

災難性抗磷脂症候群——病例報告與文獻回顧

胡瑜峰 林逸君¹ 梁統華² 林孝義³

台北榮民總醫院 內科

¹ 台北醫學大學附設醫院 復健科

² 台北市立萬芳醫院 過敏免疫風濕科 台北醫學大學醫學系

³ 台北榮民總醫院 過敏免疫風濕科 國立陽明大學醫學系

摘 要

抗磷脂症候群在臨床上並不少見，表現十分多樣性。從典型的動靜脈栓塞、流產或早產、血小板低下，到急性腎衰竭、肺動脈高壓、急性呼吸窘迫症候群、腦中風、癲癇、心肌梗塞、心內膜炎、腎上腺衰竭、神經病變...等均有可能發生。雖然可能有嚴重的併發症，但診斷上往往被忽略、需要具有高度的警覺。抗磷脂症候群可以是原發性的，也可續發於其他疾病，最常見於全身性紅斑性狼瘡。抗磷脂症候群症狀上與紅斑性狼瘡的血管炎表現難以鑑別，而治療上卻南轅北轍，抗磷脂症候群以抗凝血劑為主體，而紅斑性狼瘡則是類固醇。是否能及時診斷並治療、預防栓塞的復發，對病患的預後有重大的影響。在診斷上，需要有動靜脈栓塞或妊娠併發症其中之一，再加上抗磷脂抗體陽性始能確定。

災難性抗磷脂症候群是抗磷脂症候群中罕見的急症，大多有特別的誘發因子，最常見為感染或手術。患者在一星期內有三個以上的器官或組織發生栓塞，病理上以小血管之瀰漫性栓塞為其特點。確定病例必須滿足四項標準：三個以上的器官、系統或組織受到影響；所有表現在一週內發生；至少一個器官或組織的切片證實有小血管瀰漫性栓塞；實驗室檢查確定具有抗磷脂抗體。死亡率高達五成，而死因大多為多重器官衰竭。如能早期發現，去除誘發因子，並以抗凝血劑、類固醇治療，必要時併用血漿置換法或靜脈注射免疫球蛋白，或可改善存活率。本文將以一個災難性抗磷脂症候群的案例為引言，進而介紹抗磷脂症候群之全貌。

關鍵詞：抗磷脂症候群 (Antiphospholipid syndrome)

災難性抗磷脂症候群 (Catastrophic antiphospholipid syndrome)

抗磷脂抗體 (Antiphospholipid antibody)

磷脂 (Phospholipid)

心磷脂 (Cardiolipin)

病例介紹

病患為33歲女性，民國89年起被診斷為全身性紅斑性狼瘡，疑似合併硬皮症。臨床表現為雙手掌與手指皮膚硬化、指腹萎縮、蝴蝶斑(malar rash)、無痛性的口腔潰瘍(painless oral ulcer)。檢查發現有白血球減少(1200/cumm)、溶血性貧血(血紅素: 8.5 g/dl, Direct Coomb's test: 陽性)、血小板低下(93000/cumm)、兩側下肺葉纖維化、食道下2/3傳導時間延遲。陽性的特殊抗體為ANA>2560(斑點狀)、Anti-Sm、anti-dsDNA、Anti-RNP。而Anti-Jo-1、SSA、與Anti-Scl-70為陰性。民國90年懷孕過，2個月後自發性流產。同年因劇烈頭痛與發燒住院，腦部核磁共振影像檢查顯示左側中腦梗塞，間隔6週以上的IgM anticardiolipin (aCL IgM)分別為102與105 MPL unit/mL(正常值<12.5 MPL unit/mL)，PT/APTT在正常範圍。民國91年因併發腎病症候群，以類固醇脈衝治療後有改善。民國93年1月時，因一週來兩側手腳指(趾)端同時發生潰爛，左腳第三與五趾產生缺血性壞疽，並有進行性的呼吸困難，故再次住院，住院當日有數次全身性強直陣攣發作(generalized tonic clonic seizure)。檢查發現血液中aCL IgM達135MPL unit/mL，D-D dimer為680ng/mL。胸部X光片顯示兩側肺下葉肺紋增加，並有肺動脈擴大的現象，懷疑有肺高壓；心臟超音波發現有嚴重之肺動脈高壓(pulmonary artery systolic pressure 77 mmHg)，核子醫學的通氣/灌注攝影(ventilation/perfusion scan)發現在左右肺共有五個subsegmental area有顯著的血液灌注減少。腦部核磁共振影像與腦波檢查無不正常(中腦梗塞之病灶已消失)，頸動脈超音波也未發現異常，但神經傳導檢查發現有多發性神經病變。雖然肢端血管超音波未發現有明確之靜脈或動脈血管阻塞，但採取手指潰爛組織做切片發現有小血管瀰漫性的栓塞。因此在高度懷疑是災難性抗磷脂症候群的情況下，使用抗凝血劑肝素(heparin)併類固醇methylprednisolone脈衝治療，患者的肢端潰爛開始癒合，左腳第三與五趾壞疽無進一步惡化，同時開始給予口服bosentan治療肺動脈高

