

Monika Szturmowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Torbicki

Zespół antyfosfolipidowy — współczesne kryteria rozpoznawania i zasady leczenia

Antiphospholipid syndrome — an update on diagnosis and treatment

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) was described by Hughes et al in 1986 and then by Harris et al in 1987. The symptoms of disease are related to the presence of autoantibodies directed against plasma and serum proteins that form complexes with phospholipids of cell membranes. The immunologic process involving vascular endothelium, thrombocytes and coagulation factors is responsible for enhancement of procoagulation mechanisms and as a result — venous and arterial thrombosis. Actual criteria of recognition of APS were published in 2006 as a result of 11th International Congress on Antiphospholipid Antibodies which was taking place in 2004 in Sydney. Multiorgan symptoms of disease, criteria of recognition and methods of treatment were discussed in the present paper.

Key words: antiphospholipid syndrome, diagnosis, treatment

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 460–468

Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS) został opisany po raz pierwszy przez Hughesa i wsp. w 1986 roku, a następnie przez Harrisa i wsp. w 1987 roku. Objawy choroby związane są z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom tworzącym kompleksy z fosfolipidami błon komórkowych. Toczący się proces immunologiczny zmienia właściwości śródbłonna naczyń krwionośnych, płytek krwi i białek układu krzepnięcia, prowadząc do rozwoju zakrzepicy w naczyniach tętniczych i żylnych. Definicja APS ulegała wielokrotnym modyfikacjom, aktualnie obowiązują kryteria rozpoznawania ustalone w 2004 roku w Sydney podczas 11. Międzynarodowego Kongresu dotyczącego Przeciwciał Antyfosfolipidowych, a opublikowane w 2006 roku. W pracy omówiono wielonarządowe objawy choroby, zasady jej rozpoznawania i leczenia.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, rozpoznawanie, leczenie

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 460–468

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) jest chorobą o nieznanym etiologii, skojarzoną z obecnością heterogennej grupy auto-przeciwciał skierowanych przeciwko białkom osocza tworzącym kompleksy z fosfolipidami błon komórkowych.

Jedną z hipotez dotyczących patogenezy zespołu zakłada, że proces autoimmunologiczny inicjowany jest u chorych z genetyczną predyspozycją przez antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze na drodze mimikry molekularnej [1, 2]. Powstające auto-przeciwciała wchodzi w reakcję z białkowymi kofaktorami (należą do nich m.in.: beta-2 glikoproteina I, protrombina, aneksyna 5

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Monika Szturmowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (022) 431 21 54, e-mail: mszturm@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.01.2009 r.
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 0867–7077

i białko C), a następnie tworzą kompleksy z fosfolipidami błon komórkowych [1]. W wyniku tej reakcji dochodzi do ekspresji czynnika tkankowego w komórkach śródbłonna naczyń oraz w monocytach, agregacji płytek krwi oraz zmniejszenia aktywności białka C i S. Procesy te prowadzą do rozwoju zakrzepicy w naczyniach tętniczych i żylnych [1, 3, 4].

Zespół antyfosfolipidowy został opisany po raz pierwszy jako zespół antykardiolipinowy przez Hughesa i wsp. [5] w 1986 roku. Harris i wsp. [6] w 1987 roku zmienili nazwę zespołu na antyfosfolipidowy i podali jego pierwsze kryteria klasyfikacyjne, które obejmowały: zakrzepicę tętniczą lub żylną (przynajmniej jeden epizod), utratę ciąży (przynajmniej dwa epizody), małopłytkowość oraz obecność antykoagulantu toczniowego (w osoczu) lub przeciwciał antykardiolipinowych (w surowicy i/lub osoczu) w klasie IgG lub IgM w stężeniu przekraczającym 20 jednostek, stwierdzanych dwukrotnie w odstępie 8 tygodni. Od tego czasu zasady rozpoznawania choroby były wielokrotnie uzupełniane. Aktualnie obowiązują kryteria ustalone podczas 11. Międzynarodowego Kongresu dotyczącego Przeciwciał Antyfosfolipidowych, który odbył się w 2004 roku w Sydney [7, 8].

Kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego

Zespół antyfosfolipidowy jest to stan, gdy spełnione jest przynajmniej jedno z kryteriów klinicznych i przynajmniej jedno spośród kryteriów laboratoryjnych wymienionych poniżej.

Kryteria kliniczne

1. Zakrzepica w naczyniu tętniczym lub żylnym potwierdzona metodami obrazowymi (USG, badanie kontrastowe) lub badaniem mikroskopowym, pod warunkiem, że w badanym preparacie nie występują zmiany zapalne obejmujące ścianę naczynia.
2. Niepowodzenia położnicze pod postacią:
 - a) jednego lub więcej obumarcia (z niewyjaśnionego powodu) morfologicznie prawidłowego płodu, w okresie od 10. tygodnia ciąży albo
 - b) jednego lub więcej przedwczesnych urodzeń morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska albo
 - c) trzech lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tygodniem ciąży, po wykluczeniu przyczyn anatomicznych lub hormonalnych u matki oraz chromosomalnych u obojga rodziców.

