

Przypadek pacjentki z zespołem Snedдона w 16-letniej obserwacji klinicznej

A case report of a patient with Sneddon's syndrome in 16-year follow-up

Summary

Sneddon syndrome is an autoimmune disease of unknown etiology with combination of livedo reticularis, cerebrovascular episodes and arterial hypertension. The anticardiolipin antibodies, antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulant play a main role in the pathogenesis. The diagnostic investigations including: anticardiolipin antibodies, skin biopsy, abdominal CT angiography and brain MRI are necessary to recognize the disease.

The case of Sneddon's syndrome in a 49 year-old woman who developed arterial hypertension, cerebral ischaemic signs, renal injury and who had livedo reticularis is reported.

The diagnostic difficulties, many vascular, cerebral and renal complications and difficulties with treatment during 16-years observation are presented. After immunosuppressive, antiplatelet and anticoagulant therapy implementation a few years remission was achieved.

key words: Sneddon's syndrome, arterial hypertension, cerebrovascular disease, livedo reticularis, antiphospholipid antibodies

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 1, pages 51–59.

Od 1989 roku pod obserwacją kliniki autorów niniejszej pracy pozostaje pacjentka E.T. z zespołem Snedдона. Wieloletni, ciężki przebieg choroby, liczne schorzenia współistniejące, ciężkie powikłania pojawiające się w kolejnych etapach choroby, trud-

ności w diagnostyce oraz trudności w doborze skutecznego leczenia, a także uzyskanie kilkuletniego okresu remisji zezwalającego na samodzielne funkcjonowanie 49-letniej obecnie już pacjentki skłoniły autorów do przedstawienia tego przypadku oraz interesujących doświadczeń klinicznych uzyskanych w okresie 16 lat obserwacji klinicznej.

Wstęp

Zespół Snedдона jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym i o niewyjaśnionej etiologii, którą po raz pierwszy opisał w 1965 roku angielski dermatolog I.B. Sneddon.

Choroba przebiega pod postacią zmian skórnych o typie sinicy siateczkowatej lub groniastej, objawów naczyniopochodnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz zmian sercowo-naczyniowych, wśród których najczęstsze są nadciśnienie tętnicze i niedomykalność mitralna, rzadziej zespół łuku aorty [1]. Objawy neurologiczne mogą występować pod postacią przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, incydentów udarów niedokrwienionych mózgu oraz zaburzeń funkcji poznawczych o różnym nasileniu [1–5]. Choroba występuje częściej wśród młodych kobiet. Opisano też rodzinne występowanie zespołu Snedдона [6–8].

W etiopatogenezie choroby uczestniczą procesy immunozależne, wpływające na procesy krzepnięcia, znaczącą rolę odgrywają zwłaszcza przeciwciała antykaroliolipinowe (ACA, *anticardiolipin antibodies*), antyfosfolipidowe (APA, *antiphospholipid antibodies*) i krążący antykoagulant toczniowy (LA, *lupus anticoagulant*). Dochodzi do zmian zakrzepowozatorowych drobnych naczyń, włóknienia i stwardnienia ścian naczyń głównie w obrębie skóry, ośrodkowego układu nerwowego i serca [4, 9, 10].

Adres do korespondencji: dr med. Elżbieta Florczak
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel: (022) 343–43–43, faks: (022) 343–45–17
e-mail: florczakel@wp.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

W diagnostyce zespołu Snedдона niezbędne jest oprócz badań klinicznych i laboratoryjnych wykonanie biopsji skóry oraz tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu [1, 3, 7, 11–14].

W zespole Snedдона stosowano próby leczenia immunosupresyjnego, przeciwplatekowego i przeciwzkrzepowego — wyniki nie były zadowalające. W pojedynczych przypadkach obserwowano rozwój choroby do postaci pełnoobjawowego toczenia układowego [15, 16].

Opis przypadku

Chora E.T., obecnie w wieku 49 lat, po raz pierwszy została przyjęta do Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w marcu 1989 roku w wieku 33 lat z powodu bardzo wysokich wartości ciśnienia tętniczego (240/160 mm Hg), po ostrym incydencie przemijającego niedowładu kończyn dolnej prawej, z towarzyszącymi bólami głowy i nudnościami.

W wywiadach stwierdzono: nadciśnienie tętnicze umiarkowane, rozpoznawane od czasu I ciąży w 21 rz. (II ciąża w 26 rz.) — obie ciąży były powikłane zatruciem ciążowym, zakończone cesarskim cięciem, dzieci urodziły się zdrowe. W następnych latach pacjentka nie leczyła się systematycznie. W 31 rz. zauważyła pierwsze zmiany skórne w postaci zaczerwienionych guzków podskórnych okolicy podudzi i ud, które zniknęły po kilku tygodniach, pozostawiając czerwono-sine plamy o charakterze sinicy groniastej (*livedo racemosa*). Wywiad rodzinny chorej nie zawierał istotnych informacji dotyczących chorób układowych. W chwili przyjęcia pacjentki do kliniki jej stan ogólny był dobry, masa ciała wynosiła 74 kg, wzrost 160 cm [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) = 31]. W badaniach dodatkowych stwierdzono: stężenie kreatyniny i mocznika w normie, na dnie oka — I okres zmian według Keitha-Wegenera w badaniu echokardiograficznym — umiarkowany przerost lewej komory oraz małą niedomykalność mitralną. W badaniu neurologicznym występowała asymetria odruchów rozciągowych w kończynach dolnych, żywsze były po stronie prawej. W badaniach USG i angioscintygrafii stwierdzono zmiany typowe dla przebytego odmiedniczkowego zapalenia nerek z asymetrią wielkości nerek (prawa nerka mniejsza), posiewy moczu były jałowe. Zastosowano leczenie hipotensyjne: propranolol w dawce 120 mg, nifedipina w dawce 40 mg, amilorid w dawce 5 mg z hydrochlorotiazidem 50 mg/24h, uzyskując nor-

malizację ciśnienia tętniczego, poprawę stanu chorej oraz ustąpienie dolegliwości.

