

Justyna Fijolek<sup>1</sup>, Elżbieta Wiatr<sup>1</sup>, Dariusz Gawryluk<sup>1</sup>, Katarzyna Błasińska-Przerwa<sup>2</sup>,  
Renata Langfort<sup>3</sup>, Kazimierz Roszkowski-Śliż<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Roszkowski-Śliż

<sup>2</sup>Zakład Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Kierownik: lek. med. I. Bestry

<sup>3</sup>Zakład Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Kierownik: dr n. med. R. Langfort

## Rozlane krwawienie pęcherzykowe jako jedyna manifestacja zespołu antyfosfolipidowego

Diffuse alveolar hemorrhage as the only manifestation of antiphospholipid syndrome

Praca nie była finansowana.

### Abstract

The antiphospholipid syndrome is characterized by the presence of antiphospholipid antibodies and the association of protean clinical manifestations as a result of both venous and arterial thrombosis. While pulmonary embolism (secondary to deep vein thrombosis) is common and well-known disturbance in antiphospholipid syndrome, recently there are growing number of case reports describing nonthrombotic lung pathologies in APS. We present here a young male with antiphospholipid syndrome, whose the only manifestation was diffuse alveolar hemorrhage.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, diffuse alveolar hemorrhage, treatment

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 404–410**

### Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS) charakteryzuje się występowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych oraz związanych z nimi zmiennych objawów klinicznych będących wynikiem zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Podczas gdy zator w obrębie naczyń płucnych (wtórny do zakrzepicy żył głębokich) jest częstym i znanym zaburzeniem w przebiegu APS, ostatnio rośnie liczba doniesień opisujących niezakrzepowe patologie w płucach w jego przebiegu. W pracy przedstawiono przypadek młodego chorego na APS, u którego jedyną manifestacją zespołu było rozlane krwawienie pęcherzykowe.

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, rozlane krwawienie pęcherzykowe, leczenie

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 404–410**

### Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) to choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się objawami zakrzepicy żyłnej lub tętniczej oraz poronieniami, co jest związane z obecnością w surowicy przeciwciał antyfosfo-

lipidowych, skierowanych przeciwko białkom osocza tworzącym kompleksy z fosfolipidami błon komórkowych [1]. Zator w obrębie naczyń płucnych (przeważnie wtórny do zakrzepicy żył głębokich) jest częstym i znanym zaburzeniem w APS [2]. Ostatnio rośnie jednak liczba doniesień opisujących niezakrzepowe patologie w płucach

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Justyna Fijolek, III Klinika Chorób Płuc, IGIChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 22 29, faks: 22 431 24 08, e-mail: [ffijolek@op.pl](mailto:ffijolek@op.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.08.2012

Copyright © 2013 Via Medica

ISSN 0867–7077

w przebiegu tego zespołu, takie jak niezakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne czy krwawienie do pęcherzyków płucnych związane lub nie z zapaleniem naczyń płucnych (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*) [3–5]. W pracy przedstawiono przypadek młodego chorego z rozlanym krwawieniem pęcherzykowym będącym jedyną manifestacją APS.