Kryteria laboratoryjne

- Kryteria laboratoryjne APS dotyczą obecności:
- podwyższonego miana przeciwciał antykardiolipinowych (aCL),
 - podwyższonego miana przeciwciał przeciwko beta-2 glikoproteinie I (B2GPI),
 - obecności antykoagulantu tocznia (LAC).

Objawy kliniczne występujące w przebiegu APS muszą być związane czasowo z wykryciem przeciwciał (nie krócej niż 12 tygodni i nie dłużej niż 5 lat po wykryciu przeciwciał) [7, 8]. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych powinny być stwierdzone dwukrotnie w odstępie 12 tygodni [7, 8]. Pozwala to na wykluczenie przypadków, w których przeciwciała antyfosfolipidowe (głównie antykardiolipinowe) pojawiają się przejściowo i nie mają znaczenia klinicznego [9, 10].

Do oznaczania aCL i przeciwciał skierowanych przeciwko B2GPI powinno się używać wystandardyzowanych testów opartych na metodzie ELISA. W przypadku oznaczania aCL polecane są testy, w których antygenem jest kardiolipina pochodzenia ludzkiego [11]. Za nieprawidłowe wyniki testu ELISA uważa się średnie i wysokie miana przeciwciał klasy IgG (GPL) lub IgM (MPL) przekraczające 40 jednostek (aCL) lub wartość 99 percentyla (aCL, B2GPI) dla populacji zdrowej [7, 8].

Przeciwciała przeciwko B2GPI, których oznaczanie zalecono po raz pierwszy w czasie kongresu w Sydney, wykazują dużą swoistość w odniesieniu do APS, są niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy i utraty ciąży [7]. W 3–10% przypadków APS są jedynym wykrywalnym przeciwciałem antyfosfolipidowym [7, 11].

Przeciwciała aCL są mniej swoiste, występują u 2–5% ludzi zdrowych w wieku średnim, 1–10% kobiet w prawidłowej ciąży i aż u 50% osób powyżej 70. rż. Wyniki fałszywie dodatnie w klasie IgM mogą dotyczyć chorych, u których stwierdzone są krioglobuliny lub czynnik reumatoidalny [7]. Pojawiają się w przebiegu przewlekłych zakażeń bakteryjnych (trąd, kiła, borelioza, *Helicobacter pylori*), wirusowych (HBV, HCV, HIV, CMV, parwowirus B19, *Varicella zoster*) oraz pasożytniczych (toksoplazmoza, malaria). Indukcja tych przeciwciał może niekiedy prowadzić do rozwoju APS, ale w większości przypadków ma charakter przemijający i nie posiada znaczenia klinicznego [2, 11].

Przeciwciała anty B2GPI i antyprotrombinowe wykazujące aktywność LAC są najsilniejszym czynnikiem ryzyka zakrzepicy i utraty ciąży. Test LAC powinien być wykonywany metodą koagulacyjną według zasad ustalonych przez *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [7, 9, 11]. Algorytm oznaczania aktywności LAC oparty jest

na 3 testach. Są to: czas częściowej tromboplastyny po reaktywacji (aPTT), czas krzepnięcia osocza po dodaniu jadu żmii *Russela* (dRRVT) i rozcieńczony czas protrombinowy [7, 11]. W celu wykluczenia obecności LAC wskazane jest wykonanie 2 testów [7, 11]. Badanie jest niemiarodajne u chorych leczonych przeciwzakrzepowo heparyną lub doustnym antykoagulantem oraz w wypadku zanieczyszczenia badanej próbki fosfolipidami [7, 10–12]. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku niewłaściwego przygotowania krwi do badania (zbyt duże stężenie fosfolipidów błon komórkowych pochodzących z płytek krwi). Prawidłowo wykonany test na obecność LAC wykazuje dużą swoistość dla rozpoznania APS [13]. Aktywność LAC stwierdza się tylko u 1% osób zdrowych.

W odniesieniu do kryteriów laboratoryjnych wyodrębnione zostały 3 kategorie: kategoria I — obecne więcej niż jedno kryterium laboratoryjne, kategoria II a — obecny tylko LAC, II b — obecne tylko aCL, II c — obecne tylko przeciwciała przeciwko B2GPI [8, 11]. Wyżej cytowany podział będzie miał najprawdopodobniej zastosowanie praktyczne, gdyż jest związany z różnymi postaciami klinicznymi APS, na przykład zakrzepica żył głębokich oraz niepowodzenia położnicze występują głównie w grupach I, II a i II c, natomiast zakrzepica naczyń wieńcowych głównie w grupach I, II b i II c [14].

U części chorych APS jest jedyną stwierdzaną chorobą autoimmunologiczną, w pozostałych przypadkach towarzyszy innej chorobie autoimmunologicznej, przede wszystkim toczeniowi rumieniowatemu układowemu (TRU) i reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS). Postaci te określano dawniej jako zespół antyfosfolipidowy pierwotny i wtórny. Obecnie szczególne wątpliwości budzi określenie APS wtórnego, gdyż w dużym odsetku przypadków objawy kolagenozy pojawiają się równocześnie lub po dłuższym okresie trwania APS. Bardziej właściwym określeniem, zalecanym przez uczestników konferencji w Sydney, jest więc „APS współistniejący z inną chorobą autoimmunologiczną” [7, 8]. Zespół antyfosfolipidowy bywa rozpoznawany również w przebiegu innych schorzeń (tab. 1), między innymi w przebiegu zakażeń i chorób nowotworowych, jednak w tych przypadkach trudno ocenić jednoznacznie, czy zakrzepica jest związana z obecnością patologicznych autoprzeciwciał, czy też jest konsekwencją innych czynników ryzyka (unieruchomienie, prokoagulacyjne działanie nowotworu) [15]. Na kongresie w Sydney zalecono ponadto, aby rozpoznając zakrzepicę w przebiegu APS, zaznaczyć, czy u chorego współistnieją inne czynniki ryzyka zakrzepicy [7, 8], wymienione w tabeli 2.

