

Zajęcie nerek w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrom, APS) to choroba autoimmunologiczna, której patomechanizm związany jest z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, objawiająca się nawracającą zakrzepicą żylną i tętniczą oraz niepowodzeniami położniczymi. Rozróżnia się APS pierwotne (bez chorób towarzyszących) i APS wtórne, związane z inną chorobą autoimmunologiczną, jak np. toczeń rumieniowaty układowy. W przebiegu APS często dochodzi do zajęcia nerek, a zakrzepica może dotyczyć każdego poziomu unaczynienia nerek. W leczeniu stosuje się różne rodzaje antykoagulacji (heparyny wielko i drobnocząsteczkowe, doustne antykoagulanty), a w niektórych przypadkach również glikokortykosteroidy, immunoglobuliny, zabiegi terapeutycznej wymiany osocza czy przeciwciała monoklonalne. Zajęcie nerek może mieć różny obraz kliniczny. Poziom przeciwciał antyfosfolipidowych powinno się kontrolować u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i wywiadem zakrzepicy tętniczej lub żyłnej, przygotowywanych do zabiegu transplantacji nerki.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 132-135)

Kidneys involvement in antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease, that pathomechanism is connected to the presence of antiphospholipid antibodies, and that symptoms are: venous and arterial thrombosis and obstetric failure. One can distinguish primary APS (without concomitant diseases) and secondary associated with another autoimmune disease such as systemic lupus erythematosus. In the course of APS often one can observe renal involvement, and the thrombosis can affect any level of renal vasculature. Medicines used to cure APS are: anticoagulants (unfractionated heparin, low-molecular-heparin and oral anticoagulants), and in some cases: corticosteroids, immunoglobulins, plasmapheresis and monoclonal antibodies. Renal involvement can present different clinical symptoms. Antiphospholipid antibodies monitoring is recommended in patients with end-stage renal disease and concomitant venous or arterial thrombosis, particularly expecting renal transplantation.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 132-135)

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome - APS) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się nawracającą zakrzepicą żylną lub/i tętniczą, niepowodzeniami położniczymi oraz obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (antiphospholipid antibodies - aPL). Wyróżnia się dwa rodzaje APS; pierwotny - niezwiązany z innymi chorobami oraz wtórny - współistniejący z inną chorobą, najczęściej z toczniem rumieniowatym układowym (systemic lupus erythematosus, SLE) ale także z reumatoidalnym zapaleniem stawów, twardziną układową, pierwotnym zespołem Sjogrena, zapaleniem wielomięśniowym, zapaleniem naczyń, infekcjami wirusowymi, bakteryjnymi i pierwotniakowymi, nowotworami, autoimmunologiczną plamicą małopłytkową, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, niedokrwistością złośliwą i innymi [1].

Bardzo trudno ocenić częstość występowania APS i aPL w populacji ogólnej ze względu na trudności diagnostyczne. Biggiongero i Meroni opublikowali dane

dotyczące zmienności rozkładu przeciwciał antykardiolipinowych (anticardiolipin antibodies - ACL) i antykoagulantu toczniowego (lupus anticoagulant - LAC) w różnych populacjach chorych na pierwotny zespół antyfosfolipidowy i toczeń rumieniowaty układowy [2]. Częstość występowania przeciwciał ACL klasy IgG waha się od 2% w populacji afrokarabskiej do 51% w populacji indyjskiej. Z kolei ryzyko rozwoju zakrzepicy jest mniejsze w populacji chińskiej niż w populacji kaukaskiej. Wciąż nie ustalono częstości występowania pierwotnego APS w populacji ogólnej, ponieważ nie przeprowadzono badań w tym zakresie.