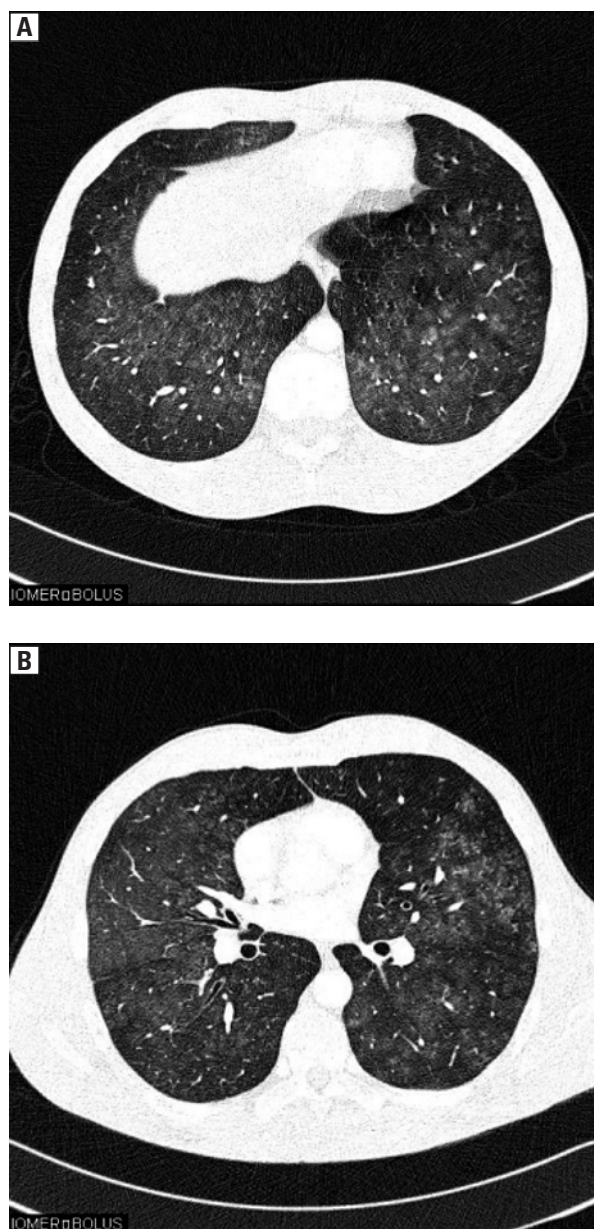
### Opis przypadku

Mężczyzna (27 lat), palący papierosy, został przyjęty do III Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc z powodu krwawienia do pęcherzyków płucnych o nieustalonej etiologii. Chory w okresie 2003–2005 służył w kontyngencji polskiej w Iraku. Negował przyjmowanie jakichkolwiek leków oraz środków odurzających, jak i występowanie chorób w rodzinie. Około 2 lata przed obecną hospitalizacją (2007) obserwował krótkotrwałe śladowe krwioplucie, którego nie diagnozowano.

Obecne dolegliwości pojawiły się w sierpniu 2009 roku. Bezpośrednio po kąpieli w basenie wystąpiło obfite krwioplucie (około 200 ml w ciągu 2 godzin), które utrzymywało się przez około 2 tygodnie, ale o mniejszym nasileniu, potem doszło do nasilenia krwioplucia oraz pojawiła się gorączka. Wtedy chory zgłosił się do lekarza i był hospitalizowany na oddziale pulmonologicznym w miejscu zamieszkania, gdzie stwierdzano znacznego stopnia anemizację (Hgb 7,7g%) oraz hipoksemiczną niewydolność oddechową (PaO<sub>2</sub> 48 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> 41 mm Hg, SpO<sub>2</sub> 83,9%). W badaniu tomograficznym klatki piersiowej (CT, *computed tomography*) uwidoczniono rozległe obszary zacieniń w płucach o typie „matowej szyby”, a w badaniu bronchoskopowym — świeżą krew w drzewie oskrzelowym. Na podstawie całości obrazu klinicznego, radiologicznego oraz bronchoskopowego rozpoznano rozlane krwawienie do pęcherzyków płucnych. W leczeniu zastosowano glikokortykosteroidy (GKS) systemowe (metylprednizolon 2 × 80 mg *i.v.*, następnie prednizon *p.o.*), empiryczną antybiotykoterapię (amoksycylina/kwas klawulanowy, doksycyklina), leki przeciwkrwotoczne (etamsylat), tlen oraz przetoczono 2 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ), uzyskując poprawę, a następnie przeniesiono chorego do IGiChP w celu ustalenia przyczyn DAH.

Przy przyjęciu do IGiChP chory był w stanie ogólnym dość dobrym, zgłaszał osłabienie oraz utrzymujące się niewielkie krwioplucie „starą” kwią, był wydolny oddechowy (PaO<sub>2</sub> 70 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> 37 mm Hg). W morfologii krwi obwodowej obserwowano poprawę parametrów (wzrost Hgb

do 10g%). Stężenie kreatyniny i wskaźniki zapalne były w normie, wynik badania ogólnego moczu — prawidłowy. Wartości D-dimera były podwyższone do 1666 ug/l, pozostałe parametry krzepnięcia — prawidłowe. W badaniu CT klatki piersiowej (opcja *angio*) nie wykazano cech zatorowości płucnej ani obecności przetok tętniczo-żylnych. W obu płucach utrzymywały się masywne zagęszczenia o typie plamistych obszarów matowej szyby i wewnątrzrazikowych guzków, odpowiadające obecności krwi w pęcherzykach płucnych (ryc. 1A,B). W badaniu echokardiograficznym (ECHO)



