

**Justna Fijolek¹⁾, Elżbieta Wiatr¹⁾, Witold Tomkowski²⁾,
Anna Fijałkowska²⁾, Anna Wiechecka²⁾, Waldemar Jabłoński⁴⁾**

1) Z III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc. Kierownik: prof. E. Rowińska-Zakrzewska

2) Z Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej. Kierownik: prof. A. Torbicki

3) Z Zakładu Radiologii, p.o. kierownika: dr I. Bestry

Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

i 4) z Samodzielnego Specjalistycznego ZOZ w Rudce, dyrektor – dr K. Folcik

ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY – PIERWOTNY CZY WTÓRNY? PROBLEM LCZNICZY

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME- PRIMARY OR SECONDARY?-THERAPEUTIC PROBLEM

Summary: A 44-year old woman hospitalized because of chest pain, pleuropneumonic lesions and high temperature is described. Disease of connective tissue was suspected because of symptoms (fever, chest pain) aggravated despite antibioticotherapy. During diagnostic procedures hypoxemia was observed and thrombotic lesions were discovered in the right popliteal vein and in numerous pulmonary arteries. Pulmonary thrombosis was recognised and patient was admitted to the Intensive Care Unit. Anti-ds.-DNA antibodies were not found but anticardiolipin (aCL) antibodies and lupus anticoagulant (LA) were present in high concentrations in serum. We didn't find all symptoms required for SLE diagnosis. Anticoagulant treatment was effective and we recognised primary antiphospholipid syndrome (APS). It is a less frequent syndrome than „secondary APS” connected with systemic lupus erythematosus. Patient should be treated with anticoagulant drugs and observed whether symptoms of SLE would appear.

Key words: APS, primary, differential diagnosis, treatment

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 1-2, 87-96

Wstęp Sekwencyjne pojawianie się zmian opłucnowych i mięszowych w płucach u kobiety w wieku 40-50 lat z współistnieniem zwiększonej ciepłoty ciała nie reagujących na empiryczne leczenie antybiotykami nasuwa podejrzenie kolagenozy, choroby nowotworowej lub atypowego zapalenia płuc i opłucnej. Stwierdzenie, że przyczyną zmian widocznych na zdjęciu radiologicznym płuc jest mnoga zatorowość płucna nakazuje diagnostykę w kierunku trombofilii, wśród których należy uwzględnić zespół antyfosfolipidowy (APS). Jest to choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się objawami zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, poronieniami oraz małopłytkowością, co jest związane z obecnością w surowicy przeciwciał antyfosfolipidowych (3,4,7,14,23). Wyróżnia się pierwotną postać tego zespołu (PAPS) oraz wtórną, towarzyszącą najczęściej SLE (1,3,4,14,20) lub chorobie toczniopodobnej (gdy spełnione są mniej niż 4 kryteria wg ARA) (13).

Ze względu na różne postępowanie lecznicze, istotne jest zróżnicowanie postaci pierwotnej i wtórnej APS (3,11,18,19,20), co sprawia poważne trudności zilustrowane opisem przypadku.

**Opis
przypadku**

Chora B.B., lat 44, z zawodu krawcowa, została przeniesiona do naszej Kliniki ze szpitala rejonowego dnia 5.03.2001r., gdzie ją przyjęto z powodu zwiększonej ciepłoty ciała i bólu w klatce piersiowej, który był pierwszym objawem i wystąpił nagle w połowie stycznia bieżącego roku. Ból w prawej połowie klatki piersiowej nasilał się przy ruchach i oddychaniu i wymagał stosowania leków przeciwbólowych. W lutym pojawiła się gorączka do 39 stopni C i ból w lewej połowie klatki piersiowej.

Ze względu na brak poprawy po antybiotykoterapii (amoksycylina, doksy-cyklina), skierowano chorą do szpitala rejonowego (20.02.01.), gdzie stwierdzono płyn w prawej jamie opłucnowej, głęboką niedokrwistość (erytrocyty-1,4mln w mm³, Hb 5g%), małopłytkowość (80 tys.) nie dającą objawów klinicznych, oraz znacznego stopnia hipokseміę PaO₂=51mmHg) bez hiperkapni PaCO₂=31mmHg). Anemię wyrównano przetaczając 1200ml masy erythrocytarnej, przy czym już wtedy konieczne było „dobieranie krwi”, ponieważ krwinki chorej były opłaszczane przez autoprzeciwciała IgG oraz składową C3 dopełniacza. Podano Augmentin, leki p/gorączkowe zlecone badania immunologiczne w kierunku kolagenozy i skierowano chorą do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu do Kliniki IGiChP chora była w stanie ogólnym średnio-ciężkim: zgłaszała znaczne osłabienie i duszność wysiłkową.

