

# 災難性抗磷脂症候群

楊登和<sup>1,2</sup> 陳政宏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>國軍台中總醫院 內科部風濕免疫過敏科

<sup>2</sup>三軍總醫院 內科部風濕免疫過敏科

## 摘要

災難性抗磷脂症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome)為一少見且影響多處器官形成栓塞之自體免疫性疾病，在所有抗磷脂症候群病人中所佔比例少於1%，不過通常為致命性的情況，所以在臨床上要有很高的警覺性；很多誘發因子都有可能造成災難性抗磷脂症候群的出現，包括：感染、外傷或手術、癌症、狼瘡發作、產科疾病、Warfarin不足、藥物等；儘管在抗凝血劑的治療下，這多重器官衰竭的疾病，其死亡率還是高達50%。早期診斷與適時給予抗凝血劑、類固醇、血漿置換術或靜脈注射免疫球蛋白治療對病人疾病的控制與死亡率的下降是相當重要的。

關鍵詞：災難性抗磷脂症候群(Catastrophic antiphospholipid syndrome)  
血栓(Thrombosis)  
多重器官衰竭(Multiple organ failure)  
血栓風暴(Thrombotic storm)

## 前言

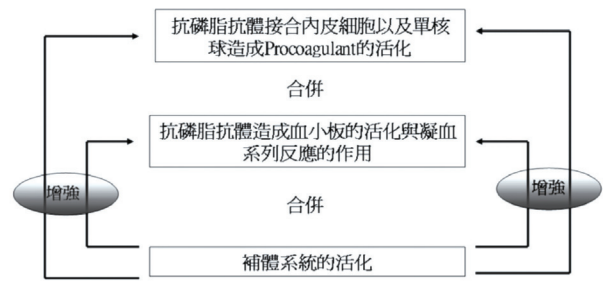
抗磷脂症候群(antiphospholipid syndrome)是一臨床上以動脈或靜脈血栓、反覆性流產與血小板減少來表現的自體免疫性疾病並合併血中出現包括狼瘡抗凝因子(lupus anticoagulant，簡稱LA)、抗心磷脂抗體(anti-cardiolipid IgG/IgM antibodies)及抗 $\beta 2$ 糖蛋白I抗體(anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies，簡稱anti- $\beta 2$ GPI)等在內的抗磷脂抗體；其發生原因可分為原發性與次發性，次發性的抗磷脂症候群可能與一些風濕病相關如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)、皮肌炎、血管炎等<sup>1</sup>，約有三分之二發性的抗磷脂症候群與全身性紅斑狼瘡有相關性<sup>2,4</sup>。

而與抗磷脂症候群相關的一些血液方面疾病包括骨髓壞死(bone marrow necrosis)、栓塞性血小板減少性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura)、溶血性尿毒症候群(hemolytic uremic syndrome)、HELLP症候群(溶血、肝功能異常、血小板低下)、以及災難性抗磷脂症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome)等<sup>5,6</sup>，這些疾病都有可能在有抗磷脂症候群的病人中出現。災難性抗磷脂症候群，這一個用詞是在1992年由Asherson R. A.第一次提出，故又稱作Asherson's syndrome<sup>7</sup>，是一種多發性小血管的阻塞，病人在短時間內有三個以上之器官受侵犯且病理可見明顯之小血管栓塞，病人週邊血液會有較高濃度之抗磷脂抗體，通常為重症與急

症的表現，易形成病人有較高的死亡率<sup>8</sup>，男女發生比例為一比二，女生發生的機率較高，可能與女生有較高的全身性紅斑狼瘡盛行率相關<sup>9</sup>，災難性抗磷脂症候群在抗磷脂症候群的病人中的發生率比例很低，少於1%，約有51%災難性抗磷脂症候群的病人可以找到一些誘發其疾病發作的因子，如感染、外傷或手術、腫瘤、生產的併發症、狼瘡急性發作、口服抗凝劑中斷或不足等<sup>10</sup>。