**Rycina 1A, B.** Skany CT klatki piersiowej pokazujące rozlane obszary „matowej szyby” odpowiadające krwawieniu pęcherzykowemu  
**Figure 1A, B.** CT scans of chest showing diffuse „ground glass” appearance of alveolar hemorrhage

nie stwierdzono nieprawidłowości, ultrasonografia (USG) żył kończyn dolnych była prawidłowa. W badaniu bronchoskopowym uwidoczniono niewielką ilość świeżej krwi w drzewie oskrzelowym. Z posiewów wydzieliny oskrzelowej nie wyhodowano patogenów, wyniki badań w kierunku gruźlicy były negatywne. Wykonano biopsję przezoskrzelową płuca — w badaniu histologicznym stwierdzono jedynie złogi hemosydersyny oraz makrofagi ze złoгами hemosydersyny, bez cech zapalenia naczyń. Skrawek płuca oceniono także w badaniu immunofluorescencyjnym, nie stwierdzając obecności złogów immunoglobulin (IgG, IgM, IgA), składowych dopełniacza (C3, C1q) ani lekkich łańcuchów kappa i lambda w badanych materiale.

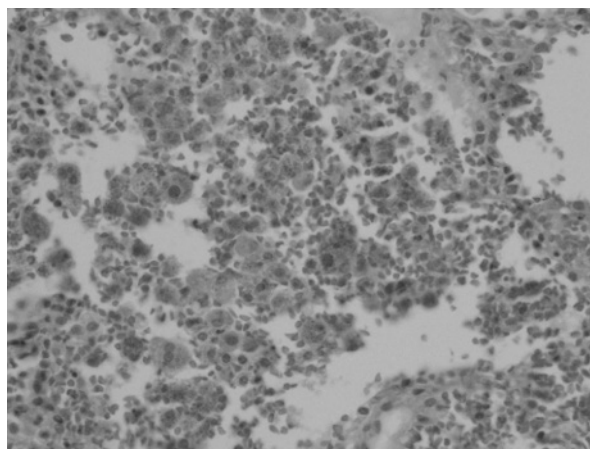
W mechanice oddychania parametry objętościowe płuc były prawidłowe z podwyższonym wskaźnikiem dyfuzji (DLCO [diffusing capacity of the lung for carbon monoxide] 112% tj. 14,02 mmol/min/lPa, norma do 12,52 mmol/min/kPa).

Szukając przyczyn krwawienia do pęcherzyków płucnych, nie wykryto przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antibody to nuclear antigens*), przeciwciał skierowanych przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*), przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anty-GBM [glomerular basement membrane]), czynnika reumatoidalnego (RF, *rheumatoid factor*), przeciwciał przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Badania w kierunku zespołu antyfosfolipidowego (APS, *antiphospholipid antibody syndrome*) były w toku.

Zredukowano dawkę GKS. Dnia 15 września 2009 roku wykonano biopsję otwartą płuca. W badaniu histologicznym stwierdzono ogniska wylewów śródpęcherzykowych ze skupieniami makrofagów zawierających złogi hemosydersyny, naczynia krwionośne o prawidłowej budowie, bez cech zapalenia. Nie stwierdzano też zakrzepicy. Obraz mikroskopowy odpowiadał rozlanemu krwawieniu pęcherzykowemu (ryc. 2).

W międzyczasie otrzymano wyniki badań serologicznych, które wykazały podwyższone miano przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) w klasie IgM do 37,06 RU/ml (przy normie do poniżej 12) oraz przeciwciał przeciw beta-2-glikoproteinie 1 (B-2GPI) w klasie IgM do 70,78 RU/ml (przy normie do poniżej 20). Antykoagulantu tocznia (LA, *lupus anticoagulant*) nie wykryto.

Chorego wypisano do domu z podejrzeniem APS i zaleceniem dalszej redukcji dawki GKS (aż do odstawienia) oraz planowej kontroli po około 12 tygodniach.



**Rycina 2.** Zdjęcie histologiczne mięszu płuca: Krwawienie pęcherzykowe. Liczne makrofagi obciążone hemosydersyną widoczne wewnątrz pęcherzyków płucnych. Barwienie H&E, powiększenie 400 ×

**Figure 2.** Microphotography of the lung: Alveolar hemorrhage. Numerous hemosiderin laden macrophages are seen within pulmonary alveolars. H&E, magnification 400 ×

Na wyznaczoną kontrolę w Klinice chory zgłosił się w stanie ogólnym bardzo dobrym, bez dolegliwości, bez krwioplucia, był wydolny oddechow. W badaniu CT klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution CT*) stwierdzono wyraźną, prawie całkowitą remisję zmian w płucach. Powtórzono badania immunologiczne (ANA, ANCA, anty-GBM, RF, HIV), których wyniki były negatywne, oraz badania w kierunku APS, stwierdzając po raz kolejny podwyższone miano przeciwciał zarówno aCL w klasie IgM (36,4 RU/ml) oraz przeciwko B-2GPI w klasie IgM (90,42 RU/ml).