Z odchyień w badaniu przedmiotowym stwierdzono błądność powłok ciała, spojówek i błon śluzowych, zmniejszoną ruchomość oddechową lewej kopuły przepony, masywne tarcie opłucnej po stronie prawej, powiększenie wątroby i śledziony, nieznacznie podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (150/90 mmHg) oraz tachykardię 120/min. Badania laboratoryjne wykazały niedokrwistość (erytrocyty 1,8 mln w mm³, Hb 6,5g%, hematokryt 20,4%) ze zwiększonym odsetkiem retikulocytów (32%), małopłytkowość (63tys.), zwiększoną aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego-LDH=1282j/L, podwyższone stężenie bilirubiny (1,7mg%) i fibrynogenu (6,0g/l), zwiększoną wartość D-dimer= 1050ug/l (norma do 494ug/l); aPTT i INR były w normie. W gazometrii stwierdzono hipokseміę z normokapnią i tendencją do zasadowicy (PaO₂=50,7mmHg, pH=7,57).

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej widoczny był płyn w prawej jamie opłucnowej wnikający w szczeliny międzypłatowe zasłaniający niewyraźne zmiany miąższowe oraz spłylenie lewego kąta przeponowo-żebrowego (ryc.1). Badanie USG jamy brzusznej uwidocznilo powiększenie wątroby (płat lewy 13,5cm, płat prawy 20cm) i śledziony (12cm x 3,7cm). Chora gorączkowała do 37,8 stopni C.

Biorąc pod uwagę sugestię radiologów o zapalnym charakterze zmian w płucach, włączono leczenie antybiotykiem (Fortum 2x1g), podano tlen 2 l/min oraz przetoczono odpowiednio dobrane 2 j. ME, uzyskując niewielką poprawę stanu pacjentki.

W drugiej dobie hospitalizacji nagle wystąpiło uczucie omdlenia, niepokoju z dyskomfortem w klatce piersiowej, pogorszenie parametrów gazometrycznych (spadek PaO₂ z 50 do 41mmHg). Jednocześnie chora zwróciła uwagę na nowy objaw: obrzęk prawego podudzia i stawu skokowego. Wykonano badanie USG żył kończyn dolnych, w którym wykryto świeżą skrzeplinę w żyłce podkolano-

Zespół antyfosfolipidowy

wej prawej zajmującą około 75% światła naczynia. W jednocześnie wykonanym Echo serca stwierdzono cechy przeciążenia prawej komory oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej z niewielkim nadciśnieniem płucnym przy wyrażnie skróconym czasie wyrzutu (63 msec.) z charakterystycznym zawężeniem nas krzywej wyrzutu. Badanie naczyniowe TK klatki piersiowej wykazało wielogniskowe zmiany zatorowe w wielu naczyniach płuc (obustronnie w tętnicach górnopłatowych, dolnopłatowych, segmentarnych do płatów dolnych i płata górnego prawego, tętnicy płucnej prawej i końcowym odcinku tętnicy płucnej lewej) (ryc 2a,b) oraz w HRCT – ognisko zawałowe w płucu prawym (ryc.3). Rozpoznano rozległą zatorowość płucną i przeniesiono chorą do sali R.



Ryc.1. Obraz RTG klatki piersiowej: Płyn w prawej jamie opłucnej oraz zagęszczenia miąższowe u podstawy prawego płuca.

Fig 1: Chest X-ray picture: Fluid in right pleura and infiltrations in low area of right lung



Ryc.2a,b. Ubytki wypełnienia odpowiadające skrzeplinom w tętnicy górnopłatowej prawej i t. segmentowej płata górnego lewego (a) oraz w t. płucnej prawej i t. pośredniej (b).

Fig. 2a,b. Filling defect (thrombi) in upper right lobe artery in the segmental branch of the upper left artery (a) and in right main and interlobar artery (b).



