania APSN może być niedoszacowana z uwagi na złożoność obrazu histopatologicznego i trudności w interpretacji takiej patologii. Kryteria klasyfikacyjne nefropatii toczeniowej [6] przyjęte w 2003 r. przez Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne i Towarzystwo Patologów Nerkowych (ISN/RPN) nie obejmują zmian typowych dla APS. Na przestrzeni blisko 30 lat od pierwszych danych opisujących APS [7] nie opracowano histopatologicznej klasyfikacji APSN [8].

W przypadku zajęcia nerek w przebiegu APS zmiany mogą mieć różny charakter, nie tylko naczyńniowy, co implikuje zastosowanie odpowiedniego leczenia, w tym immunosupresyjnego. W SAPS w przebiegu np. SLE często stwierdza się współwystępowanie zmian o charakterze glomerulopatii i zmian naczyńniowych na różnych etapach zaawansowania. W takich przypadkach, poza leczeniem przeciwkrzepliwym [9], stosuje się leczenie immunosupresyjne w zależności od stwierdzonej klasy zmian toczeniowego zapalenia nerek. W przypadku PAPS również może dochodzić do rozwoju złożonych

zmian morfologicznych w nerkach, nie tylko do powstawania izolowanych zmian zakrzepowych [10].

Przedstawiono opis czterech przypadków klinicznych dotyczących pacjentów z nefropatią APS w przebiegu PAPS, u których obok leczenia przeciwkrzepliwego, zastosowano leczenie glikokortykosteroidami. Rozpoznanie APS ustalono na podstawie obowiązujących kryteriów [11].

Przypadek 1

Pacjentka, lat 40, z wywiadem nadciśnienia tętniczego powikłanego przełomem nadciśnieniowym i obrzękiem płuc przed laty, została przyjęta w celu diagnostyki choroby nerek z uwagi na narastanie stężenia kreatyniny w surowicy (Scr) z 1,5 mg/dl do 2,7 mg/dl, utrzymywania się białkomoczu do 1g/24h i krwinkomoczu od około 3 miesięcy. W toku diagnostyki, kierując się danymi z wywiadu: kilkukrotne epizody zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, 5 poronień, 2 ciąże zakończone urodzeniem żywych noworodków o niskiej masie, obecność wybitnie dodatnich stężeń przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies, aPL*) oznaczonych dwukrotnie w odstępie co najmniej 12 tygodni, ustalono rozpoznanie APS i wdrożono leczenie heparyną drobnocząsteczkową (HDCz) w dawkach dostosowanych do stopnia filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate, GFR*), tj. przy GFR 18 ml/min/1,73m² podano enoksaparynę 60 mg s.c.

Wykryto obecność niekorzystnego, „*potrójnie dodatniego*” profilu aPL: silnie dodatni antykoagulant toczeniowy (LA) - 2,89, przeciwciała antykardiolipinowe (ACL) w

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik
Instytut Transplantologii im. Prof. T. Orłowskiego
02-006 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59
Tel. 022 502 12 32
Fax: 022 502 21 26
e-mail: afurmanczyk@gmail.com

klasie G immunoglobulin (IgG) wynosiły 29,2 U/ml (pozytywny wynik ACL >10 U/ml), przeciwciała przeciwko β_2 -Glikoproteinie I (anty- β_2 GPI) w IgG wynosiły 59,74 U/ml (wynik pozytywny anty- β_2 GPI >20 U/ml), nie wykryto ACL i anty- β_2 GPI w klasie M immunoglobulin (IgM), nie wykryto przeciwciał przeciwprotrombinowych (anty-PT) w IgM i IgG. Podczas drugiego pomiaru aPL po 12 tygodniach ponownie stwierdzono LA 1,89, ACL IgG 57,6 U/ml, anty- β_2 GPI IgG 71,6 U/ml.