Ostatecznie rozpoznano APS (prawdopodobnie pierwotny) z DAH w jego przebiegu. Wobec nieobecności cech choroby tkanki łącznej (głównie tocznia rumieniowatego układowego), jak i nieobecności cech zapalenia naczyń płucnych w badaniu histologicznym, nie kontynuowano leczenia GKS ani nie wdrażano leczenia immunosupresyjnego. Chorego pozostawiono w obserwacji, planując wdrożenie leczenia przeciwplatekowego i ewentualnie statyny jako profilaktyki przedwczesnej miażdżycy i choroby wieńcowej serca, zalecanej przez coraz większą liczbę autorów [6, 7].

## Omówienie

Podstawową cechą zespołu antyfosfolipidowego jest zakrzepica, dotycząca zarówno naczyń żylnych, jak i tętniczych wszystkich kalibrów oraz często występująca wielogniskowo. Najczęstszą postacią zajęcia płuc u tych chorych jest zator



**Tabela 1. Manifestacja objawów klinicznych związanych z zespołem antyfosfolipidowym [3, 9]****Table 1. Clinical manifestations associated with the antiphospholipid syndrome [3, 9]**

Zajęty narząd <i>Organ involved</i>	Objaw kliniczny <i>Clinical symptom</i>
Skóra/skin	Siność siatkowata/ <i>livedo reticularis</i> , owrzodzenia/ <i>ulcers</i> , niedokrwienie/ <i>digital ischemia</i> , martwica skóry/ <i>cutaneous necrosis</i> , zakrzepowe zapalenie żył/ <i>thrombophlebitis</i>
Krew/blood	Małopłytkowość/ <i>thrombocytopenia</i> , niedokrwistość hemolityczna/ <i>hemolytic anemia</i> , dodatni odczyn Coombsa/ <i>positive Coomb's test</i>
Serce/heart	Pogrubienie zastawek, wegetacje/ <i>valve thickening dysfunction, vegetations</i> , zawał serca/ <i>myocardial infarction</i> , dławica piersiowa/ <i>angina</i> , kardiomiopatia/ <i>myocardiodiopathy</i> , skrzeplina wewnątrzsercowa/ <i>intracardiac thrombus</i>
Pluca/lung	Zator tętnicy płucnej ostrej lub przewlekłej/ <i>pulmonary embolus acute or chronic</i> , zakrzepica drobnych naczyń płucnych/ <i>pulmonary microthrombi</i> , płyn w opłucnych/ <i>effusions</i> , włókniejące zapalenie oskrzelików/ <i>fibrosing alveolitis</i> , rozlane krwawienie pęcherzykowe/ <i>diffuse alveolar hemorrhage</i> , nadciśnienie płucne/ <i>pulmonary hypertension</i> , zespół ostrej niewydolności oddechowej typu dorosłych/ <i>acute respiratory distress syndrome</i>
Układ nerwowy <i>Nervous system</i>	Udar i przemijające ataki niedokrwienia/ <i>stroke and transient ischemic attacks</i> , zakrzepy żył mózgowych/ <i>cerebral venous thromboses</i> , niedokrwienie gałki ocznej/ <i>ocular ischemic events</i> , głuchota czuciowo-nerwowa/ <i>sensorineural hearing loss</i> , ataki apopleksji/ <i>seizures</i> , migrena/ <i>migraine</i> , padaczka/ <i>epilepsy</i>
Jama brzuszna <i>Abdomen</i>	Objawy nerkowe: zawał nerki, zakrzepica tętnicy nerkowej i żyły nerkowej/ <i>renal manifestations: renal infarction, renal artery thrombosis and renal vein thrombosis</i> , niedokrwienie przełyku czy krezki/ <i>esophageal or mesenteric ischemia</i> , zawał śledziony, trzustki/ <i>splenic, pancreatic infarction</i> , zakrzepica małych żył wątrobowych/ <i>small hepatic vein thrombosis</i> , zespół Budda-Chiari/ <i>Budd-Chiari syndrome</i>
Narząd wzroku/eye	Zakrzepica tętnicy, żyły siatkówki/ <i>retinal artery, vein thrombosis</i> , porażenie nerwu wzrokowego/ <i>amaurosis</i>
Objawy położnicze <i>Obstetric manifestations</i>	Stan przedrzucawkowy/ <i>pre-eclampsia</i> , rzucawka/ <i>eclampsia</i> , odklejenie łożyska/ <i>abruptio placenta</i> , poporodowy zespół sercowo-płucny/ <i>post-partum cardio-pulmonary syndrome</i> , poronienia wczesne < 10 Hbd/ <i>early fetal losses &lt; 10 weeks</i> , poronienia późne > 10 Hbd/ <i>late fetal losses &gt; 10 weeks</i> , porody przedwczesne/ <i>prematu-res</i> , martwe urodzenia/ <i>stillbirth</i>
Zakrzepica naczyń <i>Vascular thrombosis</i>	Zakrzepica żył głębokich/ <i>deep vein thrombosis</i> , zakrzepica żył powierzchownych/ <i>superficial thrombosis</i>