Ryc.3. Obraz HRCT płuc: Trójkątne obwodowe zagęszczenie w płacie dolnym prawym- zawał płuca
Fig 3: HRCT chest scan: triangle peripheral infiltration in right low lung lobe- pulmonary infarct

Na podstawie całego dotychczasowego przebiegu choroby podejrzewano uogólniony toczeń trzewny, jednak badania serologiczne nie wykazały obecności komórek LE ani p/ciał anty ds-DNA; obecne były tylko homogenne p/ciała przeciwnajdrowe (ANA) w mianie 1:160. Wdrożono więc leczenie zatorowości zlecając sprawdzenie obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (APA).

Mimo małopłytkowości (80 tys.) zastosowano heparynę standardową (bolus 5000j, następnie wlew ciągły 25000j/d) utrzymując terapeutyczne wydłużenie aPTT, poza tym ranitydynę, Augmentin, tlen i Hydrokortyzon (3x100mg/d); przetoczono też 300ml ME (erytrocyty 2,63mln). Obserwowano dalsze zmniejszanie liczby płytek krwi, w trzeciej dobie pobytu na sali R wynosiły one 30 tys. Mimo nieobecności krwawienia przetoczono 125 ml koncentratu płytek krwi.

W ciągu tygodnia uzyskano wyraźną poprawę kliniczną oraz obrazu morfologii krwi (erytrocyty 3,3mln, Hb 11,1g%, płytki 130 tys.) i gazów krwi (pO₂=90,5mmHg, saturacja 97,6%) i chorą wypisano z sali R. W oddziale zachowawczym utrzymano leczenie Clexanem w dawce 1 mg/kg m.c.2x dziennie, a następnie 1 raz dziennie (po badaniu USG żył kończyn dolnych, w którym stwierdzono wyraźną poprawę). Dawka Hydrokortyzonu była zmniejszana o 100 mg co tydzień, aż do odstawienia po 10 dniach.

W trakcie hospitalizacji obserwowano zaburzenia rytmu serca: w sali R bradykardię do 32/min (wykonane wówczas badanie Holtera nie wykazało istotnej patologii), a w oddziale zachowawczym tachykardię (w EKG: tachykardia zatokowa, możliwość niedokrwienia ściany dolnej), która ustąpiła po doraźnym podaniu Atenololu w dawce 12,5 mg.

Już podczas leczenia przeciwzakrzepowego uzyskano wynik badania w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych (APA). Przeciwciała antykardiolipinowe, (aCL) w klasie IgG wynosiły 122,5 GPL j/ml, tj. 10-krotnie przekraczały normę (norma do 12 GPL j/ml), co stanowiło przesłankę do podejrzenia zespołu antyfosfolipidowego. Dodatkowo – wynik testu WR był również dodatni.

W trakcie kolejnych dni hospitalizacji obserwowano dalszą poprawę kliniczną i radiologiczną. Pojawił się przyścienny przepływ w prawej żyłce podkolanowej widoczny w USG kończyn dolnych i ustąpiły cechy przeciążenia prawej komory w Echo serca. Zmniejszyły się również rozmiary wątroby i śledziony, monitorowane badaniem USG. Nastąpiła dalsza poprawa w obrazie morfologii krwi (erytrocyty 3,7mln, Hb 12,8g%, płytki 260 tys.) i gazometrii (paO₂=87mmHg, paCO₂=34mmHg, pH=7,5), znormalizowało się stężenie fibrynogenu (3,3g/l).

Badania APA powtórzone po 3 tygodniach hospitalizacji wykazały utrzymanie się podwyższonego poziomu aCL=97GPLj/ml oraz wykryty obecność antykoagulantu tocznia (poziom p/ciał przeciw fosfatydyloserynie w badaniu ELISA wynosił 54,5 RU/ml) (n<12RU/ml), który nie był oznaczany na początku. Kontrola przeprowadzona w dniu 9.05.01., czyli w 2 miesiące po epizodzie zatorowości płucnej i podczas stosowania Clexanu w dawce 1x60mg/d, wykazała poziom aCL w klasie IgG 85,4 GPL, natomiast LA – 53,5 RU/ml. Wyniki te upoważniały do ostatecznego rozpoznania APS prawdopodobnie pierwotnego. Chora pozostaje pod ambulatoryjną opieką Instytutu Gruźlicy.

