

Powikłania ortopedyczne zespołu antyfosfolipidowego

Opis 2 przypadków chorobowych

Orthopedic complications of antiphospholipid syndrome: presentation of two cases

Mariusz Piotrowski¹, Maria Majdan¹, Mirosław Jabłoński², Mieczysław Gorzelak²

¹ Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Układowych Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, Lublin

² Klinika Ortopedii i Rehabilitacji, Akademia Medyczna, Lublin

Streszczenie: Autorzy przedstawiają opis 2 chorych na toczeń rumieniowaty układowy i zespół antyfosfolipidowy, u których doszło do martwicy aseptycznej bioder w trakcie przyjmowania kortykosteroidów w małych dawkach.

Słowa kluczowe: martwica aseptyczna, toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: The authors describe 2 patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in whom aseptic necrosis of hips during low dose corticosteroids treatment were observed.

Key words: antiphospholipid syndrome, aseptic necrosis, systemic lupus erythematosus

WPROWADZENIE

Typowymi objawami zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS) są zakrzepica żylna i tętnicza z objawami zależnymi od lokalizacji zmian, powtarzające się poronienia, trombocytopenia oraz obecność w surowicy przeciwciał antyfosfolipidowych. APS może występować samodzielnie (jako zespół pierwotny) albo współistnieć z innymi chorobami o podłożu immunologicznym (zespół wtórny), a wśród nich szczególnie często łącznie z toczniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE). Autorzy przedstawiają opis dwóch chorych na SLE i APS, u których wystąpiły objawy martwicy aseptycznej bioder (MA).

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

40-letnia chora została przyjęta w listopadzie 2006 roku do Kliniki Reumatologii i Chorób Układowych Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie w trybie nagłym z powodu zaostření aktywności SLE. Według relacji chorej w okresie

4–6 tygodni poprzedzających hospitalizację wystąpiły stopniowo nasilające się dolegliwości bólowe stawów, stany podgorączkowe, wzmożone wypadanie włosów, narastające poczucie osłabienia. Wynik badań laboratoryjnych zleconych przez lekarza rodzinnego przed hospitalizacją był następujący: leukocyty $2,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombocyty $98,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, białko w moczu 30 mg/dl. Białkomocz dobowy oznaczony podczas hospitalizacji wynosił 1,0 g, w morfologii krwi potwierdzono leukopenię i trombocytopenię, składowe dopełniacza były zmniejszone: C_3 57,1 mg/dl (norma 93–188 mg/dl) C_4 7,6 mg/dl (norma 15–48 mg/dl); białko C-reaktywne pozostawało w normie. W badaniach przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych uzyskano następujący wynik: obecne przeciwciała o typie świecenia homogenno-obwodowym w mianie 1:640, obecne przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (*anti-double stranded DNA antibodies* – anty-dsDNA) w mianie 1:160, obecny antykoagulant toczniowy (*lupus anticoagulant* – LA), obecne przeciwciała kardiolipinowe w klasie immunoglobuliny G (IgG) 42,1 j./l (norma ≥ 10 j./l). W badaniu ultrasonograficznym metodą Dopplera stwierdzono prawidłowe naczynia nerek; w naczyniach kończyn dolnych nie wystąpiły cechy świeżej zakrzepicy, ale obecne były zmiany pozazakrzepowe.

W okresie hospitalizacji chora skarżyła się na ból stawów w licznych lokalizacjach (stawy rąk, barkowe, kolanowe), ale bez jawnych cech ich zapalenia. Chora zgłosiła także, że od około miesiąca odczuwa ból w obrębie prawej pachwiny przy obciążeniu kończyny. Badanie przedmiotowe stawu biodrowego nie wykazało ograniczeń zakresu ruchów. Na zdjęciu RTG uwidoczniło drobne rozrzedzenia struktury kostnej w głowie

Adres do korespondencji:

dr med. Mariusz Piotrowski, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Układowych Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. dr. Karola Jacewskiego 8, Lublin, tel.: 081-724-47-90, fax: 081-742-51-03, e-mail: reumatologia@am.lublin.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; (Suppl): 73-75
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

prawej kości udowej. W związku z podejrzeniem martwicy aseptycznej wykonano rezonans magnetyczny (*magnetic resonance* – MR) stawu, w którym potwierdzono wstępne rozpoznanie. W wyniku konsultacji ortopedycznej chorą zakwalifikowano do zabiegu nawiercania głowy kości udowej. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań.

