

Agnieszka Furmańczyk, Ewa Komuda-Leszek, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zespół antyfosfolipidowy a przeszczepianie nerek

STRESZCZENIE

Zespół antyfosfolipidowy (APS) to jedna z częściej rozpoznawanych chorób autoimmunologicznych końca XX wieku. Ze względu na bogatą symptomatologię budzi zainteresowanie klinicystów z różnych dziedzin, w tym transplantologii. Problem wciąż stanowi kwalifikacja chorych z APS do zabiegu przeszczepienia nerki oraz czas i intensywność leczenia antykoagulacyjnego. Nie ma aktualnie standardu postępowania przeciwzakrzepowego; stosowane leczenie stanowi wypadkową doświadczeń różnych ośrodków. Przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący postępo-

wania z chorymi z grupy zwiększonego ryzyka zakrzepowego ze szczególnym uwzględnieniem obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, którzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapia, przeszczepienie). Najpowszechniej stosowana profilaktyka obejmuje preparaty heparyny, doustne antykoagulanty, kwas acetylosalicylowy. Na podstawie obserwacji prowadzonych na małych grupach pacjentów sugeruje się korzyści z leczenia acenokumarolem.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 1, 23–27

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, przeszczepianie nerek, przeciwciała antyfosfolipidowe

WSTĘP

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) to jedna z częściej rozpoznawanych chorób autoimmunologicznych końca XX wieku. Ze względu na bogatą symptomatologię patologia ta budzi zainteresowanie klinicystów z różnych dziedzin medycyny. Istotą choroby jest tworzenie się zakrzepów żylnych i/lub tętniczych, co spowodowane jest obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko ujemnie naładowanym fosfolipidom błon komórkowych. Z definicji w APS znaczenie mają przeciwciała antyfosfolipidowe (APLA, *antiphospholipid antibodies*), wśród których rozróżnia się przeciwciała antykardiolipinowe (ACL, *anticardiolipin antibodies*) oraz antykoagulant tocznia (LA, *lupus anticoagulant*) [1]. Zespół antyfosfolipidowy jest chorobą, do rozpoznania której trzeba spełnienia jednego kryterium klinicznego i jednego laboratoryjnego [2].

U chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki udokumentowany APS stwierdza się w 5%, natomiast znacznie częściej stwierdza się obecność APLA w różnie wysokich stężeniach, co stanowi czynnik ryzyka utraty przeszczepionego narządu z powodu zakrzepicy tętniczej lub żylniej albo mikroangiopatii zakrzepowej. Problemem jest rodzaj, czas trwania i intensywność leczenia przeciwzakrzepowego [3]. Nie opracowano dotychczas jednoznacznego standardu postępowania w takich grupach chorych [4]. Zakrzepica przeszczepionej nerki jest równoznaczna w praktyce z utratą narządu, zatem zagadnienie skutecznej profilaktyki przeciwzakrzepowej po przeszczepieniu budzi spore zainteresowanie. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy każdy biorca przeszczepu nerkowego, niezależnie od stężenia APLA, powinien być poddany profilaktyce lekami antykoagulacyjnymi.

Adres do korespondencji:
lek. Agnieszka Furmańczyk
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii WUM
ul. Nowogrodzka 59
02–006 Warszawa
tel.: (0 22) 502 12 32
faks: (0 22) 502 21 26
e-mail: afurmańczyk@gmail.com