W październiku 1989 roku pacjentkę przyjęto ponownie do kliniki z powodu złej kontroli ciśnienia tętniczego (220/150 mm Hg), bólów głowy oraz pogorszenia tolerancji wysiłkowej. Zwiększono dawki dotychczasowych leków (propranolol — 160 mg, nifedipina — 60 mg, w miejsce amiloridu włączono furosemid — 40 mg/24 h), uzyskując normalizację ciśnienia tętniczego.

Z odchyień od normy stwierdzono wówczas: w badaniu przedmiotowym — czerwone przebarwienia skóry w miejscach, gdzie wcześniej stwierdzano sinicę groniastą; w badaniu USG i angioscintygrafii — dalsze zmniejszenie prawej nerki z pogorszeniem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration ratio*) do 36%; w urografii — zmiany bliźnowate w małej prawej nerce; w arteriografii — zmiany miażdżycowe w aorcie brzusznej i umiarkowane zwężenie prawej tętnicy nerkowej w odcinku dystalnym, związane prawdopodobnie z redukcją naczyń obwodowych i zmniejszeniem ilości miąższu prawej nerki, bez cech lateralizacji aktywności reninowej osocza krwi pobranej z żył nerkowych. W biopsji nerki prawej stwierdzono obecność złogów IgM i C3 dopełniacza w ścianie tętniczki doprowadzającej w jednym z kłębuszków nerkowych w badaniu immunofluorescencyjnym; w biopsji skórno-mięśniowej — skąpe okołonaczyniowe nacieki zapalne w bardzo drobnych naczyniach, nietypowe dla toczenia ani dla guzkowego zapalenia tętnic. W badaniach neurologicznych odnotowano wzmożenie odruchów rozciągowych w prawej kończynie dolnej, w EEG — niewielkie zmiany w tylno-środkowych częściach mózgu, w EMG — cechy uszkodzenia neuronu obwodowego w kończynach dolnych, w badaniu współczulnych potencjałów skórnych — zaburzenia w obwodowej części układu współczulnego w kończynach dolnych, w CT głowy — małe ogniska niedokrwienne w lewej półkuli mózgu, a w badaniu MRI — liczne ogniska o wysokiej intensywności sygnałów, zlokalizowane w istocie białej płatów czołowych i ciemieniowych, z wyraźną przewagą w lewej półkuli.

W badaniach dodatkowych stwierdzono: OB przyspieszone do 48–52/h, podwyższone stężenie IgG do 2150 mg%, które dalej wzrosło do 2790 mg% (n = 422–1452 mg%), podwyższone stężenie ACA we frakcji IgG do 28 GPL-U/ml (n = do 12 GPL-U/ml), we frakcji IgM były prawidłowe (badania wykonano w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Warszawie). Stężenie dopełniacza C3, C4, CH-50 było prawidłowe. Nie stwierdzono obecności: krążącego antykoagulantu toczeniowego LA, przeciwciał

przeciwdrożdżycowych, przeciwmityochondrialnych ani przeciwko mięśniom gładkim, nie stwierdzono też antygenu Hbs ani przeciwciał anty-Hbs. Odczyn VDRL (*venereal disease reference laboratory*) był ujemny. Na podstawie obrazu klinicznego, uzyskanych wyników badań oraz konsultacji przeprowadzonej w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Warszawie u chorej rozpoznano zespół Sneddona i zdecydowano o włączeniu leczenia immunosupresyjnego azatiopryną 100 mg/24 h i prednizonem 60 mg/24 h oraz leczenia przeciwplatekowego kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*). Azatioprynę odstawiono po 4 tygodniach z powodu nasilonego wypadania włosów. Leczenie prednizonem w dawce 30 mg/24 h stosowano przez 2 tygodnie, następnie w dawce 15 mg/24 h przez 3 miesiące i uzyskano pełną normalizację OB i IgG. Następnie podtrzymującą dawkę prednizonu zmniejszono do 5 mg. Po 10 miesiącach, ze względu na cechy remisji choroby, ale jednocześnie niezadowalające efekty leczenia hipotensyjnego i znaczny przyrost masy ciała do 84 kg (BMI = 34), zdecydowano o odstawieniu prednizonu.

W lutym 1993 roku pacjentka z objawami udaru niedokrwiennego mózgu z niedowładem połowicznym lewostronnym została przyjęta do kliniki w trybie pilnym. W momencie przyjęcia ciśnienie tętnicze wynosiło 130/100 mm Hg. Wykonano CT mózgu, stwierdzono świeże ognisko niedokrwienne w prawej półkuli. Zastosowano leczenie przeciwbrzękowe, naczyniorozszerzające, przeciwzakrzepowe (heparyna) i przeciwplatekowe (ASA). Ciśnienie tętnicze kontrolowano czterema lekami hipotensyjnymi. Prowadzono rehabilitację ruchową, uzyskano częściową regresję niedowładów lewostronnych z utrzymującymi się napadowymi parestezjami lewej połowy twarzy oraz odsiebnych części lewych kończyn. W badaniach dodatkowych nie stwierdzano cech czynnej fazy choroby. Chorą w stanie ogólnej poprawy wypisano do domu, po czym pozostawała ona pod nadzorem poradni nadciśnieniowej oraz poradni neurologicznej. Stopniowo zredukowała masę ciała do 74 kg (BMI = 31).

Od lipca 1993 roku u chorej zaczęły występować bóle brzucha związane ze spożywanymi posiłkami, pacjentka unikała jedzenia, przez 9 miesięcy schudła około 12 kg (masa ciała 62 kg, BMI = 25). Wykonano gastroskopię — obraz przełyku, żołądka i dwunastnicy był prawidłowy.