tętnicy płucnej (38,9%), rzadziej nadciśnienie płucne (1,8–3,5%), zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory disease syndrome*) oraz zespół poporodowy charakteryzujący się gorączką, dusznością, naciekami w płucach stwierdzanymi w badaniach radiologicznych oraz cechami uszkodzenia nerek i serca. Do rzadkich objawów (występujących u mniej niż 2% chorych na APS) zalicza się zakrzepicę tętnicy płucnej oraz patologie niezakrzepowe, takie jak włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych czy krwawienie pęcherzykowe [8–11].

Manifestację objawów klinicznych mogących występować w przebiegu APS przedstawiono w tabeli 1 [9, 3], natomiast aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne APS — w tabeli 2 [12, 13].

Mimo że DAH nie znajduje się w obowiązujących klinicznych kryteriach diagnostycznych, wiadomo, że może być zarówno pierwszym, jak i jedynym objawem APS. Chorzy to najczęściej mężczyźni w średnim wieku, prezentujący szybko narastającą duszność, kaszel, gorączkę z krwiopluciem lub bez i rozwijający ostrą niewydol-

ność oddechową. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się często hipoksemię oraz anemię, a w badaniach radiologicznych klatki piersiowej — obszary typu „matowej szyby” świadczące o wypełnieniu pęcherzyków płucnych krwią. W literaturze opisano niewiele przypadków krwawienia pęcherzykowego w przebiegu APS. Deane i wsp. przedstawili przypadki 4 mężczyzn [3], Martinez-Vazquez C. i wsp. — 2 mężczyzn [4], natomiast Al-Hajjaj — przypadek jednej kobiety [5]. Kolejnym przypadkiem jest prezentowany przez nas chory.

Wydaje się, że występowanie DAH u chorych na APS jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Może na to wskazywać analiza retrospektywna przeprowadzona przez Elazary'ego [14], który spośród 63 chorych na APS wyodrębnił 13, u których stwierdzano DAH. U tych chorych częściej obserwowano zmiany na zastawkach serca, zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, niepowodzenia położnicze oraz zmiany skórne. Wyższe były też miana aPL w porównaniu z „grupą kontrolną”. Suzuki i wsp. [15] opisali natomiast fatalnie zakończoną historię 58-letniej chorej,

**Tabela 2. Aktualne kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego [12, 13]****Table 2. Actual criteria for classification of the antiphospholipid syndrome [12, 13]**

Kryteria kliniczne <i>Clinical criteria</i>	Zakrzepica w naczyniu tętniczym lub żylnym, potwierdzona metodami obrazowymi lub badaniem histologicznym, bez obecności zapalenia ściany tego naczynia  Niepowodzenia położnicze: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedno lub więcej obumarcie prawidłowego płodu w okresie od 10. tygodnia ciąży</li> <li>• jedno lub więcej przedwczesne urodzenie prawidłowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucałki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego, niewydolności łożyska</li> <li>• trzy lub więcej kolejne samoistne poronienia przed 10. tygodniem ciąży, po wykluczeniu innych przyczyn</li> </ul>
Kryteria laboratoryjne <i>Laboratory criteria</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podwyższone miano przeciwciał antykardiolipinowych</li> <li>• podwyższone miano przeciwciał przeciwko beta-2 glikoproteinie I</li> <li>• obecność antykoagulantu toczenia</li> </ul>
Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>	Gdy jest spełnione przynajmniej jedno z kryteriów klinicznych i przynajmniej jedno z kryteriów laboratoryjnych  Objawy kliniczne muszą być związane czasowo z wykryciem przeciwciał (nie krócej niż 12 tygodni i nie dłużej niż 5 lat po wykryciu przeciwciał)  Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych powinny być stwierdzone dwukrotnie w odstępie 12 tygodni

u której w przebiegu APS, obok DAH stwierdzano zmiany na zastawce aortalnej, czego następstwem były wieloogniskowe zawały w obrębie mózgu i zgon pomimo stosowania intensywnego leczenia (GKS, IgM, plazmafereza).