KWALIFIKACJA DO ZABIEGU PRZESZCZEPIONIA NERKI CHOREGO Z PRZECIWCIAŁAMI ANTYFOSFOLIPIDOWYMI

Wśród chorych leczonych powtarzany- mi zabiegami hemodializ częstość występo- wania APLA jest większa niż w populacji ogólnej i wynosi 10–30% [5, 6], natomiast u chorych leczonych dializą otrzewnową rów- nież stwierdza się częściej podwyższone APLA, jednak w mniejszym stopniu niż u chorych hemodializowanych. Istnieje kil- ka teorii wyjaśniających to zjawisko. U cho- rych ze schyłkową niewydolnością nerek mocznicza oddziałuje immunomodulująco, co objawia się wzrostem APLA. Być może zna- czenie ma rodzaj stosowanej błony dializa- cyjnej i obecność fragmentów sztucznych mate- rialów użytych do wytworzenia dostępu naczyniowego [4, 7]. Przeciwciała antyfosfolipidowe obecne w czasie dializoterapii utrzymują się zazwyczaj po przeszczepieniu. Forman i wsp. [8] opisują grupę 337 biorców przeszczepu nerkowego, którym oznaczono ACL rutyno- wo przed transplantacją. U 18% chorych z ESRD (*end-stage renal disease*) wykryto ACL. Nie znaleziono różnic w długości prze- życia przeszczepu i czynności nerki prze- szczepionej w grupie z ACL w porównaniu z grupą bez ACL, ale chorzy z udokumento- wanym SLE, APS, wywiadem zakrzepicy lub wysokimi stężeniami APLA (ACL > 50 MPL [j./ml przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM] lub GPL [j./ml przeciwciał an- tykardiolipinowych w klasie IgG]) otrzymy- wali w okresie okołooperacyjnym heparynę, a następnie acenokumarol. W badaniu retro- spektywnym obejmującym 178 biorców prze- szczepu nerkowego Ducloux i wsp. [7] stwier- dzili obecność APLA u 50 chorych (28%). Z badania wykluczeni zostali chorzy ze SLE. Okazało się, że w grupie chorych z APLA czas hemodializoterapii był dłuższy, a czas przeżycia przeszczepu krótszy niż w grupie chorych, u których nie stwierdzono APLA. Ponadto, zakrzepica żylna i tętnicza pojawia- ła się istotnie częściej u chorych z APLA i tylko w tej grupie rejestrowano nawroty za- krzepicy. Udowodniono, że występowanie APLA przed i po transplantacji jest nieza- leżnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy. Wa- genknecht i wsp. [9, 10] oznaczali ACL w grupie chorych, którzy we wczesnym okre- sie potransplantacyjnym utracili przeszczepi- ony narząd i w grupie chorych z zadowala- jącą czynnością przeszczepu. Uzyskane wy-

»Przeciwciała antyfosfolipidowe obecne w czasie dializoterapii utrzymują się zazwyczaj po przeszczepieniu«

»Mimo częstego stwierdzenia APLA u chorych hemodializowanych, udokumentowany APS jest zdecydowanie rzadziej spotykany«

niki to odpowiednio 57% i 35%, co stanowi różnicę istotną statystycznie. Wyodrębniono podgrupę ośmiu chorych z przeszczepieniem nerki wykonanym przed rozpoczęciem dializ (przeszczepienie wyprzedzające, *preemptive*), którzy w 100% utracili przeszczepiony narząd z powodu zakrzepicy i u których w 100% wykryto podwyższone stężenia ACL. Podobnego związku nie obserwowano w grupie chorych z ACL, którzy przed przeszczepieniem byli leczeni hemodializą. Autorzy podnoszą temat ochronnego wpływu heparyny podawanej podczas zabiegów hemodia- lizy na neutralizację ACL [9, 10]. Pacjenci z ACL otrzymywali od dnia przeszczepienia profilaktyczne dawki heparyny drobnoczą- steczkowej, u piętnastu chorych leczenie za- kończono po wyeliminowaniu ACL z suro- wicy, przy czym, oprócz kilku epizodów ostrego odrzucania, obserwowano zadowala- jącą czynność przeszczepionych narządów [10]. Podobne wnioski prezentują również McIntyre i wsp. [11].

KWALIFIKACJA DO ZABIEGU PRZESZCZEPIONIA NERKI CHOREGO Z ZESPOŁEM ANTYFOSFOLIPIDOWYM

Mimo częstego stwierdzenia APLA u chorych hemodializowanych, udokumento- wany APS jest zdecydowanie rzadziej spoty- kany. Zazwyczaj chorzy ci są w dalszym cią- gu leczenia doustnym antykoagulantem (INR [*international normalized ratio*] 2,0–3,0), kwa- sem acetylosalicylowym lub heparyną drob- nocząsteczkową. Rodzaj i skuteczność anty- koagulacji badane były w kilku ośrodkach na świecie. Vaidya i wsp. [12] opisują przypadki dziewięciu chorych z APS rozpoznany- m przed przeszczepieniem (chorzy spełniali przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jed- no laboratoryjne wg aktualnie obowiązującej klasyfikacji rozpoznawania APS). Dwóch chorych przyjmowało heparynę, a siedmiu acenokumarol. W grupie z heparyną u jed- nego chorego stwierdzono wczesną utratę przeszczepu, u drugiego chorego w okresie pięciu lat po transplantacji obserwowano zadowalającą czynność nerki przeszczepi- onej. W grupie acenokumarolu dwóch cho- rych doznało wczesnej utraty przeszczepu, trzech kolejnych chorych utraciło nerkę prze- szczepioną po zaprzestaniu terapii antyko- agulantem z powodu rozwinięcia się obja- wów skazy krwotocznej po odpowiednio 6, 12 i 20 miesiącach; u dwóch chorych w okresie