Tabela 1. Choroby i stany, którym często towarzyszy występowanie przeciwciał antykardiolipinowych w surowicy

Table 1. Diseases associated with the presence of anti-cardiolipin antibodies in serum

Autoimmunologiczne
Toczeń rumieniowaty układowy (TRU)
Choroba toczniopodobna (LLD, <i>lupus like disease</i>)
Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Nowotwory złośliwe
Choroby indukowane przez leki
Nadużywanie alkoholu
Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych
Choroby zakaźne (HIV, HCV, CMV, borelioza, trąd, parwowiroza)
Zapalenie stawów z zajęciem kręgosłupa
Inne: sarkoidoza, schyłkowa niewydolność nerek, marskość wątroby

Tabela 2. Dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy

Table 2. Additional risk factors for thrombosis

Wiek: mężczyźni > 55. rż., kobiety > 65. rż.
Wrodzona trombofilia
Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych
Zespół nercycowy
Choroby nowotworowe
Unieruchomienie
Stan po zabiegu operacyjnym
Związane z układem sercowo-naczyniowym (hiperlipidemia, otyłość)
Palenie tytoniu

Objawy kliniczne zespołu antyfosfolipidowego

Najczęstszym objawem klinicznym APS jest zakrzepica, która występuje u 59% chorych w naczyniach żylnych, u 28% w naczyniach tętniczych, u 13% zarówno w naczyniach żylnych, jak i tętniczych [11, 15].

Objawy zakrzepicy żylny dotyczą najczęściej żył głębokich kończyn dolnych [15]. Mniej typowa lub rzadka lokalizacja zakrzepicy żylny w APS dotyczy: żył głębokich kończyn górnych, żył śródczaszkowych, żyły głównej górnej i dolnej, żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari), żyły wrotnej, żył nerkowych i żył siatkówki [11, 15].

W połowie przypadków zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych dochodzi do zatorowości płucnej [15]. Materiał skrzepliny w tętnicach płucnych u chorych z APS może również pochodzić z naczyń żylnych innych narządów lub być generowany *in situ*.

Skrzepliny zlokalizowane w tętnicach powstają miejscowo, mogą też pochodzić z innych

Tabela 3. Objawy, które mogą występować w przebiegu APS, nieujęte w klasyfikacji z Sydney**Table 3. APS-related symptoms, not included in Sydney criteria of disease**

Dziedzina medycyny	Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach laboratoryjnych
Hematologia	Małopłytkowość (< 100 tys.), niedokrwistość autoimmunohemolityczna, rozsiane krzepnięcie wewnątrz-naczyniowe, zakrzepowa płamica małopłytkowa
Ginekologia	Endometrioza, HELLP (hepatopatia, hemoliza, trombocytopenia w ciąży)
Ortopedia	Jalowa martwica kości
Dermatologia	Siność siatkowata , owrzodzenia skóry
Neurologia	Padaczka, migrena, zespół podobny do stwardnienia rozsianego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, płasawica
Pulmonologia	Rozlane krwawienie pęcherzykowe, zespół ostrej niewydolności oddechowej
Kardiologia	Zmiany w obrębie zastawek serca, powikłania po angioplastyce, skrzepliny w jamach serca, kardiomiopatia/ /zapalenie mięśnia sercowego
Nefrologia	Nefropatia (mikroangiopatia tt. doprowadzających i naczyń włosowatych kłębków nerkowych), ostra niewydolność nerek
Okulistyka	Nagła utrata wzroku
Laryngologia	Nagła utrata słuchu
Endokrynologia	Niedoczynność przysadki
Psychiatria	Psychozy, zaburzenia funkcji poznawczych, demencja
Transplantologia	Zakrzepica naczyń w przeszczepionym narządzie

Drukiem pogrubionym zaznaczono objawy i zespoły chorobowe związane z zakrzepicą w obrębie małych naczyń i/lub udziałem mechanizmów immunologicznych

naczyń tętniczych lub z jam serca. Nie bez znaczenia dla procesu powstawania skrzepliny tętniczej jest współistniejący proces przyspieszonej miażdżycy tętnic związany z APS [14–16]. Zakrzepica tętnicza może dotyczyć aorty i/lub tętnic odchodzących od łuku aorty, tętnic biodrowych i udowych, nerkowych, krezkowych, tętnic mózgowych oraz wieńcowych [15]. Objawy kliniczne są związane z niedokrwieniem/zawałem w obszarze unaczynienia zajętego naczynia. Najczęstszym objawem klinicznym zakrzepicy tętniczej jest udar mózgu występujący u 13% chorych z APS, w 7% przypadków występują objawy przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*), u około 3% chorych — zawał serca [15].

