

Zmiany w nerkach w zespole antyfosfolipidowym

Kidney involvement in antiphospholipid syndrome

Zbigniew Zdrojewski¹, Łukasz Zdrojewski²

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS) to przewlekła, autoimmunologiczna, układowa choroba, charakteryzująca się nawracającą zakrzepicą żylną i tętniczą, powikłaniami położniczymi i obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL). Objawy kliniczne uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych nie obejmują zajęcia nerek. Tymczasem proces chorobowy może obejmować naczynia nerkowe różnego kalibru. Częstość zajęcia nerek w APS szacuje się na 10–40% przypadków. W katastrofalnym APS (CAPS) może sięgać 70%. Jednak ze względu na to, że w początkowym okresie zajęcie nerek w APS charakteryzuje umiarkowanym nadciśnieniem i niewielkimi zmianami w moczu, proces chorobowy nie jest wówczas rozpoznawany.

W artykule przedstawiono patogenezę nefropatii APS, scharakteryzowano najczęstsze manifestacje kliniczne i zmiany patomorfologiczne oraz omówiono aktualne zalecenia profilaktyczne i terapeutyczne.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, zajęcie nerek w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, zapobieganie, leczenie

Przedrukowano za zgodą z: Forum Nefrologiczne 2017; 10 (4): 241–249

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) jest układową chorobą autoimmunizacyjną charakteryzującą się stanem nadkrzepliwości skojarzonym z zakrzepicą powstającą przy współudziale przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL, *antiphospholipid antibodies*). Jest to najczęściej rozpoznawany nabyty defekt białek krwi skojarzony z zakrzepicą. Kryteria klasyfikacyjne jawnego APS zostały ustalone w 1998 roku, a następnie zmodyfikowane w Sapporo w 2005 roku. Jawny APS można rozpoznać, gdy spełnione jest co najmniej jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne (tab. 1).

W zmodyfikowanych kryteriach nie ujęto wielu objawów klinicznych i wielu przeciwciał obserwowanych u chorych

z APS. Należą do nich między innymi: zmiany zastawkowe, płamica siatkowata, nefropatia towarzysząca aPL, małopłytkowość towarzysząca aPL oraz, szczególnie w przypadku „seronegatywnego” APS, dodatkowo: przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie (anty- β_2 -GPI, *anti-beta-2 glycoprotein I*) w klasie immunoglobulin IgA, przeciwciała przeciwko protrombinie (anty-PT), przeciwko kompleksowi fosfatydylocholina/protrombina (anty-PS/anty-PT), przeciwko aneksynie V i wimentynie.

Spektrum kliniczne APS obejmuje [2]:

- APS z objawami naczyniowymi (zakrzepica żylna, tętnicza);
- APS z powikłaniami ciążowymi;
- APS z objawami i przeciwciałami nieobecnymi w kryteriach: nefropatia APS, choroba zastawkowa

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdański Uniwersytet Medyczny,
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel.: 58 349 25 02, tel./faks: 58 349 28 32, e-mail: zzdroj@gumed.edu.pl

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego (Sapporo 2005 wg [1])

I. Kryteria kliniczne

1. Zakrzepica naczyń
Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy tętnic, żył lub drobnych naczyń w dowolnym narządzie lub tkance (potwierdzone badaniem obrazowym, dopplerowskim, histologicznym, w obrazie histologicznym zmianom zakrzepowym nie powinny towarzyszyć zmiany zapalne w naczyniu), z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchownych
2. Powikłania ciąży
Jeden lub więcej przypadków niewyjaśnionego obumarcia morfologicznie prawidłowego płodu w 10. tygodniu ciąży lub później (prawidłowa morfologia płodu udokumentowana USG lub w badaniu bezpośrednim)
lub
Jeden lub więcej przypadków przedwczesnych urodzeń prawidłowych pod względem morfologicznym noworodków w 34. tygodniu ciąży lub wcześniej z powodu ciężkiej niewydolności łożyska, w związku ze stanem przedrzucawkowym lub rzucawką
lub
Trzy lub więcej następujące po sobie samoistne poronienia o niewyjaśnionej etiologii przed 10. tygodniem ciąży po wykluczeniu wad anatomicznych u matki, zaburzeń hormonalnych oraz aberracji chromosomowych u matki i ojca

II. Kryteria laboratoryjne

1. Obecność przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG lub IgM we krwi w mianie średnim lub wysokim (tzn. > 40 GPL lub MPL jednostek określających przeciwciała przeciwfosfolipidowe w klasie IgG lub IgM w teście ELISA, lub > 99. centyla) stwierdzone co najmniej 2-krotnie w odstępie 12-tygodniowym, wykryte standardowym testem immunoenzymatycznym (ELISA)
2. Przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie-1 obecne w surowicy lub osoczu (w mianie > 99. centyla) wykryte > 2-krotnie w odstępie 12-tygodniowym (ELISA)
3. Antykoagulant toczniowy stwierdzany w osoczu 2 lub więcej razy w odstępie 12-tygodniowym metodami zleconymi przez *International Society of Thrombosis and Haemostasis*