Przy przyjęciu pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, w badaniu przedmiotowym uwagę zwracało czynne owrzodzenia podudzi, obustronny zespół pozakrzepowy, masywne zmiany próchnicze. W badaniach dodatkowych z odchyłen stwierdzono Scr 2,2-2,8 mg/dl, niedokrwistość mikrocytarną - hematokryt (HCT) 30%, stężenie hemoglobiny (HGB) 9,3 g/dl, średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) wynosiła 78 fl, obniżone stężenie żelaza w surowicy - 26 ug/dl. Liczba płytek krwi (PLT) była prawidłowa, parametry hemolizy - aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i stężenie haptoglobiny pozostawały prawidłowe. Oznaczono stężenia składawych dopełniacza - C3, C4 - prawidłowe, stężenie białka ostrej fazy (CRP) wynosiło 73 mg/l (przy normie do 9 mg/l), odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) 130 mm po 1 h, odczyn antystreptolizynowy (ASO) 365 U/ml, stężenie IgG utrzymywało się na dolnej granicy normy - 7 g/l, oznaczono przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) i uzyskano miano 1:160, bez innych cech SLE. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomoczu 50 mg/dl w próbce, krwinkomoczu, bez leukocyturii. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniło nerki bez zastojów moczu o stosunkowo małej wielkości - nerka lewa 88 mm, warstwa miąższowa 13 mm, nerka prawa odpowiednio 91 mm i 13 mm, unaczynienie nerek prawidłowe, wykluczono zakrzepicę żył nerkowych jako przyczynę białkomoczu i krwinkomoczu, wykluczono zwężenia tętnic nerkowych. Nie znajdując pozanerkowych przyczyn białkomoczu, wykonano biopsję nerki. W morfologii biopsjatu uwidoczniło 15 kłębuszków, z których 10 było stwardniałych w całości, w kilku twardniejących kłębuszkach obecne były cechy przewlekłego niedokrwienia i odcinkowe zdwojenie okonturowania części kapilar. W śródmiąższu - ślad włóknienia zrębu, w cewkach - drobne ogniska ich zaniku. W naczyniach tętniczych znaleziono mierne stopnia redukcję światła tętnic związaną z obecnością tkanki łącznej włóknistej w rejonie błony wewnętrznej. Znaleziono cechy przewlekłego niedokrwienia wtórne do mikroangiopatii zakrzepowej (*thrombotic microangiopathy, TMA*). W pozostałych kłębuszkach widoczne były aktywne zmiany: ogniska komórek zapalnych jednojądrowych w zrębie, w arteriolach rozlane pogrubienie ścian naczyń związane z proliferacją mięśniówki gładkiej, obrzmienie rejonu podśródbłonkowego. W badaniu immunofluorescencyjnym (IFL) nie wykazano obecności złożeń IgG, IgM i IgA, nie znaleziono złożeń C3, C1q ani fibrynogenu w badanej nerce. Badanie w mikroskopii elektronowej (przekrój przez 1 kłębuszek) wykazało pogrubienie i pofałdowanie błony

podstawnej, z odcinkowym poszerzeniem i pofałdowaniem blaszki rzadkiej wewnętrznej, w wielu pętłach - obecne były komórki śródbłonka otoczone pasmami materiału pozakomórkowego przypominającego błonę podstawną. Z uwagi na przewagę zmian przewlekłych w badaniu histopatologicznym wycinka nerki i obecność czynnej infekcji odczono decyzję o wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego. Wypisano chorą z zaleceniem kontynuacji leczenia stomatologicznego i antybiotykoterapii (amoksycylina z kwasem klawulanowym). Scr utrzymywało się w granicach 2,2 - 2,4 mg/dl.