2 i 3 lat po przeszczepieniu obserwowano zadowalającą czynność nerki przeszczepionej. Wśród pacjentów z APS znajdowali się biorcy, którzy otrzymali narząd od żywego dawcy. U tych chorych rozpoczęto podawanie acenokumarolu w dawce 5 mg/d. na 2 tygodnie przed planowanym przeszczepieniem (utrzymywano INR o wartości 1,8), w dniu operacji podaż acenokumarolu wstrzymywano i wznowiono ją w drugiej lub trzeciej dobie po operacji, natomiast u biorców przeszczepu nerkowego od dawcy zmarłego acenokumarol podawano od momentu postawienia rozpoznania APS, w dniu operacji wstrzymywano podaż acenokumarolu i wznowiono ją w drugim dniu po zabiegu, utrzymując INR o wartości 1,8. Chorzy pozostający na heparynie drobnocząsteczkowej podczas operacji otrzymali wlew heparyny niefrakcjonowanej, uzyskując wydłużenie APTT (*activated partial thromboplastin time*) do 40–60 s. Warto zwrócić uwagę, że chorzy zakwalifikowani do tego badania charakteryzowali się bardzo wysokimi stężeniami ACL. Użyty w tej obserwacji test do wykrywania ACL określał górną granicę normy na poziomie 15 GPL dla immunoglobulin w klasie G oraz 12 MPL dla immunoglobulin w klasie M. Stężenia ACL u badanych chorych zawierały się w przedziale 24–150 [12]. Ponadto, pacjenci z ACL obecnymi przed przeszczepieniem produkowali je nadal po przeszczepieniu, niezależnie od siły immunosupresji, co również potwierdziło się w kilku innych badaniach [12].

Grupę wysokiego ryzyka zakrzepicy żyłnej i tętniczej stanowią chorzy z APS z towarzyszącym SLE kwalifikowani do przeszczepienia nerki. Stone i wsp. opisują grupę 25 chorych z SLE i APS po przeszczepieniu nerki, wśród których 60% doznało zakrzepicy tętniczej lub żyłnej w ciągu 5 lat obserwacji. Natomiast w grupie pacjentów z SLE bez APS zakrzepica pojawiła się u 3% [13].

PRZECIWCIAŁA ANTYFOSFOLIPIDOWE DE NOVO PO PRZESZCZEPIENIU

Przeciwciała antyfosfolipidowe powstające dopiero po przeszczepieniu wiążą się z większą częstością epizodów ostrego odrzucania. Nie ustalono, czy wytwarzanie APLA po transplantacji indukowane jest przez immunologię ostrego odrzucania; być może same APLA stymulują reakcję odrzucania przeszczepionego narządu [3, 14].

PRZECIWCIAŁA ANTYFOSFOLIPIDOWE JAKO POTENCJALNY MARKER ZAKRZEPICY PO TRANSPLANTACJI

W wielu ośrodkach na świecie prowadzi się badania przesiewowe w kierunku obecności APLA u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia. Dane z piśmiennictwa sugerują, że APLA mogą być rozważane jako marker zakrzepicy po transplantacji, a także jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u biorców przeszczepów [6]. Ze względu na obserwowany związek APLA z ryzykiem sercowo-naczyniowym podkreśla się korzyści z leczenia statynami i ich działanie przede wszystkim poprawiające funkcje śródbłonna, profil fibrynolityczny, a także działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową oraz wpływ immunomodulujący [15, 16].