Tabela 2. Kliniczne manifestacje zespołu antyfosfolipidowego

Zakrzepy żyłne lub tętnicze (16,6%)* (udar, TIA, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
 Poronienia nawykowe (16,5%)*, opóźnione dojrzewanie płodu (26,3%)*, przedwczesne porody (48,2%)*
 Objawy hematologiczne: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
 Nadciśnienie płucne
 APSN (nadciśnienie tętnicze, białkomocz)
 Zespół Raynauda
 Manifestacja neurologiczna (płaskawica, padaczka, migrena, zapalenie rdzenia, liczne zmiany w mózgu określane jako „sclerosis like”)
 Manifestacja kardiologiczna (zawał, wady zastawkowe)
 Manifestacja skórna (*livedo reticularis*, owrzodzenia podudzi)

*Częstość występowania podano wg Projektu Euro-Phospholipid [3]

TIA (*transient ischaemic attack*) – incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego; APSN (*antiphospholipid syndrom-associated nephropathy*) – nefropatia w zespole antyfosfolipidowym

serca; trombocytopenia; zmiany skórne, niedokrwistość hemolityczna, zmiany w istocie białej mózgu, zaburzenia poznawcze;
 – katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (CAPS, *catastrophic antiphospholipid syndrome*);
 – bezobjawowa obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.
 Kliniczne manifestacje APS przedstawiono w tabeli 2. Zakrzepica tętnicza i żylna oraz powikłania położnicze zaliczane są do kryteriów klasyfikacyjnych, natomiast pozosta-

łe manifestacje zwane są pozaklasyfikacyjnymi objawami klinicznymi APS.

Zespół antyfosfolipidowy może być pierwotny (PAPS, *primary antiphospholipid syndrome*) lub wtórny (SAPS, *secondary antiphospholipid syndrome*), skojarzony z różnymi schorzeniami autoimmunologicznymi: toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*), reumatoidalnym zapaleniem stawów, twardziną układową lub pierwotnym zespołem Sjögrena. Z opublikowanej w 2015 roku prospektywnej obserwacji 1000 chorych na

APS wynika, że w 53,1% przypadków rozpoznano PAPS, w 36,2% APS towarzyszył SLE, a u 10,7% chorych innym układowym chorobom tkanki łącznej [3].

Patogeneza APS

Mechanizm rozwoju zakrzepicy u chorych z obecnymi aPL nie jest do końca wyjaśniony. Bierze się pod uwagę wpływ aPL na:

- endogenne systemy antykoagulacyjne (zaburzenia aneksyny A5; zahamowanie funkcji białka C; zahamowanie antytrombiny);
- wiązanie i aktywację płytek krwi;
- interakcje z komórkami śródbłonna i indukowanie ekspresji molekuł adhezyjnych i czynników tkankowych;
- aktywację kaskady dopełniacza.

Ostatnio wykazano również, że aPL aktywują drogę sygnałową ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) w mózgu, nerkach i innych narządach. Poprzez zewnątrz- i wewnątrzkomórkową aktywację drogi kinazy 3-fosfoinozitolowej (PI3K)–AKT droga mTOR reguluje wzrost komórek, ich proliferację i przeżycie, prowadząc do powstania waskulopatii [4]. Szczególną rolę w rozwoju waskulopatii naczyń nerki odgrywają przeciwciała anty- β_2 -GPI. β_2 -GPI składa się z 5 domen. Zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowych wiąże się z połączeniem przeciwciała z domeną 1. Zachodzi wówczas zmiana konfiguracji β_2 -GPI i powstaje konfiguracja „aktywna”, otwarta „fishhook-like structure”. Domena 1 jest eksponowana na krążące aPL. Wiązanie aPL z β_2 -GPI na komórkach śródbłonna, monocytach i płytkach krwi uruchamia drogę sygnałową [5]. Proliferacja komórek śródbłonna, synteza licznych czynników mitogennych, proliferacja komórek mięśni gładkich naczyń, wzmożona produkcja substancji macierzy i obrzęk podścieliska prowadzą do przerostu warstwy wewnętrznej naczyń i zwężenia jego światła [6].

Procesy infekcyjne i immunizacja u osób predysponowanych genetycznie są patogenetycznie związane z pojawieniem się aPL i wystąpieniem APS, szczególnie ciężkiej postaci CAPS. Nadal nie jest jasne, dlaczego tylko u niektórych osób z obecnymi aPL w pewnych sytuacjach rozwijają się objawy kliniczne APS. Hipoteza dwóch uderzeń próbuje wyjaśnić te wątpliwości. „Pierwsze uderzenie” to fenotyp prozakrzepowy. Wtórna przyczyna — „drugie uderzenie” — to najczęściej:

- odwodnienie;
- czynniki związane z trybem życia (palenie tytoniu, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, dieta);
- długotrwałe podróże (zespół klasy ekonomicznej);
- przebywanie na dużych wysokościach;
- infekcje.

Obecnie w sposób szczególny podkreśla się ważną rolę aktywacji układu dopełniacza w powstawaniu zakrzepicy, powikłaniach położniczych i mikroangiopatii zakrzepowej.