W kwietniu 1994 roku podczas następnej hospitalizacji w klinice przeprowadzono badania obrazowe — angioscycygrafia wykazała utratę funkcji życiowej nerki prawej, a w arteriografii brzusznej rozpoznano: niedrożność prawej tętnicy nerkowej (ryc. 1),



Rycina 1. Angio-tomografia komputerowa. **A.** Kikut prawej tętnicy nerkowej; **B.** Zwężenie i zmiany miażdżycowe lewej tętnicy nerkowej
Figure 1. Angio-CT. **A.** A stamp of the right renal artery; **B.** Narrowing and atherosclerosis changes in the left renal artery



Rycina 2. Angio-tomografia komputerowa: zwężenie tętnicy krezkowej górnej; rozległe zmiany miażdżycowe aorty brzusznej
Figure 2. Angio-CT: narrowing of the upper mesenteric artery; diffuse atherosclerosis in the abdominal aorta

zwężenie tętnicy krezkowej górnej (ryc. 2), niedrożność tętnicy krezkowej dolnej oraz części tętnic unaczyniających jelita z widocznym krążeniem obocznym (łuk Riolana), a także niedrożność tętnicy biodrowej wewnętrznej lewej.

Ze względu na brak podstaw do rozpoznania uaktywnienia procesu autoimmunologicznego (prawidłowe wyniki badań serologicznych i immunologicz-

nych oraz biopsji skóry) przyjęto, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem zmian naczyniowych w tętnicach trzewnych są procesy zakrzepowe. Do dotychczasowego leczenia antyagregacyjnego ASA wdrożono stałe leczenie przeciwkrzepliwie acenokumarolem. Jednocześnie przed każdym posiłkiem stosowano podjęzykowo azotany, co złagodziło objawy chromania jelitowego. Kontynuowano leczenie hipotensyjne z zadowalającym efektem.

Po upływie 2 lat, we wrześniu 1996 roku, pacjentkę ponownie przyjęto do kliniki z powodu wybitnie nasilonych bólów brzucha, nawet po próbie wypicia małej ilości wody. Pacjentka głodowała, co spowodowało dalsze znaczne zmniejszenie masy ciała do 52 kg (BMI = 21), co daje łącznie 22 kg od początku choroby. Wartości ciśnienia tętniczego były umiarkowanie podwyższone 150/100–160/110 mm Hg. Uwagę zwracała niedokrwistość z niedoboru żelaza (Hb — 6,0, Ht — 21, erytrocyty — 3,38 mln, stężenie Fe we krwi — 8,6 $\mu\text{mol/l}$, białko całkowite — 7,3 g%). Zastosowano płyny *i.v.*, ponownie azotany podjęzykowo przed posiłkami, doustne preparaty żelaza. Chora zaczęła przyswajać gotowane i przecierane posiłki, uzyskano stabilizację masy ciała oraz normalizację morfologii. W badaniach dodatkowych stwierdzono wówczas: przyspieszenie OB do 59 mm/h, wzrost stężenia kreatyniny do 247 $\mu\text{mol/l}$, wzrost IgG do 2040 mg/dl oraz wzrost stężenia dopełniacza CH-50 do 150%. Rozpoznano uaktywnienie choroby podstawowej i wdrożono leczenie immunosupresyjne prednizonem 40 mg/24 h oraz cyklofosfamidem 50 mg/24 h w 10-dniowych kursach, na przemian z 10-dniowymi przerwami. W ciągu 3 tygodni uzyskano normalizację OB i IgG. Z powodu bólów brzucha chora wymagała częstego stosowania leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych, leków przeciwwymiotnych oraz leków wpływających relaksacyjnie na mięśniówkę jelit. Kursy leczenia cyklofosfamidem i prednizonem podawano przez 10 miesięcy, następnie prednizon stosowano długotrwale w dawce 15 mg/24 h. Kontynuowano leczenie czterema lekami hipotensyjnymi, a ze względu na trudną do wyrównania hipokaliemię włączono spironolakton. W czasie pomiarów klinicznych wartości ciśnienia tętniczego wynosiły średnio 130/95 mm Hg. Kontynuowano również leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarolem, przeciwagregacyjne ASA i leczenie rozszerzające naczynia mózgowie. Po kilku miesiącach stan chorej się poprawił, bóle brzucha występowały rzadko, masa ciała wzrosła stopniowo do 60 kg. Stężenie kreatyniny obniżyło się do 135 $\mu\text{mol/l}$.

W czerwcu 1998 roku pacjentka zgłosiła się do poradni przyklinicznej ze stanem podgorączkowym,

kaszlem, bólami mięśniowymi i osłuchowymi objawami zapalenia oskrzeli. W badaniu RTG nie stwierdzono zmian miąższowych w płucach. Po nieskutecznej antybiotykoterapii powtórzono RTG klatki piersiowej — w górnym płacie płuca lewego stwierdzono zmiany sugerujące atypowe zapalenie płuc lub proces swoisty. W trybie pilnym pacjentkę skierowano do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, gdzie na podstawie bronchoskopii oraz obecności prątków kwasoopornych w preparatach bezpośrednich potwierdzono podejrzenie gruźlicy. W warunkach szpitalnych przeprowadzono 4-miesięczne leczenie przeciwprątkowe, które następnie kontynuowano przez 8 miesięcy w warunkach ambulatoryjnych. Przez cały okres leczenia przeciwprątkowego nie odstąpiono od leczenia immunosupresyjnego — kontynuowano podawanie prednizonu w dawce podtrzymującej 15 mg/24 h. W czasie pobytu w szpitalu wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe, odstawiono β -adrenolityk oraz inhibitor konwertazy angiotensyny. Poza tym zintensyfikowano leczenie przeciwzakrzepowe, włączając w miejsce acenokumarolu heparynę drobnocząsteczkową (enoksyparynę), a leczenie przeciwagregacyjne ASA zamieniono na tiklopidynę, którą odstawiono po kilku miesiącach z powodu uporczywego świądu skóry.