壓，另使用抗生素治療潰爛壞疽可能造成的感染。經過一個月的住院治療，病情明顯改善並出院，目前病況穩定於門診追蹤，固定服用warfarin、hydroxychloroquine、prednisolone、bosentan，以控制抗磷脂症候群併肺動脈高壓的病情。

討論

抗磷脂抗體(antiphospholipid antibody)

抗磷脂抗體可分為三種：lupus anticoagulant antibody (LA)、anticardiolipin antibody (aCL)、anti β 2 glycoprotein I antibody (anti β 2 GPI)。大略可依偵測的方式來區分：

(一) LA test：通常是遵行以下四步驟來鑑定¹：

1. 在以下任一個與抗磷脂抗體相關的凝血測試(coagulation assay)，包括dilute prothrombin time、activated partial thromboplastin time、dilute activated partial thromboplastin time、colloidal-silica clotting time、kaolin clotting time、dilute Russel's viper-venom time、Taipan venom time、Textarin和Ecarin time中，檢測到病人血漿凝血時間延長。

2. 病人血漿與正常人血漿混合後並不能修正凝血時間。

3. 加入磷脂或血小板細胞膜則使凝血時間恢復正常。

4. 需排除其他凝血病變，或使用第八因子抑制劑、肝素的可能性。要排除LA，至少要兩個以上抗磷脂抗體相關的凝血測試皆為陰性。

(二) aCL test：利用固相免疫分析法(solid phase immunoassay)檢測。通常是enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)，將血清加到吸附心磷脂(cardiolipin)的稀釋盤上，再加入存有 β 2 GPI的牛血清。此ELISA方法自1983年後就不斷改進技術，亦可檢驗出aCL的isotype (IgG、IgM、IgA)。

(三) anti β 2 GPI test：與aCL一樣用ELISA的方法，但是將血清加到吸附著人的 β 2 GPI的稀釋盤上。

三種抗體雖有相似之處但並不完全一樣。有些LA會與磷脂作用但不會與心磷脂或 β 2 GPI

($\beta 2$ glycoprotein I) 作用。有些 aCL 或 anti $\beta 2$ GPI 並不會延長凝血時間。一般而言，LA 對抗磷脂症候群較具專一性 (specificity)，而 aCL 對抗磷脂症候群的敏感度較高 (sensitivity)²。aCL 對抗磷脂症候群的專一性 (specificity) 隨價數增加而增加，IgG 比 IgM 具專一性。臨床症狀與抗體種類並無一定的關聯性，結合不同的抗體測試，可增加敏感度。