Epidemiologia zmian w nerkach w APS

Przeciwciała antyfosfolipidowe występują w ogólnej populacji z częstością od 1,0% do 5%, natomiast realne występowanie APS jest nieznane; aPL nie są czynnikiem patognomonicznym dla APS. Występują one również w chorobach nowotworowych, po infekcjach, po stosowaniu takich leków jak chlorpromazyna lub chinidyna [7].

W pracach retrospektywnych częstość uszkodzenia nerek w PAPS określa się na 2,9–10% przypadków [8]. W przypadku aktywnego poszukiwania zmian w nerkach typowych dla APS częstość ich występowania określono na 10–40% przypadków (PAPS i SAPS) [9]. Niektórzy badacze podają, że zmiany w nerkach w przebiegu PAPS i SAPS dotyczą odpowiednio 30% i 68% chorych, CAPS — 0,8% chorych z APS, natomiast nerki są zajęte w 71% [10].

Trudności w rozpoznawaniu „nerkowego” APS

Trudności w rozpoznawaniu „nerkowego” APS, których odzwierciedleniem są rozbieżne doniesienia co do częstości wykrywanych zmian w nerkach u chorych na APS, są uwarunkowane licznymi ograniczeniami. Objawy kliniczne uwzględnione w kryteriach klasyfikacyjnych APS nie obejmują zajęcia nerek. Choroba może przez długi okres manifestować się tylko umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i/lub śladowym białkomoczem i dlatego nie jest rozpoznawana we wczesnej fazie. W PAPS rzadko wykonuje się biopsję nerki z powodu skąpych objawów świadczących o zajęciu nerek i występujących zaburzeń krzepnięcia krwi. W wielu sytuacjach klinicznych stwierdza się brak aktywnego poszukiwania przyczyn zmian w badaniu moczu (białkomocz, erytrocyturia) w chorobach układowych tkanki łącznej (współistnienie choroby podstawowej i SAPS) [11]. Ponadto zmiany w nerkach mogą występować przejściowo i ogniskowo. Dlatego też zmiany zakrzepowe w naczyniach nerek mogą nie być wykryte w biopsji nerki.

W celu poprawy wykrywalności „nerkowego” APS w każdym przypadku zwężenia tętnicy nerkowej (RAS, *renal artery stenosis*), które przebiega z nadciśnieniem, powinno się wykonać badania na obecność przeciwciał aPL. Ponadto należy ściśle współpracować z patomorfologiem i dostarczyć mu pełną informację o przebiegu choroby. Natomiast kombinacja 2 lub 3 poniższych elementów powinna być wskazówką dla patologa do podejrzenia wstępowania PAPS. Do tych objawów morfologicznych należą:

- mikroangiopatia zakrzepowa (TMA, *thrombotic microangiopathy*);
- hiperplazja włóknista wewnętrznej warstwy naczyń (FIH, *fibrous intima hiperplasia*) z częściową lub całkowitą okluzją naczyń tętniczych;
- ogniskowy zanik kory (FCA, *focal cortical atrophy*).

Tabela 3. Zajęcie nerek w pierwotnym zespole antyfosfolipidowym (PASP, *primary antiphospholipid syndrome*) [13]

Uszkodzenie naczyń	Objawy kliniczne
Zwężenie tętnicy nerkowej (pnia lub głównych rozgałęzień)	Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe (ciężkie)
Zakrzepica/okluzja/stenoza	Zawał nerki (niemy, bolesny, krwimocz)
Nerkowa mikroangiopatia zakrzepowa (złogi fibryny w kapilarach kłębuszka nerkowego, tętnic doprowadzających, tętnic międzypłatowych)	Nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek (ostra, umiarkowana do ciężkiej), białkomocz (umiarkowany do nerczycowego)
Włóknisty przerost warstwy wewnętrznej naczyń: tętnic międzypłatowych; tętnic łukowatych nerki, włóknista i włóknisto-komórkowa zakrzepica tętnic i tętniczek; arterioskleroza (atrofia kory)	Umiarkowany białkomocz, przewlekła niewydolność nerek
Zakrzepica żył nerkowych (jedno- lub obustronna)	Zespół nerczycowy; niewydolność nerek (jeśli obustronnie)

Hiperplazja włóknista wewnętrznej warstwy naczyń wymaga różnicowania ze zmianami naczyniowymi w nerkach w przebiegu nadciśnienia złośliwego, układowej twardziny (kryza), rzucawki. Mikroangiopatię zakrzepową należy różnicować z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, *atypical hemolytic-uremic syndrome*) i zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) i innymi przyczynami [12].

Postacie kliniczne uszkodzenia nerek w przebiegu PAPS i SAPS

W przebiegu APS może dochodzić do uszkodzenia każdego kalibru naczyń; od tętnicy nerkowej i jej głównych gałęzi, poprzez naczynia wewnątrznerkowe: międzypłatowe, łukowate, segmentalne, tętniczki doprowadzające, włosniczki kłębuszka nerkowego, do żył nerkowych. Podstawową zmianą w tych wszystkich naczyniach jest zakrzepica, złogi fibrynogenu oraz przerost włóknisty warstwy wewnętrznej naczyń segmentalnych, łukowatych i tętniczek doprowadzających [13]. Inne patologie stwierdzane w miąższu nerek są zmianami wtórnymi do poprzednio wymienionych. Najważniejsze zmiany przedstawiono w tabeli 3.