Omówienie

Wraz z otrzymaniem wyników badań immunoenzymatycznych, potwierdzających obecność APA w surowicy, rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego nie budziło wątpliwości. Chora demonstrowała objawy zatorowości płucnej, potwierdzonej badaniem spiralnym TK oraz objawy zakrzepicy żył głębokich (skrzeplina w żyłce podkolanowej), potwierdzonej badaniem USG.

Zmiany zakrzepowe w APS, tak jak i w PAPS, obejmują najczęściej żyły głębokie kończyn dolnych, nierzadko może im towarzyszyć zakrzepica żył powierzchownych tychże kończyn. Groźnym powikłaniem zakrzepicy kończyn dolnych jest zatorowość płucna, która była powodem hospitalizacji naszej chorej. Powikłanie to pojawia się w około 1/3 przypadków zespołu antyfosfolipidowego (4).

Wg piśmiennictwa ryzyko względne wystąpienia zakrzepicy lub zatorowości płucnej jest 8x większe u osób z wysokim poziomem aCL w klasie IgG (14). McCrae badając korelację pomiędzy poziomem przeciwciał APA a ryzykiem pojawienia się objawów choroby zakrzepowej u mężczyzn w średnim wieku, stwierdził, że jest ono znamienne wyższe u osób z wysokim poziomem aCL IgG (ryzyko =7.0), w porównaniu z osobami mającymi niższe miano w granicach 33-38 GPL (ryzyko=2.0) (17). Metaanaliza dużego materiału wykazała, że ryzyko wystąpienia zakrzepicy wynosi 9,1 w obecności antykoagulantu tocznia w porównaniu z ryzykiem =2,0 dla aCL(Amout-informacja ustna).

Do charakterystycznych objawów zespołu antyfosfolipidowego zalicza się nawracające poronienia, stwierdzone w 61% przypadków (4, 5, 10, 14, 18, 23). Nasza chora z wyboru nigdy nie była w ciąży

Kolejnymi objawami APS są zaburzenia hematologiczne, takie jak małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczna (HA) (1,3,4). Małopłytkowość, przeważnie średniego stopnia, występuje u 20%-40% chorych na PAPS, najczęściej nie wywołuje powikłań krwotocznych (4). Rzadkością jest znaczne zmniejszenie liczby płytek do wartości 15-20 tys., które może powodować krwawienie (22). Niedokrwistość hemolityczna jest powszechnie spotykanym zaburzeniem (4), przy czym część autorów obserwowało HA częściej u chorych z wtórnym APS (21%), niż z pierwotnym (8%) (20).

U naszej chorej stwierdziliśmy zarówno małopłytkowość (do 30 tys.), jak i głęboką anemię (erytrocyty=1,4mln w mm³, hematokryt 20,4%, Hb 5,0g%) prawdopodobnie o charakterze autoimmunohemolitycznym (podwyższona retikulocytoza do 32%, obecność na erytrocytach autoprzeciwciał klasy IgG i składowej C3 dopełniacza). U pacjentki miano p/ciał antyfosfolipidowych klasy IgM, które uważa się za odpowiedzialne w znacznym stopniu za niedokrwistość hemolityczną (1), nie wykraczało poza normę.

W badaniu przedmiotowym chorej zwracała uwagę hepatomegalia oraz splenomegalia potwierdzone ultrasonograficznie, co można wiązać z zakrzepicą drobnych naczyń (3,14). Wg Lahita splenomegalia jest objawem często występującym w SLE (13).

U chorych na APS nierzadko dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego, które najczęściej dotyczy zastawek serca, głównie zastawki mitralnej, prowadzącego do jej niedomykalności (4, 5, 6, 16). Prawie 30% chorych na APS wykazuje jawną chorobę zastawek (pogrubienie, zwłóknienie, zwapnienie, niedomykalność lub zwężenie ujść), co jest bardziej typowe dla APS towarzyszącego SLE, niż dla PAPS (1,4,14). Badanie Echo serca u naszej chorej nie wykazało wady zastawkowej serca. Innym objawem mogą być zaburzenia rytmu serca związane z zakrzepicą drobnych naczyń tego narządu (3), co również obserwowaliśmy u przedstawianej chorej (przejściowa bradykardia do 32/min w pierwszym tygodniu i tachykardia do 120/min w trzecim tygodniu) podczas leczenia przeciwzakrzepowego.