## 致病機轉

有抗磷脂症候群的病人在其血液中可以出現各種不同的抗磷脂抗體，而這些抗磷脂抗體會影響體內的凝血功能，容易在大血管形成重覆的血栓；其與一般因素造成血管栓塞如長時間的不動、血脂肪異常、糖尿病、腎病症候群、肥胖或病人本身有一些凝血異常(如Protein C, Protein S或Anti-thrombin III 缺乏)的情形<sup>8</sup>相比，抗磷脂症候群形成血栓的機轉和它們並不相同，其致病的可能原因與抗磷脂抗體作用於細胞和抑制血液中抗凝反應(inhibition of anticoagulant reaction)有相關，抗磷脂抗體可與人體中的單核球(monocyte)、內皮細胞(endothelial cell)、血小板相互作用<sup>11</sup>，可造成單核球加強表現組織因子(tissue factor)；在內皮細胞方面可增進組織因子與包括ICAM-I在內的黏著分子(adhesion molecules)之表現進而促進內皮細胞前促凝血活性(procoagulant activity)的增加，此外內皮細胞也會造成纖維蛋白溶解(fibrinolysis)的減少；在血小板可造成thromboxan A2製造的增加，使血小板活化及聚集的情形加強；在抑制血液中抗凝反應方面，會抑制protein C路徑、抑制antithrombin的活性、抑制 $\beta$ 2GPI 抗凝血的活性與annexin A5的移位；整體反應使病人在血中易有血栓的形成，此外抗磷脂症候群很容易造成病人有一些自發性流產的情形，這主要是因為抗磷脂抗體可以藉由 $\beta$ 2GPI 接合在細胞膜上的phosphatidylserine，可以啟動活化及聚集血小板、典型路徑的補體活化與抑制Signal transducer and activator of transtription 5 (Stat5)進而造成病人有血栓與胚胎死亡的情形<sup>12,13</sup>，簡單致病



圖一：抗磷脂症候群致病機轉的簡圖。

表一：誘發災難性抗磷脂症候群的危險因子

誘發因子	所佔比例
不明原因	40%
感染	22%
外傷或手術	14%
抗凝血藥物停用或不足	7.2%
腫瘤	6.8%
妊娠相關	4.6%
全身性紅斑狼瘡發作	3%
藥物或疫苗	5.5%

機圖示可見圖一。抗磷脂症候群的病人容易形成有血小板中度低下的情形(通常會大於 $50,000 / \text{mm}^3$ )，造成主要原因有下列三種理論：(1) 抗磷脂抗體直接與血小板結合，造成血小板在內質網的破壞；(2) 血中抗磷脂抗體具有抗血小板抗體的活性，可以作用在血小板膜上的醣蛋白質(membrane glycoproteins: GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIV)而增加血小板的破壞；(3) 抗磷脂抗體具有活化及聚集血小板的作用<sup>5</sup>。災難性抗磷脂症候群可以說是抗磷脂症候群的一種變型，在臨床有很多誘發因子都會使病人形成災難性抗磷脂症候群，如表一<sup>8,14</sup>，病人通常在數日或數週內形成多發性的小血管阻塞<sup>14</sup>，與一般單純的抗磷脂症候群易形成血栓於大血管並不相同，而為何會不斷的重覆形成血栓於多處小血管或只是在大血管，目前尚不清楚其正確機轉<sup>2</sup>；在1998年Kitchens C.S.提出一個血栓風暴(thrombotic storm)的理論<sup>15</sup>可能是其中的原因，在血中快速持續形成的血塊會引起plasminogen activator inhibitors的增加，進而抑制血液中的纖維蛋白溶解，在這同時會消耗血中的一些抗凝蛋白如Protein C、Protein S與Antithrombin III，

這是一種惡性循環，會使病人不停地形成多處血栓<sup>16</sup>，進而造成多重器官的侵犯；臨床表徵顯示災難性抗磷脂症候群似乎是一種與抗磷脂抗體相關的自體免疫性疾病，病人在侵犯的器官會有廣泛性的壞死與壞疽<sup>8</sup>。