Kryteria klasyfikacyjne APS zostały sformułowane w Sapporo i opublikowane w 1999 roku [3]. Zrewidowano je na konferencji w Sydney w 2004 roku i opublikowano w 2006 roku [4]. Pierwsze kryterium kliniczne zawiera jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w naczyniach tętniczych, żylnych (z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchownych) albo włosowatych w obrębie jakiegokolwiek tkanki lub narządu, potwierdzonej badaniem obrazowym, doplerow-

Katarzyna BLACHNIO
Aleksandra RYMARZ
Stanisław NIEMCZYK

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik:
prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Słowa kluczowe:

- zespół antyfosfolipidowy
- niewydolność nerek
- mikroangiopatia zakrzepowa
- katastrofalny zespół antyfosfolipidowy

Key words:

- antiphospholipid syndrome
- renal failure
- thrombotic microangiopathy
- catastrophic antiphospholipid syndrome

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Rymarz
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel.: 261 817 072, 261 816 811, fax: 261 816 811
e-mail: ola@rymarz.pl

skim lub histologicznym. W obrazie histopatologicznym zmian zakrzepowym nie powinno towarzyszyć zapalenie ściany naczyń. Drugie kryterium kliniczne odnosi się do niepowodzeń położniczych: jednego lub więcej obumarcia morfologicznie prawidłowego płodu po 10 tygodniu ciąży (prawidłowa morfologia płodu udokumentowana za pomocą USG lub badania bezpośredniego), albo jednego lub więcej porodu przedwczesnego morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34 tygodniem ciąży w związku ze stanem przedrzucawkowym lub rzucawką bądź ciężką niewydolnością łożyska, albo trzech lub więcej samoistnych poronień o niewyjaśnionej przyczynie przed 10 tygodniem ciąży, z wykluczeniem przyczyn związanych ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców. W skład kryteriów laboratoryjnych wchodzi: antykoagulant toczeniowy obecny w osoczu, wykryty co najmniej 2-krotnie w odstępach co najmniej 12 tygodniowych, metodami zalecanymi przez International Society on Thrombosis and Haemostasis; przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgG lub IgM obecne w surowicy lub w osoczu, w średnim lub dużym stężeniu, wykryte co najmniej 2-krotnie w odstępie co najmniej 12 tygodni standardyzowaną metodą ELISA; przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I obecne w surowicy lub w osoczu (w mianie >99 centyla), wykryte co najmniej 2-krotnie w odstępie co najmniej 12 tygodniowym standardyzowaną metodą ELISA. Zespół antyfosfolipidowy rozpoznaje się, gdy jest spełnione co najmniej jedno kryterium kliniczne i co najmniej jedno laboratoryjne.

Zdarzenia zakrzepowe u osób ze zdiagnozowanym APS są najczęściej obserwowane w żyłach głębokich kończyn dolnych i tętniczym krążeniu mózgowym, ale nerki jako narząd bogato unaczyniony są również często zajęte procesem chorobowym [5]. Zakrzepica może obejmować różne składowe unaczynienia nerek: tętnice nerkowe, tętnice segmentalne, międzypłotowe, łukowate, tętnice międzypłacikowe, doprowadzające kłębuszków, włósciczkowe, tętniczki odprowadzające, włósciczkowe okołocewkowe, tętniczki odprowadzające nefronów, nerkowy układ żylny. Obraz kliniczny zajęcia nerek może przebiegać pod postacią: zwężenia tętnicy nerkowej, zawału nerki, zakrzepicy żyły nerkowej, mikroangiopatii zakrzepowej (thrombotic microangiopathy - TMA) i nadciśnienia tętniczego.

Nefropatia związana z zespołem antyfosfolipidowym

Nefropatia związana z APS klinicznie charakteryzuje się objawami nefropatii naczyniowej razem z nadciśnieniem tętniczym, ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek, białkomoczem i krwimoczem zależnymi od gwałtowności przebiegu. Zmiany histopatologiczne w nerkach w zespole antyfosfolipidowym nie różnią się od tych obserwowanych w innych procesach zakrzepowych. W nefropatii naczyniowej APS mamy do czynienia z 3 charakte-

rystycznymi zmianami morfologicznymi: mikroangiopatią zakrzepową, hiperplazją włóknistą błony środkowej i zanikiem niedokrwiennym kory nerki. Mikroangiopatia zakrzepowa w przebiegu APS jest najczęstszą i najbardziej charakterystyczną zmianą towarzyszącą nefropatii APS [6].