Kilka miesięcy później, na przełomie 1998 i 1999 roku, doszło do pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego (maks. 200/120 mm Hg, śr. 170/110 mm Hg). W badaniach dodatkowych stężenie kreatyniny wynosiło 170 $\mu\text{mol/l}$ i obniżyło się do 133 $\mu\text{mol/l}$, dzienny klirens kreatyniny wynosił 46 ml/min, a nocny 38 ml/min; stwierdzono białkomocz 58 g/24 h. Wykonano arteriografię i podobnie jak w 1994 roku nie potwierdzono podejrzenia zwężenia lewej tętnicy nerkowej. Przywrócono leczenie β -adrenolitykiem (acebutololem) i inhibitorem konwertazy angiotensyny (enalaprilem), uzyskując normalizację ciśnienia tętniczego. Ze względu na znaczny wzrost stężenia lipidów w ciągu minionego roku (prawdopodobny wpływ steroidoterapii) włączono statyny.

W marcu 1999 roku wystąpiły silne bóle w nadbrzuszu z osłabieniem i omdleniami. W gastroskopii rozpoznano zapalenie błony śluzowej żołądka, test na *Helicobacter pylori* był dodatni. Zastosowano leczenie przeciwwrzdowe i eradykację, nie przywracano leczenia przeciwagregacyjnego ASA. Przez cały okres pobytu chorej cierpiała też na bardzo silne bóle kręgosłupa, podawano jej więc silne leki przeciwbólowe, w tym narkotyczne. W badaniu RTG uwidoczono kompresyjne złamanie kręgosłupa L1 i Th9, co można było wiązać z osteoporozą posteroïdową. Zmniejszono podtrzymującą dawkę prednizonu do 10 mg, pacjentkę przeniesiono na Oddział Ortope-

dyczno-Urazowy Szpitala Kolejowego, gdzie stosowano leczenie zachowawcze.

W kilka dni później chora z objawami wstrząsu i ciężkiego odwodnienia, z zaostrzeniem niewydolności nerek została ponownie przyjęta do kliniki. Objawy wystąpiły na skutek znacznego ograniczenia przyjmowania pokarmów i płynów z powodu nasilenia objawów chromania jelitowego. Stężenie kreatyniny wynosiło $520 \mu\text{mol/l}$, po zastosowaniu płynów *i.v.* oraz diurezy wymuszonej stężenie kreatyniny obniżyło się do $130\text{--}140 \mu\text{mol/l}$, dzienny klirens kreatyniny wynosił 47 ml/min , a nocny 37 ml/min . W czasie hospitalizacji utrzymujące się bóle brzucha, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka oraz zaawansowana osteoporoza przemawiały przeciwko dalszej steroidoterapii. Podjęto próbę stopniowego zmniejszenia dawki prednizonu. W krótkim czasie wystąpiły jednak jeszcze silniejsze bóle brzucha oraz znaczny spadek morfologii. Obraz sugerował uaktywnienie procesu autoimmunologicznego oraz supresję szpiku spowodowaną długotrwałą steroidoterapią. W związku z tym powrócono do poprzedniej dawki prednizonu 10 mg/24 h . Bóle brzucha zmniejszyły się, obraz morfologii krwi obwodowej powrócił do normy. Ciśnienie tętnicze kontrolowano pięcioma lekami hipotensyjnymi, kontynuowano też leczenie przeciwzakrzepowe enoksaparyną. Pacjentkę wypisano do domu w stanie poprawy.

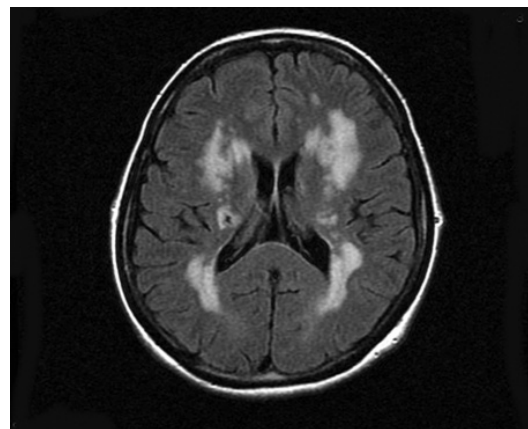
Nawracające zasłabnięcia, zaburzenia widzenia i zaburzenia równowagi były powodem następnej hospitalizacji w lutym 2000 roku. Ciśnienie tętnicze, początkowo podwyższone do $170/105 \text{ mm Hg}$, po dołączeniu do leczenia diltiazemu uległo normalizacji. W badaniu MRI głowy stwierdzono niewielką progresję zmian niedokrwiennych mózgu, badanie dopplerowskie wykazało początkowy okres miażdżycy tętnic szyjnych. Obraz kliniczny wskazywał na zaburzenia krążenia mózgowego w obszarze kręgowopodstawnym. Do leczenia dołączono flunarizynę i nootropil, uzyskując dobre efekty. Kontynuowano leczenie przeciwzakrzepowe enoksaparyną oraz immunosupresyjne prednizonem.

W sierpniu 2000 roku pacjentkę przyjęto do kliniki z objawami zakrzepicy lewej żyły podkolanowej. Zastosowano heparynę *i.v.*, niesteroidowe leki przeciwzapalne, uzyskano rekanalizację lewej żyły podkolanowej. Przyczyną zakrzepicy było najprawdopodobniej odstawienie enoksaparyny na okres kilku dni z powodu leczenia stomatologicznego. Zalecono ścisłe przestrzeganie zasad dalszego leczenia przeciwzakrzepowego oraz kontynuację leczenia immunosupresyjnego.