Nadciśnienie tętnicze związane z *livedo reticularis*

Nadciśnienie tętnicze i *livedo reticularis* opisał po raz pierwszy Hughes i zawarł te objawy w definicji APS. Stwierdzano wówczas również obniżoną wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) i aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Manifestacja morfologiczna w tych przypadkach była zróżnicowana. Stwierdzano miażdżycę głównych tętnic, FIH oraz mikro-waskulopatię.

Nadciśnienie może występować nawet w 93% przypadków APS z zajęciem nerek. W diagnostyce patologii naczyniowej stosuje się różne metody obrazowania: ultrasonografię, angiografię rezonansu magnetycznego (angio-NMR, *angio-nuclear magnetic resonance*) [9].

Zwężenie tętnicy nerkowej

Wyróżnia się dwa typy uszkodzenia tętnicy nerkowej: ostre i przewlekłe. Do ostrego uszkodzenia tętnic nerkowych jedno- lub obustronnie dochodzi w wyniku zakrzepicy *in situ* lub w wyniku zatorowości materiałem z innych tętnic lub zastawek serca. Ta postać manifestuje się nagłym ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub akceleracją wcześniej występującego nadciśnienia, bólem okolicy lędźwiowej, krwinkomoczem lub ostrą niewydolnością nerek.

Drugi typ RAS ma przebieg przewlekły. Może dotyczyć odcinka dystalnego tętnicy nerkowej i przybiera wówczas postać dysplazji włóknisto-mięśniowej lub odcinka proksymalnego i spowodowany jest wówczas przyspieszoną miażdżycą [14]. W diagnostyce przydatna jest angiografia, w której stwierdza się RAS, lub angio-NMR. Postępowaniem z wyboru jest trombektomia lub podczas angiografii wybiórczej tętnicy nerkowej stentowanie z użyciem stentu uwalniającego lek oraz dalsze leczenie przeciwnaczyniowe [15].

Zakrzepica żył nerkowych

Zakrzepica żył nerkowych może dotyczyć głównego naczynia i/lub mniejszych żył nerkowych w przebiegu PAPS i towarzyszącego SLE (LA+). Klinicznie objawia się białkomoczem nefrotycznym i krwinkomoczem. Chory wymaga badania dopplerowskiego żył nerkowych w trybie pilnym i potwierdzenia zakrzepicy w angio-NMR. W terapii stosuje się trombektomię, a następnie leczenie przeciwkrzepliwe [16].

Wewnątrznerkowe uszkodzenie naczyń — nefropatia APS

Wewnątrznerkowe uszkodzenie naczyń — nefropatia APS (APSN, *antiphospholipid syndrome-associated nephropathy*) ma zróżnicowany przebieg kliniczny. Najczęściej występuje nadciśnienie tętnicze, białkomocz od niewielkiego do nefrotycznego, ponadto może przebiegać z ostrą niewydolnością nerek (ARF, *acute renal failure*) wymagającą dializy lub z umiarkowanym uszkodzeniem czynności wydalniczej nerek z progresją do przewlekłej choroby nerek (PChN). Zakrzepica tętnic i tętniczek wewnątrz-

Tabela 4. Główne zmiany w kłębuszku nerkowym w przebiegu nefropatii w zespole antyfosfolipidowym (APSN, *antiphospholipid syndrome-associated nephropathy*) [13]

Uszkodzenia ostre	Uszkodzenia przewlekłe
Ekspansja mezangium	Pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych
Mezangioliza	Zanikające komórki (atrofia)
Zapadnięcie kapilar kłębuszka nerkowego	Retrakcja pętli naczyńowych kłębuszka nerkowego
Pofałdowanie błony podstawnej kłębuszków nerkowych	Poszerzenie przestrzeni Bowmana „Pseudocysty”
Podwójne okonturowanie i interpozycja mezangium	Niedokrwienna atrofia
Przezierny depozyty podnabłonkowe	Segmentalne i globalne szkliwienie kłębuszków nerkowych
Zakrzepy w pętłach naczyńowych kłębuszka	
Zawały w korze nerkowej (zakrzepy, krwawienia)	

nerkowych oraz kapilar pętli kłębuszka jest najbardziej charakterystycznym objawem patomorfologicznym APSN. Ostre i przewlekłe zmiany w kłębuszkach nerkowych w APSN przedstawiono w tabeli 4 [13].