Chora była dotychczas leczona na SLE i wtórny APS od 1995 roku. Przed ustaleniem rozpoznania choroby była 2-krotnie w ciąży, obie ciąży zakończone późnymi poronieniami. Od 2001 roku chora była stale leczona doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi z powodu nawracających epizodów zakrzepowego zapalenia żył. Od kwietnia 2000 roku do lutego 2002 roku była leczona pulsami endoksanowymi (łączna dawka 4,4 g) i pulsami metyloprednizolonu z powodu wysokiej aktywności SLE z zajęciem nerek. Od maja 2002 roku nastąpiła remisja objawów SLE – do hospitalizacji w listopadzie 2006 roku chora przyjmowała wyłącznie niskie dawki prednizonu (5–7,5 mg/d) i doustne leczenie przeciwkrzepliwie. Poza nadciśnieniem tętniczym nie wystąpiły choroby współistniejące.

Przypadek 2.

U 17-letniej chorej w 1999 roku rozpoznano SLE (zapalenie osierdzia, pancytopenia, wypadanie włosów, białkomocz, artralgia, obecne przeciwciała przeciwdrożdżowe o świeceniu homogenym oraz dsDNA, przeciwciała antykardiolipinowe nieobecne). Od początku obserwowano przebieg ostry, z wysoką aktywnością choroby; zastosowano kilkumiesięczne leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów (w tym pulsami metyloprednizolonu) do uzyskania remisji w październiku 1999 roku. Po uzyskaniu remisji chora otrzymywała małe dawki prednizonu: do lipca 2002 roku 7,5–10 mg/d, następnie 5 mg/d. Od maja 2003 roku zgłaszała okresowo dolegliwości okolicy prawego biodra utrudniające spanie na prawym boku i ból okolicy krętarza podczas chodzenia. We wrześniu 2003 roku w badaniu przedmiotowym i badaniu rentgenowskim prawego biodra nie stwierdzono zmian poza tkliwością miejscową typową dla zespołu krętarzowego. W maju 2004 roku wobec nasilania się dolegliwości i zmiany ich lokalizacji (ból w pachwinie przy ruchach stawu) powtórzono badanie rentgenowskie – na radiogramie widoczna była demarkacja fragmentu kostnego około dołka więzadła kości udowej prawej. Chora została skierowana do Poradni Ortopedycznej Kliniki Ortopedii i Rehabilitacji Akademii Medycznej w Lublinie, w której po wykonaniu badania scyntygraficznego stawów biodrowych potwierdzono martwicę głowy prawej kości udowej i zalecono leczenie zachowawcze. W badaniu MR w grudniu 2004 roku potwierdzono zmiany o charakterze martwicy aseptycznej obu stawów biodrowych. Chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Zabieg nawiercania szyjek i głów obu kości udowych z wypełnieniem ubytków przeszczepami przeprowadzono w lipcu 2005 roku. We wrześniu 2005 roku chorą przyjęto do Kliniki Reumatologii z objawami zakrzepicy żył głębokich prawej kończyny dolnej, ale bez innych objawów aktywności choroby. W wykonywanych badaniach stwierdza-

no przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgG, kilkakrotnie w wysokich mianach. Stwierdzono obecność LA.