Po około 2 tygodniach pacjentka zgłosiła się ponownie, nie wykonała sanacji jamy ustnej, pojawiła się gorączka do 39 st. C, nudnościami, bólami głowy i drgawkami. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie CRP 145 mg/l, stężenie prokalcitoniny 0,07 ng/ml (wartości <0,5 ng/ml przemawiają za niskim ryzykiem sepsy), niedokrwistość HCT 27%, HGB 8,1 g/dl, liczba leukocytów (WBC) prawidłowa, PLT 145 G/l, Scr zwiększyło się do 2,9 mg/dl, w badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono ropomoczu. Wysłunięto podejrzenie neuroinfekcji, wykonano nakłucie lędźwiowe, uzyskano bezbarwny, klarowny płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR), cytoza 40 komórek/1 μ l, 100% limfocytów. Wykonano badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego, w którym uwidoczniło obszar obrzęku obejmujący korę i podkorową istotę białą. Obraz mógł odpowiadać zmianom zapalnym. Wdrożono leczenie penicyliną krystaliczną, ceftriaxonem i metronidazolem (owrzodzenia podudzi) z poprawą kliniczną. W posiewie PMR nie uzyskano wzrostu mikroorganizmów - PMR pobrano w drugiej dobie antybiotykoterapii, co mogło wpłynąć na uzyskany wynik. Posiew krwi pozostał jałowy. Po 9 dobach leczenia pojawiła się skaza krwotoczna skórna-śluzówkowa, w badaniach laboratoryjnych odnotowano małopłytkowość - PLT 7 G/l (poprzednie wartości PLT - 161 G/l), anemizacja - HCT 26%, HGB 8 g/dl, Scr wynosiło 2 - 2,2 mg/dl, w koagulogramie - podwyższone stężenie fibrynogenu 7,39 g/l (prawidłowe wartości: 1,8 - 3,5), INR 1,34 (prawidłowe wartości: 0,8 - 1,2), pozostałe parametry: czas częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT), stężenie dimeru D, czas trombinowy i protrombinowy, stężenie antytrombiny były prawidłowe. Chora nie spełniała kryteriów rozpoznania CAPS (3). Nie mogąc wykluczyć małopłytkowości indukowanej heparyną (*HIT*), wstrzymano podaż HDCz, odstawiono ceftriaxon, jako lek potencjalnie wywołujący małopłytkowość, podano meropenem. Z powodu zagrażającej życiu małopłytkowości i zmian w biopsji nerki w osłonie antybiotykowej rozpoczęto leczenie wlewami metylprednizolonu po 1000 mg przez 2 kolejne dni, trzeciego dnia podano 500 mg dożylnie, następnie kontynuowano prednizon 1mg/kg w stopniowo redukowanych dawkach. Po ustabilizowaniu się liczby PLT >50 G/l u chorej z APS wdrożono leczenie fondaparinuxem w dawce 2,5 mg. Tolerancja kliniczna zastosowanego leczenia była zadowalająca. Obserwowano stopniowy wzrost PLT do 114 G/l po 5 dniach leczenia steroidami. Po wykluczeniu HIT, powrócono do leczenia HDCz. Po przeprowadzeniu sanacji

jamy ustnej HDCz zastąpiono warfaryną utrzymując INR 2-3. Po leczeniu uzyskano obniżenie kreatyninemii do 1,7 -1,9 mg/dl i redukcję białkomoczu do <0,5 g/24h (w 8. miesiącu leczenia). W ciągu siedmioletniej obserwacji odnotowano niewielką progresję przewlekłej choroby nerek (PCHN) - wzrost Scr do 2,1 mg/dl przy stabilnym białkomoczu. W chwili obecnej pacjentka otrzymuje prednizon w dawce 5 mg/d - podczas próby odstawiania steroidów obserwowano nasilenie owrzodzeń podudzi. W toku diagnostyki reumatologicznej poza APS, nie stwierdzono choroby tkanki łącznej. W trakcie leczenia, kilkakrotnie monitorowano aPL - utrzymywały się ich wysokie stężenia.

Przypadek 2

Pacjent, lat 34, z rozpoznaniem APS (udar niedokrwienno mózgu w 32 r.ż, jałowe owrzodzenia stopy lewej, livedo reticularis, potwierdzone utrzymywanie się wybitnie dodatnich aPL - LA 3,5, ACL IgM 22,7 U/ml, ACL IgG 141,2 U/ml, anty- β_2 GPI IgG 90,1 U/ml), otrzymujący przewlekłe leczenie acenokumarolem, z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłe palący tytoń, został przyjęty do celu diagnostyki choroby nerek. Podwyższone Scr do 2 mg/dl odnotowano kilka miesięcy wcześniej, wówczas w badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono zmian, pacjent nie zgłaszał się regularnie na wizyty kontrolne. Podczas kolejnej wizyty ujawniono białkomoczu do 1,4 g/24h przy Scr 2,2 mg/dl i rozpoczęto diagnostykę PCHN. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono niedokrwistości ani małopłytkowości, obecne były aPL, odnotowano niewielkie obniżenie stężenia C4 do 16,2 mg/dl (zakres referencyjny 17-52 mg/dl), stężenie C3 było prawidłowe, miano ANA wynosiło 1:320. Poza tym bez innych nieprawidłowości wskazujących na SLE. W USG układu moczowego wykluczono zastój w odpływie moczu i zaborzenia unaczynienia nerek. Wykonano biopsję nerki i w morfologii biopsjatu uwidoczniło jedynie 4 kłębuszki, z których 2 były stwardniałe w całości. W pozostałych 2 kłębuszkach stwierdzono obecność obfitych złożeń C3, C1q, miernie obfitych złożeń IgG i lekkich łańcuchów κ i λ , miernie obfitych złożeń IgA i IgM, nie wykazano obecności złożeń fibrynogenu w badanej nerce. Całość obrazu odpowiadała przewlekłej glomerulopatii na tle obecności kompleksów immunologicznych, typ uszkodzenia trudny był do jednoznacznej określenia z uwagi na obecność jedynie 2 niestwardniałych kłębuszków w materiale. Obraz immunomorfologiczny nakazywał uwzględnić w różnicowaniu nefropatię toczniową lub nefropatię IgA. Zdecydowano o podaniu wlewów metylprednizolonu w trzech pulsach po 500 mg dożylnie, a następnie kontynuowano prednizon 1 mg/kg. Biopsja była powikłana krwakiem wielkości 12x45x18 mm zlokalizowanym przy dolnym biegunie nerki. Pacjent nie przestrzegał reżimu łóżkowego po biopsji - wstawał z powodu uzależnienia od nikotyny. Wstrzymano podaż HDCz, podano profilaktycznie ciprofloksacyne, przedłużono reżim łóżkowy z poprawą. W kolejnych badaniach USG krwiak ulegał regresji, powrócono do terapeutycznych dawek HDCz. Po około 2 tygodniach leczenia odnotowano redukcję