## 疾病誘發因子

約有近40%的病人無法找到明確的誘發因子，但有近六成可以找到引發疾病的原因，有關疾病誘發因子討論，其詳述如下：

### 一、感染

感染是誘發災難性抗磷脂症候群最常見的原因，很多感染源都會誘發包括病毒性的上呼吸道感染、泌尿道感染、腸胃道感染、細菌感染、傷寒、瘧疾、登革熱等都有可能<sup>1</sup>；另也有文獻指出一些病毒的感染如HIV、B型肝炎、C型肝炎等也有誘發的情況<sup>17</sup>，約有40%左右的抗磷脂症候群病人在合併一個急性感染之後易在短時間內發展出災難性抗磷脂症候群<sup>4</sup>，這與所有抗磷脂症候群的病人相比增加四十倍的發生率(在一般抗磷脂症候群的盛行率小於1%)，故對於這些有感染的抗磷脂症候群病人在初期應快速的給予適當抗生素的治療來預防災難性抗磷脂症候群的產生是相當重要的。

### 二、手術或外傷

一些大手術如子宮切除術、膽囊切除術、剖腹產、骨盆腔手術、動—靜脈瘻管等，與一些小手術如肺或腎切片、拔牙、血管攝影等都有可能引發災難性抗磷脂症候群，這些誘發機轉目前尚未清楚，可能是在做這些手術引起細胞激素過度的分泌進而影響內皮細胞或是與凝血相關的組織因子過度活化有相關<sup>16</sup>。

### 三、腫瘤

約有10%災難性抗磷脂症候群是因潛在的惡性腫瘤所引發，這包括肺腺癌、淋巴癌、卵巢癌、乳癌、大腸癌、胃癌、子宮癌等，其原因有可能是對抗腫瘤自體抗體的產生、單株免疫球蛋白的產生合併活化LA或抗心磷脂抗體、腫瘤細胞分泌抗心磷脂抗體有關<sup>18,19</sup>；有一些病人可能會在因癌症而動手術，在術後有發生災難性抗磷脂症候群的可能，但整體而言，對於惡

性腫瘤相關的災難性抗磷脂症候群還是建議宜早期的介入與治療其潛在病因<sup>18</sup>。

## 四、全身性紅斑狼瘡急性發作

有較低比例的災難性抗磷脂症候群是與全身性紅斑狼瘡急性發作有相關，這有可能是由於急性發作時，病人血中的自體抗體過度增加的緣故<sup>8</sup>，所以在狼瘡急性發作的病人如有抗磷脂症候群的一些症狀，快速的給予抗凝血劑治療與類固醇治療是必須的。

## 五、抗凝血劑治療中斷或不足

許多抗磷脂症候群的病人在行一些手術前或在臨床上有嚴重出血的情況如消化道出血、肺出血等，我們有可能會將其抗凝血劑治療中斷一些時間，這時便有可能引發出一個血栓風暴，而發展出災難性抗磷脂症候群，如可以早期介入給予足夠抗凝血劑治療以移除血塊，可以使這個惡性循環打斷，病人的多發性血栓問題就有可能獲得改善<sup>15,16</sup>。

## 六、妊娠相關

在懷孕中或產後的婦女當中，有HELLP症候群或是多重器官衰竭的症狀(特別是那一些有流產或血管栓塞病史的病人)在妊娠過程中易形成災難性抗磷脂症候群<sup>19</sup>。

## 七、藥物

使用一些藥物如captopril, danazol, thiazide diuretics與口服避孕藥等，都有可能引發災難性抗磷脂症候群的產生；此外，也有一些病例報告在施行完日本腦炎或流感疫苗之後產生<sup>1,16</sup>。