Wiele objawów klinicznych i zespołów chorobowych jest związanych przyczynowo z APS, ale ze względu na zbyt małą swoistość lub niedostatecznie poznany patomechanizm nie zostały one ujęte w klasyfikacji z Sydney [15, 17]. Objawy te wymieniono w tabeli 3.

Klasyczne opisy zakrzepicy żyłnej i tętniczej dotyczą naczyń dużego i średniego kalibru, jednak w wielu zespołach opisywanych w przebiegu APS zakrzepicą objęte są również małe naczynia. Należy do nich między innymi katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (CAPS, *catastrophic antiphospholipid syndrome*) [15] i niektóre z zespołów wymienionych w tabeli 3. W patomechanizmie zespołów, takich jak: ARDS, krwawienie pęcherzy-

kowe czy niedokrwistość hemolityczna i małopłytkowość, istotny jest udział mechanizmów immunologicznych związanych z: aktywacją układu dopełniacza, wydzielaniem molekuł stymulujących adhezję (E-selektyna, ICAM-1, VCAM-1) oraz rekrutacją i pobudzeniem neutrofilów [4].

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (CAPS), opisany przez Ashersona w 2003 roku [18], jest to postać APS o gwałtownym przebiegu, związana z mikrokoagulopatią (zakrzepica dotyczy małych naczyń i pojawia się jednocześnie w wielu narządach) [15, 18, 19]. Bywa rozpoznawany u 1% chorych z APS [15, 18, 19], może jednak też wystąpić jako pierwsza manifestacja zespołu antyfosfolipidowego.

U 1/3 chorych rozwój CAPS poprzedza infekcja [15, 19]. Czynniki inicjującymi mogą być także uraz, inwazyjne badanie diagnostyczne lub reakcja polekowa [15, 19].

Kryteria rozpoznania, ustalone na konferencji w Taorminie w 2002 roku, obejmują:

- objawy zakrzepicy dotyczącej trzech lub więcej narządów, układów i/albo tkanek,
- wystąpienie objawów narządowych jednocześnie lub przed upływem tygodnia,
- potwierdzenie badaniem histopatologicznym niedrożności małych naczyń w obrębie przynajmniej jednego narządu lub tkanki,

— stwierdzenie w badaniach laboratoryjnych podwyższonego miana przeciwciał antyfosfolipidowych (LAC i/lub aCL i/lub aB2GPI).

Pewne rozpoznanie CAPS wymaga spełnienia wszystkich 4 podanych kryteriów diagnostycznych, w przypadku spełnienia 3 z podanych kryteriów rozpoznanie CAPS jest prawdopodobne [15, 19].

Klinicznie CAPS manifestuje się ostrą niewydolnością wielonarządową dotyczącą układu krążenia i oddychania, nerek i nadnerczy, ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszym objawem jest ostra niewydolność nerek z białkomoczem, obecna u 78% chorych, objawy płucne (ARDS, krwawienie pęcherzykowe) występują u 66%, związane z zajęciem OUN (drgawki, zaburzenia świadomości, śpiączka) — u 56%, ostra niewydolność serca w przebiegu zakrzepicy drobnych naczyń miokardium — u 50% chorych [15, 18, 19]. W połowie przypadków występują również objawy skórne pod postacią owrzodzeń w zakresie nosa, uszu, policzków i opuszek palców związanych z zakrzepicą drobnych naczyń [15, 19]. U 25% chorych dochodzi do ostrej niewydolności nadnerczy [19].

W badaniach laboratoryjnych stwierdzana jest małopłytkowość (60–68% chorych), niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa (26% chorych), niekiedy obraz DIC [18, 19]. Śmiertelność w przebiegu CAPS wynosi 30–50% [15, 19]. Większość chorych, którzy przeżyli CAPS, pozostaje w remisji podczas przewlekłej antykoagulacji. Nawroty choroby są rzadkie.

Leczenie objawów zespołu antyfosfolipidowego

Ze względu na bogatą symptomatologię dotyczącą wielu narządów APS bywa rozpoznawany i leczony z opóźnieniem. Sytuację utrudnia fakt, że nie opracowano zasad leczenia APS we wszystkich specjalnościach.

Zasady leczenia oraz wtórnej profilaktyki zakrzepicy żyłnej w zespole antyfosfolipidowym

Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego zostały opublikowane w 2008 roku przez Amerykańskie Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (ACCP) [20]. W tym samym roku ukazały się również wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące diagnostyki i leczenia zatoru tętnicy płucnej [21]. W obu tych doniesieniach wspomniano o leczeniu zakrzepicy u chorych z APS.

Zasady leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z APS nie odbiegają od schematu stosowanego u chorych bez APS [11, 20]. Stosowana jest heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH, *low molecular weight heparin*) w dawce terapeutycznej podskórnie albo heparyna niefrakcjonowana (UFH, *unfractionated heparin*) w ciągłym wlewie dożylnym. Stosowanie UFH jest leczeniem z wyboru u osób otyłych, z niewydolnością nerek, w przypadku zagrożenia powikłaniami krwotocznymi oraz w przypadkach niestabilnych hemodynamicznie, gdy może zachodzić konieczność leczenia trombolitycznego [11, 20, 21]. W pierwszej dobie leczenia heparyną rozpoczyna się podawanie doustnego antykoagulantu pod kontrolą INR. Podawanie heparyny można zakończyć najwcześniej po 5 dobach leczenia, w drugiej dobie uzyskiwania terapeutycznego INR (2–3) [11, 20]. U chorych z APS pewne kontrowersje budzi sposób monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego podczas stosowania UFH albo doustnych antykoagulantów, gdyż obecność przeciwciał wykazujących aktywność LAC może wpływać zarówno na aPTT, jak i na czas protrombinowy.