białkomoczu do 0,7 g/24h. Czynność nerek pozostawała stabilna, pacjent przestał zgłaszać się na wizyty kontrolne.

Przypadek 3

Pacjent lat 44, z APS rozpoznany ponad 10 lat temu (nawracające epizody zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, zatorowość płucna, potwierdzone aPL), w wywiadach samoistne krwawienie śródmózgowe w przebiegu leczenia antagonistami witaminy K (VKA) przy terapeutycznych wartościach INR, otrzymujący przewlekłe od tej pory HDCZ, z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłe palący tytoń, został przyjęty w celu diagnostyki choroby nerek. Od około 3 miesięcy obserwowano białkomocz do 1,3 g/24h, krwinkomocz i narastanie Scr z prawidłowego do 3,8 mg/dl. Przy przyjęciu do oddziału pacjent w stanie ogólnym dobrym, w badaniu przedmiotowym uwagę zwracały zmiany pozakrzepowe na podudziach, zmiany skórne o charakterze *livedo reticularis*. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono małopłytkowość 74 G/l, niedokrwistość normocytarną HCT 26%, HGB 8,8 g/dl, nieznaczne obniżenie stężenia składowej C3 85 mg/dl (zakres referencyjny 90-180 mg/dl), stężenie C4 prawidłowe, przeciwciała ANA, ds-DNA, ANCA - negatywne. Pacjent nie spełniał kryteriów rozpoznania SLE. Wykonano USG układu moczowego, uwidoczniono nerki prawidłowej wielkości, bez zastojów moczu, bez zakrzepicy żył nerkowych. Przetoczono koncentrat krwinek czerwonych i koncentrat krwinek płytkowych w ramach przygotowania do biopsji nerki – zabieg wykonano bez powikłań.

W biopsjacie uwidoczniono 21 kłębuszków, z których 1 był stwardniały w całości, w pozostałych kłębuszkach stwierdzono zmiany zakrzepowe i umiarkowanego stopnia przerost pęczków naczyńowych, miernego stopnia zwiększenie komórkowości kapilar i mezangium, w pojedynczych segmentach – guzkowy przybytek macierzy pozakomórkowej, w śródmiaższu - naciek zapalny z komórki jednojądrowych w zrębie, w naczyniach tętniczych znaleziono obrzęk błony wewnętrznej tętnic, niemal pełna redukcja światła tętnic związana ze zmianami proliferacyjnymi w błonie wewnętrznej, bez zwielokrotnienia blaszki elastynowej wewnętrznej. Badanie IFL wykazało obecność złożeń IgM w części pętli naczyńowych, nie wykazało obecności innych złożeń: IgG, IgA, C3, C1q, łańcuchów lekkich *kappa* i *lambda* czy fibrynogenu w badanej nerce. Całość obrazu wskazywała na przewlekłą aktywną TMA w przebiegu APS. Z uwagi na zmiany w biopsji i przebieg kliniczny rozpoczęto leczenie wlewami metylprednizolonu w trzech pulsach po 500 mg dożylnie a następnie kontynuowano prednizon 1 mg/kg w stopniowo redukowanych dawkach. Uzyskano obniżenie kreatyninemia do 2,2 mg/dl po miesiącu leczenia. W ciągu blisko 2 letniej obserwacji pacjent czuje się dobrze, steroidy odstawiono powoli w ciągu 18 miesięcy, białkomocz zmniejszył się do 0,7 g/24h, aktualnie Scr wynosi 2,4 mg/dl. Kontynuowano leczenie HDCZ.