## 臨床表現

病人主要以病理上多處小血管性的栓塞而造成多重器官的衰竭，很多時候大都影響到腹腔內的一些器官如腸道系統、肝臟、腎臟、腎上腺等；腦中風、下肢靜脈栓塞以至於週邊肢體的壞死等<sup>16</sup>都有可能發生，臨床的病程是急性的發作、急性的惡化，不管是在理學檢查、血液生化檢查、影像檢查等都可以見到病人明顯的異常，而有關於災難性抗磷脂症候群的各方面的臨床表現詳述如下：

### 一、血液方面

中度的血小板低下、微血管病性溶血性貧



血可以是病人在臨床上的表現；近年來的研究發現，約有13%左右災難性抗磷脂症候群的病人可以合併有廣泛性血管內血栓(disseminated intravascular coagulation)的產生，其在血中可能有嚴重的血小板低下、纖維素原分解產物(fibrinogen degradation products)與D-dimers濃度的上升、纖維素原(fibrinogen)濃度的下降、前凝血時間(prothrombin time)的延長，這可能是和病人潛在引發災難性抗磷脂症候群的疾病有相關，如感染或手術等<sup>20</sup>。在針對抗磷脂症候群合併有血栓微血管病性溶血性貧血(thrombotic microangiopathic hemolytic anemia, 簡稱TMHA)的病人的研究當中發現，溶血性尿毒症候群佔26%，災難性抗磷脂症候群佔23%，急性腎衰竭佔15%，惡性高血壓佔13%，栓塞性血小板缺少性紫斑症佔13%，HELLP症候群佔4%<sup>21</sup>。總而言之，災難性抗磷脂症候群是有可能和這些其它種類的TMHA重覆存在，而且就其組織病理的切片是很相似的。

## 二、腹部器官

腸系膜血管的血栓會造成病人有小腸梗塞的情形，病人通常以急性腹痛來表現，如有腹膜炎的症狀，一般而言是有腹腔內血管梗塞的產生；包括腎臟、脾臟、肝臟、胰臟等在內的器官都可能造成栓塞，圖二為一抗磷脂症候群引發急性腎梗塞病人之影像表現。

## 三、神經方面

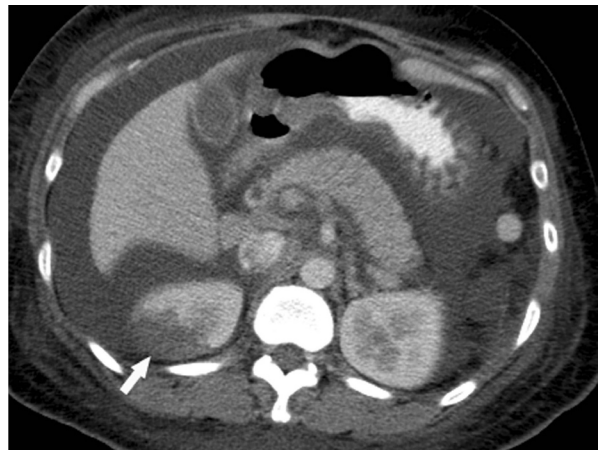
腦部的侵犯包括腦梗塞、腦病變、痙攣、腦靜脈栓塞，而其中以小血管的腦靜脈栓塞最為常見<sup>8</sup>，病人會有一些神經學的症狀，如混亂(confusion)、迷惘(disorientation)、呆滯(drowsiness)、僵呆(stupor)等，在週邊神經的侵犯會造成多發性單神經炎(mononeuritis multiplex)的情形。

## 四、皮膚方面

有66%的病人會皮膚的表現包括網狀青斑(livedo reticularis)、紫斑症、皮膚潰瘍等<sup>8</sup>，許多嚴重的病例會有肢體末端的壞疽，請見圖三。