OMÓWIENIE

Bezpośrednią przyczyną martwicy aseptycznej (MA) jest brak dostatecznego ukrwienia kości. Wśród mechanizmów prowadzących do zaburzeń ukrwienia wymienia się bezpośrednio przerwanie ciągłości naczyń (urazy), ucisk naczyń z zewnątrz (wzmoczone ciśnienie śródkostne) oraz niedrożność naczyń (zakrzepica, materiał zatorowy). Do najwcześniej poznanych i epidemiologicznie najważniejszych czynników ryzyka zalicza się urazy, terapię glikokortykosteroidami (GKS) i alkoholizm. W ocenie szkodliwego działania GKS istotniejsza jest wielkość dawki niż czas jej stosowania. Opisano objawy MA już po krótkotrwałej kortykoterapii pulsowej [1]. Długoterminowe leczenie małymi dawkami GKS wydaje się nie powodować MA [2,3]. Opinie na temat czasu, który upływa od zadziałania czynnika szkodliwego do wystąpienia jawnych objawów MA są rozbieżne. Obiektywną przeszkodą w określeniu czasu do ujawniania się objawów jest często niewiedza co do rzeczywistego czynnika sprawczego, jak i niejasność, co uznać za pierwsze jawne objawy MA. Laffargue po wnikliwej analizie wskazuje, że wystąpienie MA >6 miesięcy po leczeniu GKS jest bardzo mało prawdopodobne [2]. Wydaje się, że opinie o możliwości wystąpienia MA w okresie odległym od stosowania wysokich dawek GKS wynikają ze zbyt późnego rozpoznania MA – to znaczy po dokonaniu się znacznych zmian destrukcyjnych stawu. Wśród przyczyn predysponujących do powstania MA wymieniane są także SLE i inne układowe choroby tkanki łącznej. Nie jest znany szczegółowy mechanizm powstawania MA w chorobach reumatycznych, ale zazwyczaj jako główny czynnik sprawczy wymienia się wysokodawkową kortykoterapię, rozumianą jako przyjmowanie kortykosteroidów w dawce większej niż 0,5 mg/kg mc/d. Inne czynniki, w tym zaburzenia krzepnięcia w następstwie obecności przeciwciał antykardiolipinowych, tradycyjnie były uważane za mniej istotne i zazwyczaj rozważane wyłącznie w kontekście równocześnie stosowanych GKS. Częstość występowania MA szacowana jest na 4–15% ogółu chorych z długotrwałym przebiegiem SLE, a przy uwzględnieniu przypadków skąpoobjawowych – nawet na 40% [4]. Częstość występowania MA u chorych z APS nie jest dobrze określona, a publikowane dane dotyczące znaczenia obecności przeciwciał antyfosfolipidowych mają sprzeczny charakter. Według Moka i wsp. [5] obecność LA jest czynnikiem ryzyka wystąpienia MA. Ci sami autorzy wykazali jednak, że przeciwciała antyfosfolipidowe występują również często u chorych z MA, jak u pozostałych chorych [6].

U obu chorych opisanych w niniejszej pracy wysokodawkowa terapia GKS była stosowana długotrwanie w czasie aktywności SLE, niemniej jednak do rozpoznania MA doszło w okresie odległym, już po przerwaniu leczenia wysokimi dawkami GKS. U pierwszej chorej jawne objawy MA wystąpiły równocześnie z objawami zaostrzenia aktywności SLE. Wystąpienie objawów chorobowych nastąpiło po ponad 4-letnim

okresie remisji, w trakcie którego chora przyjmowała prednizon w dawkach $\leq 7,5$ mg/d. Opisywana chora z rozpoznaniem SLE i APS była w okresie ujawnienia się dolegliwości biodra w trakcie systematycznie prowadzonego, długoterminowego leczenia przeciwkrzepliowego.

U drugiej opisywanej chorej dane dotyczące czasu powstania pierwszych objawów MA nie są jednoznaczne. Pierwsze dolegliwości o charakterze bólu w pachwinie po obciążeniu kończyny wystąpiły w maju 2004 roku, ale już od maja 2003 roku pojawiały się niestałe dolegliwości w okolicy biodra o symptomatyce typowej dla zespołu krętarzowego. Godne podkreślenia jest, że nawet przy uznaniu wcześniejszej z wymienionych dat jako początku objawów MA, czas od zakończenia wysokodawkowej terapii GKS (październik 1999) do wystąpienia pierwszych objawów MA (maj 2003) przekracza 3 lata. W odróżnieniu od pierwszej chorej, u drugiej pacjentki nie rozpoznano APS w okresie pojawienia się objawów bólowych biodra i uznania MA za ich przyczynę. Objawy zakrzepicy naczyń kończyny dolnej i nieprawidłowe miana przeciwciał antykardiolipinowych wystąpiły po raz pierwszy 2 miesiące po leczeniu operacyjnym bioder i ponad 2 lata od pierwszych dolegliwości bólowych biodra.

Okoliczności wystąpienia MA u opisywanych chorych nie uzasadniają uznania terapii GKS za wyłączny czy główny czynnik sprawczy. Za prawdopodobną przyczynę wystąpienia MA można uznać zaburzenia krzepnięcia typowe dla APS.

PIŚMIENNICTWO

1. Taylor LJ. Multifocal avascular necrosis after short term high-dose steroid therapy. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66: 431-433.
2. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine*. 2006; 73: 500-507.
3. Pavelka K. Osteonecrosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 2000; 14: 399-414.
4. Assouline-Dayana Y, Chang Ch, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin M. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 32: 94-124.
5. Mok C, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 895-900.
6. Mok C, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 462-467.