Przypadek 4

Pacjent, lat 39, z APS, przedstawiany przez nas już wcześniej [12], dotychczas

bez wywiadu w kierunku choroby nerek, został przyjęty z powodu narastania Scr do 5 mg/dl z towarzyszącym białkomoczem do 2g/24h w ciągu 3 miesięcy. W biopsji nerki stwierdzono 13 kłębuszków; w części z nich widoczne zmiany zakrzepowe; w śródmiaższu drobne skupiska komórek zapalnych, drobne ogniska zaniku cewek, w świetle niektórych cewek widoczne były erytrocyty, w naczyniach tętniczych uwidoczniono zmiany zakrzepowe w części arterioli, badaniem IFL wykryto obecność drobnych złożeń fibrynogenu i miernie obfitych złożeń IgM w kłębuszkach, nie wykazano obecności złożeń IgG, IgA, C3, C1q, łańcuchów lekkich *kappa* i *lambda* w badanej nerce. Z uwagi na burzliwy obraz kliniczny, ustalono, że pacjent spełnia kryteria rozpoznania prawdopodobnego CAPS i wdrożono leczenie steroidami i zabiegami wymiany osocza (TPE) – wykonano 9 zabiegów TPE co drugi dzień wymieniając 2400 ml świeżo mrożonego osocza podczas każdej sesji. Po zakończeniu TPE podano wlew poliwalentnych immunoglobulin ludzkich (IVIg) w dawce 1 g/kg m.c. Uzyskano zdecydowaną poprawę kliniczną i obniżenie Scr do 1,5 mg/dl. W trakcie kilkumiesięcznej obserwacji czynność nerek pozostawała stabilna, nie odnotowano nawrotu CAPS.

Dyskusja

W przebiegu APS z zajęciem nerek wyróżnia się następujące patologie: zakrzepicę tętnicy nerkowej, zakrzepicę żyły nerkowej, nefropatię APS oraz glomerulopatię towarzyszącą zmianom naczyniowym powstałym w przebiegu głównie SAPS – najczęściej jako manifestacja SLE. Opisywano występowanie APS z licznymi glomerulopatiami [13,14]. Wymienia się tutaj nefropatię błoniastą, ogniskowe segmentalne twerdnienie kłębuszków, zmiany minimalne, błoniastorozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek a także ubożoimmunologiczne kłębuszkowe zapalenie nerek. Nie ustalono jednak, czy obecność APS indukuje kłębuszkowe zapalenie nerek, czy też istnieje koincydencja występowania tych patologii, być może „gotowość autoimmunizacyjna” organizmu skutkuje powstawaniem różnych patologii o podłożu immunologicznym.

Nefropatię APS definiuje się jako obecność wewnątrznerkowych zmian naczyniowych powstałych w wyniku obecności aPL rozpoznawanych na podstawie badania histopatologicznego wycinka nerki [15,16].

Patologia ta obejmuje zmiany ostre – TMA stwierdzana w 31% przypadków - i zmiany przewlekłe: zanik niedokrwienny kory nerki (*FCA, focal cortical atrophy*) – 62%, arterioskleroza -75%, zanik cewek (*tubular thyroidization*) - 75%, okluzja tętniczek - 68%, organizujące się zakrzepy – 37%, hiperplazję włóknistą błony środkowej (*FIH, fibrous intimal hiperplasia*) – 75% [17,18].

Podkreśla się, że obecność cech zapalenia naczyń czy złośliwego nadciśnienia tętniczego, kliniczne rozpoznanie zespołu hemolityczno-mocznicykowego lub plamicy zakrzepowej małopłytkowej (HUS/TTP) wyklucza ustalenie rozpoznania APSN [11,13,17].

Na podstawie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych lub obrazowych nie można dokładnie ocenić rodzaju i stopnia

zaawansowania zmian w nerkach, dlatego wciąż „złotym” standardem postępowania w diagnostyce chorób nerek pozostaje biopsja nerki. Ustalenie rozpoznania TMA możliwe jest jedynie na podstawie badania histopatologicznego. Dla przypadków APS z TMA wyodrębniono nazwę – mikroangiopatyczny APS (MAPS).

