

Agnieszka Furmańczyk, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zespół antyfosfolipidowy a przeszczepianie nerek — opis przypadku

STRESZCZENIE

Zespół antyfosfolipidowy to coraz częściej rozpoznawana choroba autoimmunologiczna. W pracy przedstawiono opis przypadku 40-letniej kobiety, biorczyni przeszczepu nerkowego, z wywiadem zakrzepicy żyłnej i tętniczej, niepowodzeniami położniczymi, z to-

warzyszącą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. Po przeszczepieniu nerki rozpoznano APS i wdrożono przewlekłą terapię doustnym antykoagulantem w ramach wtórnej profilaktyki zakrzepicy.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 1, 42–44

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, zakrzepica, przeszczepianie nerek

WSTĘP

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) jest układową chorobą autoimmunologiczną, w której stwierdza się objawy zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej, niepowodzenia położnicze oraz obecność autoprzeciwciał antyfosfolipidowych (APLA, *antiphospholipid antibody*) obejmujących przeciwciała antykardiolipidowe (ACL, *anticardiolipin antibody*) i antykoagulant tocznia (LA, *lupus anticoagulant*). Chorzy z APS kwalifikowani do zabiegu przeszczepienia nerki stanowią grupę wysokiego ryzyka utraty przeszczepu nerkowego z powodu powikłań zakrzepowych. Kwestią otwartą pozostaje optymalizacja leczenia antykoagulacyjnego tych chorych.

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiono przypadek 40-letniej kobiety, biorczyni przeszczepu nerkowego, ze schyłkową niewydolnością nerek własnych o nieznannej etiologii, która została przyjęta do ośrodka autorów niniejszej pracy w drugiej dobie po zabiegu przeszczepienia nerki w celu dalszej opieki potransplantacyjnej. Pacjentka

została zakwalifikowana do transplantacji jako urgens naczyniowy z powodu braku dostępu do hemodializ (HD) — kolejno wytwarzane przetoki tętniczo-żyłne (AVF, *arteriovenous fistula*) na przedramionach i lewym ramieniu ulegały zakrzepicy. Ostatnia czynna AVF na prawym ramieniu wytworzona przed 12 miesiącami nie była wykorzystywana jako dostęp do HD z powodu masywnego obrzęku kończyny. W wykonanym wówczas USG dopplerowskim stwierdzono zakrzepicę żyły podobojczykowej prawej. Założono cewnik „ostry”, a następnie typu PermCath, przy użyciu którego chora dializowała się do chwili przeszczepienia.

Na podstawie danych z wywiadu ustalono, że pacjentka żyła w poczuciu zdrowia, chociaż przed kilkoma laty przeżyła epizod submasywnej zatorowości płucnej. Z siedmiu ciąż urodziła 2 żywe noworodki po 34 Hbd, 2 martwe płody przed 34 Hbd oraz wystąpiły 3 poronienia samoistne po upływie 10 Hbd. Przed dwoma laty, z powodu niedowładu kończyny dolnej prawej, hospitalizowano chorą na oddziale neurologicznym. Wówczas stwierdzono stężenie kreatyniny w surowicy 5 mg/dl (N: 0,4–1,3), mocznika 250 mg/dl (N: 24–40), dwuwęglanów 16 mmol/l, fosforanów 10 mg/dl. Z uwagi na afa-

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: afurmanczyk@gmail.com

zję, nasilające się zaburzenia świadomości i zespół piramidowy prawostronny wykonano jednofazową tomografię komputerową głowy, stwierdzając hipodensyjny obszar wielkości 2 cm odpowiadający ognisku niedokrwiennemu w zakresie unaczynienia przez tętnicę środkową mózgu lewą. W ciągu kilku dni obserwowano stopniowe zmniejszanie się diurezy i narastanie parametrów mocznicy. W badaniu USG nie stwierdzono przeszkody w odpływie moczu. Bezszykownie forsowano diurezę. W kolejnych pomiarach stężenie kreatyniny wynosiło 10,2 mg/dl, mocznika 312 mg/dl, wodorowęglanów 9 mmol/l, Na 139 mmol/l, K 6,5 mmol/l, Ca 5,9 mg/dl, fosforanów 8,4 mg/dl. Podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego. Pacjentkę przekazano do ośrodka dializ w rejonie. Po 18-miesięcznym okresie hemodializoterapii, chora straciła 5 dostępów do HD: dwa z trzech założonych cewników i trzy AVF (mimo prób rekonstrukcji) uległy zakrzepicy.

Wywiad rodzinny pacjentki był również obciążony: rodzice zmarli nagle przed 60. rokiem życia (zawał serca i udar mózgu), brat przeżył amputację kończyny dolnej prawej z powodu jej ostrego niedokrwienia, babcia cierpiała na przewlekłą chorobę nerek, zmarła, nie doczekawszy dializ.

Przy przyjęciu do ośrodka pacjentka była w dość dobrym stanie ogólnym, nie gorączkowała, diureza wynosiła około 2 l/d. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano poprawiającą się czynność przeszczepionej nerki. Chora otrzymała leczenie immunosupresyjne w schemacie: steroidy, takrolimus, mykofenolan mofetilu z indukcją basiliksimabem.