U opisywanego w niniejszej pracy chorego nie obserwowano innych zmian narządowych ani objawów, poza DAH. Chory nie prezentował objawów neurologicznych. Nie stwierdzano też zmian zakrzepowych w żyłach kończyn dolnych, a zastawki serca w badaniu echokardiograficznym były prawidłowe.

Patomechanizm, w którym dochodzi do krwawienia pęcherzykowego w przebiegu APS, nie jest do końca znany. Uważa się, że najistotniejszą rolę pełnią przeciwciała aPL, które po połączeniu z B-2GPI aktywują komórki śródbłonna naczyń, prowadząc do translokacji czynnika transkrypcyjnego NFκB. Duże znaczenie mają prawdopodobnie także inne mediatory aktywujące śródbłonek, w tym czynniki infekcyjne. Zaburzenia regulacji komórek śródbłonna powodują aktywację i migrację neutrofilów do przegród pęcherzykowych, uwalnianie proteaz, co prowadzi do destrukcji pęcherzyków i krwawienia pęcherzykowego. Prawdopodobnie istotny udział w patomechanizmie krwawienia pęcherzykowego ma też składowa C5a dopełniacza, która bezpośrednio aktywuje komórki śródbłonna [16].

Należy pamiętać, że DAH jest jedynie objawem, a nie odrębną jednostką chorobową. W każdym przypadku obowiązuje więc przeprowadzenie skrupulatnej diagnostyki różnicowej, w której szczególnie należy uwzględnić zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał ANCA, gdzie DAH nierzadko bywa pierwszym objawem choroby.

Z drugiej strony należy też pamiętać, że przeciwciała aPL mogą być wykrywane w surowicy chorych na zapalenie naczyń, co nie stanowi oczywiście podstaw do rozpoznania APS, ale może przyczynić się do nasilenia objawów klinicznych [8, 10]. Dlatego wykonanie chirurgicznej biopsji płuca z badaniem histologicznym jest najczęściej niezbędnym elementem diagnostyki przyczyn DAH, pozwalającym ustalić ostateczne rozpoznanie. W przypadku naszego chorego badanie histologiczne mięszu płuca przyczyniło się do wykluczenia zapalenia naczyń, natomiast szczegółowe, skrupulatnie powtarzane badania immunologiczne, w tym w kierunku obecności aPL, umożliwiły ustalenie rozpoznania. Z drugiej strony, należy pamiętać, że w przebiegu APS może dojść do zapalenia naczyń płucnych. W klasyfikacji przyczyn krwawień pęcherzykowych na podstawie typu zmian znajdujących w badaniu histologicznym mięszu płuca, APS wymienia się jako jedną z przyczyn zapalenia naczyń płuc [17] (tab. 3).

Ustalenie ostatecznego rozpoznania APS jest istotne dla leczenia, które generalnie polega (u chorych objawowych) na stosowaniu preparatów przeciwzakrzepowych [18]. Szczególną grupą chorych są ci, u których występują objawy DAH. U nich wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego jest kontrowersyjne. Według niektórych autorów leczenie to należy wdrożyć tylko w przypadku występowania mikrozakrzepicy w naczyniach płuc w badaniu histologicznym. Zaleca się wówczas stosowanie heparyny, która zmniejsza aktywację dopełniacza przez aPL [19]. U pozostałych chorych, bez cech mikrozakrzepicy naczyń płucnych, proponuje się leczenie przeciwplatek kwasem acetylosalicylowym, który zmniejsza aktywację

**Tabela 3. Przyczyny rozlanego krwawienia pęcherzykowego klasyfikowane wg badania histologicznego [17]****Table 3. Causes of diffuse alveolar hemorrhage classified by histologic examination [17]**