U chorych z pierwszym epizodem zakrzepicy w przebiegu APS zalecana jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa doustnym antykoagulantem z utrzymywaniem INR w granicach 2–3 [11, 20–22]. W związku z dużym ryzykiem nawrotu zakrzepicy po przerwaniu leczenia (ok. 30% rocznie) u chorych z APS, zaleca się stosowanie wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przez 12 miesięcy lub dłużej, niekiedy do końca życia, jeżeli stwierdzone są wysokie miana przeciwciał antyfosfolipidowych [11, 20, 22].

Badania kliniczne dotyczące wpływu bardziej intensywnej antykoagulacji (stosowanie doustnego antykoagulantu we wtórnej profilaktyce z docelowym INR 3–4) na przebieg APS nie wykazały zmniejszenia częstości nawrotów zakrzepicy, natomiast obserwowano wzrost ryzyka powikłań krwotocznych [23, 24]. Prace te zapoczątkowały szeroką dyskusję na temat optymalnego leczenia zakrzepicy u chorych z APS. Khamasta i wsp. [25] i Rickles i wsp. [26] podkreślają, że do badań cytowanych wyżej nie rekrutowano chorych z nawrotami zakrzepicy w czasie antykoagulacji oraz, że u części chorych leczonych intensywnie nie osiągnięto INR 3–4, dlatego też wyników tych badań nie można stosować do całej populacji chorych z APS.

Wytyczne ACCP [20] zalecają u chorych z nawrotową zakrzepicą w przebiegu APS zwiększenie intensywności antykoagulacji z docelowym wynikiem INR 2,5–3,5, inni autorzy proponują utrzymanie wyższych wartości INR (3–4) [22],

Tabela 4. Zasady leczenia APS w ciąży

Table 4. Currently recommended treatments of APS in pregnancy

Postać kliniczna	Stosowane leki
Niepowodzenia położnicze bez wywiadu zakrzepicy	ASA 75–150 mg/dobę i heparyna (UFH 5000 j. 2 × na dobę s.c. albo LMWH — profilaktyka pierwotna), po porodzie: LMWH — profilaktyka pierwotna (6–12 tyg.)
Niepowodzenia położnicze i zakrzepica w wywiadzie	ASA 75–150 mg/dobę i LMWH w dawce wtórnej profilaktyki (można rozdzielić na 2 dawki), po porodzie — LMWH (jw.) lub DA
Zakrzepica w wywiadzie bez niepowodzeń położniczych	Jak wyżej
Świeży epizod ŻCHZZ	UFH — wlew dożylny pod kontrolą aPTT albo LMWH — dawka lecznicza

ASA — kwas acetylosalicylowy, LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa, UFH — heparyna niefrakcjonowana, DA — doustny antykoagulant

ewentualnie dołączenie leków przeciwplatek: kwasu acetylosalicylowego, tiklopidyny, kłopidogrelu [11, 22, 25]. W tej grupie chorych leczenie prowadzone jest do końca życia. Nieliczni chorzy z bardzo aktywną postacią zespołu wymagają przewlekłego stosowania leczniczych dawek heparyn drobnocząsteczkowych [11, 22, 27].

Problem stanowi leczenie zakrzepicy u chorych z APS i małopłytkowością. Niekiedy stan ten wymaga różnicowania z małopłytkowością poheparynową (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*). Opisano kazuistycznie stosowanie w takich sytuacjach klinicznych pośredniego inhibitora czynnika Xa, jakim jest syntetyczny pentasacharyd — fondaparinux [22, 28, 29].

Zasady leczenia oraz wtórnej profilaktyki zakrzepów tętniczych u chorych z zespołem antyfosfolipidowym

Zasady leczenia zakrzepicy tętniczej są takie same jak w przypadku zakrzepicy żyłnej. Według wytycznych ACCP z 2008 roku [20] zalecana jest również w tych przypadkach wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa doustnym antykoagulantem z docelowym INR wynoszącym 2–3. Jednakże wielu autorów podkreśla, że w niektórych przypadkach zakrzepicy tętniczej u chorych z APS skuteczne zapobieganie nawrotom wymaga przewlekłego stosowania doustnego antykoagulantu z docelowym INR 3–4 [22, 25, 30]. Bick i wsp. [31] proponują stosowanie skojarzonego leczenia przeciwzakrzepowego LMWH i kwasem acetylosalicylowym w przypadkach z jednoczesną zakrzepicą naczyń tętniczych i żylnych, a w szczególności przy epizodach dotyczących siatkówki i ośrodkowego układu nerwowego.