以往抗磷脂抗體被認為是針對細胞膜的磷脂，尤其是心磷脂。近來發現其實與磷脂相結合的血漿蛋白才是主要的自體抗原。其中兩個最主要的抗原是 $\beta 2$ GPI 與 prothrombin。大部分 anticardiolipin antibody 都可與 $\beta 2$ GPI 作用；而 lupus anticoagulant antibody 可以偵測部分的 anti $\beta 2$ GPI 與 anti-prothrombin antibody。雖然未包含在抗磷脂症候群的診斷準則裡， $\beta 2$ GPI 與抗磷脂症候群產生的栓塞與症狀有十分強的關聯性。

流行病學

抗磷脂抗體可在 1-5% 的健康年輕人發現，且比率會隨年紀增加而增加³。在紅斑性狼瘡患者中，aCL 的普行率約 12-30%^{4,5}，LA 則是 15-34%^{5,6}。至於帶有抗磷脂抗體，有多少人會產生栓塞的相關症狀呢？一般而言，有紅斑性狼瘡併有抗磷脂抗體的患者約有八成曾有過動、靜脈栓塞的病史。在一個歐洲的前瞻性研究裡，追蹤 5 年內，有紅斑性狼瘡併有抗磷脂抗體的患者約有 7% 會併發新的栓塞⁷。如何區分出哪些人是產生栓塞的高危險群顯得十分重要。包括曾有栓塞病史、帶有 LA、高濃度抗磷脂抗體…等皆是危險因子。然而，除了有栓塞病史者應開始治療外，其他危險因子並不能用來作為預防治療的指標。

病理機轉

導致栓塞與流產的機轉仍然不太清楚，現在大致有幾個假說被提出。抗磷脂抗體可藉抑制 activated protein C、antithrombin III、annexin V 和 fibrinolysis，並增加 tissue factor 活性，以促進凝血。此外，anti $\beta 2$ GPI 也佔有重要的角色：藉由內皮細胞本身所帶有的負電荷或以 annexin II 為受器， $\beta 2$ GPI 可與內皮細胞結合；抗磷脂

抗體藉由與 $\beta 2$ GPI 結合來活化的內皮細胞，內皮細胞繼而增加 cell surface adhesion molecules、interleukin-6 和 prostaglandins 的分泌，最終產生栓塞。也有證據指出抗磷脂抗體會活化與促進血小板的凝聚； $\beta 2$ GPI 也可直接刺激週邊血液中單核球的增生，分泌 interferon 而活化內皮細胞。另外有研究中發現，紅斑性狼瘡患者中，nuclear lamin B1 的抗體可減少與 LA 相關的栓塞，詳細機轉仍不清楚⁸。

診斷與分類

抗磷脂症候群診斷上，主要是以在日本札幌會議所訂分類標準作為指引(表一)⁹。抗磷脂症候群可以是續發性的，與其他疾病相關，尤其是免疫系統，最常見的是紅斑性狼瘡(約 40%)，其他風濕疾病如硬皮症、類風濕性關節炎等很少合併抗磷脂症候群。抗磷脂症候群也可是原發性的(約 50%)，獨立存在。臨床表現上兩者並無差別。另外在一些特殊狀況也可產生抗磷脂抗體，如感染、腫瘤、血液透析、藥物(表二)¹⁰，但常是低濃度的 IgM 且不會產生栓塞。與抗磷脂症候群相關的抗磷脂抗體，需要 $\beta 2$ GPI 才能與心磷脂結合，而感染所產生抗磷脂抗體不需要 $\beta 2$ GPI 即可與心磷脂結合。