W latach 2001–2005 kontynuowano leczenie hipotensyjne (acebutolol — 100 mg , amlodipina

— 5 mg , furosemid — 60 mg , enalapril — 5 mg , diltiazem — 120 mg/24 h), przeciwzakrzepowe (enoksaparyna) oraz immunosupresyjne (prednizon) w dawce naprzemiennej 5 mg i $2,5 \text{ mg}$ dziennie. Stan ogólny pacjentki był dobry, mimo przetrwałego niedowładu lewych kończyn kobieta zachowała pełną samodzielność i zdolność do samoobsługi. Bóle brzucha nawracały sporadycznie, stwierdzono wzrost masy ciała o 12 kg (obecnie $\text{mc.} = 64 \text{ kg}$; $\text{BMI} = 27$).

W czerwcu 2005 roku wykonano badania kontrolne. Średnia pomiarów ciśnienia tętniczego w automatycznym całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) z okresu dnia wynosiła $126/89 \text{ mm Hg}$, wydolność krążenia była zachowana, w badaniu echokardiograficznym stwierdzono małą niedomykalność mitralną bez cech progresji; w badaniach dodatkowych: kreatynina — $78\text{--}94 \mu\text{mol/l}$, dzienny klirens kreatyniny — 68 ml/min , a nocny — 43 ml/min , brak białkomoczu. Wskaźniki zapalne, stężenie ACA i składników dopełniacza były w normie, nie stwierdzono obecności krążącego LA. Badanie angio-CT wykazało niedrożność prawej tętnicy nerkowej, zmiany miażdżycowe i zwężenie około 20% lewej tętnicy nerkowej (ryc. 1), zwężenie tętnicy kręzkowej górnej (ryc. 2), niedrożność tętnicy kręzkowej dolnej oraz niedrożność tętnicy biodrowej wewnętrznej lewej, obraz był analogiczny do wyniku arteriografii nerkowej z 1999 roku, z bardziej wyrażonymi zmianami miażdżycowymi w aorcie brzusznej. Zarówno w ocenie neurologicznej, jak i w badaniach EEG i MRI [liczne ogniska naczyniopochodne niedokrwienne położone przykomorowo, w istocie białej obu półkul mózgu (ryc. 3)] — nie stwierdzono progresji zmian w porównaniu z 2000 rokiem.



Rycina 3. Rezonans magnetyczny głowy: liczne ogniska naczyniopochodne niedokrwienne położone przykomorowo w istocie białej obu półkul mózgu

Figure 3. Head MRI: multiple angiogenic ischaemic foci placed periventricular in white matter of both hemispheres

Uzyskane wyniki badań wskazują, że pacjentka od około 5 lat jest w okresie remisji. Zalecono kontynuację leczenia farmakologicznego pod ścisłym nadzorem poradni kardiologicznej, nefrologicznej, neurologicznej oraz poradni osteoporozy.

Podsumowanie

Pacjentka E.T. pozostaje pod obserwacją kliniki od 1989 roku (16 lat) z powodu choroby autoimmunologicznej (zespół Snedдона) przebiegającej pod postacią wielonarządowej zakrzepicy tętnic i żył, z zajęciem mózgu, nerek, naczyń trzewnych, aorty brzusznej, oraz jej licznych powikłań, do których należą:

- ciężkie nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia pięcioma lekami hipotensyjnymi;
- wielokrotne epizody niedokrwienia mózgu, w tym udar niedokrwienno w 1993 roku z przetrwałym niedowładem połowicznym lewostronnym; bez wyraźnego, następowego pogorszenia percepcji umysłowych;
- uszkodzenie nerek: marskość prawej nerki oraz umiarkowana niewydolność lewej nerki ze znacznym obniżeniem klirensu kreatyniny;
- niedrożność tętnic trzewnych i choroba niedokrwienno jelit, co w latach 1993–1997 spowodowało ciężkie zaburzenia trawienne, niedożywienie pacjentki oraz spadek masy ciała o około 30 kg;
- incydent zakrzepicy żył lewej kończyny dolnej.

Pacjentka przebyła leczenie immunosupresyjne:

- I kurs leczenia — azatiopryna z prednizonem w 1989 roku;
- II kurs leczenia — prednizon oraz cyklofosfamid przez 10 miesięcy w 1997 roku, a następnie prednizon w dawce podtrzymującej przez 8 lat aż do tychczas.

W toku leczenia immunosupresyjnego u pacjentki:

- wystąpiła gruźlica płuc w 1998 roku;
- rozwinęła się hipercholesterolemia i zmiany miażdżycowe w aorcie brzusznej.

W toku leczenia immunosupresyjnego i przeciwkrzepliwego u pacjentki rozwinęła się osteoporoza i w latach 1999–2000 chora miała kilkakrotne złamanie kompresyjne kręgosłupa.

Dyskusja

Podłoże patogenetyczne zespołu Snedдона nie jest do końca ustalone. W 1965 roku Sneddon opisał 6 pacjentów (5 kobiet, 1 mężczyzna), uważając, że u podstaw choroby leży proces zapalny ściany na-

czyniowej prowadzący do proliferacji komórek mięśni gładkich aż do stadium niedrożności naczyń [1]. Wielu badaczy podzielało tę opinię, dlatego częstym postępowaniem było leczenie immunosupresyjne: prednizonem w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem bądź z azatiopryną.

Leczenie to jednak nie przynosiło oczekiwanych rezultatów, poszukiwano więc innych metod. Analogicznie do prób podejmowanych u chorych z toczniem układowym dyskutowano celowość stosowania plazmaferezy, a równolegle do leczenia immunosupresyjnego rozważano dożylnie podawanie dużych dawek gammaglobulin. Skuteczność tych metod również nie była zadowalająca [17, 18].