Najczęściej chorzy z APLA po przeszczepieniu przyjmują kwas acetylosalicylowy lub heparynę drobnocząsteczkową, natomiast biorcy przeszczepu nerkowego z udokumentowanym APS częściej przyjmują acenokumarol, co łączy się z ryzykiem powikłań krwotocznych [12]. Trudności z ustaleniem terapeutycznych wartości INR związane są między innymi z interakcją acenokumarolu z glikokortykosteroidami wchodzącymi w skład schematów immunosupresji. Być może dużym ułatwieniem byłoby wprowadzenie do powszechnego użytku aparatów do samodzielnego pomiaru INR, wówczas dawkowanie acenokumarolu byłoby bardziej precyzyjne. Biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy, w profilaktyce zakrzepicy po transplantacji najbezpieczniejszym rozwiązaniem jest kontynuowanie antykoagulacji przez min. 1 rok po przeszczepieniu lub dożywnotnio w sytuacji dużego ryzyka (średnie lub wysokie stężenia APLA, udokumentowany APS z wywiadem zakrzepic, zakażenie HCV) [5, 6, 18, 19]. W zdecydowanej mniejszości znajdują się chorzy, którzy wyeliminowali po transplantacji APLA stwierdzone jeszcze przed przeszczepieniem. Mając na uwadze minimalizację ryzyka powikłań krwotocznych podczas stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, u tych właśnie chorych rozsądne jest zmniejszenie siły antykoagulacji w sytuacji, gdy organizm pacjenta przestaje produkować APLA. Nie wiadomo, czy w takich przypadkach wystarczające byłoby podawanie na przykład ASA (*acetylsalicylic acid*). Decyzja taka łączy się z koniecznością monitorowania tych chorych pod kątem wznowienia produkcji APLA i określenia momentu ewentualnego

►►Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą być rozważane jako marker zakrzepicy po transplantacji, a także jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u biorców przeszczepów◀◀

ponownego włączenia leczenia acenokumarolem. W chwili obecnej nie można dokładnie określić zalecanej częstotliwości oznaczania APLA. Kierując się danymi doświadczalnymi odnośnie do długości czasu utrzymywania się APLA w krążeniu, w sytuacji wyeliminowania APLA, sugeruje się wykonywać kolejne oznaczenia kontrolne co 3–6 miesięcy. Chudzik i wsp. [20] przedstawiają ciekawy opis braci bliźniaków z dodatnimi APLA. Jeden z braci rozwinął pełnoobjawowy APS, a następnie SLE, i otrzymał właściwe leczenie. Problem stanowiła decyzja co do rozpoczęcia leczenia drugiego, bezobjawowego brata. Ostatecznie chory otrzymał ASA i chlorochinę (nie zgodził się na proponowane leczenie przeciwzakrzepowe).

PODSUMOWANIE

Pojawiające się w okresie ostatnich 10 lat doniesienia wskazują na rosnące zainteresowanie problemem chorych z wysokim ryzykiem zakrzepowym kwalifikowanych do zabiegów transplantacji. Jednak obserwacje prowadzone były na małych, niejednorodnych grupach. W badaniach prospektywnych oznaczano ACL i LA, natomiast w przypadku badań retrospektywnych wykonywano oznaczenia jedynie ACL. Różnorodność materiału oraz uzyskanych, niekiedy sprzecznych, wyników nie pozwala na ustalenie jednoznacznych wniosków. Jednocześnie ogólny przekaz płynący z dostępnego piśmiennictwa świadczy o dużym znaczeniu interdyscyplinarnego schorzenia, jakim jest APS, także w transplantologii.

W roku 2006 [2] opublikowano międzynarodowe wytyczne rozpoznawania APS, co pozwala na ujednoczenie projektowanych aktualnie prób medycznych. Ponieważ większość piśmiennictwa dotycząca problemu APLA w transplantologii pochodzi sprzed 2004 roku, konieczne jest przeprowadzenie

badania na dużej grupie chorych spełniającego kryteria EBM (*evidence based medicine*), gdzie oznaczane będą nie tylko ACL, których powstanie indukują między innymi leki, infekcje, nowotwory, lecz także LA i przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I, jako przeciwciała typowe dla chorób autoimmunologicznych [21, 22].