W przebiegu APS opisywano współwystępowanie zmian zakrzepowych w naczyniach z glomerulopatią błoniastą, glomerulopatią ze zmianami minimalnymi, ogniskowo segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych, mezangialnym rozplelowym zapaleniem kłębuszków nerkowych oraz rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek bez złogów immunologicznych [6].

W procesie diagnostycznym należy różnicować i wykluczyć zakrzepową płamicę małopłytkową, hemolityczny zespół mocznicowy oraz inne choroby, w których przebiegu występuje TMA [7]. Ciężka małopłytkowość i niedokrwistość mikroangiopatyczna są częściej spotykane w przebiegu zakrzepowej płamicy małopłytkowej i HUS niż w APS. Negatywny test na obecność aPL również jest ważnym czynnikiem pomagającym rozróżnić APS od innych przyczyn TMA. Należy także wykluczyć katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (catastrophic APS - CAPS), który jest cięższą postacią APS, przebiegający z zajęciem kilku organów jednocześnie w krótkim odstępie czasu, z udowodnionym histologicznie zamknięciem licznych naczyń krwionośnych.

Zajęcie tętnic nerkowych

Zespół antyfosfolipidowy jest rzadką przyczyną zwężenia tętnicy nerkowej, a to może prowadzić do ostrego (zawał nerki) i niedokrwienna ostra niewydolność nerki) i przewlekłych (powoli postępująca niedokrwienna niewydolność nerki) stanów [7]. Różne badania potwierdziły niezależnie od siebie związek pomiędzy obecnością aPL, nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej [8,9,10]. Sangle i wsp. przeanalizował angiografię rezonansu magnetycznego u pacjentów z APS oraz nadciśnieniem tętniczym. U 20 (28%) z 77 chorych na APS i niekontrolowane nadciśnienie znalazł obrazowe cechy zmian w obrębie tętnicy nerkowej. Był to wynik znacznie wyższy niż u chorych tylko z nadciśnieniem (8%) i u zdrowych (3%) [11].

Najczęściej obserwowanym symptomem związanym z zakrzepicą tętnicy nerkowej jest nagłe, ciężkie nadciśnienie tętnicze lub pogorszenie już rozpoznanego nadciśnienia. Może również wystąpić ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz lub niewydolność nerki. Etiologia jest różnicowana, od miejscowej zakrzepicy w tętnicach nerkowych do zatoru pochodzącego ze zmian na zastawkach sercowych [12]. Podejście diagnostyczne zależy od zaawansowania objawów klinicznych i opiera się na USG nerek, CT jamy brzusznej, angiografii nerek, scyntygrafii nerek lub angiografii rezonansu magnetycznego z kontrastem. Angiografia rezonansu magnetycznego oraz USG nerek z Doplerem są porównywalnymi metodami wykrywa-

jącymi zwężenie światła tętnic nerkowych powyżej 60% [13]. Jednak uważa się, że USG z Doplerem jest lepszą metodą do badań wstępnych, a CT jamy brzusznej lub angiografia MRI jako badanie uzupełniające [14].

Zawał nerki nie jest klasycznym objawem zespołu antyfosfolipidowego, jednak osoby, u których zdiagnozowano zawał nerki, powinny mieć wykonany test na obecność aPL i powinno zostać podjęte odpowiednie leczenie, jeśli zachodzi taka konieczność. Objawy kliniczne to ból w okolicy lędźwiowej, ciężkie nadciśnienie tętnicze, pogorszenie czynności nerek. Na to powikłanie narażone są osoby u których zaprzestaje się terapii hydroksychlorchiną stosowaną jako lek modyfikujący przebieg choroby w SLE [15].