Z uwagi na typowy wywiad rozpoczęto diagnostykę trombofilii. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono HCT 30%, WBC 10,4 G/l, RBC 3,5 T/L, HGB 11 g%, PLT 145 G/l, natomiast w koagulogramie INR 1,1, wsk. Quicka 98 %, APTT 82 s. Oznaczone stężenie antytrombiny III wynosiło 104%, stężenie fibrynogenu 6,2 g/l. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono nieprawidłowości. W surowicy nie wykryto przeciwciał ANA, c- i p-ANCA, anty-dsDNA, przeciwciał przeciw rybosomom, anty-ENA/SM, anty-RNP, anty-La/SS-A, anty-Ro/SS-A, anty-PM-Scl, anty-Scl-70, anty-Jo1. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw płytkowych i limfocytotoksycznych. Pobrano surowicę na oznaczenie ACL, których stężenie było podwyższone i wynosiło 0,290 GPL w klasie G immunoglobulin (N: < 0,109) i 0,049 MPL w klasie M immunoglobulin (N: < 0,156), wykonano test koagulacyjny oparty na pomiarze czasu krzepnięcia, którym wykryto silny LA (oznaczona war-

tość wynosiła 2,64), nie wykryto przeciwciał przeciwko b₂ glikoproteinie I. Stężenia składowych dopełniacza pozostawały w normie i wynosiły C₃ 150 mg/dl (N: 90–207), C₄ 21 mg/dl (N: 17–52). Oznaczono czynnik reumatoidalny — wynik pozostawał w granicach normy. Wykluczono niedobór białka S i C, mutację czynnika V Leiden, wykluczono defekt genu protrombiny i oporność na aktywowane białko C. W toku poszukiwań wtórnych przyczyn zakrzepicy oznaczono proteinogram, łańcuchy lekkie I i k w surowicy i moczu oraz antygeny nowotworowe AFP, CEA, Ca-19,9, Ca-125, uzyskując wyniki prawidłowe. Wykluczono infekcję HCV, HBV, CMV, EBV, HIV. Na zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej uwidoczniono prawidłowy obraz narządów. W USG jamy brzusznej nie znaleziono istotnych patologii. W badaniu USG dopplerowskim żył kończyn dolnych nie uwidoczniono skrzeplin. Wartości D-dimerów pozostawały w granicach normy.

Od momentu przeszczepienia pacjentka pozostawała na profilaktycznej dawce heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) i w 10. dniu hospitalizacji stwierdzono pojawienie się wybroczyn na podudziach, a w badaniach dodatkowych wykryto obniżenie się liczby PLT z wyjściowych 150 G/l do 10 G/l. Wystąpiło również krwawienie z dróg rodnych. W badaniu przedmiotowym nie znaleziono nowych odchyłań, chora nie gorączkowała, nie zgłaszała dolegliwości, diureza była zachowana. W pierwszej kolejności wstrzymano podaż leków potencjalnie podejrzanych o wywołanie małopłytkowości (heparyna) oraz wykluczono hemolizę wewnątrznaczyniową (stężenie bilirubiny i potasu, aktywność LDH i stężenie haptoglobiny pozostawały w granicach normy). Pobrano kolejny raz próbkę krwi, używając probówki z cytrynianem, uzyskano podobny wynik PLT. Wykluczono DIC. Nie wykryto w surowicy przeciwciał przeciwko trombocytom. Ze względu na nasilenie krwawienia z dróg rodnych i nosa, postępującą anemizację chorej (obniżenie HCT do 22% przy PLT 9 G/l), przetoczono koncentrat krwinek płytkowych (KKP) oraz podano metylprednizolon *i.v.* w dawce 1000 mg, przez następne dwie doby podawano metylprednizolon po 500 mg *i.v.* Po zaprzestaniu podaży heparyny, po przetoczeniu KKP obserwowano ustabilizowanie się PLT i systematyczny ich wzrost w ciągu kolejnej doby do wartości 55 G/l. Klinicznie zauważono poprawę — objawy skazy krwotocznej zaczęły się wycofywać. Nie podawano ponownie heparyny. Wobec konieczności kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego u chorej z silnym podejrzeniem APS włączono do leczenia inhibitor czynnika Xa (fondaparinux).

►► Chorzy z APS kwalifikowani do zabiegu przeszczepienia nerki stanowią grupę wysokiego ryzyka utraty przeszczepu nerkowego z powodu powikłań zakrzepowych ◀◀

►► U biorców przeszczepu nerkowego, u których stwierdza się podwyższone stężenia APLA, kwestią otwartą pozostają rodzaj i czas trwania leczenia antykoagulacyjnego ◀◀

▶▶ Problem stanowiły pojawiające się podczas leczenia antykoagulacyjnego groźne powikłania krwotoczne indukowane nie tylko trudnościami uzyskania terapeutycznych wartości INR, lecz także interakcją między acenokumarem i steroidami ◀◀

▶▶ Uważa się, że najbezpieczniejszym postępowaniem w profilaktyce zakrzepicy u chorych z APLA jest stosowanie antykoagulacji przez co najmniej rok po przeszczepieniu lub dożywotnio u chorych wysokiego ryzyka ◀◀

Postępując według zaleceń [1], po upływie 12 tygodni oznaczono ponownie ACL i LA, których miana nadal pozostawały podwyższone. Włączono leczenie acenokumarem (INR utrzymywany jest w granicach 2–3), które pacjentka aktualnie otrzymuje. Stężenie kreatyniny wynosi 1,3 mg/dl.