U pacjentów z APS w przypadku podejrzenia zajęcia nerek, przezskórna biopsja nerki wykonywana jest rzadko z uwagi na ryzyko zabiegu spowodowane współistniejącymi zaburzeniami krzepnięcia, m.in. małopłytkowość, jak również stosowane leczenie przeciwkrzepliwie czy nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie farmakologiczne. Ponadto, nie wszystkie ośrodki nefrologiczne decydują się na wykonywanie biopsji o podwyższonym ryzyku powikłań. W takich przypadkach można rozważyć wykonanie otwartej biopsji nerki lub zabieg wewnątrz-naczyniowy (*transjugular renal biopsy*).

W początkowych stadiach APSN przebiega dyskretnie – objawia się łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, niewielkimi zmianami w osadzie moczu, niewielkim białkomoczem i krwinkomoczem. Powoduje to opóźnienie w rozpoczęciu diagnostyki i ustalenie rozpoznania na zaawansowanych etapach rozwoju choroby, gdy zmiany mogą być już nieodwracalne.

Przebieg APSN może być także gwałtowny – z szybko postępującym ubytkiem GFR i nasilonym białkomoczem, w tym nerczycowym. W takich przypadkach często stwierdza się burzliwe objawy kliniczne wynikające z zajęcia innych układów i narządów, zwłaszcza w przebiegu CAPS.

TMA jest najbardziej charakterystyczną cechą APSN [19]. W przypadku braku danych klinicznych odnośnie rozpoznania APS, na podstawie badania histopatologicznego trudno jest określić przyczynę TMA – obraz histopatologiczny jest podobny niezależnie od choroby podstawowej wywołującej TMA i obejmuje obecność zakrzepów w świetle kapilar i mezangiolizę. Wyodrębniono jednak kilka różnic w obrazie morfologicznym w zależności od etiologii – w przypadku TMA wywołanej APS lub zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego (*DIC*) zakrzepy są głównie bogatowłóknikowe, podczas gdy w przypadku HUS/TTP – stwierdza się zakrzepy bogatopłytkowe [20].

W przebiegu TMA wywołanej APS, a także HUS, w fazie ostrej, oprócz zakrzepów, typowe jest obrzmienie rejonu podśródbłonkowego, mukoidne pogrubienie błony wewnętrznej tętnic, obecność odcinkowej martwicy włóknikowatej. Nie stwierdza się cech zapalenia w ścianie naczyń. W fazie przewlekłej stwierdza się zdwojenie okonturowania kapilar, zmiany sklerotyczne i szkliste w tętnicach, ostatecznie obraz przypominający naczyniopochodne twerdnienie nerek [20].

W przedstawionym materiale wykonywano biopsję nerki pomimo podwyższonego ryzyka powikłań. Zwraca uwagę fakt, że we wszystkich przypadkach, pomimo wieloletniego przebiegu APS, istniał krótki wywiad (około 3 miesiące) w kierunku choroby nerek. Badanie histopatologiczne ujawniło, obok zmian aktywnych, obecność zmian przewlekłych o charakterze naczyniowym,

co wskazuje, że patologia w obrębie nerek toczyła się znacznie wcześniej, zanim pojawiły się objawy kliniczne i laboratoryjne zajęcia nerek. Prawdopodobnie optymalną strategią postępowania w PAPS byłoby rozważenie biopsji nerki analogicznie do wskazań opracowanych przez zespół ekspertów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi oraz zespół ekspertów z Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego – Europejskiego Towarzystwa Dializoterapii i Transplantologii -EULAR/ERA-EDTA [21] obowiązujących w nefropatii toczniowej, m.in. już przy białkomoczu >0,5 g/d, aktywnym osadzie moczu, narastającej kreatynemii. Spośród przedstawionych pacjentów, u dwóch z nich, oprócz aktywnej TMA i zmian przewlekłych, stwierdzono złożony IgM w części pętli naczyń i drobnych złogów fibrynowych w części segmentów kłębuszków. W jednym przypadku – u chorego z CAPS - obok steroidów i wlewow IVIG zastosowano także zabiegi TPE. W drugim przypadku, podjęto próbę leczenia steroidami, nie zdecydowano o TPE - rozległy charakter zmian przewlekłych w biopsji nerki nie uzasadniał eskalacji leczenia.