Nadciśnienie tętnicze dotyka wielu pacjentów z pierwotnym i wtórnym APS, i może być pierwszym symptomem zajęcia nerek. Pojawienie się nadciśnienia tętniczego wynika ze zmian w obrębie naczyń tętniczych takich jak: arterioskleroza, włóknienie błony wewnętrznej tętnicy i tętniczek, mikroangiopatii zakrzepowej. Bardzo ważna jest dobra kontrola ciśnienia tętniczego, która może być jednak trudna do uzyskania. Źle kontrolowane nadciśnienie może być nie tylko objawem zmian w układzie tętniczym nerek, ale również czynnikiem nasilającym lub indukującym te zmiany. Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego może zapobiec przyszłej zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek [16].

Zakrzepica żył nerkowych

Zakrzepica żył nerkowych jest obserwowana zarówno u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami antyfosfolipidowymi i SLE jak i u pacjentów z pierwotnym APS [17]. Jednym z objawów zakrzepicy żył nerkowych może być nasilony białkomocz i zdarza się, że jest to pierwszy objaw zespołu [18]. Związek między zakrzepicą żył nerkowych, obecnością aPL i LAC został wykazany przez naukowców [19].

Unaczynienie nerek powinno być skontrolowane za pomocą USG z Doplerem, aby wykluczyć zakrzepicę u pacjentów z dodatnimi aPL, białkomoczem i uszkodzeniem funkcji nerki. Diagnostyka różnicowa przyczyn zakrzepicy powinna obejmować ciążę oraz zażywanie doustnej antykoncepcji. U pacjentów przygotowywanych do transplantacji nerki należy zwrócić szczególną uwagę na stan naczyń nerkowych, gdyż zdarzenie zakrzepowe może znacznie skomplikować transplantację i wyniki potransplantacyjne [20]. Aby potwierdzić zakrzepicę żył nerkowych stosuje się CT z kontrastem lub angiografię rezonansu magnetycznego.

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (CAPS) to bardzo ciężka odmiana klasycznego APS charakteryzująca się ostrą niewydolnością co najmniej 3 narządów, spowodowaną zakrzepicą głównie małych naczyń stwierdzoną w badaniu histologicznym. CAPS dotyczy poniżej 1% pacjentów

ze zdiagnozowanym APS, ale jest to stan szybko postępujący i zagrażający życiu. W CAPS w około 70% dochodzi do zajęcia nerek [7].

Należy podkreślić, że wiedzę na temat CAPS zawdzięczamy 'CAPS registry' prowadzonemu przez Europejskie Forum dotyczące Przeciwciała Antyfosfolipidowych. Jest to rejestr wszystkich przypadków zachorowań na CAPS na całym świecie. Baza danych jest okresowo uaktualniana i publikowane są raporty, najnowszy w 2016 roku [21].

Najwcześniejszy opis CAPS pochodzi z 1984 roku, po którym następują kolejne opisy przypadków. W 1992 roku Asherson zdefiniował CAPS jako koagulopatię silnie związaną z przeciwciałami antyfosfolipidowymi i zupełnie różną od innych rozpoznawanych dziedzicznych i nabytych koagulopatii. W 2002 roku Asherson zaproponował kryteria diagnostyczne dla CAPS, które zyskały międzynarodowe uznanie i zostały zatwierdzone w 2005 roku. Według tych kryteriów do rozpoznania konieczny jest: nagły początek zakrzepicy w kilku narządach oraz krążące przeciwciała antyfosfolipidowe [22].

W katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym oprócz zajęcia nerek dochodzi do niedokrwienia jelit, płuc, serca i mózgu, ale zdarza się też zajęcie nadnerczy, jąder, śledziony, trzustki czy skóry. Do czynników indukujących CAPS należą: infekcje, operacje chirurgiczne, zaprzestanie terapii przeciwwkrzepliwiej, doustna antykoncepcja, toczący się proces nowotworowy, chemioterapia [23]. Możliwe, że infekcja jest silniej związana z występowaniem CAPS u dzieci, gdyż z zarejestrowanych danych wynika, że infekcja występowała u 60,9% dzieci z CAPS i tylko u 26,8% dorosłych z CAPS [24].