Zapalenie naczyń <i>Capillaritis</i>	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, toczeń układowy rumieniowaty/ <i>systemic lupus erythematosus</i> , zapalenie wielomięśniowe/ <i>polymyositis</i> , reumatoidalne zapalenie stawów/ <i>rheumatoid arthritis</i> , twardzina/ <i>scleroderma</i> , mieszana choroba tkanki łącznej/ <i>mixed connective tissue disease</i> , mikroskopowe zapalenie naczyń/ <i>microscopic polyangiitis</i> , krioglobulinemia/ <i>cryoglobulinemia</i> , zespół Goodpasture/ <i>Goodpasture's syndrome</i> , zespół Churga-Strauss/ <i>Churg-Strauss syndrome</i> , wrzodziejące zapalenie jelita grubego/ <i>ulcerative colitis</i> , przeszczepienie szpiku/ <i>bone marrow transplant</i> , odrzucanie przeszczepionego płuca/ <i>lung transplant rejection</i> , samoistne włóknienie płuc/ <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> , zespół antyfosfolipidowy/ <i>antiphospholipid syndrome</i> , zapalenie wsierdzia/ <i>endocarditis</i> , leki/drugs: propylotiouracyl ( <i>propothiouracil</i> ), fenytoina ( <i>phenytoin</i> ), kwas retinoidowy ( <i>retinoic acid</i> )
Samotne krwawienie <i>Bland hemorrhage</i>	Ciężkie koagulopatie/ <i>severe coagulopathies</i> , mocznica/ <i>uremia</i> , toczeń układowy rumieniowaty/ <i>systemic lupus erythematosus</i> , hemosyderoza/ <i>hemosiderosis</i> , stenoza mitralna/ <i>mitral stenosis</i> , zastoinowa niewydolność serca/ <i>congestive heart failure</i> , zespół Goodpasture/ <i>Goodpasture's syndrome</i> , leki/drugs: nitrofurantoina ( <i>nitrofurantoin</i> ), penicylamina ( <i>penicillamine</i> ), amiodaron ( <i>amiodarone</i> )
Rozlane uszkodzenie pęcherzyków/ <i>diffuse alveolar damage</i>	zespół ostrej niewydolności oddechowej typu dorosłych/ <i>adult respiratory distress syndrome</i> , zapalenie wielomięśniowe ( <i>polymyositis</i> ), toczeń układowy rumieniowaty ( <i>systemic lupus erythematosus</i> ), inhalacja kokainy ( <i>cocaine inhalation</i> ), zakażenie ( <i>infection</i> ), leki cytotoksyczne ( <i>cytotoxic drugs</i> )
Inne/ <i>other</i>	zawał płuca ( <i>pulmonary infarction</i> ), choroba zarostowa żył płucnych ( <i>pulmonary veno-occlusive disease</i> ), limfangioleiomiomatoza ( <i>lymphangioleiomatosis</i> ), stwardnienie guzowate ( <i>tuberous sclerosis</i> ), hemangiomatoza naczyń płucnych ( <i>pulmonary capillary hemangiomatosis</i> )

komórek śródbłonna powodowaną przez aPL [20]. Zarówno pierwszy, jak i drugi rodzaj leczenia można wprowadzić dopiero po opanowaniu DAH (w czasie czynnego krwawienia pęcherzykowego leczenia jest to niewskazane).

Sporo kontrowersji budzi też stosowanie GKS u tych chorych. W przypadku stanu zagrożenia życia, a takim jest DAH, należy podać GKS, aby krwawienie zahamować i poprawić stan kliniczny chorego. Leczenie takie jest najczęściej skuteczne. Natomiast czas oraz dawka glikokortykoterapii są uzależnione między innymi od wyniku badania histologicznego mięszu płuca. W przypadku obecności zapalenia naczyń płucnych — leczenie GKS należy kontynuować w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadku nieobecności cech zapalenia naczyń płucnych nie ma celowości kontynuowania leczenia [3]. Istotną kwestią decydującą o wyborze metody leczenia jest też ustalenie, czy APS ma charakter pierwotny, czy wtórny, na przykład związany z toczeniem rumieniowatym układowym. Nieobecność objawów klinicznych oraz laboratoryjnych choroby tkanki łącznej w momencie rozpoznania APS nie wyklucza jego wtórnego charakteru. Dopiero 5-letnia negatywna obserwacja pozwala na rozpoznanie pierwotnego APS. Terapie GKS i immunosupresyjna nie są wskazane w pierwotnym APS, ponieważ nie powodują trwałego obniżenia stężenia przeciwciał aPL i tym samym nie zapobiega zakrzepom. W APS z towarzyszącą chorobą tkanki łącznej GKS są obowiązkowym leczeniem, oczywiście w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi [21, 22].