Mikroangiopatia zakrzepowa występująca w 20% APS to najlepiej poznana postać APSN [9]. W obrazie histologicznym obecna jest zakrzepica, złoże fibryny w kłębuszkach nerkowych, tętniczkach doprowadzających, tętniczkach płatowych, bez obecności kompleksów immunologicznych i nacieku komórek zapalnych. Jako następstwo zakrzepicy w mięszu nerki mogą być obecne ogniska zawałowe. Rzadko wykrywa się schistocyty. Powyższy obraz przedstawia ostre uszkodzenie mięszu nerek, w którym uczestniczy zaktywowany układ dopełniacza [5]. Konsekwencją powtarzających się zakrzepic i rekanalizacji są nawarstwienia na błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (GBM, *glomerular basement membrane*).

Przewlekłe zmiany w APSN charakteryzują się stwardnieniem naczyń w wyniku FIH. Z powodu aktywacji drogi kompleksu mTOR (mTORC, *mammalian target of rapamycin complex*) dochodzi do proliferacji śródbłonna i miofibroblastów, syntezy białek macierzy i obrzęku podścieliska. Efektem tego jest zwężenie światła naczynia i jego przebudowa, aż do całkowitego zamknięcia światła naczynia. Następstwem tych zmian jest niedokrwienie mięszu nerki i zmiany troficzne oraz włóknienie śródmięszu. W APSN obserwuje się również FCA. Następstwem retrakcji kapilar kłębuszka jest poszerzenie przestrzeni Bowmana i powstawanie pseudocyst. Ogniska FCA położone są podtorebkowo i mają często kształt stożka. Cewki są również zanikowe, wypełnione płynem bagatobiałkowym i eozynofilowymi wałeczkami (*tubular thyroidization*) [17].

Biopsja nerki jest zalecana szczególnie u chorych z SAPS w przebiegu SLE w celu zróznicowania zmian typowych dla APS i nefropatii toczniowej (LN, *lupus nephritis*), które wymagają odrębnej terapii.

Rzadsze postacie uszkodzenia kłębuszków w APSN to:

- nefropatia błoniasta;
- zmiany minimalne;

- kłębuszkowe zapalenie nerek z depozytami C3 i C1q w mezangium (niskie stężenie C3 w surowicy);
- ogniskowe i segmentalne szkliwienie kłębuszków nerkowych (okres późniejszy).

Nefropatia APS w CAPS

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy dotyczy 0,8% chorych z APS, w 60% przypadków jest poprzedzony infekcją. W patogenezie CAPS zasadniczą rolę odgrywa aktywacja układu dopełniacza. Nadal wiąże się z 50-procentową śmiertelnością. W obrazie klinicznym CAPS, opisanego po raz pierwszy przez Asherona, dominuje ostra niewydolność co najmniej 3 narządów, rozwijająca się w ciągu tygodnia, w tym ostra niewydolność nerek z białkomoczem i hematurią oraz ciężkim nadciśnieniem. Połowa przypadków dotyczy serca, centralnego układu nerwowego (CUN), wątroby, skóry i nerek. Zajęcie nerek w tym zespole jest częste — według CAPS Registry 71% [10]. W biopsji nerek większość przypadków charakteryzuje się TMA. Rzadko obserwuje się złoże kompleksów immunologicznych, natomiast zwykle obecne są ogniska zawałowe w nerce, szczególnie w biopsjach nerki chorych z bólami brzucha [10]. Oprócz cech ostrego uszkodzenia nerki (TMA) w biopsjach nerki chorych z CAPS stwierdza się również przewlekłe cechy typowe dla nefropatii APS, czyli FIH oraz FCA [18]. Różnice w obrazach histopatologicznych pomiędzy grupami chorych (CAPS vs. APS) są jedynie ilościowe z przewagą TMA w CAPS i świadczą o ostrym przebiegu CAPS. Skojarzone leczenie przeciwnie, glikokortykoterapia oraz plazmaferezy lub dożylnie stosowanie immunoglobulin pozwalają na powrót funkcji narządów w 69% przypadków (wg CAPS Registry).

Zalecenia dotyczące postępowania w poszczególnych postaciach APSN zostały ustalone podczas *13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies* i opublikowane na łamach czasopisma *Lupus* w 2011 roku przez Cervera i wsp. [12]. Nie zaleca się rutynowego wykonywania biopsji nerek w APS. W przypadku podejrzenia zajęcia

nerek w APS (białkomocz, nadciśnienie, hematuria lub niewydolność nerek) biopsja nerki powinna być wykonana. Jeśli w biopsji nerek obecne są cechy APSN i stwierdza się występowanie aPL w surowicy, wówczas należy rozważyć rozpoznanie APS.

Nefropatia APS u chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE-APSN)

Częstość występowania APSN u chorych z SLE i aPL ocenia się na 11,4–39,5% [19, 20], natomiast w grupie pacjentów SLE-APS, u których wykonano biopsję, uszkodzenie nerek (APSN) stwierdzano w 67–100% [12, 20, 21]. Taktoidou i wsp. oceniają, że TMA występuje w 2/3 przypadków SLE + APS i u 1/3 chorych SLE + aPL [20].