Wobec tylu objawów klinicznych i wysokich mian aCL i LA rozpoznanie APS nie nastęrczało wielu trudności. Definitywne rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego można postawić, gdy co najmniej obecne jest jedno kryterium kliniczne i 1 laboratoryjne spośród przedstawionych poniżej.(23)

I kryteria kliniczne:

1. Zakrzepica naczyniowa

Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy tętniczej, żylniej lub drobnych naczyń w jakimkolwiek narządzie lub tkance z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzchniowych. Zakrzepica musi być potwierdzona badaniem obrazowym lub USG Dopplera lub histopatologicznie. Potwierdzenie badaniem histopatologicznym powinno obejmować zakrzepicę bez wyraźnych (znaczących) cech zapalenia naczyń.

2.Patologia ciąży

- a) jeden lub więcej niewyjaśnionych zgonów morfologicznie prawidłowych płodów w 10 lub powyżej 10 tygodnia ciąży (prawidłowa morfologia płodu powinna być potwierdzona badaniem USG lub bezpośrednim badaniem)

- b) jeden lub więcej poród przedwczesny prawidłowego morfologicznie noworodka w lub przed 34 tygodniem ciąży z powodu poważnego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki lub poważnej niedomogi łożyska lub
- c) 3 lub więcej kolejne niewyjaśnione samoistne poronienia przed 10 tygodniem ciąży po wykluczeniu chromosomalnej przyczyny ze strony matki i ojca oraz po wykluczeniu anatomicznych i hormonalnych przyczyn ze strony matki

Kryteria laboratoryjne

1. Przeciwciała antykardiolipinowe w klasie IgG lub IgM, obecne w surowicy w mianie średnim lub wysokim określone przy użyciu standaryzowanego testu ELISA dla beta2 GP I-zależnych przeciwciał antykardiolipinowych, co najmniej 2 razy w odstępie co najmniej 6 tygodniowym

2. Antykoagulant tocznia wykryty w osoczu zgodnie z wytycznymi International Society on Thrombosis and Haemostasis w następujących etapach

- a) wykrycie zaburzenia krzepnięcia manifestującego się w testach skrininowych w postaci wydłużonego czasu częściowej aktywacji tromboplastyny, wydłużonego kaolinowego czasu krzepnięcia, wydłużonego czasu rozcieńczenia jadu żmii Russela, wydłużonego czasu protrombinowego
- b) niemożność skorygowania wydłużonego czasu krzepnięcia przez zmieszanie krwi chorego z prawidłową plazmą ubogopłytkową.
- c) skrócenie lub normalizacja wydłużonego czasu krzepnięcia po dodaniu nadmiaru fosfolipidów
- d) wykluczenie innych koagulopatii związanych np. z inhibitorem czynnika VIII lub heparyny

Komentarz do diagnostyki

ACL i LA należą do dwóch różnych ale nakładających się pul przeciwciał. W zespole APS nie ma pełnej korelacji między testami wykrywającymi przeciwciała prawdopodobnie dlatego, że jeden z testów wykrywa obecność przeciwciał, a drugi identyfikuje ich aktywność dzięki której interferują z czynnością aktywności białek kofaktorowych. Test ELISA z kardiolipiną jest czuły ale nie swoisty dla przewidywania wystąpienia zakrzepicy. Test łączący wykrywający LA jest swoisty ale mniej czuły (15). Stosowanie tylko jednego rodzaju testu do wykrywania aPL powoduje wykrycie tylko wyselekcjonowanej populacji przeciwciał (8).

Przeciwciała aCL wykrywane u ludzi zdrowych nie przekraczają 16GPLj/ml w klasie IgG i 5MPLj/ml w klasie IgM. Stężenie p/ciał w granicach 17-40GPLj/ml są traktowane jako niskie. Za wysokie stężenia uważa się aCL>80GPLj/mL lub >40MPLj/mL (15, 21)

Ustalenie, czy zaburzenia wykryte u naszej chorej mają charakter pierwotny czy ujawniły się w przebiegu innej choroby, stanowiło problem.

APS towarzyszy najczęściej toczniowi rumieniowatemu. Objawy kliniczne APS i SLE są bardzo zbliżone (1,4,11, 20). Być może jest to uwarunkowane częstą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na SLE, która wg różnych źródeł była oceniana na około 60% (9), na 34-45% (16). Diagnostykę APS należy rozpocząć od sprawdzenia czy chora nie spełnia kryteriów rozpo-

znania SLE zalecanych przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) (13). Jeżeli co najmniej 4 spośród 11 kryteriów SLE są obecne, to objawy zakrzepicy i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych traktuje się jako wtórny APS. Nasza chora nie demonstrowała wystarczających objawów, które uprawniałyby do rozpoznania SLE.