## 五、心臟方面

53%的病人會有不同程度的心臟問題，包括二尖瓣或主動脈瓣疾病而表現出心衰竭、心肌



圖二：32歲女性有二年全身性紅斑狼瘡病史，次發性抗磷脂症候群造成右側腎臟急性梗塞（腹部電腦病灶位置如箭頭所指），一開始以右下腹痛來表現。



圖三：26歲女性有全身性紅斑狼瘡病史合併有次發性抗磷脂症候群，造成右手肢體末端有壞疽的情形，數月之後右手掌自體截肢。

梗塞等<sup>8</sup>，病人如有心臟的侵犯的情形是比較不好的預後，有較高的死亡率。

## 六、肺部方面

肺部的侵犯可以有急性呼吸窘迫症(acute respiratory distress syndrome, 簡稱ARDS)、肺泡內出血、肺栓塞等，病人會以咳嗽、喘、胸悶來表現；其中比較值得注意的是ARDS，其為一種非心因性造成之肺水腫，病人通常會有難治性的低血氧合併肺部有廣泛性的兩側侵潤，在臨床上有許多原因都會造成，包括肺炎、敗血症、嚴重的外傷或過多的輸血等，而在災難性抗磷脂症候群的病人約有20%可以用ARDS來當作其肺部侵犯的表現，通常在這些病人的肺

部病理切片是以廣泛性非發炎的小血管栓塞、肺泡內出血與透明膜(hyaline membrane)的形成；這和一般以系統性發炎反應症候群(systemic inflammatory response syndrome, 簡稱SIRS) 造成之急性呼吸窘迫症不同，在這類SIRS的病人，會有很多細胞激素(包括：tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-6, macrophage migration inhibitory factor)的產生，而在肺部病理切片上有肺泡內發炎、表面活性劑(surfactant)的缺乏與血管通透性增加的情形。所以當病人有不明原因之ARDS發生，災難性抗磷脂症候群也是必須考慮的病因之一<sup>22</sup>。

### 七、其它

此外，還有一些不常見的器官有可能會侵犯到包括卵巢或睪丸梗塞、攝護腺壞死、無結石膽囊炎、骨髓梗塞、食道破裂、巨大胃潰瘍、大腸潰瘍、血栓性胰臟炎與腎上腺梗塞等，都有病例報導過<sup>8</sup>。

## 診斷

災難性抗磷脂症候群是一急、重症疾病，臨床上有明顯的多重器官衰竭為其特色，確定此

表二：災難性抗磷脂症候群的診斷標準

- 一、臨床上有三個或以上的器官與系統的侵犯
- 二、血清中有抗磷脂抗體的存在，包括：LA、anticardiolipin antibodies與anti- $\beta$ 2GPI
- 三、有一處以上的病理組織切片證實為小血管阻塞
- 四、臨床發病的時間小於一個星期

確定病例：符合四個診斷標準

可能病例：符合三個診斷標準

診斷主要靠充足的臨床表現、血液生化報告、影像學檢查及適時的病理切片等，臨床上診斷的標準如表二。

此外，災難性抗磷脂症候群可以是TMHA中的一種全身性疾病，而其它種類的TMHA還包括栓塞性血小板缺少性紫斑症、溶血性尿毒症候群、子癲前症(HELLP症候群)、產後腎衰竭、惡性高血壓、硬皮症高血壓危象等，其典型症狀有血小板低下、微血管病性溶血性貧血、發燒、神經症狀、腎功能異常等。TMHA的病人中61%有抗磷脂症候群<sup>22</sup>，換言之，抗磷脂症候群的病人可以用TMHA來做其疾病的剛開始的表現，這正是我們評估病人時要小心注意的；如何在當中辨別出哪一種類TMHA，其實在疾病初期並不容易，不過它們治療的原則都是以類固醇、血漿置換術、抗凝治療等為主，表三可以作一些初步的鑑別診斷。

## 治療

災難性抗磷脂症候群的治療是需要快速且正確地切入治療，不過同時也要積極的移除其潛在的誘發因子，如對感染要有適當的抗生素治療、去除潛在的惡性腫瘤、免除不必要手術治療、控制好其潛在的風濕病、避免抗凝劑的不足與不必要之藥物給予等，這都是應該要同步注意的事項，而有關於災難性抗磷脂症候群的藥物治療詳述如下：