Schyłkowa niewydolność nerek i transplantacja

Obecność przeciwciała antyfosfolipidowych zdarza się częściej wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek niż wśród ogólnej populacji. Nie wydaje się, aby pojawienie się aPL było związane z wiekiem albo z płcią czy z czasem trwania dializy lub użytym typem błony [25]. Również terapia czy przewlekłe zapalenie wątroby zdają się nie mieć wpływu czy pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek mają aPL czy nie. Mechanizm łączący aPL i schyłkową niewydolność nerek pozostaje niejasny, chociaż powstały różne teorie [7].

Schyłkowa niewydolność nerek jest rzadkim powikłaniem pierwotnego APS i mało jest badań na ten temat [7].

U chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki APS stwierdza się u 5%, natomiast dużo częściej stwierdza się samą obecność aPL w różnych stężeniach, co jest czynnikiem ryzyka utraty przeszczepionego narządu z powodu zakrzepicy tętniczej lub żyłnej lub TMA [26]. Brak ustalonego standardu postępowania przeciwzakrzepowego w tej grupie chorych stanowi istotny problem [27].

Liczne badania, m.in. przeprowadzone przez McIntyre'a i Wagenknecht'a [28], po-

twierdząc, że obecność aPL u pacjentów poddanych transplantacji nerki wzmacnia ryzyko odrzucenia przeszczepu bądź zakrzepicy na jakimkolwiek poziomie unaczynienia nerki. Obecność aPL u osób kwalifikowanych do przeszczepu jest częstsza u osób ze stwierdzonym SLE.

Co więcej, obecność LAC może być związana z szybszym postępowaniem przewlekłych zmian w obrębie naczyń w okresie jednego roku od transplantacji.

Rola aPL u biorców przeszczepów jest wciąż przedmiotem dyskusji. Jeśli jednak przeciwciała antyfosfolipidowe zostaną wykryte należy zaostrzyć kontrolę czynników ryzyka zakrzepicy, aby zredukować ryzyko zachorowania i odrzucenia przeszczepu.

Leczenie

Leczenie pacjentów z aPL, ale bez wcześniejszych epizodów zakrzepowych pozostaje kontrowersyjne. Obecne wytyczne nie przewidują leczenia pacjentów o niskim poziomie aPL lub z przejściowo dodatnim aPL [29]. Jeśli pacjent ma średnio wysokie lub wysokie poziomy przeciwciała antyfosfolipidowych, należy kontrolować u niego czynniki ryzyka chorób kardiologiczno-waskularnych, takie jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie papierosów. Chorzy z licznymi czynnikami ryzyka (LAC, ACL, B2GPI) mają zwiększone ryzyko zakrzepicy i mogą odnieść korzyść z terapii przeciwzakrzepowej [30]. Natomiast każdy pacjent w sytuacjach predysponujących do zakrzepicy takich jak długotrwałe unieruchomienie lub operacja powinien dostać profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową. Niektóre badania sugerują stosowanie hydroksychlorochiny i statyn u pacjentów z wysokimi poziomami aPL. Po epizodzie zakrzepicy żyłnej lub tętniczej rekomendowane jest długotrwałe leczenie warfaryną [29]. Po pierwszym zdarzeniu żylna-zakrzepowym zazwyczaj wystarczy średnia intensywność leczenia (INR 2-3), ale jeśli doszło do zakrzepu w tętnicy lub zakrzepica żylna nawraca mimo dotychczasowego leczenia, należy zintensyfikować leczenie warfaryną (INR 3-4) i rozważyć użycie dodatkowego leku przeciwplytkowego [29,31].

Zajęcie nerek przebiegające wskutek APS jest też związane z powikłaniami w czasie ciąży, porodu i połogu. Dlatego niezbędna jest ścisła współpraca między specjalistami: położnikami i nefrologami.

Leczenie CAPS zakłada wdrożenie do terapii antykoagulantów, kortykosteroidów, dożyłnej immunoglobuliny i/lub plazmaferezy [17]. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie cyklofosfamidu (szczególnie u pacjentów z SLE), rituximabu i ecilizumabu (jako lek ostatniej szansy) [22]. Wykazano, że nowe doustne antykoagulanty jak dabigatran i rivaroxaban są skuteczne w leczeniu zakrzepicy żyłnej bez konieczności monitorowania laboratoryjnego [32,33], jednakże w chwili obecnej nie mogą być jeszcze rekomendowane. Potrzebne są dalsze badania udowadniające ich skuteczność i bezpieczeństwo u osób z zajęciem nerek.