DYSKUSJA

Zgodnie z triadą Virchoffa do zakrzepicy predysponują sytuacje zaburzonego przepływu krwi w naczyniu, uszkodzenie śródbłonna i zmiany w składzie krwi na skutek niedoboru lub obecności niepełnowartościowych białek biorących udział w endogennej fibrynolizie.

Gdy chora została przyjęta do ośrodka autorów niniejszej pracy, podejrzenie trombofilii wysunięto na podstawie danych z wywiadu: trudności w utrzymaniu dostępu naczyniowego z powodu zakrzepicy AVF, przebytego epizodu zatoru tętniczego (TIA, *transient ischaemic attack*), submasywnej zatorowości płucnej oraz licznych strat ciąży. Zdarzenia te wystąpiły w ciągu 5 lat. W toku diagnostyki poszukiwano pierwotnych i wtórnych przyczyn trombofilii. Do najczęstszych pierwotnych przyczyn trombofilii zalicza się niedobór AT III, mutację czynnika V Leiden, niedobór białka S i C, mutację G20210/a genu protrombiny, zwiększoną aktywność czynnika VIII, IX, XI, dysfibrinogenię; natomiast do przyczyn wtórnych zakrzepicy zalicza się unieruchomienie, uraz, operacje, nikotynizm, stosowanie doustnej antykoncepcji, otyłość, ciążę, poród i połóg, chorobę układową i nowotworową, hiperhomocysteinemię, poliglobulię.

W omawianym przypadku, po przeanalizowaniu wywiadu i dostępnych danych, ustalono, że układ objawów spełnia kryteria rozpoznania APS. Aktualnie do postawienia rozpoznania APS konieczne jest spełnienie jednego kryterium klinicznego i jednego labo-

ratoryjnego. U biorców przeszczepu nerkowego, u których stwierdza się podwyższone stężenia APLA, kwestią otwartą pozostają rodzaj i czas trwania leczenia antykoagulacyjnego. Nie ustalono jednoznacznie sposobu postępowania u takich chorych [2].

W przedstawionym opisie pacjentka we wczesnym okresie pooperacyjnym otrzymywała LMWH, a następnie po wystąpieniu powikłania w postaci małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*) rozpoczęto podawanie fondaparinuksu. Następnie profilaktykę przeciwzakrzepową kontynuowano acenokumarem.

Wciąż brakuje randomizowanych badań z udziałem reprezentatywnej grupy chorych. Vaidya i wsp. [3] stosowali LMWH lub doustne antykoagulanty (warfarynę) w grupie odpowiednio 2 i 7 chorych z APS po przeszczepieniu nerki z początkowo zadowalającym skutkiem klinicznym. Problem stanowiły pojawiające się podczas leczenia antykoagulacyjnego groźne powikłania krwotoczne indukowane nie tylko trudnościami uzyskania terapeutycznych wartości INR, lecz także interakcją między acenokumarem i steroidami.

Z piśmiennictwa wynika, że miana APLA przed i po przeszczepieniu, mimo stosowania immunosupresji, pozostawały na porównywalnych poziomach [3, 4]. Również rodzaj leków immunosupresyjnych nie modyfikował poziomu przeciwciał APLA. Uważa się, że najbezpieczniejszym postępowaniem w profilaktyce zakrzepicy u chorych z APLA jest stosowanie antykoagulacji przez co najmniej rok po przeszczepieniu lub dożywotnio u chorych wysokiego ryzyka (udokumentowany APS, wysokie miano APLA, zakażenie HCV) [5, 6].

Na podstawie przedstawionego przypadku należy zwrócić uwagę na konieczność wnikliwej diagnostyki przyczyn trombofilii u pacjentów z obciążającym wywiadem kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki.

Piśmiennictwo

1. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. i wsp. International consensus statement on an update of the classification of the criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 296–306.
2. Więcek A., Zarzecki M. Renal aspect of antiphospholipid syndrome. *Nephrol. Dial. Pol.* 2008; 12: 104–107.
3. Vaidya S., Gugliuzza K., Daller J. A. Efficacy of anticoagulation therapy in end-stage renal disease patients with antiphospholipid syndrome. *Transplantation* 2004; 7 (77): 1046–1049.
4. Ducloux D., Pellet E., Fournier V. i wsp. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67 (1): 90–93.
5. 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. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1786–1791.
6. Andrassy J., Zeier M., Andrassy K. i wsp. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19 (4): 64–68.