臨床表徵

抗磷脂症候群的表現主要是藉由下列幾種機轉；微小血管栓塞 (thrombotic microangiopathy)、動靜脈栓塞 (thromboses)、血管或心源性的血栓 (embolism)，於各個器官的表現(表三)¹¹。歐美的研究發現靜脈栓塞 (venous thromboses) 是抗磷脂症候群最常見的臨床表現，在六年的追蹤內有多達 29-55% 的抗磷脂症候群患者發生下肢深部靜脈栓塞 (deep venous thrombosis)，而這些患者中又有高達八成合併肺動脈栓塞 (pulmonary embolism)¹¹。動脈栓塞 (arterial thromboses) 的發生率較靜脈少，其中最常見為腦中風或短暫性腦缺血 (transient ischemic attack, TIA)，佔動脈栓塞近 50%。冠狀動脈阻塞佔 27%，其餘的 23% 則是影響較小的動脈，包括鎖骨下動脈、腎動脈、視網膜動脈或週邊肢端動脈¹¹。

表一：抗磷脂症候群的分類標準

診斷至少須滿足一個以上臨床準則及一個以上實驗室準則，關於臨床準則與實驗室準則發生時間並無限制

臨床準則

1. 血管栓塞

不管在任何組織或器官，發生過一次以上動脈、靜脈、微小血管栓塞。

2. 懷孕併發症

(1) 發生過一次以上，10 周或10 周以上，外型正常的死胎無法以其他原因解釋。

(2) 發生過一次以上，34 周或34 周以前的早產，胎兒外型正常，原因是子癲前症 (preeclampsia)、子癲症 (eclampsia) 或胎盤功能不足 (placental insufficiency)。

(3) 連續3 次以上，少於10 周的流產，無法以其他原因 (如子宮結構、荷爾蒙、或染色體異常) 解釋。

實驗室準則

1. anticardiolipin antibody*

於血液中測得2 次以上中等或高濃度* 的抗心磷脂抗體anticardiolipin antibody (IgG 或IgM)，每次間隔6 週以上。

2. lupus anticoagulant antibody

於血液中測得2 次以上lupus anticoagulant antibody，每次間隔6 週以上 (依照the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis)。

*以下抗磷脂抗體並不包括在實驗室準則 (anticardiolipin IgA, anti β 2 glycoprotein I antibody，及其他不與cardiolipin 反應的抗磷脂抗體如 (phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, prothrombin, annexinV, protein C, 或protein S)

*尚未有標準值來界定抗 anticardiolipin antibody 濃度，大部分實驗室以 15 或20 international “phospholipid” units 來區分低濃度與中等或高濃度；有人在正常人中， anticardiolipin antibody 濃度的中位數(median level)的2-2.5 倍為閾值或在正常人中，心磷脂抗體濃度的99% 為閾值；在未有共識之前，三者皆可採用

分類標準摘自 Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11.⁹

表二：常見與抗磷脂抗體相關的疾病

免疫系統

紅斑性狼瘡、風濕性關節炎、硬皮症、皮肌炎、修格蘭氏症候群 (Sjogren's syndrome)、甲狀腺疾病與其他免疫相關的血管炎

感染症

病毒-HIV、HAV、HBV、HCV、德國麻疹、腮腺炎、單核白血球增多症 (mononucleosis)

細菌-梅毒、結核菌、萊姆病、癩病、感染性心內膜炎、風濕熱

寄生蟲-瘧疾、toxoplasmosis

腫瘤

肺癌、大腸直腸癌、子宮頸癌、攝護腺癌、肝癌、胸腺癌、乳癌、卵巢癌、腎細胞癌、白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、真性多血症 (polycythemia vera)、骨髓纖維化 (myelofibrosis)

血液疾病

特發性血小板低下性紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)、鎌狀細胞疾病 (sickle cell disease)、惡性貧血 (pernicious anemia)

藥物

procainamide、phenothiazines、ethosuximide、chlorothiazide、quinine、oral contraceptives