Zasady leczenia zespołu antyfosfolipidowego w ciąży

Postępowanie u ciężarnych z APS ma na celu przeciwdziałanie zakrzepicy łożyskowej oraz sty-

mulowanie interleukiny 3, która stanowi czynnik wzrostowy dla trofoblastu [32]. Stosowane leki to kwas acetylosalicylowy (ASA) w małej dawce, nieprzekraczającej 150 mg/dobę, która jest w świetle ostatnich badań bezpieczna dla matki i dziecka, oraz UFH lub LMWH [22, 32–34]. Z uwagi na większą łatwość stosowania (dawkowanie 1 × na dobę), przy porównywalnej skuteczności, w ostatnich wytycznych ACCP polecane są heparyny drobnocząsteczkowe [34]. Doustne antykoagulanty są przeciwwskazane w I trymestrze ciąży (ze względu na działanie teratogenne) oraz w III trymestrze (ze względu na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych) [21].

Zasady leczenia APS w ciąży podano w tabeli 4. U chorych z niepowodzeniami położniczymi, bez zakrzepicy w wywiadzie, poleca się stosowanie ASA w skojarzeniu z LMWH w dawce odpowiadającej pierwotnej profilaktyce [32–34]. Po porodzie kontynuowane jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce odpowiadającej pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej przez 6–12 tygodni [32].

U pacjentek z przebytą zakrzepicą żylną lub tętniczą bez niepowodzeń położniczych lub z oboma cechami klinicznymi APS występującymi łącznie polecane jest stosowanie ASA w skojarzeniu z LMWH, w dawce odpowiadającej wtórnej profilaktyce [32, 34]. Dawka ta może zostać rozłożona na 2 wstrzyknięcia podawane w odstępie 12 godzin. Po porodzie kontynuowana jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa heparyną lub stosowany jest doustny antykoagulant pod kontrolą INR.

Podawanie ASA we wszystkich omawianych przypadkach powinno zostać zakończone na kilka tygodni przed planowanym rozwiązaniem ciąży, tak aby nie doszło do powikłań krwotocznych podczas porodu lub znieczulenia zewnątrzoponowego [32]. Heparyna drobnocząsteczkowa powinna być odstawiona na 12 godzin przed znieczuleniem zewnątrzoponowym i może być kontynuowana 12 godzin po usunięciu cewnika [21].

W przypadku świeżego epizodu ŻCHZZ u ciężarnej z APS stosowana jest UFH pod kontrolą aPTT lub LMWH w dawce leczniczej [32, 34].

Dopuszczalne jest stosowanie wlewów dożylnych immunoglobulin u chorych z APS w ciąży w przypadkach z zakrzepicą nawracającą pomimo stosowania heparyny i ASA oraz w przypadku małopłytkowości [32]. Niewielkie doświadczenia dotyczące plazmaferezy wskazują na jej bezpieczeństwo u kobiet z uporczywymi niepowodzeniami położniczymi, jednakże konieczne jest określenie przydatności stosowania tej metody w większym materiale chorych [32].

Zasady leczenia katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego

Wystąpienie objawów CAPS wymaga niezwłocznego zastosowania agresywnej terapii wielolekowej [22, 35] z użyciem:

- leków przeciwzakrzepowych,
- kortykosteroidów,
- plazmaferezy i/lub dożylnych wlewów z immunoglobulin.

Podstawowym lekiem przeciwzakrzepowym jest LMWH lub UFH w dawce leczniczej [22, 35, 36]. W przypadku małopłytkowości stosowane jest leczenie hirudyną lub fondaparinuxem w dawce leczniczej (5–7,5 mg 1 × na dobę), do czasu wyjaśnienia, czy małopłytkowość jest związana z APS, czy też ma charakter poheparynowy (HIT) [35]. Leczenie przeciwzakrzepowe powinno być prowadzone w każdym przypadku pomimo małopłytkowości, jedynym przeciwwskazaniem są zagrażające życiu krwawienia [35].

Kortykosteroidy stosowane są dożylnie, optymalna dawka i czas stosowania nie zostały ustalone, przyjmuje się jednak, że czas ich stosowania nie powinien być krótszy niż kilka dni [36]. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych związanych z wtórną uogólnioną reakcją zapalną mediowaną przez cytokiny zalecane są wysokie dawki kortykosteroidów (np. 1000 mg metylprednizolonu dożylnie) [36].

Plazmafereza powinna być zaplanowana przed podaniem immunoglobulin, tak aby nie niwelować efektu ich działania [35, 37]. W czasie plazmaferezy osocze wymieniane jest na świeżo mrożoną plazmę (FFP, *fresh frozen plasma*) lub 4–5-procentowy roztwór albumin [35, 37]. Świeżo mrożona plazma umożliwia leczenie koagulopatii ze zużycia (głównie niedoboru ATIII), ale może pogorszyć przebieg CAPS na skutek immunizacji pacjenta. Dlatego niektórzy autorzy polecają przetoczenie albumin i ewentualnie uzupełnienie niedoboru ATIII odpowiednim preparatem [37].