Można też posłużyć się kryteriami wykluczenia opracowanymi przez Ashersona i Cervery (3)(tab.I). U naszej pacjentki oprócz p/ciał antyfosfolipidowych, stwierdziliśmy p/ciała ANA (typ Ro/SS-A), lecz o niskim mianie (1:160 U/l). Przeciwno SLE przemawia przede wszystkim nieobecność p/ciał anty ds-DNA, uznawanych za marker serologiczny tocznia układowego, które są wykrywane u 60% chorych na SLE (13).

Tabela I Proponowane empiryczne kryteria wykluczenia w diagnostyce różnicowej pierwotnego i APS

1. Wysypka na policzkach lub wysypka tarczowata (krążkowa)
2. Owrzodzenia w jamie ustnej lub w jamie nosowogardłowej z wyjątkiem owrzodzenia lub perforacji przegrody nosa
3. Zapalenie stawów
4. Wyсіęk w opłucnej po wykluczeniu zatorowości płucnej i niewydolności lewokomorowej
5. Wyсіękowe zapalenie osierdzia po wykluczeniu zawału mięśnia sercowego i mocznicy
6. Przetrwwały białkomocz (> 0,5g/doba) w wyniku potwierdzonego biopsją zapaleniu kłębków nerkowych związanego z obecnością kompleksów immunologicznych
7. Limfopenia <1000/ul.
8. Przeciwciała anty ds. DNA w badaniu ELISA (ANA w mianie >1:320)
9. Stosowanie leków, o których wiadomo, że mogą indukować przeciwciała antyfosfolipidowe

Obecność któregokolwiek z w/ kryteriów wyklucza rozpoznanie pierwotnego APS.

5-letni follow-up po pierwszym epizodzie zakrzepicy bez pojawienia się objawów SLE jest niezbędnym elementem rozpoznania pierwotnego APS (3)

Analiza pozostałych danych o naszej chorej też nie przyczyniła się do ustalenia czy zespół jest pierwotny czy wtórny. I tak stany gorączkowe, są raczej niezwykłym objawem w pierwotnym APS, jednak mogą towarzyszyć zawałom narządów (17). U naszej chorej gorączka była jednym z pierwszych objawów, a w przebiegu choroby doszło do zawału płuca. Pewną rolę w diagnostyce różnicowej może odgrywać wiek chorej. Piette w jednej z prac podaje, że u kobiet przed 45 r.ż. zwykle APS jest związany z SLE, a z drugiej strony, we własnych badaniach wykazała, że wystąpienie pierwszego incydentu zakrzepicy między 32, a 45 .ż. było związane z PAPS (18). Warto podkreślić, że SLE występuje dużo częściej u kobiet niż u mężczyzn (9:1), a APS tylko 2 razy częściej (10).

Istotne jest, że rozpoznanie pierwotnego APS wymaga 5-letniej obserwacji dla wykluczenia wystąpienia objawów SLE (1,3), oraz wykonywania okresowych badań w kierunku p/ciał anty ds-DNA (3,4). Czas obserwacji naszej chorej wynosi dopiero 5 miesięcy. Wydaje się, że przebieg jej choroby bardziej odpowiada pierwotnemu APS, przede wszystkim z powodu nieobecności wystarczającej liczby objawów typowych dla SLE, a po drugie, że wszystkie objawy kliniczne ustąpiły po leczeniu przeciwzakrzepowym (leczenie Hydrokortyzonem trwało jedynie 3 tygodnie i polegało na stosowaniu dawki 3x100 mg przez 7 dni, następnie 2x100

mg przez kolejny tydzień i 2x50 mg), po czym w trzecim miesiącu obserwacji ambulatoryjnej chorej nie obserwowano nawrotu objawów.

Ustalenie ostatecznego rozpoznania jest istotne dla leczenia. Generalnie leczenie PAPS polega na stosowaniu różnego rodzaju preparatów przeciwzakrzepowych. U chorych po przebyłym epizodzie zakrzepicy wskazana jest długotrwała antykoagulacja (często do końca życia), najlepiej intensywna, której wykładnikiem jest INR mieszczący się w granicach pomiędzy 3 a 4 (2, 4, 7, 12, 14, 17, 20). Ocenia się, że przy takiej wartości INR w ciągu 5 lat istnieje 90% prawdopodobieństwo niewystąpienia zakrzepicy, mimo utrzymywania się obecności APA. Z danych piśmiennictwa wynika, że korzyści odnoszone ze stosowanej intensywnej antykoagulacji przewyższają ryzyko powikłań krwotocznych (2).