其他

糖尿病、長期洗腎、Klinefelter's syndrome、inflammatory bowel syndrome

表三：抗磷脂症候群的臨床表現

器官	大血管栓塞 (thromboembolism of large vessels)	小血管栓塞 (thrombotic microangiopathy)
動脈	主動脈、肝、胰、脾、股動脈、鎖骨下動脈…	
神經	腦中風、短暫性缺血、舞蹈症、癲癇、 多發單神經炎 (mononeuritis multiplex)、 橫貫性脊椎炎 (transverse myelitis)、偏頭痛、 腦梗塞性失智症 (multi-infarct dementia)、腦靜脈栓塞	微小梗塞 (microinfarction)，微小栓塞 (microthrombi)
心臟	心絞痛、心肌梗塞、瓣膜異常、瓣膜贅生物、 非細菌性心內膜炎 (Libman sacks endocarditis)、 心腔室內血栓 (intracardiac thrombi)、週邊血栓、 冠狀動脈粥狀硬化	心肌炎、心肌梗塞、瓣膜異常
肺	肺栓塞 (pulmonary emboli)、肺動脈高血壓、肺出血	急性呼吸窘迫症候群
腎	腎動脈或靜脈栓塞、高血壓、腎梗塞、急性或慢性腎 衰竭、蛋白尿、血尿、腎病症候群	急性或慢性腎衰竭、高血壓、 栓塞性血小板減少紫斑症
靜脈	下肢深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis)、肝門靜脈 、脾、腸系膜靜脈栓塞	
皮膚	表皮靜脈炎、指甲下出血、腳部潰瘍、肢端皮膚缺氧 、梗塞、blue toe syndrome	網狀青斑 (livedo reticularis)、 缺血性壞疽 (gangrene)、紫斑 (prupura) 皮下結節、淤青 (ecchymosis)
血液	溶血性貧血、血小板低下、溶血性尿毒症、 栓塞性血小板減少紫斑症	廣泛性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation)
妊娠	流產、妊娠高血壓、胎盤功能不足、子宮內生長遲滯 、HELLP syndrome、羊水不足	
眼	網膜動脈或靜脈栓塞	視網膜炎
內分泌	腎上腺梗塞、衰竭、腦下垂體梗塞、衰竭、睪丸、 攝護腺梗塞	
腸胃	Budd-Chiari syndrome、肝、腸、膽囊梗塞、食道穿孔	肝、腸、膽囊、胰梗塞或壞死

摘自 Levine JS, Branch, DW, Rauch J. Medical Progress: The Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.¹¹

最近在新加坡的一個研究中，共收集146個抗磷脂症候群病患，以華人、馬來人、印度人為主，影響器官以神經系統(49.3%)最多，其次為心臟(40%)、腎臟(23.6%)，其中動脈栓塞82人(56.2%)較靜脈栓塞37人(25.3%)為多，這或許這是反映出種族上的差異¹²。

有大於63%的病人會合併心臟瓣膜的問題，大部分並無臨床意義，但如有二尖瓣或主動脈瓣產生的血栓(embolus)則容易引起腦中風，而有約4%的病人會有二尖瓣或主動脈瓣贅生物(vegetation)，使腦中風危險大增。

抗磷脂症候群也會引起微血管、小動脈、小

靜脈的問題(thrombotic microangiopathy)。急性發病稱為猝發性抗磷脂症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome)，以下會詳述。慢性的變化會逐漸引起器官慢性衰竭，確定診斷需切片才能知道；有時在沒有其他的栓塞情況下，往往無法做出確定的診斷。

其他的表現有：40-50%的患者有血小板低下；14-23%有溶血性貧血；11-22%有網狀青斑(livedo reticularis)。腎臟的侵犯在紅斑性狼瘡患者中十分常見，但直到最近，才被視為可能是抗磷脂症候群的表現之一，絕大部分有腎臟侵犯的病人，都會有高血壓。