Zastosowanie leków przeciwwkrzepliwych znacząco poprawia przeżycie w CAPS, jednak nie ma danych, które przemawiałyby na korzyść heparyny niefrakcjonowanej względem heparyny drobnocząsteczkowej czy warfaryny. Jednak większość krytycznie chorych pacjentów powinna dostać heparynę niefrakcjonowaną ze względu na jej krótki czas działania, łatwość monitorowania skuteczności leczenia oraz możliwość zastosowania leku hamującego jej działanie [23]. Nie ma standardów dotyczących zastosowania fibrynolityków, chociaż były wykorzystywane w nielicznych badaniach [34,35].

Kortykosteroidy jako leki przeciwzapalne są zalecane przez większość ekspertów w CAPS, chociaż należy podkreślić, że są one typowo stosowane w skojarzeniu z antykoagulantami i nie ma wiele danych dotyczących ich samodzielnego stosowania. Zaleca się użycie wysokich dawek kortykosteroidów tak jak w ciężkich manifestacjach SLE (metylprednizolon 500 mg dziennie przez 3 dni).

W leczeniu CAPS ze skutecznością stosuje się plazmaferezę i dożylną immunoglobulinę.

Jeśli CAPS towarzyszy SLE należy rozważyć włączenie do terapii innego leku immunosupresorowego - cyklofosfamidu (typowo dożylnie w dawce 500-750 mg/m²), gdyż jak wykazały badania zmniejsza to śmiertelność z powodu CAPS. Natomiast u pacjentów bez SLE stosowanie cyklofosfamidu jest kojarzone ze zwiększoną śmiertelnością [36].

Rituximab jest to humanizowane monoklonalne przeciwciało anti-CD20, wykorzystywane w leczeniu stanów nowotworowych związanych z limfocytami B, ale też skuteczne w leczeniu chorób autoimmunologicznych takich jak RZS czy zapalenie naczyń, a także SLE. W rejestrze CAPS zidentyfikowano 20 pacjentów leczonych rituximabem, z których 100% przyjmowało antykoagulanty, 85% kortykosteroidy, 80% IVIG, 65% plazmaferezę i 20% cyklofosfamidu. W 8 przypadkach rituximab został zastosowany w pierwszym rzucie. 15 na 20 pacjentów leczonych rituximabem przeżyło epizod CAPS [37].

Ecilizumab jest to humanizowane monoklonalne przeciwciało, które zapobiega aktywacji komplementu C5 i jest wykorzystywane do leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego i napadowej nocnej hemoglobinurii. W aHUS zalecana dawka to 900 mg raz na tydzień przez 4 tygodnie, a potem 1200 mg każdego następnego tygodnia. Aktywacja dopełniacza gra kluczową rolę w zwierzęcych modelach zakrzepicy APS, dlatego uzasadnione jest rozważenie zastosowania ecilizumabu w ciężkich przypadkach CAPS, gdy nie pomaga potrójna terapia ani rituximab. Doniesienia na temat zastosowania ecilizumabu są obiecujące, jednak badania na temat tego leku są oparte tylko na modelach zwierzęcych. Jest dopuszczalne zastosowanie ecilizumabu z dużą ostrożnością, jeśli każda inna terapia zawodzi [22].

Podsumowanie

Nerki są jednym z głównych organów zajętych w przebiegu pierwotnego i wtórnego APS. Zmiany zakrzepowe mogą dotyczyć każdego fragmentu unaczynienia nerki. Badanie histopatologiczne biopsji nerki wraz z oznaczeniem aPL ułatwia diagnozę oraz wnosi szereg cennych informacji dotyczących dalszego postępowania. Leczenie przewiduje długofalowe przyjmowanie doustnych antykoagulantów. U pacjentów nie odpowiadających na tę terapię można zastosować immunoglobuliny, rituximab lub eculizumab. Jeśli poznamy lepiej patogenezę APS, będziemy mogli działać nie tylko objawowo, ale też przyczynowo.