### 一、肝素(heparin)

肝素分為兩種，一為未分段肝素(unfractionated heparin)，一為低分子量肝素(low molecular weight heparin)，一般而言，抗磷脂症候群一開

表三：Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia(TMHA)的鑑別診斷

	溶血性尿毒症候群	災難性抗磷脂抗體症候群	栓塞性血小板缺少性紫斑症	惡性高血壓
血小板低下	+	++	+++	+
微血管病性溶血性貧血	+	+	+	+
發燒	+	+/-	++	-
神經症狀	+	++	+++	+
腎功能異常	+++	+	+	++
高血壓	+	+/-	+/-	+++

始皆是用肝素來作為抗凝血劑治療的首選藥物來達到INR(International Normalized Ratio) 2到3之間；肝素在懷孕病人的使用更加重要，因為warfarin對這些病人是禁忌用藥，且很多文獻都指出肝素尤其是低分子量肝素在孕婦的使用，可以有效的減少自發性流產的機率。

## 二、Warfarin

一般是用來接替病人的口服抗凝血劑治療，可長期使用，不過在使用過程中要密切追蹤病人的INR，以避免其併發症，臨床上的研究指出，把抗磷脂症候群的病人的INR長期控制在2到3之間是可以降低日後再栓塞的機率且沒有明顯出血的副作用<sup>23</sup>。

## 三、抗血小板藥物

在這類藥物中，包括aspirin和clopidogrel等，aspirin有輕微的效果可以用來作為預防抗磷脂症候群下一次血栓發作的藥物，而clopidogrel可以用在對aspirin過敏的病人。

## 四、Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine可以降低抗磷脂症候群引發靜脈血栓的機率，此外也可以用來作為預防病人心血管方面的問題，一般而言，在全身性紅斑狼瘡的病人血中如有抗磷脂抗體的存在，使用hydroxychloroquine來治療是必須的<sup>24,25</sup>。

## 五、類固醇

高劑量的類固醇脈衝治療如連續靜脈注射methylprednisolone 1 g 三天之後再保持口服prednisone 1-2 mg/Kg，對於災難性抗磷脂症候群的治療是相當重要的<sup>8</sup>；不過在類固醇的使用時，要小心病人有無嚴重感染的情況，一般要在感染控制下使用才會比較安全。

## 六、血漿置換術(plasma exchange)

可以清除病人血中免疫複合物、自體抗體、補體與細胞激素等，在很多情況下可以使用，如全身性紅斑狼瘡合併中樞神經侵犯、血栓性血小板低下紫斑症、嚴重的冷凝血蛋白血症(cryoglobulinemia)等，在災難性抗磷脂症候群的病人治療過程中合併使用血漿置換約有七成的病人可以痊癒<sup>21,26</sup>，但必須合併使用免疫抑制劑以免反彈作用發生。

## 七、靜脈注射免疫球蛋白(intravenous immuno-

## globulins，簡稱IVIG)

一般而言，建議劑量為0.4 g/kg/d連續注射四到五天，對於那一些有嚴重血小板低下的病人是很有幫助的，此治療可以減少病人自體抗體的形成，其與血漿置換術合併治療會比較有效果，不過在使用上，要小心病人發生急性腎衰竭的副作用<sup>8,16</sup>。

## 八、Rituximab

為一抗CD20單株抗體且廣泛運用在治療B細胞淋巴瘤及類風濕性關節炎的領域上，在臨床可使用在一些難治性的災難性抗磷脂症候群或抗磷脂症候群的病人，結果顯示可以降低病人血中抗磷脂抗體的濃度<sup>27,28</sup>。