妊娠表徵

相對於一般女性的流產時間多在9週以前(前胚胎期,與胚胎期),帶有抗磷脂抗體的女性則容易在10周或10周以上流產(胎兒期)。也常伴有妊娠高血壓或胎盤功能不足。不過近來開始也有研究指出,9週前有反覆性流產的女性,約10-20%有抗磷脂抗體¹³。預防抗磷脂症候群女性流產的治療以肝素(heparin)為主。如果是在9週以前,且無栓塞病史,可用5000 U(一天兩次)。10周或10周以後,因為這時期母親因懷孕併發栓塞的機率較高,故預防劑量也較高,7500—10000 U(一天兩次)。如果有栓塞病史,則建議用到凝血時間延長2倍以上的標準劑量。現在一般同意肝素可以low molecular weight heparin取代,以減少出血、血小板減少及骨質疏鬆的併發症。warfarin因有致畸胎性,故不建議使用,而已使用者在懷孕時也應換為肝素(heparin)或低分子量肝素(low molecular weight heparin)。免疫球蛋白、類固醇或單獨使用aspirin並無預防流產的效果。

預防栓塞

在沒有栓塞的臨床表現之前,並不建議使用抗凝血劑。針對有抗磷脂抗體的患者,關於栓塞的預防,目前只有一個研究指出使用aspirin(325 mg/day),對於曾有流產過的抗磷脂症候群女性可能減少栓塞的發生¹⁴。hydroxychloroquine對伴有抗磷脂症候群及紅斑性狼瘡的患者,可能有幫助。另外減少栓塞的危險因子如口服避孕藥,減少粥狀硬化的相關因子也很重要。

預防栓塞復發

在三個回溯性的研究中,抗凝血劑證實可成功減少栓塞的復發¹⁵⁻¹⁷。將INR(international normalized ratio)維持在2.0~2.9或大於3.0皆可以減少栓塞的發生。但如INR在1.9以下,則沒有效果。沒有使用抗凝血劑,栓塞復發率約兩成到七成。另外需要注意的是,停止抗凝血劑的使用似乎會增加栓塞甚至死亡的機會,尤其在停藥後的6個月之內。由於沒有使用抗凝血劑,栓塞復發

率很高,目前建議要長期或終身使用。至於抗凝血劑劑量要維持在INR大於3.0或2.0~2.9,仍有爭議。雖有研究指出INR大於3.0預防效果比2.0~2.9好,但出血的危險性也相對增加。另外,aspirin單獨使用本身並不具有療效。

災難性抗磷脂症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)

大部份抗磷脂症候群患者,血管栓塞往往是偶發且獨立的。栓塞復發,常在第一次發生後的數月或數年。但少部份患者會同時產生多處的急性血管栓塞,導致多重器官衰竭,最終死亡。這樣的情況被稱之為災難性抗磷脂症候群。2002年第十屆國際抗磷脂抗體會議在義大利舉行,通過初步的災難性抗磷脂症候群的分類標準(表四)¹⁸,主要有四個標準:(1)三個以上的器官、系統或組織受到影響;(2)所有表現必須在一週內發生;(3)至少一個器官或組織的切片證實有小血管瀰漫性的栓塞;(4)間隔六週以上,有兩次以上的抗磷脂抗體結果為陽性(lupus anticoagulant antibody或anticardiolipin antibody)。器官影響上通常是血管阻塞,腎臟侵犯的定義是肌肝酸增加50%以上且有嚴重高血壓(>180/100mmHg),可合併或不合併蛋白尿(>500mg/24hours)¹⁸。符合上述四個診斷標準者為確定病例(definite CAPS)。可能病例(probable CAPS)包括下列四種情況:(1)僅影響兩個器官,除此之外,所有標準皆符合;(2)因病患早期死亡,故無法符合隔六週抗磷脂抗體皆陽性的標準,除此之外,所有標準皆符合;(3)符合所有標準但無病理組織支持;(4)符合所有標準但影響器官的時間間隔較長,即使在抗凝血劑使用之下,仍於一周後但一個月內發生第三個器官的侵犯。病理機轉是以瀰漫性小血管栓塞(thrombotic microangiopathy)為主。從小動脈到細小動脈產生瀰漫性的纖維蛋白(fibrin)堆積,形成栓塞,導致血管狹窄,繼而破壞紅血球及產生血管堵塞。災難性抗磷脂症候群很少侵犯大血管,主要侵犯小血管,最常影響的器官是腎臟、其次是肺、中樞神經、心臟、皮膚。在腎引起小血管栓塞併發腎衰竭及惡性高血壓;在肺引起急性呼吸窘迫症候群(ARDS);在腦則引起