Immunoglobuliny podawane są w celu zablokowania patologicznych autoprzeciwciał, w dawce 0,4g/kg/dobę przez 4–5 dni, zawsze łącznie z heparyną, tak aby uniknąć powikłań zakrzepowych w miejscu podania [22, 35, 37].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia dotyczące skutecznego stosowania przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rituksymab) w CAPS [22, 35, 38]. Preparat był dotychczas stosowany z powodzeniem w terapii chłoniaków z komórek B [36]. W CAPS rituksymab stosowano kazuistycznie w przypadku niepowodzenia skojarzonej terapii pierwszego rzutu, ale także jako lek pierwszego wyboru, szczególnie u chorych z małopłytkowością i anemią hemolityczną [22, 35, 38]. Jako lek drugiego rzutu stosowany jest także cyklofosamid [36].

Zalecenia ogólne u chorych z CAPS wskazują na konieczność: ograniczenia instrumentacji donaczyniowej, prowadzenia w razie potrzeby wentylacji mechanicznej z niską objętością oddechową oraz stosowania u wszystkich chorych inhibitorów pompy protonowej [22, 35].

Kontrowersje dotyczące zespołu antyfosfolipidowego

Mimo intensywnej badań nad rolą różnych autoprzeciwciał w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego nie ma jasności co do tego, które z nich są szczególnie patogenne [39]. Szczególnie dyskutowana jest niska swoistość badania przeciwciał aCL, a także brak standaryzacji badań ELISA służących do oznaczania aCL i aB2GPI. Wydaje się, że rekomendacje powinny uwzględnić te zestawy ELISA, które mierzą stężenie aCL zależnych od B2GPI [9]. Większość autorów jest zgodna co do silnego związku obecności LAC z zakrzepicą, jednak tylko w przypadkach, gdy aktywność LAC zależna jest od B2GPI [7, 9] oraz gdy badanie aktywności LAC uwzględnia wszystkie zalecane procedury. Spełnienie tych zaleceń jest trudne lub wręcz niemożliwe u chorych w trakcie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Rozważania te mają implikacje kliniczne, gdyż po pierwszym epizodzie zakrzepicy u chorego z APS istotne jest, aby przewidzieć dalszy przebieg choroby i zastosować odpowiednio dobraną metodę profilaktyczną.

Chorzy z APS o niskim ryzyku nawrotu zakrzepicy to ci, u których w czasie pierwszego epizodu obecny był dodatkowy czynnik ryzyka (np. unieruchomienie, leczenie hormonalne, zabieg operacyjny), nie obserwowano kolejnych epizodów choroby przez 2 lata oraz uzyskano normalizację parametrów laboratoryjnych. W tej grupie chorych

można prawdopodobnie podjąć próbę odstawienia antykoagulantów i ocenić ryzyko nawrotu zakrzepicy, oznaczając stężenie D-dimerów po miesiącu. Badania takie, zalecane w ostatnich wytycznych ESC [21] u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, nie były do tej pory przeprowadzane w populacji chorych z APS.

O dużej aktywności zespołu świadczy utrzymywanie się LAC i/lub aB2GPI i/lub średniego albo wysokiego miana aCL oraz współistnienie zakrzepicy tętniczej i żyłnej, a także nawroty choroby mimo prowadzenia standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej [40–42]. W takiej populacji chorych wskazane jest bezterminowe stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej [42]. Wobec braku jednolitych zaleceń dotyczących postępowania w APS o szczególnej aktywności proponowana jest indywidualizacja leczenia, tak aby ryzyko powikłań krwotocznych nie było większe niż ryzyko nawrotu choroby [42, 43]. Niektórzy chorzy mogą jednak wymagać przewlekłego stosowania LMWH w dawkach leczniczych albo skojarzonego leczenia przeciwzakrzepowego z przeciwplatekowanym [35, 43].

W ostatnich latach wprowadzono nowe leki przeciwzakrzepowe, będące bezpośrednimi inhibitorami trombiny lub czynnika Xa (riwaroksaban, apiksaban). Leki te mogą stać się w przyszłości alternatywą dla doustnych antykoagulantów we wtórnej profilaktyce zakrzepicy. Nie ma do tej pory informacji dotyczących ich skuteczności u chorych z APS [41].

O ile stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w APS nie budzi wątpliwości, o tyle nie ma jednolitych zaleceń dotyczących leczenia przeciwplatekowego. Kierunek ten wydaje się obiecujący w związku ze stwierdzeniem dominującego znaczenia aktywności proagregacyjnej płytek krwi w patogenezie zespołu oraz dostępnością wielu różnych leków przeciwplatekowych [35, 41].

W patomechanizmie niektórych objawów APS znaczną rolę odgrywa odczyn autoimmunologiczny i rozwój reakcji zapalnej. Wyniki badań przemawiają za tym, że pierwszym etapem rozwoju APS jest być może aktywacja układu dopełniacza. Pośrednim dowodem na to jest fakt, że heparyna, która posiada własną aktywność przeciwko układowi dopełniacza, skutecznie zapobiega utratom ciąży w zespole APS, natomiast działania takiego nie posiadają fondaparinux i hirudyna, które nie wykazują takiej aktywności [35, 42]. Z zagadnieniem tym wiąże się również rola leków modulujących reakcję zapalną w APS. Z wyjątkiem CAPS oraz przypadków APS skojarzonych z kolagenozą nie sprecyzowano dotychczas wskazań do stosowania kortykosteroidów i innych leków przeciwzapalnych oraz immunosupresyjnych u chorych z APS [35, 44].