W 1992 roku Zelger opublikował pracę retrospektywną obejmującą 21 przypadków zespołu Snedдона. Analizie poddano zwłaszcza efekty leczenia immunosupresyjnego. W ciągu 6 lat obserwacji 2 chorych zmarło, a u pozostałych pacjentów obserwowano stopniową progresję choroby. Skojarzone leczenie immunosupresyjne prednizonem i azatiopryną nie przynosiło poprawy, a w przebiegu monoterapii prednizonem stwierdzono pogorszenie wskaźników zapalnych i nasilenie objawów klinicznych. Zwrócono wówczas uwagę na większą skuteczność leczenia przeciwagregacyjnego kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub dipirydamolem [16].

U pacjentki opisywanej w niniejszej pracy w 1989 roku stwierdzono ciężkie nadciśnienie tętnicze, sinićę groniastą skóry oraz cechy choroby zapalnej naczyń ze wzrostem wskaźników zapalnych oraz wysokim mianem przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG. Nie stwierdzano cech guzkowego zapalenia tętnic ani cech tocznia układowego. W pierwszym etapie zastosowano skojarzone leczenie immunosupresyjne prednizonem i azatiopryną przez 4 tygodnie, z powodu objawów ubocznych odstawiono azatioprynę i kontynuowano leczenie podtrzymujące prednizonem przez 10 miesięcy. Równolegle stosowano leczenie przeciwagregacyjne ASA. Leczenie to, w przeciwieństwie do ówczesnych doniesień innych autorów, spowodowało poprawę stanu chorej, normalizację wskaźników zapalnych oraz remisję choroby na okres 3 lat.

W 1993 roku doszło do nagłego nasilenia choroby: u pacjentki wystąpił udar niedokrwienno mózgu potwierdzony w badaniu CT, a następnie objawy choroby niedokrwiennej jelit. W badaniach biochemicznych i immunologicznych nie stwierdzano wówczas cech czynnego procesu zapalnego, jednak badania obrazowe wykazały zamknięcie tętnic trzewnych oraz utratę funkcji życiowej prawej nerki. Uznano wówczas, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem zmian naczyniowych były procesy

zakrzepowe. Obraz kliniczny był zgodny z hipotezą wielu badaczy, że nadciśnienie tętnicze u chorych z zespołem Snedдона, podobnie jak u chorych z zespołem antyfosfolipidowym, często ma charakter wtórny — nerkowopochodny, zależny od zakrzepicy obwodowych naczyń nerkowych lub od zwężenia tętnicy nerkowej [19–22]. Zmiany prowadzą do nefropatii, niewydolności nerek i białkomoczu [23, 24]. U tych chorych stwierdzono korzystne efekty leczenia immunosupresyjnego (prednizon z azatiopryną lub z cyklofosfamidem) w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny i leczeniem przeciwzakrzepowym. W związku z tym, do dotychczasowego leczenia opisaną pacjentkę dołączono leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarolem. Uzyskano umiarkowaną poprawę stanu chorej i zmniejszenie dolegliwości.

Według badań prowadzonych w latach 80. XX wieku u chorych z zespołem Snedдона często stwierdzano występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych, które oznaczano za pomocą kardiolipiny. Wiadomo, że przeciwciała skierowane przeciwko cząsteczkom fosfolipidów pełniącym główną funkcję w procesie homeostazy, interferują z procesami krzepnięcia i sprzyjają powstawaniu zakrzepicy [9]. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest związane zwłaszcza z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych (ACA) klasy IgG. Zwłaszcza u tych chorych uzasadnione jest leczenie przeciwagregacyjne i przeciwzakrzepowe [7, 25].

Kolejne etapy choroby u omawianej pacjentki przebiegały naprzemiennie z dominacją cech procesu zapalnego oraz zmian zakrzepowo-zatorowych i potwierdzały hipotezę o zaburzeniach układu krzepnięcia jako charakterystycznych dla osób z zespołem Snedдона mających przeciwciała pK. W wyniku leczenia przeciwagregacyjnego ASA i przeciwzakrzepowego acenokumarolem uzyskano umiarkowaną poprawę stanu chorej i zmniejszenie dolegliwości na okres około 2 lat.

W 1996 roku doszło do następnego zaostrzenia choroby, z wybitnym nasileniem chromania jelitowego (nawet po wypiciu małej ilości wody), z objawami odwodnienia, niedożywienia i wyniszczenia oraz z cechami przednerkowej niewydolności nerek. Wykonane wówczas badania dodatkowe wykazały wzrost wskaźników zapalnych, w tym IgG, co upoważniało do rozpoznania czynnej fazy choroby z pogorszeniem funkcji jedynej, lewej nerki. Całość obrazu potwierdzała złożony charakter podłoża chorobowego u opisywanej pacjentki z obecnością komponentu zapalnego równoległego do procesów zakrzepowych.

Mimo kontrowersji na temat leczenia immunosupresyjnego, jako postępowanie z wyboru ponownie

wdrożono leczenie prednizonem, tym razem z cyklofosfamidem, przez 10 miesięcy, następnie kontynuowano długotrwałe leczenie prednizonem w dawkach podtrzymujących. Nadal stosowano leki przeciwagregacyjne i przeciwzakrzepowe. Po kilku miesiącach uzyskano stopniową poprawę stanu chorej.

W toku dalszej wieloletniej obserwacji doszło niestety do licznych powikłań leczenia immunosupresyjnego — pierwszym z nich w 1998 roku była gruźlica płuc. Pacjentka przeszła przez pełny cykl leczenia przeciwprątkowego w specjalistycznej klinice, w tym okresie zdecydowano o zamianie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego na leczenie heparyną drobnocząsteczkową, co następnie kontynuowano, jak się wydaje, z lepszym efektem niż doustne leczenie acenokumarolem.

W późniejszym okresie wystąpiły cechy zapalenia błony śluzowej żołądka o charakterze nawracającym, co nie pozwalało na zastosowanie leczenia przeciwagregacyjnego ASA. Kontynuowano natomiast leczenie przeciwzakrzepowe enoksaparyną.