表四：災難性抗磷脂症候群的分類標準

- (1) 三個以上的器官、系統或組織受到影響^a。
- (2) 所有表現必須同時或在一週內發生。
- (3) 至少一個器官或組織的切片證實有小血管瀰漫性的栓塞。
- (4) 間隔六週以上，有兩次以上的抗磷脂抗體結果為陽性 (lupus anticoagulant antibody 或 anticardiolipin antibody) 。

確定病例 (definite CAPS)

符合上述四個診斷標準者

可能病例 (probable CAPS)

- (1) 僅影響兩個器官，除此之外，所有標準皆符合。
- (2) 因病患早期死亡，故無法符合隔六週抗磷脂抗體皆陽性的標準，除此之外，所有標準皆符合
- (3) 符合所有標準但無病理組織支持
- (4) 符合所有標準但影響器官的時間間隔較長；即使在抗凝血劑使用之下，仍於一周後但一個月內發生第三個器官的侵犯。

^a 器官影響上通常是血管阻塞，腎臟侵犯的定義是肌肝酸增加50% 以上且有嚴重高血壓(>180/100mmHg)，可合併或不合併蛋白尿(>500mg/24hours)。

分類標準摘自 Asherson RA, Cervera R, de Groot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12,530-4¹⁸

血管梗塞。廣泛性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation) 發生率約25%。根據統計，災難性抗磷脂症候群死亡率約50%，死因往往是多重器官衰竭⁹。

災難性抗磷脂症候群的誘發因子有感染、手術、外傷、腫瘤、停止或降低抗凝血劑的使用、口服避孕藥或狼瘡惡化。治療方式主要是去除誘發因子，如果懷疑是感染引發災難性抗磷脂症候群，應及早使用抗生素。就災難性抗磷脂症候群本身來說，第一線用藥為抗凝血劑加上類固醇，使用類固醇的原理是抑制過度活化的各種免疫反應，而非抗凝血的作用。當第一線藥物療效不足時，可加上第二線用藥如血漿置換術或靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG)。使用血漿置換的原因主要是因為災難性抗磷脂症候群病理機轉上與溶血性尿毒症 (hemolytic-uremic syndrome) 和栓塞性血小板減少紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura) 類似，而血漿置換對後兩者證實有療效²⁰；由於瀰漫性小血管栓塞會耗損抗凝血因子，新鮮冷凍血漿含有 protein C、protein S 和 antithrombin III，學理上，新鮮冷凍血漿可補充耗損的抗凝血因子而減少栓塞，故有學者建議血漿置換併用新鮮冷凍血漿或可有治療效果²⁰。此外研究證實靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG) 可以降低血液中 IgG anticardiolipin 的濃度²¹，而 IVIG 也用

於治療特發性血小板低下紫斑症 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)，當災難性抗磷脂症候群患者併有 thrombocytopenia 時特別有幫助。此外，cyclophosphamide、fibrinolytic、prostacyclin、Ancrod、Defibrotide 及各種抗細胞激素 (anticytokines) 等藥物的使用尚在研究中²⁰。

就個別組織或器官的侵犯來說，如有腎臟侵犯引起腎衰竭，須以血液透析來治療，並應積極治療高血壓；若有肺侵犯引起肺衰竭則須以呼吸器來維持病人生命，若因此發生肺動脈高壓，可用鈣離子阻斷劑、靜脈注射前列環素 (prostacyclin) 來治療，bosentan 是一種口服的內皮素受體拮抗劑，初步研究發現對於肺高壓患者之運動能力及延緩患者臨床症狀惡化的時間有顯著效果²²；若有壞死的組織或器官，常需要及時切除或截肢，以改善預後。