## 九、Cyclophosphamide

理論上，此藥物可以用在病人接受過血漿置換術後，預防其血中抗磷脂抗體的再升高，不過先前的研究報告顯示效果有限<sup>16</sup>。

## 十、Defibrotide

Defibrotide是一血管內皮細胞的調控劑，它有很多的藥理分子作用機轉，包括抑制細胞激素的產生尤其是tumor necrosis factor- $\alpha$ 、可能有直接調節細胞基因的功能與逆轉血小板的消耗凝血狀態，有病例報告顯示可以用在難治性的災難性抗磷脂症候群的病人身上<sup>29</sup>。

## 十一、Fibrinolytic agent

這類的藥物包括ancrol, streptokinase, urokinase, tissue plasminogen activators，這些藥物可以用在經一、二線藥物治療後，效果仍不好的災難性抗磷脂症候群，不過這些藥物會使病人比較容易有出血的併發症，在使用上要很小心。

## 十二、Prostacyclin

此藥物可以抑制病人血小板的聚集，所以理論上可以減少病人血栓的形成，同時也是一個血管舒張劑，建議劑量為5 ng/Kg/min注射七天。

總而言之，在災難性抗磷脂症候群的治療，第一線藥物為肝素與類固醇；第二線藥物為靜脈注射免疫球蛋白、血漿置換術及Rituximab；第三線藥物為免疫抑制劑(如cyclophosphamide)及抗血小板或血栓溶解劑(如prostacyclin、



ancrod、defibrotide)；不過現今治療方式仍以第一、二線藥物為主<sup>16</sup>。

## 預防

現今仍不清楚哪一些抗磷脂症候群的病人易在日後形成災難性抗磷脂症候群而造成多重器官衰竭，故對於有抗磷脂症候群病史的病人上有以下之建議<sup>16</sup>：

一、抗磷脂症候群的病人如果有感染的話，必須積極給予正確的抗生素藥物治療。

二、抗磷脂症候群的病人如進行手術治療，在術中及術後要有適當的抗凝血劑治療。

三、抗磷脂症候群的病人在產後要有至少六週以上之抗凝血劑治療。

四、如果病人有全身性紅斑狼瘡復發的情況，要小心可能形成災難性抗磷脂症候群，所以要給予抗凝血劑治療。

## 預後

一般而言災難性抗磷脂症候群的死亡率約為50%，很多原因都可以造成病人的死亡，包括腦中風、心衰竭、心率不整、感染、急性呼吸窘迫症(ARDS)、肺栓塞、肺出血，肝衰竭等，病人最主要的死因依次為腦部疾病(20%)、心臟疾病(14%)、感染(14%)、多重器官衰竭(12%)<sup>16,30,31</sup>，臨床可以明確知道死因的病人約有七成，詳見表四<sup>31</sup>；屍體解剖可以發現大部份的病人有腎、腦、肺、心、小腸、肝、脾、皮膚等多處的小血管栓塞。大約有一半左右的病人可以存活下來，在這些病人當中，有60%的病人可以在抗凝血劑治療控制下，約五年追蹤而不會有再次抗磷脂症候群相關情況的發作，不過約有20%的病人還是會有抗磷脂症候群相關症狀的發作，其他20%的病人會因為一些併發症而死亡<sup>30</sup>；而在那一些有全身性紅斑狼瘡或血中抗核抗體(ANA)陽性的病人，研究發現會有較高的死亡率<sup>31</sup>。整體而言，長期的抗凝血劑治療對病人是相當重要，如病人不接受治療，會有50%左右的血栓再復發，而如果積極抗凝血劑治療的病人，其短時間內血栓復發機率幾乎為零<sup>14,32</sup>；但就長時間來看，日後還是會有約四分之一的病人儘管

表四：災難性抗磷脂症候群的致死原因

致死原因	所佔比例
腦部疾病 (中風、腦出血、腦病變)	20%
心臟疾病 (心衰竭、心率不整)	14%
感染 (細菌感染、黴菌感染、腦膿瘍)	14%
多重器官衰竭	12%
肺部疾病 (ARDS、肺栓塞、肺出血)	7%
腹部疾病 (肝衰竭、急性腹痛)	5%