Szczególnie predysponowani do rozwoju APSN są pacjenci z obecnością LA i przeciwciał przeciw kardiolipinie w klasie IgG (IgG aCL, *IgG anti-cardiolipin antibodies*). Inni badacze wykazali, że obecność LA oraz przeciwciał przeciwko β_2 -GPI wiąże się z występowaniem w 20–30% mikrozakrzepów w kłębuszkach nerkowych [22]. W biopsjach nerki stwierdza się zarówno uszkodzenie ostre miąższu nerkowego (TMA), jak i zmiany przewlekłe (FIH), zanikowe i włóknienie śródmiaższu. Rytynowe oznaczanie stężenia aPL u chorych z SLE i wykonywanie biopsji nerki, jeśli pojawi się białkomocz i/lub erytrocyturia/wałeczki erytrocytarne, pozwalają na precyzyjne ustalenie rozpoznania (LN i/lub APSN), stratyfikację chorych i wybór właściwej terapii. Należy pamiętać, że objawy kliniczne LN i APSN są podobne, zaś leczenie zróżnicowane. Dlatego w biopsji nerek trzeba aktywnie poszukiwać zmian świadczących o współistnieniu LN i APSN.

W badaniu przeprowadzonym w Szpitalu Karolinska w Sztokholmie przeanalizowano biopsje nerki wykonane u 112 chorych na SLE z zajęciem nerek (236 biopsje), oznaczono stężenia aCL, LA i anty- β_2 -GPI. Zmiany histologiczne (hPLN) typowe dla APSN wykryto u 16 pacjentów (14,3%). Ich obecność w biopsji nerki wiązała się z obecnością aCL i częstszym występowaniem HLA-DRB1*13. W grupie pacjentów hPLN częściej występowało nadciśnienie i wyższe było stężenie kreatyniny w surowicy (116 vs. 75 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$) [24].

Dotychczasowe badania dotyczące wpływu aPL na przebieg choroby nerek u chorych na SLE (bez rozpoznanej APSN) są sprzeczne. W kohorcie ze Szpitala Klinicznego w Barcelonie nie wykazano różnic w występowaniu nadciśnienia tętniczego, zespołu nerczycowego pomiędzy grupami chorych z SLE i SLE + aPL, natomiast stężenie kreatyniny w surowicy było wyższe w grupie SLE + aPL w czasie wykonywania biopsji nerki i w okresie dalszej obserwacji [19].

W badaniu prowadzonym w Szpitalu Karolinska w Sztokholmie oznaczono aPL w grupie SLE i SLE + LN. Ponadto

prospektywnej obserwacji poddano 64 chorych na SLE + LN (52 klasa III/IV, 12 klasa V); czas obserwacji wynosił średnio 11,3 roku. W analizie nie wykazano związku pomiędzy przebiegiem LN a IgG/IgM aCL lub anty- β_2 -GPI lub LA. Stężenie aPL było podobne u pacjentów z aktywnym LN i SLE bez LN. Po leczeniu indukcyjnym stężenie IgG/IgM aPL obniżyło się ($p < 0,005$) u chorych odpowiadających na leczenie, natomiast pozostawało bez istotnych zmian u tych, u których nie nastąpiła odpowiedź. Wykazano wyższe stężenie kreatyniny u chorych na LN z IgG aPL w okresie ostrym choroby i po leczeniu indukcyjnym. W obserwacji odległej takiej zależności nie zaobserwowano [23].

Broder i wsp. wykazali, że umiarkowane lub wysokie stężenie aPL wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością chorych dializowanych, u których przyczyną krańcowej niewydolności nerek była LN. Takiej zależności nie wykazano u chorych z obecnością aPL+ bez LN. Autorzy wnioskują, że obecność aPL przyczynia się do krótszego przeżycia dializowanych chorych z LN [25].

Przeciwciała aPL i schyłkowa niewydolność nerek

Pacjenci z APS i schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end stage renal disease*) reprezentują 2–5% pacjentów na hemodializie i po przeszczepieniu nerki. Pierwotny APS rzadko prowadzi do ESRD.

U pacjentów hemodializowanych częściej (30%) stwierdza się obecność aPL lub anty- β_2 -GPI w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo i pozostającą w programie dializy otrzewnowej. Niektórzy badacze podkreślają związek aPL z zakrzepicą przetoki tętniczo-żylną. U 28% pacjentów (bez SLE) po przeszczepieniu nerki stwierdza się aPL, w tym 15,7% nabyło je po przeszczepie tego narządu. Pacjenci po przeszczepieniu nerki z obecnością aPL mają zwiększone ryzyko zakrzepicy połączenia naczyniowego (pierwszy tydzień po transplantacji), utraty graftu, systemowej zakrzepicy (CAPS), nawrotu APSN. W procesach tych ważną rolę odgrywa uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne.

Nawrót TMA w nerce przeszczepionej z udziałem układu dopełniacza wymaga profilaktyki i intensywnego leczenia: profilaktyczna wymiana osocza, heparyna po 6 godzinach od zabiegu, ewentualnie leczenie ecilizumabem, po miesiącu powrót do leków doustnych.

Obecnie dyskutuje się nad rolą IgA anty- β_2 -GPI w rozwoju dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy u chorych dializowanych oraz zwiększonym ryzykiem wczesnej utraty graftu i wysokim ryzykiem opóźnionej funkcji przeszczepu. Nie udowodniono wpływu tego przeciwciała na zakrzepicę połączenia naczyniowego [26].