U przedstawionego w pracy chorego w okresie 2 lat nie obserwowano cech choroby tkanki łącznej, nie stwierdzano też objawów zapalenia naczyń w badaniu histologicznym mięszu płuca. Wobec tego nie kontynuowano leczenia GKS ani nie wdrażano leczenia immunosupresyjnego. Nie przedłużano też leczenia przeciwzakrzepowego z powodu niewystępowania mikrozakrzepicy w naczyniach płucnych w badaniu histologicznym. Zaplanowano natomiast długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz statyny, jako profilaktykę przyspieszonego rozwoju miażdżycy.

Zespół antyfosfolipidowy jest istotnym problemem klinicznym. Duża różnorodność objawów, w tym niezwiązanych z zakrzepicą, może sprawiać trudności diagnostyczne, a co za tym idzie — opóźniać prawidłowe leczenie. Jednym z takich objawów jest DAH, które wystąpiło u analizowanego chorego. Rozpoznanie DAH wymaga ustalenia jego przyczyny, co ma istotne konsekwencje w prowadzeniu leczenia.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Meroni P.L., Riboldi P. Pathogenic mechanism of antiphospholipid syndrome: a new autoimmune disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanism* 2004; 1: 309–314.
2. Wiatr E., Fijolek J. Zespół antyfosfolipidowy — problem także płucny. *Med. Science Rev.* 2002; 2: 42–49.
3. Deane K.D., West S.G. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Sem. Arthritis Rheum.* 2005; 35: 154–165.

4. Martinez-Vazquez C., Perez S., Bordon J., OrdiRos J., Ribera A., Lopez A. Pulmonary hemorrhage and anti-phospholipid syndrome. *Rev. Clin. Esp.* 2004; 204: 528–531.
5. Al-Hajjaj M.S. Massive pulmonary hemorrhage in a Saudi female with primary antiphospholipid syndrome. *Saudi Med. J.* 2000; 21: 777–779.
6. Amigo M-C. The heart and APS. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* 2007; 32: 178–183.
7. Silbiger J.J. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 1100–1108.
8. Espinosa G., Cervera R., Font J., Asherson R.A. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 195–198.
9. Asherson R.A., Cervera R. The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation. *Autoimm. Rev.* 2003; 2: 140–151.
10. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimm. Rev.* 2006; 5: 344–348.
11. Ford H.J., Roubey R.A. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin. Chest. Med.* 2010; 31: 537–545.
12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T.I. i wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
13. Szturmowicz M. Zespół antyfosfolipidowy — współczesne kryteria rozpoznawania i zasady leczenia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 460–468.
14. Elazary A.S., Cohen M.J., Aamar S. i wsp. Pulmonary hemorrhage in antiphospholipid antibody syndrome. *J. Rheumatol.* 2012, Jul 1, doi: 10.3899/jrheum.120205.
15. Suzuki A., Asazuma N., Kikuchi E. i wsp. Possible primary antiphospholipid syndrome with concurrent diffuse alveolar hemorrhaging and Libman-Sacks endocarditis mimicking catastrophic antiphospholipid syndrome. *Intern. Med.* 2012; 51: 813–816.
16. Colby T.V., Fukuoka J., Ewaskow S.P., Helmers R., Leslie K.O. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann. Diagn. Pathol.* 2001; 5: 309–319.
17. Lara A., Frankel S., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage. W: Schwarz M.I., King T.E. Jr., (red.). *Interstitial Lung Disease.* People Medical Publishing House, Shelton, 2011: 805–832.
18. Espinosa G., Cervera R. Management of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Highlights* 2010; 1: 15–22.
19. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting komplement activation. *Nat. Med.* 2004; 10: 1222–1226.
20. Dunoyer-Geindre S., Kruithof E.K., Boehlen F., Satta-Poschung N., Reber G., de Moerloose P. Aspirin inhibits endothelial cell activation induced by antiphospholipid antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1176–1181.
21. Fijolek J., Wiatr E., Tomkowski W., Fijałkowska A., Wiechecka A., Jabłoński W. Zespół antyfosfolipidowy — pierwotny czy wtórny? *Problem kliniczny. Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 87–96.
22. Lahita R.G. Systemic lupus erythematosus. *Textbook of the Autoimmune Diseases.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; 537–547.