在抗凝血劑治療下，還是會有血栓的再發生<sup>30</sup>。

## 結論

災難性抗磷脂症候群為一嚴重、急性且有生命威脅的重症，導致病人死亡的主要原因依次為腦部侵犯(主要為中風)、心臟侵犯、感染，而這三大死因正是我們在照顧災難性抗磷脂症候群的病人要特別注意且預防的情況；近年來，隨著醫療的進步，其死亡率有下降的驅勢，在有合併使用抗凝血劑治療、類固醇脈衝治療、血漿置換術或IVIG積極快速治療的病人，其死亡率可以降至20%<sup>31</sup>；而在合併有全身性紅斑狼瘡的病人卻有較高的死亡率<sup>33</sup>，但如果有用以上之合併療法，可以明顯降低病人的死亡率。總而言之，在處理災難性抗磷脂症候群的病人，其實最首選的方式應該是合併一、二線的治療藥物(包括抗凝血劑治療、類固醇脈衝治療與即時血漿置換術)並且給予正確的抗生素治療(如有感染情況)與適時去除誘發因子，方可給予病人最恰當的處理。

## 參考文獻

- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 64-7.
- Harris EN, Pierangeli SS. Primary, secondary, catastrophic antiphospholipid syndrome: is there a difference? *Thromb Res* 2004; 114: 357-61.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
- Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: Clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum*

- Dis 2004; 63: 1312-7.
5. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2008; 22: 187-94.
  6. Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ("MAPS"): Semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev* 2008; 7: 164-7.
  7. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
  8. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 575-90.
  9. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
  10. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-9.
  11. Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: An update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 366-75.
  12. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-60.
  13. Sammaritano LR, Gharavi AE, Soberano C, Levy RA, Lockshin MD. Phospholipid binding of antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant protein. *J Clin Immunol* 1992; 12: 27-35.
  14. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Carles RJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 157-65.
  15. Kitchens CS. Thrombotic storm: When thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998; 104: 381-5.
  16. Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology* 2005; 210: 727-33.
  17. Sene D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 272-7.
  18. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, et al. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and malignancies. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 94-7.
  19. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: Maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 740-6.
  20. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 943-6.
  21. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 730-6.
  22. Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, et al. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: Analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 81-6.
  23. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
  24. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002; 87: 518-22.
  25. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: Recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12: 518-23.
  26. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005; 14: 871-7.
  27. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, Shinada S, Ehresmann S, Liebman HA. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006; 33: 355-7.
  28. Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: A case report and a review of literature. *Lupus* 2008; 17: 50-5.
  29. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002; 29: 2006-11.
  30. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530-3.
  31. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 72-5.
  32. 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: 993-7.
  33. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2568-76.



# Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Deng-Ho Yang<sup>1,2</sup>, and Chen-Hung Chen<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Rheumatology/Immunology/Allergy, Department of Internal Medicine, Armed-Forces Taichung General Hospital;*

*<sup>2</sup>Division of Rheumatology/Immunology/Allergy, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center*

Catastrophic antiphospholipid syndrome is an uncommon autoimmune disorder with multiple organ involvement due to a widespread thrombotic process. The patients with catastrophic antiphospholipid syndrome represent less than 1% of all patients with antiphospholipid syndrome, and they are usually in a life-threatening medical condition that requires high clinical awareness. The direct precipitating factors induced catastrophic antiphospholipid syndrome include infection, trauma or surgical procedures, neoplasia, lupus flares, obstetric complications, wafarin withdrawal and drug administration. In this multiple organ failure associated disorder, the mortality rate is around 50% with the use of anticoagulation therapy. Early diagnosis and adequate treatment by anticoagulation, steroid, plasma exchange or intravenous immunoglobulins is important for control of the disease's activity and decreased the mortality rate in this disorder. ( J Intern Med Taiwan 2009; 20: 335-343 )