Profilaktyka uszkodzenia nerek u chorych z przeciwciałami aPL

Zalecenia profilaktyczne u chorych z obecnością aPL obejmuje eliminację czynników ryzyka zakrzepicy i miażdżycy: otyłości, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego [stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*)], cukrzycy, hiperlipidemii, zaprzestanie stosowania antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej. Dotychczas nie opracowano konsensusu dotyczącego leczenia chorych na SLE z aPL.

U kobiet w ciąży należy rozważyć leczenie heparyną drobnocząsteczkową i małymi dawkami aspiryny oraz zapewnić opiekę wielospecjalistyczną. Dotyczy to w szczególności kobiet z wcześniejszymi utratami ciąży oraz APSN w wywiadzie. Brak jest zaleceń dotyczących antykoagulacji w innych przypadkach.

Leczenie uszkodzenia nerek w APS

W zakrzepicy tętnic lub żył nerkowych konieczne jest leczenie przeciwkrzepliwe heparyną, a następnie doustnymi środkami przeciwkrzepliwymi (warfaryna) tak, aby utrzymać wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w zakresie 2,0–3,0. W nawracających zakrzepicach tych naczyń należy dodać leczenie przeciwplatek lub utrzymać INR pomiędzy 3,0 a 4,0 [9]. W przypadku RAS wykonuje się trombolizę lub przeszłą balonoplastykę z użyciem lub bez użycia stentu powlekanego, a następnie stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe [15]. Efektywna terapia powoduje redukcję białkomoczu i nadciśnienia tętniczego.

Optymalne leczenie nefropatii APS nie jest ustalone. Zaleca się antykoagulację doustną i utrzymanie INR w zakresie 2,0–3,0. Jeśli nie obserwuje się poprawy, należy dołączyć leki przeciwplatekowe lub podwyższyć INR do 3,0–4,0 [27]. Rola nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (DOAC, *direct oral anticoagulants*) w leczeniu APS nie została ustalona, gdyż brak jest wiarygodnych dowodów, aby znalazły one miejsce w rekomendacjach dotyczących leczenia chorych z APS [30]. Dabigatran jest efektywny w leczeniu zakrzepicy tętniczej, riwaroksaban – selektywny inhibitor czynnika krzepnięcia Xa – nie ma wpływu na funkcję płytek krwi. Ewentualne korzyści z ich stosowania mogą wynikać z tego, że nie wymagają kontroli laboratoryjnej w zakresie INR, nie wykazują interakcji lek-pokarm i są podawane w stałych dawkach. Ostatnio

stabilizację funkcji nerek i zmniejszenia białkomoczu uzyskano u chorych z APSN po zastosowaniu rytuksymabu (RITAPS study) [28].

Zahamowanie układu dopełniacza z użyciem inhibitora C5a, eculizumabu, stosowano z powodzeniem u chorych po przeszczepieniu nerki z obecnością TMA. Po zabiegu przeszczepienia nerki wskazane jest wykonanie profilaktycznej wymiany osocza, następnie leczenie heparyną, a po miesiącu – lekami doustnymi. Hamowanie drogi mTOR (sirolimus) zapobiega rozwojowi waskulopatii u biorców przeszczepu nerki z APS [29].

W CAPS zalecano stosowanie antykoagulantów, glikokortykosteroidów, plazmaferez lub podanie immunoglobulin *i.v.* [5]. Obecnie w każdym przypadku TMA terapią pierwszego rzutu jest wymiana osocza i efektywna antykoagulacja. Podawanie eculizumabu można rozważyć w „terapii ratunkowej” [31].

Pomimo braku randomizowanych badań europejskie towarzystwa naukowe, takie jak *European League Against Rheumatism* (EULAR), *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA), zalecają stosowanie u chorych z SLE-APS: hydrochlorochiny (HCQ), leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych oraz immunosupresji. W przypadkach opornych: dożylne immunoglobuliny, plazmaferezę i rytuksymab [5].

Podsumowanie

Nerki są głównym organem zajęтым w PAPS i SAPS („*target organ*”). Z zajęcie nerek w tym zespole jest dobrze zdefiniowane i charakteryzuje się zakrzepicą potencjalnie wszystkich naczyń nerki. Nefropatia APS współistnieje z LN u chorych na SLE. Wykonanie biopsji nerki jest obowiązkowe w celu diagnostyki różnicowej. Z powodu podobieństwa APSN i innych mikroangiopatii zakrzepowych konieczne jest oznaczanie aPL w każdym przypadku TMA. Obecność LA i/lub aCL u chorych na SLE pogarsza ich rokowanie i stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu. Konieczne jest aktywne poszukiwanie zmian typowych dla APSN w biopsji nerek. Zalecane jest stosowanie hydrochlorochiny u pacjentów z SLE i aPL, nawet bez obecności APS. Niskie dawki aspiryny są korzystne u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy (np. obecnością trzech aPL). Podstawowym postępowaniem terapeutycznym w APS jest stosowanie warfaryny przez długi czas. W przypadkach opornych i nawracających APS należy stosować terapię skojarzoną (*rescue therapies*): immunoglobuliny *i.v.*, metylprednizolon *i.v.*, rytuksymab, ewentualnie eculizumab.