結語

抗磷脂症候群表現十分多樣性，診斷需要具有高度的警覺性。臨床上至少要有動靜脈栓塞或妊娠併發症其中之一，再加上抗磷脂抗體陽性。早期發現併抗凝血劑治療，尤其在全身性紅斑性狼瘡的患者，可以成功的減少栓塞的復發，對患者的預後有重大的影響。災難性抗磷脂症候群是抗磷脂症候群中罕見的急症，患者在一週內有三

個以上的器官或組織產生栓塞，死亡率極高，以抗凝血劑、類固醇併血漿置換或免疫球蛋白，或可改善存活率。

參考文獻

- 1.Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
- 2.de Groot PG, Derksen RHWM. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995; 1: 22-6.
- 3.Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145-51.
- 4.Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996; 101: 576-83.
- 5.Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-24.
- 6.Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
- 7.Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167-75.
- 8.Hanly John G. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003; 168: 1675-82.
- 9.Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- 10.Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2003; 207: 5-11
- 11.Levine JS, Branch, DW, Rauch J. Medical Progress: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
- 12.Yoon KH, Fong KY, Sivalingam P, et al. Antiphospholipid syndrome in Asians: clinical manifestations, serological markers and outcome of the National University of Singapore/National University Hospital antiphospholipid cohort. *APLAR J Rheumatol* 2003; 6: 128-136
- 13.Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489-93.
- 14.Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466-7.
- 15.Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7
- 16.Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
- 17.Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-92.
- 18.Asherson RA, Cervera R, de Groot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
- 19.Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus*. 1998;7:S55-62.
- 20.Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3320-7
- 21.Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 690-4.
- 22.Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Yu-Feng Hu, Yi-Chun Lin¹, Toong Hua Liang², and Hsiao-Yi Lin³

Department of Internal Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan

¹*Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Taipei Medical University Hospital, Taiwan*

²*Section of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Taipei Municipal WanFang Hospital, Taiwan; School of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan*

³*Section of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Taipei Veterans General Hospital; School of Medicine, National Yang-Ming University, Taiwan*

Antiphospholipid syndrome (APS) is not uncommon and contains a variety of manifestations including arterial or venous thrombosis, abortion or premature labor, thrombocytopenia, acute renal failure, acute respiratory distress syndrome, stroke, seizure, myocardial infarction, neuropathy etc. Because this syndrome may potentially lead to severe complications, it needs clinical suspicion to make the early diagnosis. APS may be divided into several categories. "Primary" APS occurs in patients without clinical evidence of another autoimmune disease, whereas "secondary" APS takes place in association with autoimmune or other diseases. Systemic lupus erythematosus is by far the most common disease accompanied by which APS develops. The manifestations of APS need to be differentiated from that of lupus vasculitis for proper treatment. For instance, instead of steroid for vasculitis, anticoagulant is used for APS. Furthermore, it is of great influence on the prognosis to make an early diagnosis and initiate prompt treatment. To diagnose APS, at least one of two clinical criteria (vascular thrombosis and complications of pregnancy) and at least one of two laboratory criteria (lupus antibody and anticardiolipin antibody) must be met. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a rare medical emergency. Most of the CAPS are preceded by a precipitating incident, mainly infections or surgeries. Definite CAPS need to meet all four criteria including evidence of involvement of three or more organs, systems and/or tissues \ development of manifestations simultaneously or in less than a week \ confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue and laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies. The mortality rate is around 50%, and death usually results from multi-organ failure. Early diagnosis, elimination of possible precipitating factors, treatment with anticoagulant and corticosteroids, and plasma exchange or intravenous immunoglobulin if necessary, may survive from the very fatal disease. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 33-41)