Niezbędne staje się zweryfikowanie zasad kwalifikowania chorych do zabiegu transplantacji, w tym przeszczepienia nerki. Rozważenia wymaga rutynowe oznaczanie APLA przy użyciu standaryzowanej metody ELISA u każdego chorego kwalifikowanego do zabiegu przeszczepienia, nawet jeśli nie stwierdzono uprzednio epizodów zakrzepicy [23]. Wyjściowe stężenie APLA przed transplantacją może być czynnikiem ryzyka zakrzepicy po transplantacji, co implikowałoby decyzję o rozpoczęciu właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

WNIOSKI

Obecność APLA lub APS nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu przeszczepienia nerki. Są to jednak biorcy podwyższonego ryzyka utraty przeszczepu z powodu zakrzepicy tętniczej lub żylniej albo mikroangiopatii zakrzepowej. Po transplantacji pacjenci z APS, wysokim mianem APLA, współzakażeniem HCV powinni otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe: heparyny drobnocząsteczkowe w okresie okołoperacyjnym, następnie acenokumarol. Odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego w późnym okresie po transplantacji (po upływie roku) powinno być traktowane indywidualnie i uwzględniać monitorowanie poziomu APLA.

Wśród pacjentów kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki z wywiadem zakrzepicy, zwłaszcza dostępu naczyniowego, powinno się przeprowadzić diagnostykę w kierunku trombofilii.

Piśmiennictwo

1. Zimmermann-Górska I. 20th anniversary of the antiphospholipid syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 8–12.
2. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. i wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
3. Vaidya S., Sellers R., Kimbali P. i wsp. Frequency. Potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1348–1352.
4. Kazimierczak K., Kazimierczak I., Kopeć W. i wsp. Antiphospholipid antibodies in the transplanted kidney pathology. *Pol. Merk. Lek.* 2004, 17 (102): 652–655.
5. Więcek A., Zarzecki M. Renal aspects of antiphospholipid syndrome. *Nephrol. Dial. Pol.* 2008; 12 (2): 104–107.
6. Ducloux D., Bourrinet E., Motte G. i wsp. Antiphospholipid antibodies as a risk factor for atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2003; 64 (3): 1065–1070.
7. Ducloux D., Pellet E., Fournie V. i wsp. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67 (1): 90–93.

8. Forman J.P., Lin J., Pascual M. i wsp. Significance of anti-cardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (11): 1786–1791.
9. Wagenknecht D.R., Becker D.G., LeFor W.M. i wsp. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation* 1999; 68 (2): 241–246.
10. Wagenknecht D.R., Fastenau D.R., Torry R.J. i wsp. Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transpl. Int.* 2000; 13 (supl.): 878–881.
11. McIntyre J.A., Wagenknecht D.R. Antiphospholipid antibodies and renal transplantation: a risk assessment. *Lupus* 2003; 12 (7): 555–559.
12. Vaidya S., Gugliuzza K., Daller J. Efficacy of anticoagulation therapy in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 2004; 77 (7): 1046–1049.
13. Stone J.H., Amend W.J., Criswell L.A. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34 (6): 1040–1047.
14. Fernandez-Fresendo G., Lopez-Hoyos M., San Segundo D. i wsp. Clinical significance of antiphospholipid antibodies on allograft and patient outcome after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2005; 37 (9): 3710–3711.
15. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. i wsp. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (12): 2870–2878.
16. Belizna C.C., Richard V., Thuillez C. i wsp. Insights into atherosclerosis therapy in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2007; 7 (1): 46–51.
17. Vella J. Significance of anticardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (11): 1731–1732.
18. Zawilska K. New insight on disorder of haemostasis in the antiphospholipid syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 115 (5): 491–499.
19. Kisiel E., Kryczka W. Antiphospholipid antibodies with HCV infection. Innocent proteins or risk factor? *Przegląd Lekarski* 2007; 64 (7–8): 521–524.
20. Chudzik D., Stępnik C., Majdan M. When to start the long-term anticoagulation if antiphospholipid antibodies are present in high concentration — case report of the twin brothers. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 115 (5): 463–466.
21. McIntyre J.A., Wagenknecht D.R. Risk assessment for solid organ, bone marrow and tissue transplantation. *Rheumatic Disease Clinics* 2001; 27 (3): 611–631.
22. Musiał J. β_2 glycoprotein-I — the main antigen in antiphospholipid syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl): 59–61.
23. Andrassy J., Zeier M., Andrassy K. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (4): 64–68.