Osteoporoza rozpoznana w 1999 roku oraz kilkakrotne złamania kompresyjne kręgosłupa odcinka lędźwiowego i piersiowego były najprawdopodobniej konsekwencją zarówno steroidoterapii, jak i długotrwałego leczenia enoksaparyną. Podjęto wówczas próbę stopniowego odstawienia prednizonu, zakończoną jednak niepowodzeniem: nasileniem chromania jelitowego oraz gwałtownym pogorszeniem morfologii krwi obwodowej. Ten etap choroby ponownie przemawiał za obecnością komponentu zapalnego zespołu Snedдона u opisywanej pacjentki, dlatego ostatecznie zdecydowano o stałym leczeniu prednizonem w dawkach podtrzymujących.

Epizod zakrzepicy lewej żyły podkolanowej w 2000 roku, który wystąpił w okresie niefortunnego odstawienia heparyny drobnocząsteczkowej na okres leczenia stomatologicznego, ponownie potwierdził współistnienie komponentu zakrzepowego choroby i wzmocnił wskazania do dalszego leczenia przeciwzakrzepowego. Kolejne etapy leczenia wskazywały na większą skuteczność leczenia heparyną drobnocząsteczkową niż acenokumarolem.

W okresie leczenia pojawiły się też zaburzenia gospodarki lipidowej ze znacznym wzrostem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), a w badaniach obrazowych stwierdzono rozsiane, przyścienne zmiany miażdżycowe zarówno w aorcie, jak i w tętnicach obwodowych. Wdrożono statyny oraz dietę niskocholesterolową.

W 1999 roku France i wsp. dokonali podsumowania wyników badań i leczenia 46 pacjentów z zespołem Snedдона, których podzielono na dwie grupy: grupę ACA(+) w wypadku stwierdzenia obecności

przeciwciał antykardiolipinowych oraz grupę ACA(–) w wypadku nieobecności przeciwciał kardiolipinowych. Osoby z grupy ACA(+) częściej miały zmiany skórne o charakterze sinicy siateczkowatej, a osoby z grupy ACA(–) — częściej o charakterze sinicy groniastej. Grupy nie różniły się pod względem częstości występowania nadciśnienia tętniczego, epizodów niedokrwiennych mózgu ani zmian zakrzepowo-zatorowych w obrębie naczyń tętniczych ani żylnych. U osób z grupy ACA(+) częściej występowały zaostrzenia choroby, częściej stwierdzano uszkodzenie zastawki mitralnej pod postacią jej niedomykalności, jak również częściej stwierdzano zmiany w naczyniach nerkowych oraz trombocytopenię. W grupie ACA(+) lepsze efekty w prewencji nawracających epizodów naczyniowych przynosiło leczenie przeciwzakrzepowe, u osób z grupy ACA(–) skuteczniejsze było leczenie przeciwplatek [4, 5, 14, 26].

Wyniki potwierdzały, że u chorych z grupy ACA(+) dominującym podłożem choroby są procesy zakrzepowe, podczas gdy u chorych z grupy ACA(–) prawdopodobnie procesy zapalne. Dlatego u pacjentów z grupy ACA(+) lepsze wyniki uzyskano po zastosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego.

Interesujące badania przeprowadzili Besnier i Frances, na podstawie których stwierdzili oni częstsze występowanie mutacji genu V czynnika krzepnięcia u chorych z grupy ACA(–) niż u chorych z grupy ACA(+), co jednak pozostawało bez wpływu na częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych w obydwu grupach [27]. Floel i wsp. opisali przypadek zespołu Sneddona u pacjentki z grupy ACA(–), u której leczenie immunosupresyjne prednizolonem i azatiopryną było nieskuteczne, leczenie przeciwzakrzepowego nie włączono z powodu padaczki, a leczenie przeciwplatekowe było skuteczne dopiero po dołączeniu do kłopidogrelu kwasu acetylosalicylowego [28]. Inni autorzy również potwierdzali konieczność leczenia przeciwplatekowego [4].

Zipper i wsp. przedstawili pacjentkę z zespołem Sneddona, u której leczenie prednizolonem i azatiopryną było skuteczne i spowodowało zmniejszenie zmian skórnych [26].

W przypadku opisanej przez autorów niniejszej pracy pacjentki z ACA(+) uzyskano dobry efekt leczenia, stosując jednocześnie leczenie immunosupresyjne, przeciwplatekowe oraz przeciwzakrzepowe.

Podsumowując 16 lat obserwacji klinicznej, trzeba podkreślić, że przebieg choroby u przedstawionej przez autorów pacjentki z zespołem Sneddona, był bardzo złożony i ciężki. Leczenie immunosupresyjne, przeciwagregacyjne i przeciwplatekowe wdrażano etapowo w kolejnych stadiach choroby, zależnie od

dominacji objawów klinicznych i wyników badań dodatkowych sugerujących przewagę procesu zapalnego lub zmian zakrzepowych. Decyzje były tym trudniejsze, że nie znajdowały w tamtych latach wyraźnego potwierdzenia w piśmiennictwie. Dopiero doniesienia z ostatnich lat na temat zapalnego — autoimmunologicznego — oraz zakrzepowo-zatorowego podłoża tej choroby potwierdziły trafność i słuszość postępowania klinicznego, czego dowodem jest obecny dobry stan chorej.

Należy podkreślić, że autorzy nie znaleźli w piśmiennictwie opisu przypadku zespołu Sneddona o tak długim okresie obserwacji.

Streszczenie

Zespół Sneddona jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym i o niewyjaśnionej etiologii, przebiega pod postacią zmian skórnych o typie sinicy siateczkowatej lub groniastej, objawów naczyniopochodnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz nadciśnienia tętniczego.

W etiopatogenezie choroby uczestniczą procesy immunozależne, wpływające na kaskadę krzepnięcia. Rolę odgrywają zwłaszcza przeciwciała antykardiolipinowe (ACA, *anticardiolipin antibodies*), antyfosfolipidowe (APA, *antiphospholipid antibodies*) i krążący antykoagulant toczniowy (LA, *lupus anticoagulant*).