Profilaktyka pierwotna APS u chorych bezobjawowych zalecana jest jedynie w pewnych okolicznościach, takich jak zabieg operacyjny, długotrwałe unieruchomienie w łóżku (zalecane heparyny drobnocząsteczkowe) (4) lub przy podjęciu zakrzepicy (aspiryna 80 mg/d) (14).

Leczenie sterydami i immunosupresyjnymi nie jest wskazane w pierwotnym zespole antyfosfolipidowym (4, 7, 14, 17, 20), ponieważ nie powoduje trwałego obniżenia poziomu p/ciał APA i tym samym nie zapobiega zakrzepom (14). Jedynym wyjątkiem jest ciężka trombocytopenia i anemia hemolityczna, gdzie zaleca się prednizon w dawce 60 mg/d (14).

W APS towarzyszącym SLE kortykosterydy są natomiast obowiązującym leczeniem, w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi (13).

Piśmiennictwo:

1. Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E. i wsp. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem. Arthr. Rheum.* 1992; 21: 275-286.
2. Al-Sayegh F.A., Ensworth S. i wsp.: Hemorrhagic complications of longterm anticoagulant therapy in 7 patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1997, 24, 9, 1716
3. Asherson R.A., Cervera R. Primary, secondary and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1994; 3: 293-298.
4. Asherson R.A., Cervera R. The antiphospholipid syndromes. *Textbook of the Autoimmune Diseases.* Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2000; (34), 641-668.
5. Cuadrado M., Hughes G.R.V.: Hughes (antiphospholipid syndrome). *Clinical features.* *Rheum Dis Clin North Am.* 2001, 27, 506-524
6. Grabowski M., Brzezińska A. Zespół przeciwciał antyfosfolipidowych a wady zastawkowe, choroba niedokrwienna serca i zakrzepica naczyniowa. *Przegl. Lek.* 2000; 57, 5: 296-299.
7. Greaves M., Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999; 353: 1348-1353.
8. De Groot P.G.: Antiphospholipid antibodies- an update. *Scientific and educational symposium on Thrombophilia and atherothrombosis,* Kraków, 2001, September 13-15
9. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. i wsp.: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet,* 1983, II, 1211-1214
10. Hughes G.R.V.: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet,* 1993, 342, 341-344
11. Jędryka-Góral A., Chwalińska-Sadowska H. i wsp. Zespół antyfosfolipidowy – interdyscyplinarny problem kliniczny. *Reumatologia.* 1998; 36(2): 151-163.
12. Khamashta M.A., Cuadrado M.J. i wsp. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 993-997
13. Lahita R.G. Systemic lupus erythematosus. *Textbook of the Autoimmune Diseases.* Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2000; 537-547.
14. Lockshin M. :Antiphospholipid antibody syndrome w.: Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B.(eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology.* WB Saunders Comp. Philadelphia, 2001, 1145-1152.

15. Lockhin M.D.: Antiphospholipid antibody syndrome, *JAMA*, 1992, 268, 1451-53
16. Love P.E., Santoro S.A.: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Int Med.*, 1990, 112, 682-698
17. McCrae K.R.: Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment. *Lupus*, 1996, 5, 560-570
18. Piette J-C. Towards improved criteria for antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 1998, 7, supl 2., 114-119
19. Obroniecka I., Olszowska A., Rączka A., Wańkiewicz Z.: Problemy diagnostyki i leczenia pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego". *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1999; 102,1: 609-613.
20. Vianna J. L., Munther M.D. i wsp. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 Patients. *Am. Med.* 1994; 96: 3-9.
21. Wiatr E., Fijolek J.: Zespół antyfosfolipidowy-problem także płucny, *Med. Sci*, 2002,...
22. Wiedermann F.J., Mayr A. i wsp. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome". *J. Intern. Med.* 2000; 247: 723-730.
23. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. i wsp. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. & Rheum.* 1999; 42: 1309-13

Wpłynęła 16.06.2001r

Adres: III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc, IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa