

# Od niezytu żołądkowo-jelitowego powikłanego ostrą przednerkową niewydolnością nerek do... zespołu Moschcowitza

From gastroenteritis complicated by acute renal failure to... the Moschcowitz syndrome

Małgorzata Wojciechowska<sup>1</sup>, Iwonna Grzywanowska-Łaniewska<sup>2</sup>, Izabela Załęska-Zydlowska<sup>2</sup>,  
Mirosław Dłużniewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Abstract

A case of a 68-year-old male patient, who was admitted to our department with stomach pain, nausea, vomiting and diarrhea lasting for more than two weeks is presented. In addition, shortly before being admitted, the patient also complained of neurological symptoms, severe hypertension, rash and high fever. Laboratory tests revealed thrombocytopenia, hemolytic anemia and elevated creatinine. After receiving the information, that for the last three weeks the patient was taking ticlopidine, we started to suspect the Moschcowitz syndrome. For this reason the patient was transferred to a Hematological Institute, where the diagnosis was confirmed.

**Key words:** Moschcowitz syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, ticlopidine, thrombocytopenia, hemolytic anemia, plasmapheresis

Kardiologia Pol 2009; 67: 656-659

## Wstęp

W związku z powszechnym stosowaniem tienopirydyn – tiklopidyny i klopidogrelu, warto pamiętać o powikłaniach powodowanych przez tę grupę leków. Najczęściej występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, krwawienia i reakcje uczuleniowe, rzadziej zaburzenia hematologiczne: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, ale także agranulocytoza, pancytopenia, anemia plastyczna i aplazja szpiku. Bardzo rzadkim powikłaniem hematologicznym jest zespół Moschcowitza, który występuje u 1 na 1,6–4 tys. osób przyjmujących tiklopidynę i u 1 na 8,5–26 tys. osób leczonych klopidogrelem [1]. Ponieważ śmiertelność wśród chorych niewłaściwie leczonych sięga 90%, a wśród pacjentów poddanych plazmaferezom spada do 20% [2], tak ważne wydaje się przedstawienie chorego z udokumentowanym zespołem Moschcowitza.

## Opis przypadku

Mężczyzna 68-letni z przewlekłą chorobą niedokrwienią serca, po przebytych zawale serca (ściana dolna

w 1986 r.), z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 leczoną preparatami doustnymi, otyły (BMI 34 kg/m<sup>2</sup>), został przyjęty do Kliniki z powodu utrzymujących się od ponad 2 tygodni nudności, wymiotów, biegunki i silnych bólów brzucha, do których to objawów, w przeddzień przyjęcia do szpitala, dołączyły także bezmocz, gorączka, zaburzenia mowy, drżenie rąk, wysokie wartości ciśnienia tętniczego i wysypka. W badaniach laboratoryjnych wykonanych na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR) zwracały uwagę podwyższone wartości parametrów nerkowych: kreatynina 5 mg/dl, mocznik 211 mg/dl, ale także znaczna małopłytkowość 9 G/l oraz niedokrwistość normocytarna ze stężeniem hemoglobiny 12,3 g/dl i liczbą erytrocytów 3,68 T/l.

Pięć dni wcześniej chory był konsultowany na SOR-ze naszego szpitala z powodu nudności, wymiotów, biegunki i bólów brzucha – rozpoznano wówczas *gastritis*. Podano płyny dożylnie, środki rozkurczowe (drotaweryna, butylobromek hioscyny *i.v.*), a następnie z zaleceniem stosowania omeprazolu i metoklopramidu w tabletkach odesłano chorego do domu. Już wówczas w oznaczonej morfologii

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Wojciechowska, Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa, tel.: +48 22 826 45 85, e-mail: gosiawojciech@yahoo.com

Praca wpłynęła: 04.10.2008. Zaakceptowana do druku: 03.12.2008.

zwracała uwagę mała ilość płytek krwi: 15 G/l, stężenie hemoglobiny wynosiło 17,1 g/dl. Innych badań laboratoryjnych nie wykonywano.

Pomimo przyjmowania przez chorego zaleconych leków, w kolejnych dobach jego stan zdrowia dramatycznie się pogarszał. Dolegliwości „gastryczne” nie ustępowały, co powodowało, że odmawiał przyjmowania pokarmów stałych i płynów. Był osłabiony, apatyczny, w ciągu dnia często leżał w łóżku. W przeddzień hospitalizacji żona zauważyła, że chory zaczął mówić bardzo wolno, niewyraźnie, „plątał się mu język”. Wystąpiło silne drżenie rąk. Na skórze tułowia i kończyn dolnych pojawiła się drobna wysypka. Ponadto przestał oddawać mocz i gorączkował do 40°C. Ciśnienie tętnicze było bardzo wysokie – do 220/110 mmHg, poziom glikemii wahał się od 100 do 180 mg/dl. Żona, zaniepokojona tymi objawami, ponownie zgłosiła się z chorym do szpitala – tym razem chory w szpitalu pozostał.

Przy przyjęciu na oddział chory był w stanie ogólnym średnim, znacznie osłabiony, z niewielką afazją ruchową, gorączkujący do 39°C, ciśnienie tętnicze wynosiło 200/100 mmHg, częstotliwość rytmu serca – 100/min. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę cechy odwodnienia, zażółcenie powłok skórnych oraz objawy skazy krwotocznej (wybroczyny na skórze tułowia i na śluzówce jamy ustnej). Ponadto stwierdzono: nad polami płucnymi szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, brzuch miękki, niebolesny, wątroba schowana pod łukiem żebrowym, perystaltyka zachowana, obrzęki obwodowe nieobecne. W badaniu *per rectum* nie było cech krwawienia z przewodu pokarmowego.

Konsultujący neurolog rozpoznał afazję mieszaną. Poza tym stwierdził: w kończynach górnych wzmożone napięcie o typie pozapiramidowym przy zachowanych i symetrycznych odruchach; w kończynach dolnych odruchy niesymetryczne, bardziej zaznaczone po stronie lewej; po stronie lewej obecny objaw Babińskiego; nerwy czaszkowe bez odchyłań, odruchy gardłowe zachowane; bez niedowładów.

Konsultujący okulista nie stwierdził cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego na dnie oczu.

Wykonano badania dodatkowe – w RTG klatki piersiowej i badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie obserwowano istotnych odchyłań. W badaniu EKG: tachykardia zatokowa 100/min, blizna po zawale ściany dolnej (obecne załamki Q w II, III i aVF), blok prawej odnogi pęczka Hisa.

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych na SOR-ze podczas pierwszego pobytu chorego, na tydzień przed hospitalizacją (wynik 1.), na SOR-ze w dniu przyjęcia do szpitala (wynik 2.), po przyjęciu na oddział kardiologii (wynik 3.) oraz po zastosowanym na oddziale kardiologii leczeniu (wynik 4.) przedstawiono w Tabeli I.

Ponadto, w badaniu ogólnym moczu: barwa pomarańczowa, ciężar właściwy – 1,020 g/cm<sup>3</sup> pH – 5,0, glukozy,

białka, ciał ketonowych nie wykryto, erytrocyty – 4–6 w polu widzenia (wpw), leukocyty – 3–5 wpw, nabłonki wielokątne i nabłonki okrągłe – pojedyncze. Jednocześnie pobrano krew i mocz na posiew.

Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i wyników pierwszych badań biochemicznych postawiono rozpoznanie wstępne: niezbyt żołądkowo-jelitowy powikłany ostrą przednerkową niewydolnością nerek, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz skaza krwotoczna małopłytkowa i niedokrwiistość hemolityczna o nieznannej etiologii. Objawy neurologiczne przypisywano znacznemu odwodnieniu i działaniu toksyn mocznicowych lub wykrzepianiu w mikrokrążeniu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Nie obserwowano skazy krwotocznej osoczowej, więc podejrzenie zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) było mało realne. Z uwagi jednak na współwystępowanie ostrej niewydolności nerek, małopłytkowości i niedokrwiistości hemolitycznej u chorego z niezłym żołądkowo-jelitowym (bakteryjnym?), brano pod uwagę możliwość zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. *hemolytic uremic syndrome*, HUS) w przebiegu zakażenia. Współistnienie powyższych objawów oraz wysoka gorączka i podwyższony poziom białka ostrej fazy (CRP) mogły świadczyć również o rozwijającej się posocznicy bakteryjnej (stąd posiewy krwi).

Zastosowano leczenie objawowe: intensywne nawadnianie, małe dawki furosemidu *i.v.*, steroidy (prednizolon 3 × 25 mg *i.v.*), antybiotyk (ceftriakson 1 g *i.v.*), metoprolol (4 × 2,5 mg *i.v.*) i nitrogliceryna we wlewie dożylnym oraz insulina w dawkach frakcjonowanych. Ponieważ kontrolne badania laboratoryjne wykazywały narastanie małopłytkowości, przetoczono choremu 4 jednostki masy płytkowej.

Po kilku godzinach od przyjęcia na oddział stan neurologiczny chorego zaczął się gwałtownie pogarszać. Doszło do przemijających zaburzeń świadomości, nasiliła się afazja czuciowa i ruchowa, pojawiły się zaburzenia oddychania i potykania oraz niedowład kończyn dolnych. Wobec obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie krwawienia do OUN w przebiegu skazy krwotocznej płytkowej, czego jednak nie potwierdzono w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Badanie to uwidocznilo natomiast liczne rozsiane nieregularne obszary hiperdensyjne w obrębie wielu struktur mózgu: w móście, w istocie białej w obrębie wysp oraz w obrębie lewego wzgórza.

Tymczasem w rozmowie z żoną ustalono, że chory, oprócz stale przyjmowanych leków (bisoprolol, amlodypina, enalapryl, mononitrat, simwastatyna, allopurinol), od ponad trzech tygodni zamiast kwasu acetylosalicylowego (ASA) przyjmował zaleconą przez kardiologa tiklopidynę. Nie udało się ustalić, co było przyczyną zamiany leków – chory był w stabilnym okresie choroby wieńcowej, nie planowano leczenia inwazyjnego, nie zgłaszał nietolerancji ASA. Na podstawie całości obrazu klinicznego: ma-

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych

Oznaczenia, zakres normy	Wynik 1.	Wynik 2.	Wynik 3.	Wynik 4.
Leukocyty [G/l] 4,0–10,0	14,3	9,2	7,7	8,9
Erytrocyty [T/l] 4,70–6,10	5,14	3,68	3,21	2,68
Hemoglobina [g/dl] 14,0–18,0	17,1	12,3	10,8	9,1
Hematokryt [%] 42,0–52,0	48,9	34,4	30,6	25,4
MCV [fl] 80,0–94,0	95,2	93,3	95,5	94,6
Płytki krwi [G/l] 130–400	15	9	8	8
Kreatynina [mg/dl] 0,6–1,3	–	5	4,7	3,9
Mocznik [mg/dl] 20–50	–	211	196	184
Bilirubina całkowita [mg/dl] 0,3–1,0	–	–	1,6	2,2
Bilirubina bezpośrednia [mg/dl] 0,0–0,3	–	–	–	0,9
LDH [U/l] 0–248	–	–	1106	885
INR 0,85–1,1	–	1,0	1,0	1,1
APTT [s] 24–34	–	24,2	–	26,2
D-dimer [μg/l] 63,8–246,4	–	–	1377	–
Fibrynogen [mg/dl] 200–500	–	–	1003,8	674
Białko całkowite [g/dl] 6,4–8,2	–	–	6,6	–
ALT [U/l] 0–45	–	–	34	–
AST [U/l] 0–35	–	–	26	–
CRP [mg/l] 0,0–3,0	–	–	48,6	–
Na [mmol/l] 136–145	–	139	140	144
K [mmol/l] 3,5–5,1	–	4,4	4,5	4,3
Glukoza [mg/dl] 70–110	–	189	252	186
Kwas moczowy [mg/dl] 2,6–7,2	–	–	10,5	–
Żelazo [μg/dl] 35–150	–	–	212	–

to płytkowość, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia neurologiczne, ostra niewydolność nerek, gorączka, wysokie wartości ciśnienia tętniczego – wysunięto podejrzenie zespołu Moschcowitza, czyli zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Po telefonicznej konsultacji, w celu dalszej diagnostyki i specjalistycznego leczenia (plazmaferezy) chory został przeniesiony na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii.

W Instytucie wykonano 9 zabiegów plazmaferezy, po których obserwowano znaczną poprawę stanu ogólnego (wycofały się objawy neurologiczne), normalizację liczby płytek krwi oraz normalizację parametrów wydolności nerek. Mężczyznę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym.

## Omówienie

Zespół Moschcowitza, czyli zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP), jest chorobą należąca do grupy mikroangiopatii zakrzepowych [2–4]. Zapadalność roczna na to schorzenie wynosi ok. 37 na 100 tys., częściej chorują kobiety [2]. Przyczyną choroby są zakrzepy z płytek krwi i fibryny powstające głównie w naczyniach mikrokrążenia, co prowadzi do nie-

dokrwienia wielu narządów (najczęściej OUN), małopłytkowości (ze zużycia) i niedokrwistości hemolitycznej (mechaniczne uszkodzenie erytrocytów, powstawanie schistocytów). Powodem powstawania zakrzepów jest obecność w osoczu wielkocząsteczkowych („niezwykle wielkich”) multimerów czynnika von Willenbranda (ang. *unusually large multimers of von Willebrand factor*, UlvWF) [2–4]. Warto przypomnieć, że czynnik von Willenbranda (vWF) jest białkiem syntetyzowanym przez śródbłonek naczyń krwionośnych oraz przez megakariocyty. Jego zadaniem jest spinięcie glikoprotein Ib i IIb/IIIa błony płytkowej z kolagenem wchodzącym w skład struktur podśródbłonkowych, co inicjuje adhezję płytek krwi do śródbłonka w miejscu jego uszkodzenia. Czynnik ten inicjuje również agregację płytek krwi.

Czynnik von Willenbranda polimeryzuje w osoczu, a im więcej monomerów wchodzi w skład jego cząsteczki, tym białko to jest bardziej aktywne. Podczas obecności we krwi ogromnych multimerów vWF dochodzi do spontanicznej aktywacji płytek krwi, do ich patologicznej agregacji, a w rezultacie – do powstawania mikrozakrzepów. U osób zdrowych pojawiające się w osoczu ogromne cząsteczki białka UlvWF rozkłada na mniejsze fragmenty (a tym sa-

mym zmniejsza ich aktywność), obecna w osoczu, a produkowana w wątrobie metaloproteinaza ADAMTS-13 (ang. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) [2–4]. Pozwala to regulować aktywność vWF i zapobiega tworzeniu się agregatów płytkowych. Uważa się, że podczas stosowania tienopirydyn, a zwłaszcza tiklopidyny, mogą u predysponowanej osoby powstać autoprzeciwiactwa skierowane przeciwko tej właśnie metaloproteinazie [5, 6].