W diagnostyce zespołu Sneddona niezbędne jest oprócz badań klinicznych i laboratoryjnych wykonanie biopsji skóry oraz badania CT lub MRI mózgu.

W zespole Sneddona stosowane są próby leczenia immunosupresyjnego, przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego — wyniki leczenia dotychczas nie były zadowalające.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 49-letniej pacjentki z zespołem Sneddona pozostającej pod obserwacją kliniki autorów od 16 lat, czyli od 1989 roku, u której występowały: ciężkie nadciśnienie tętnicze, objawy uszkodzenia nerek, objawy naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu oraz zmiany skórne o charakterze sinicy siateczkowatej. Opisano ciężkie powikłania pojawiające się na kolejnych etapach choroby, liczne schorzenia współistniejące, trudności w diagnostyce oraz trudności w doborze skutecznej terapii. W wyniku leczenia immunosupresyjnego, przeciwplatekowego oraz przeciwzakrzepowego uzyskano kilkuletnią remisję choroby.
słowa kluczowe: zespół Sneddona, nadciśnienie tętnicze, naczyniopochodne uszkodzenie mózgu, sinica siateczkowata, przeciwciała antyfosfolipidowe
Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 1, strony 51–59.

Piśmiennictwo

1. Sneddon I.B. Cerebrovascular lesion and livedo reticularis. *Br. J. Dermatol.* 1965; 77: 180–185.
2. Borowiecka I., Lipińska A., Kozłowska A., Rogala H. Zespół Snedдона. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1996; 95: 555–560.
3. Florczak E., Dobrogowska-Kunicka J., Paschalis-Purtak K., Pucilońska B. Dwa przypadki zespołu Snedдона. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1992; 87: 393–398.
4. Frances C., Papo T., Wechsler B., Laporte J.L., Bioussé V., Piette J. C. Sneddon's syndrome with and without antiphospholipid antibodies. *Medicine* 1999; 78: 209–219.
5. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kuschekbaeva A.E., Gracheva L.A. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990; 40: 464–467.
6. Szmyrka-Kaczmarek M., Daikeler T., Benz D., Koetter I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome — case report and review of the literature. *Clin. Reumatol.* 2005; 24: 79–82.
7. Bolayir E., Yilmaz A., Kugu N., Erdogan H., Akyol M., Akyuz A. Sneddon's syndrome: clinical and laboratory analysis of 10 cases. *Acta Med. Okayama* 2004; 58: 59–65.
8. Mascarenhas R., Santo G., Goncalo M., Ferro M.A., Tellechea O., Figueiredo A. Familial Sneddon's syndrome. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13: 283–287.
9. Khosrotehrani K., Lerooy-Matheron C., Murier C., Revuz J., Bagot M. Sneddon syndrome revealing dysfibrinogenemia. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 561–562.
10. Gondim F.A., Leacock R.O., Subramanian T.A., Cruz-Flores S. Intracerebral hemorrhage associated with Sneddon's syndrome: is ischemia-related angiogenesis the cause? Case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2003; 45: 368–372.
11. Boesch S.M., Plover A.L., Auer A.J., Poewe W., Aichner F.T., Felber S.R., Sepp N. T. The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 542–544.
12. Wohlrab J., Fischer M., Wolter M., Marsch W.C. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145: 285–288.
13. Fetoni V., Grisoli M., Salmaggi A., Carriero R., Girotti F. Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol. Sci.* 2000; 21: 157–164.
14. Stockhammer G., Felber S.R., Zelger B. i wsp. Sneddon's syndrome: diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke* 1993; 24: 685–688.
15. Frances C., Piette J.C. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Autoimm.* 2000; 15: 139–143.
16. Zelger B., Sepp N., Schmid K.W., Hintner H., Klein G., Fritsch P.O. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum. Patol.* 1992; 23: 668–675.
17. Levis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P., Rohde R.D., Lachin J.M. A controlled trial of plasmaferesis therapy in severe lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1373–1379.
18. Oliet A., Hernandez E., Gallar P., Vigil A. High-dose intravenous gamma-globulin in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1992; 62: 465.
19. Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 45–48.
20. Korkmaz C., Kabukcuoglu S., Isiksoy S., Yalcin A.U. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. *Lupus* 2003; 12: 760–765.
21. Sangle S.R., D'Cruz D.P., Abbs I.C., Khamashhhta M.A., Hughes G.R.V. Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid (Hughes) syndrome: outcome following anticoagulation. *Rheumatol.* 2005; 44: 372–377.
22. Aizawa K., Nakamura T., Sumino H. i wsp. Renovascular hypertension observed in a patient with antiphospholipid-antibody syndrome. *Jpn. Circ. J.* 2000; 64: 541–543.
23. Tektonidou M.G., Sotsiou F., Nakopoulou L., Vlachoyiannopoulos P.G., Moutsopoulos H.M. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2569–2579.
24. Dayal N.A., Isenberg D.A. Endstage renal failure in primary antiphospholipid syndrome — case report and review of literature. *Rheumatol.* 2003; 42: 1128–1129.
25. Musiał J. Zespół antyfosfolipidowy. W: Łopaciuk S. (red.) *Zakrzepy i zatory*. PZWŁ, Warszawa 2004; 89–104.
26. Zipper S.G., Lambert S., Seeman W.R., Baer U., Schlisske K. Sneddon syndrome: vasculitis or thrombotic disorder. *Med. Klin.* 2000; 95: 158–162.
27. Besnier R., Frances C., Ankr A., Aiach M., Piette J.C. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus* 2003; 12: 406–408.
28. Floel A., Imal T., Lohmann H., Bethe F., Sunderkotter C., Droste D.W. Therapy of Sneddon syndrome. *Eur. Neurol.* 2002; 48: 126–132.