Bardzo interesujące są też wyniki badań dokumentujących przyspieszony rozwój miażdżycy w APS. Trwają dyskusje nad zaleceniami dotyczącymi wczesnej profilaktyki przeciwmiażdżycowej w tej grupie chorych [41].

Piśmiennictwo

1. Sherer Y., Bank M., Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome (APS): Where does it come from? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007; 21: 1071–1078.
2. Ząbek J. Zakażenia a zespół antyfosfolipidowy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 61–64.
3. Hoppensteadt D.A., Walenga J.M. The relationship between the antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 1–18.
4. Dyszkiewicz W., Gašiorowski Ł. Zatorowość płucna w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 39–40.
5. Hughes G., Harris E.N., Gharavi A. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 486–489.
6. Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Clinical and serological features of the “antiphospholipid syndrome” *Br. J. Rheumatol.* 1987; 26 (supl. 2): 19.
7. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. I. wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
8. Zimmermann-Górska I. Kryteria klasyfikacyjne dla zespołu antyfosfolipidowego — kolejna modyfikacja. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 65: 396–400.
9. Galli M., Reber G., de Moerloose P., de Groot P. G. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 399–401.
10. Pengo V. A contribution to the debate on the laboratory criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1048–1049.
11. Zawilska K. Przeciwciała antyfosfolipidowe — czynnik zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i zakrzepicą tętniczą. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 41–45.
12. Hoppensteadt D.A., Fabbri N., Bick R.L., Messmore H.L., Adiguzel C., Fareed J. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 1–18.
13. Windyga J. Przeciwciała antyfosfolipidowe jako czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 108: 1065–1070.
14. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. i wsp. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005; 112: 3337–3347.
15. Baker W.F., Bick R.L. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 33–52.
16. Fisher K., Brzosko M., Walecka A., Ostanek L., Sawicki M. Znaczenie zespołu antyfosfolipidowego i przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy w ocenie ryzyka rozwoju subklinicznej miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 13–17.
17. Zimmermann-Górska I. XX-lecie zespołu antyfosfolipidowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 8–12.
18. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. i wsp. Catastrophic and antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guideline. *Lupus* 2003; 12: 530–534.
19. Al-Ansari M.A. A 51-year old woman with blanched skin, coagulopathy, abdominal pain and cardiopulmonary failure. *Chest* 2007; 131: 1603–1607.
20. Hirsh J.H., Guyatt G., Albers G. W., Harrington R., Schunemann H.J. Antithrombotic and thrombolytic therapy. Executive summary: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines, wyd. 8. *Chest* 2008; 133: 71–109.
21. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2276–2315.
22. Erkan D., Lockshin M.D. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2006; 32: 129–148.
23. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. I. wsp. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *NEJM* 2003; 349: 1133–1138.

24. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. A randomized trial of high intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 848–853.
25. Khamasta M.A., Hunt J. Moderate dose oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome? *No. J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 844–845.
26. Rickles F.R., Marder V.J. Moderate dose oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome? *No. J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 842–843.
27. Dentali F., Manfredi E., Crowther M., Ageno W. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 9: 2121–2123.
28. Holtan S.G., Knox S.K., Tefferi A. Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and heparin-associated thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1632–1634.
29. Hirsh J., Bauer K.A., Donatti M.B., Gould M.G., Samama M.M., Weitz J.I. Parenteral anticoagulants: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines, wyd. 8 edition. *Chest* 2008; 133: 141–159.
30. Kur-Zalewska J., Tlustochowicz W., Rzeski M. Postępowanie w zespole antyfosfolipidowym z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; 65: 471–476.
31. Bick R.L., Baker W. F. Treatment options for patients who have antiphospholipid syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 145–153.
32. Skrzypczak J. Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 50–53.
33. Bick R.L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 107–120.
34. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines, wyd. 8. *Chest* 2008; 133: 844s–886s.
35. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2006; 6: 98–103.
36. Cervera R., Asherson R.A. Multiorgan failure due to a rapid occlusive vascular disease in antiphospholipid syndrome: the “catastrophic” antiphospholipid syndrome. *APLAR J. Rheumatol.* 2004; 7: 254–262.
37. Marson P., Bagatelle P., Bortolati M. i wsp. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J. Intern. Med.* 2008; 264: 201–203.
38. Erre G.L., Pardini S., Faedda R., Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *Lupus* 2008; 17: 50–55.
39. Musiał J. β_2 glikoproteina-I — podstawowy antygen w zespole antyfosfolipidowym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117 (supl.): 59–60.
40. Wahl D., Thiebaugeorges O., Regnault V., Dalloul A., Lecompte T. Pursuing the debate on the serologic criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1433–1435.
41. Fonseca A.G., D’Cruz D.P. Controversies in the management of the antiphospholipid syndrome: can we ever stop warfarin? *J. Autoimmun. Dis.* 2008; 5 (6), doi: 10.1186/1740-2557-5-6.
42. Lockshin M.D. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 2008; 66: 195–197.
43. Ng H.J., Crowther M.A. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 368–372.
44. Baker W.F., Bick R.L., Fareed J. Controversies and unresolved issues in antiphospholipid syndrome pathogenesis and management. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 155–174.