Piśmiennictwo

- Ostenek L:** Diagnostyka i leczenie zespołu antyfosfolipidowego. Współczesne rekomendacje. *Przeegl Reumatol.* 2010; 5: 1-3.
- Biggoggero M, Meroni PL:** The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: A299-304.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW. et al:** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 309-311.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL. et al:** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y. et al:** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019-1027.
- Majdan M:** Nerki a zespół antyfosfolipidowy. *Pol Arch Med Wewn.* 2007; 117: 55-58.
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D:** Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10: 279-289.
- Ostuni PA, Lazzarin P, Pengo V, Ruffatti A, Schiavon F, Gambari P:** Renal-artery thrombosis and hypertension in a 13-year-old girl with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49: 184-187.
- Asherson RA, Noble GE, Hughes GR:** Hypertension, renal artery stenosis and the „primary” antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1991; 18: 1413-1415.
- Ames PR, Cianciaruso B, Bellizzi V, Balletta M, Lubrano E:** Bilateral renal artery occlusion in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome: thrombosis, vasculitis or both? *J Rheumatol.* 1992; 19: 1802-1806.
- Sangle SR, D’Cruz DP, Jan W, Karim MY, Khamashta MA. et al:** Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 999-1002.
- Tektonidou MG:** Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 36: 131-140.
- Voiculescu A, Hofer M, Hetzel GR, Malms J, Mödder U. et al:** Noninvasive investigation for renal artery stenosis: contrast-enhanced magnetic resonance angiography and color Doppler sonography as compared to digital subtraction angiography. *Clin Exp Hypertens.* 2001; 23: 521-531.
- Rountas C:** Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler, US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail.* 2007; 29: 295-302.
- Zenone T, Knefati Y:** Renal infarction in systemic lupus with antiphospholipid syndrome: role of hydroxychloroquine withdrawal? *Rev Med Interne* 2011; 32: 261-262.
- Uthman I, Khamashta M:** Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 360-367.
- Alchi B, Griffiths M, Jayne D:** What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3147-3154.
- Chaturvedi S, Brandao L, Geary D, Licht C:** Primary antiphospholipid syndrome presenting as renal vein thrombosis and membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 979-985.
- Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR:** Hypertension and the antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11: 465-467.
- Oliveira CS, Oliveira I, Bacchiega AB, Klumb EM, Albuquerque EM. et al:** Renal transplantation in lupus nephritis: a Brazilian cohort. *Lupus.* 2012; 21: 570-574.
- Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D. et al:** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 1120-1124.
- Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS:** Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28: 218-227.
- Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G. et al:** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 699-707.
- Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, Gregory S, de Meis E. et al:** Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the „CAPS Registry”. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 157-162.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR:** The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 332: 993-997.
- Furmańczyk A, Komuda-Leszek E, Durlik M:** Zespół antyfosfolipidowy a przeszczepianie nerek. *Forum Nefrologiczne.* 2009; 2: 23-27.
- Vaidya S, Sellers R, Kimball P, Shanahan T, Gitomer J. et al:** Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation.* 2000; 69: 1348-1352.
- McIntyre JA, Wagenknecht DR:** Antiphospholipid antibodies and renal transplantation: a risk assessment. *Lupus.* 2003; 12: 555-559.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R, Crowther M. et al:** Evidenced-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011; 20: 206-218.
- Bertero MT:** Primary prevention in antiphospholipid antibody carriers. *Lupus.* 2012; 21: 751-754.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA:** Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509.
- Arachchilage DJ, Cohen H:** Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15: 331.
- Giles I, Khamashta M, D’Cruz D, Cohen HA:** New dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2012; 21: 1263-1265.
- Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, Cervera R, Claver G. et al:** The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 81-86.
- Asherson RA:** The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7: 55-62.
- Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. et al:** The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 2007; 34: 346-352.
- Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N. et al:** Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 1085-1090.