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune systemic disease characterized by recurrent venous and arterial thrombosis, obstetrical complications, and presence of antiphospholipid antibodies. Kidney involvement is not included in the APS diagnostic criteria, whereas in 10–40% of APS cases kidney vessels are affected. What is more, in catastrophic APS kidney involvement reaches 70%. APS is rarely detected at early stage of kidney involvement due to non-characteristic symptoms, that include changes in urine sediment and moderate hypertension. In this paper pathogenesis of APS nephropathy, and its clinical and pathologic manifestations are discussed. Finally, current recommendations in therapy and prophylaxis are presented.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid-associated nephropathy, prevention, treatment

Piśmiennictwo

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
- Majdan M., Majdan A. Zespół antyfosfolipidowy – kontrowersje. *Forum Reumatol.* 2016; 2: 181–186.
- Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. i wsp. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10 years period: a multi-center prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1011–1018.
- Canaud G., Bienaime F., Tabarin F. i wsp. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 303–312.
- Bienaime F., Legendre C., Terzi F., Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney International* 2017; 91: 34–44.
- Canaud G., Legendre C., Terzi F. AKT/mTORC pathway in antiphospholipid-related vasculopathy: a new player in the game. *Lupus* 2015; 24: 227–230.
- Martinez-Flores J.A., Serrano M., Morales J.M. i wsp. Antiphospholipid syndrome and kidney involvement: New insights. *Antibodies* 2016; 5: 17. doi: 10.3390/antib5030017.
- Sinico R.A., Cavazzana I., Nuzzo M. i wsp.: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: Retrospective analysis of 160 patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1211–1217.
- Pons-Estel G.J., Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16: 397–403.
- Cervera R., Bucciarelli S., Plasi M.A. i wsp. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J. Rheumatol.* 2009; 32: 240–245.
- Sciascia S., Boldovino S., Schreiber K. i wsp. Antiphospholipid syndrome and the kidney. *Seminars in Nephrology* 2015; 35: 478–486.
- Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G. i wsp. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestation (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011; 20: 165–173.
- Gracia-Tello B., Isenberg D. Kidney disease in primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Rheumatology*. www.rheumatology.oxfordjournals.org.
- Alchi B., Griffiths M., Jayne D. What nephrologist need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3147–3154.
- Peleg H., Bursztyn M., Hiller N. i wsp. Renal artery stenosis with significant proteinuria may be reversed after or revascularization in patients with antiphospholipid antibody syndrome: a series and review of the literature. *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 85–90.
- Boltin D., Boguslavski V., Sagi L. i wsp. Antiphospholipid syndrome presenting as unilateral renal artery occlusion: case report and literature review. *Rheumatol. Int.* 2009; 29: 831–835.
- Marcantoni C., Emmanuele C., Scolari F. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J. Nephrol.* 2016; 29: 507–515.
- Taktonidou M.G., Sotsiou F., Moutsopoulos H.M. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary and systemic lupus erythematoses-related APS. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 1983–1988.
- Silvarino R., Sant F., Espinosa G. i wsp. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematoses. *Lupus* 2011; 20: 721–729.
- Taktonidou M.G., Sotsiou F., Nakopoulou L. i wsp. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematoses and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical association and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2569–2579.
- Rosa R.F., Ugolini-Lopes M.R., Zeinad-Valim A.K. i wsp. Difficult clinical situation in the antiphospholipid syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17: 17–29.
- Erre G.L., Bsimcu L., Faedda R. i wsp. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol. Int.* 2014; 34: 535–541.
- Parodis I., Arnaud L., Gerhardsson J. i wsp. Antiphospholipid antibodies in lupus nephritis. *PLoS One* 2016; 11: e0158076. doi:10.1371.
- Gerhardsson J., Sundelin B., Zickert A. i wsp. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17: 109–117.
- Broder A., Mowrey W., Kim M. i wsp. Association between antiphospholipid antibodies and all-cause mortality among end-stage renal disease patients with and without SLE: a retrospective cohort study. *Rheumatology* 2016; 55: 817–825.
- Canaud G., Bienaime F., Noel L.H. i wsp. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2051–2060.
- Tektonidou M.G. Identification and treatment of APS renal involvement. *Lupus* 2014; 23: 1276–1278.

28. Erkan D., Vega J., Ramon G. i wsp. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestation of phospholipid syndrome. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65: 464–471.
29. Noel N., Dutasta F., Costedoast-Chalumeau N. i wsp.: Safety and efficacy of new oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 680–685.
30. Sciascia S., Lopez-Pedrerá C., Cecchi I. i wsp. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2016; 55: 1726–1735.
31. Berman H., Rodríguez-Pinto I., Cervera R. i wsp. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome descriptive analysis of the CAPS Registry patients receiving rituximab. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 1085–1090.