Dostępne badania dotyczące leczenia pacjentów z APSN obejmują niewielkie grupy chorych, często są to opisy przypadków lub badania analizujące APSN u pacjentów z SLE [17,22]. Niewiele jest prób klinicznych dotyczących długofalowej strategii postępowania w takich przypadkach.

W opublikowanym niedawno badaniu szwedzkich autorów wykazano, że u pacjentów z SLE i APS nefropatia APS w porównaniu z „czystą” nefropatią toczniową kojarzyła się z gorszym przebiegiem, bardziej nasilonym nadciśnieniem tętniczym, szybszą progresją do schyłkowej niewydolności nerek [3]. Istnieje genetyczna predyspozycja do rozwoju nefropatii toczniowej w przypadku występowania antygenów HLA-DRB1 [23,24] i polimorfizmu genu *STAT4*. Okazuje się, że w podobny sposób może być stymulowana APSN – obecność allelu HLA-DRB1*13 kojarzy się z częstszym występowaniem histopatologicznych zmian APSN [3].

Podsumowanie

Należy rozważyć biopsję nerki u chorych z APS, aby zidentyfikować patologie nerek wymagające wyboru innego leczenia niż leczenie przeciwzakrzepowe. W takich przypadkach odroczenie decyzji o rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego lub niezastosowanie takiego leczenia w ogóle, może spowodować progresję choroby do schyłkowej niewydolności nerek. Równoległe z leczeniem np. glikokortykosteroidami konieczna jest kontynuacja leczenia przeciwkrzepliwego.

W naszym materiale przedstawiliśmy kilku pacjentów z PAPS i potwierdzoną histopatologicznie TMA z towarzyszącymi zmianami m.in. o typie glomerulopatii. Umożliwiło to poszerzenie dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliwego o glikokortykoterapię. Wykonywane biopsji nerki w PAPS umożliwia identyfikację pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia, w tym immunosupresyjnego.

Piśmiennictwo

1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera Hualde L, Shoenfeld Y. et al: Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1011-1018.
2. Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M, Napodano P. et al: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1211-1217.
3. Gerhardson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E. et al: Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 109-117.
4. Dugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufills H. et al: Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 42-52.
5. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S, Conti S, Valesini G. et al: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmune Rev.* 2014; 13: 699-707.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE. et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004; 65: 521-530.
7. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986; 13: 486-489.
8. Mubarak M, Nasri H: What nephrologists

need to know about antiphospholipid syndrome-associated nephropathy: Is it time for formulating a classification for renal morphologic lesions? *J Nephrol.* 2014; 3: 4-8.

9. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL: Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management - an insight into future approaches. *J Immunol Res.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/951424>
10. Majdan M: Nerki a zespół antyfosfolipidowy. *Pol Arch Med Wew.* 2007; 117 (Suppl.): 55-58.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL. et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite APS. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
12. Furmańczyk A, Komuda-Leszek E, Gadomska W, Windyga J, Durlik M: Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wew.* 2009; 119: 427-430.
13. Fakhouri F, Noel LH, Zuber J, Beaufills H, Martinez F. et al: The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1205-1211.
14. Uthman I, Khamashta M: Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Lupus* 2006; 35: 360-367.
15. Pons-Estel JG, Cervera R: Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16: 397-403.
16. Sciasca S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D: Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10: 279-289.
17. Nochy D, Dugas E, Droz D, Beaufills H, Grunfeld JP. et al: The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 507-518.
18. Tektonidou MG: Identification and treatment of APS renal involvement. *Lupus* 2014; 23: 1276-1278.
19. Alchi B, Griffiths M, Jayne D: What nephrologist need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3147-3154.
20. Perkowska-Ptasińska A: Mikroangiopatie zakrzepowe. *Pol J Pathol.* 2011; 1 (Suppl. 1): s82-s89.
21. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I. et al: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1771-1782.
22. Tektonidou MG: Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS) - APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 36: 131-134.
23. Liphaut BL, Kiss MH, Goldberg AC: HLA-DRB1 alleles in juvenile-onset lupus erythematosus - renal histologic correlations. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40: 591-597.
24. Pan CH, Wu CJ, Chen HH, Dang CW, Chang FM. et al: Molecular analysis of HLA-DRB1 allelic associations with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Taiwan. *Lupus* 2009; 18: 698-704.