W przebiegu zespołu Moschcowitza mikrozakrzepy powstają w naczyniach włosowatych wszystkich narządów, jednak szczególnie predysponowane są OUN i nerki. Dlatego w obrazie choroby, poza małopłytkowością (krwawienia!) i niedokrwistością hemolityczną (żółtaczką), na pierwszy plan wysuwają się różnego rodzaju zaburzenia neurologiczne (m.in. bóle i zawroty głowy, afazja, dyzartria, niedowład kończyn, drżenie rąk, śpiączka) i ostra niewydolność nerek [2, 3]. Ponadto chorzy zazwyczaj wysoko gorączkują (gorączka o charakterze ośrodkowym) i mają bardzo wysokie wartości ciśnienia tętniczego (mechanizm złożony: ośrodkowy i ostra niewydolność nerek). Objawem choroby może być również niedokrwienie mięśnia sercowego [7].

Zespół Moschcowitza najczęściej różnicuje się z DIC i HUS [2], jednak w omawianym przez nas przypadku oba rozpoznania wydawały się mało prawdopodobne, ponieważ:

- nie obserwowano charakterystycznych dla DIC zaburzeń osoczowych czynników krzepnięcia, a stężenie fibrynogenu we krwi było wysokie;
- dla HUS mało charakterystyczne są objawy neurologiczne, natomiast na pierwszy plan wysuwa się ostra niewydolność nerek, ponadto HUS występuje najczęściej u dzieci do 5. roku życia.

Zespół Moschcowitza, ze względu na obecność objawów neurologicznych, często różnicuje się także z chorobami OUN. U naszego chorego początkowo objawy neurologiczne przypisywano odwodnieniu i działaniu toksyn mocznicowych w przebiegu ostrej przednerkowej niewydolności nerek (choć rozważano wykrzepianie w mikrokrążeniu OUN), następnie podejrzewano krwawienie do OUN.

Konieczne jest również różnicowanie TTP z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym, zespołem Evansa, złośliwym nadciśnieniem tętniczym oraz z posocznicą bakteryjną [2, 4].

Nabyta forma zespołu Moschcowitza może wystąpić po zastosowaniu wielu innych leków (m.in. cyklosporyna, chinina, doustna antykoncepcja), w przebiegu ciąży, różnego rodzaju zakażeń i chorób autoimmunologicznych (toczeń rumieniowaty), a także jako zespół paraneoplastyczny [2–4]. Zakrzepowa plamica małopłytkowa może również występować rodzinnie, jako cecha autosomalna recesywna (zespół Upshawa i Schulmana) i ma wówczas formę przewlekłą [2]. W tej postaci wykazano wrodzony brak ADAMTS-13.

Najskuteczniejszą formą leczenia TTP (poza odstawieniem leku podejrzanego o wywołanie choroby) jest przetoczenie świeżo mrożonego osocza, łącznie z plazmaferezą, przez co uzyskuje się usunięcie przeciwciał anti-ADAMTS-13 oraz uzupełnia niedobór enzymu [2–4]. Leczenie prowadzi się do momentu ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji liczby płytek krwi oraz powrotu stężenia LDH we krwi do wartości prawidłowych. Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne i rytuksymab [2, 3]. W razie nawrotów choroby wykonuje się splenektomię. Warto wspomnieć na koniec, że przeciwwskazane jest podawanie heparyny w dawkach terapeutycznych (ryzyko krwawienia!), a także przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (ryzyko nasilenia zakrzepicy, zwłaszcza w naczyniach mózgowych, i pogorszenia przebiegu choroby) [2].

#### Piśmiennictwo

1. Majhail NS, Lichtin AE. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura: no clear case for causality. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 466-70.
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. t. II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006; 1563-4.
3. Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 166-75.
4. Myśliwiec M. Mikroangiopatie zakrzepowe – postępy w patogenezie, diagnostyce i leczeniu. *Nefrol Dial Pol* 2008; 12: 124-7.
5. Sugio Y, Okamura T, Shimoda K, et al. Ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with an IgG-type inhibitor to von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Int J Hematol* 2001; 74: 347-51.
6. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-94.
7. Jankowski M, Sznajd J, Szczeklik W, et al. Zakrzepowa plamica małopłytkowa z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego – opis dwóch przypadków. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 966-8.