

Opis przypadku nasilonego zespołu antyfosfolipidowego w przebiegu ciąży i porodu z podejrzeniem zespołu toczeniopodobnego

A case of antiphospholipid syndrome in course of pregnancy and puerperium with lupus-like disease suspicion

Lorenc Anna¹, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹, Drews Krzysztof¹, Ratajczak Paweł¹, Puszczewicz Mariusz²

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

² Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS – antiphospholipid syndrome) jest niezapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Jego istotą jest tworzenie autoprzeciwciał przeciw fosfolipidom błon komórkowych, co skutkuje zaburzeniami hemostazy o charakterze prozakrzepowym. Ze względu na związek m.in. z nawracającymi utratami ciąży, hipotrofią płodu, zespołem przedrzucawkowym oraz przedwczesnym oddzieleniem łożyska, zespół ten stanowi również istotny problem we współczesnej perinatologii. W pierwotnej postaci zespołu może dojść do rozwoju zespołu toczeniopodobnego lub pełnoobjawowego toczenia układowego, poprzedzonych zaostrzeniem objawów zespołu APS. U kobiet ciężarnych sytuacja taka może niekiedy przedstawiać trudności diagnostyczne dla opiekującego się pacjentką zespołu lekarzy.

Celem pracy było przedstawienie przypadku zaostrzenia pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego u pacjentki w przebiegu ciąży i porodu, u której następnie rozpoznano rzut toczenia układowego. Opisywana progresja zespołu APS jest rzadka i pomimo kilkunastu wcześniejszych doniesień, nadal wymaga wyjaśnienia.

Słowa kluczowe: **cięża / zespół antyfosfolipidowy / zespół toczeniopodobny / toczeń układowy /**

Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic non-inflammatory and autoimmune connective tissue disease. APS is characterized by formation of autoantibodies against cell membrane phospholipids which act as procoagulation factors. Association with recurrent pregnancy loss, intrauterine growth retardation, preeclampsia and placenta ablation makes APS a serious perinatalogic problem. The primary form can evaluate into lupus-like disease or full-symptomatic lupus erythematosus, both usually preceded by acute form of APS. In pregnant women this situation may present considerable diagnostic problems.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM w Poznaniu
60-535 Poznan, Polna 33, Polska
tel. +48 618419613, fax: +48 618474651
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 10.01.2011
Zaakceptowano do druku: 30.03.2011

Lorenc A, et al.

The aim of this work was to present a patient with acute primary antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium, which subsequently was diagnosed as systemic lupus erythematosus flare. Such progression is rare and, despite several previous reports, requires extensive explanations and research.

Key words: **pregnancy / antiphospholipid syndrome / lupus-like disease / systemic lupus erythematosus /**

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS - *antiphospholipid syndrome*, zespół Hugesa) jest niezapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Jego istotą jest tworzenie auto-przeciwciał (APL - *antiphospholipid autoantibodies*) przeciw ujemnie naładowanym fosfolipidom błon komórkowych, co prowadzi do zaburzeń hemostazy o charakterze prozakrzepowym [1, 2, 3]. Do najczęstszych objawów klinicznych zespołu należą zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, dodatkowo u ok. połowy chorych powikłana zatorowością płucną, udary niedokrwienne mózgu, bóle i zapalenia stawów, małopłytkowość, zmiany skórne typu *livedo reticularis*, bóle głowy, niedokrwistość hemolityczna, uszkodzenie nerek [4]. Z innych, rzadszych objawów, należy wymienić: przejściowe epizody niedokrwienne mózgu (TIA), napady padaczkowe, płasawicę, zaburzenia funkcji poznawczych, zespoły ożeniowe, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, niemiarowość oraz progresję zmian miażdżycowych [5].

Zespół APS stanowi również istotny problem we współczesnej perinatologii. Najczęstszą konsekwencją położniczą zespołu APS są obumarcia i następne poronienia nawracające. Ponadto stwierdzono powiązanie zespołu antyfosfolipidowego z kilkoma innymi poważnymi powikłaniami położniczymi jak niewydolność maciczno-łożyskowa, stan przedzucawkowy, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska, zespół HELLP, poród przedwczesny i zakrzepica w ciąży [6]. W nieleczonym zespole wskaźnik żywych urodzeń wynosi tylko 20% [7]. Najpoważniejszym powikłaniem zespołu APS jest zgon matki w przypadku nasilenia objawów w czasie porodu lub porodu. Jest wysoce prawdopodobne, że przeciwciała APL są również przyczyną niepłodności kobiet [5, 8].

W patogenezie zespołu APS wskazuje się, że niewydolność łożyska jest wynikiem zakrzepicy w krążeniu maciczno-łożyskowym. Powstawanie zakrzepów może być spowodowane interakcjami endogennego inhibitora krzepnięcia aneksyny V z przeciwciałami antyfosfolipidowymi. Mikrokosmki syncytiotrofoblastu, a zwłaszcza ich czubki, pokryte są aneksyną V, która przylegając do powierzchniowych fosfolipidów osłania je przed osoczowymi czynnikami krzepnięcia. Przeciwciała antyfosfolipidowe wypierają aneksynę V z jej połączeń z fosfolipidami i niszczą w ten sposób ochronną tarczę aneksynową indukując powstawanie zmian zakrzepowych [4, 9, 10, 11].

W nielicznych przypadkach udokumentowanych w piśmiennictwie, pierwotny zespół APS może ewoluować w kierunku zespołu toczniopodobnego lub pełnoobjawowego tocznia układowego. Najczęściej progresja poprzedzona jest zaostreniem objawów zespołu APS.

U kobiet ciężarnych sytuacja taka może niekiedy przedstawiać trudności diagnostyczne dla opiekującego się pacjentką zespołu lekarzy. Stąd celem pracy było przedstawienie przypadku

zaostrenia pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego u pacjentki w przebiegu ciąży i porodu, u której następnie rozpoznano rzut tocznia układowego.

Opis przypadku

Pacjentka lat 31, z rozpoznaniem: ciąża III tydzień 30, zespół antyfosfolipidowy, stan przedzucawkowy, cukrzyca ciążowa klasy G1, przyjęta została do Kliniki Perinatologii i Chorób Kobietych UM w Poznaniu z powodu słabszego odczuwania ruchów płodu oraz zagrożenia porodem przedwczesnym.

U ciężarnej stwierdzono wywiad obciążony dwukrotnym obumarciem wewnątrzmacicznym płodu: w 2009 roku w 21 t.c. oraz w 2010 roku w 16 t.c.

W przebiegu diagnostyki niepowodzeń położniczych u pacjentki rozpoznano zespół antyfosfolipidowy.

Miana przeciwciał APL prezentowały wartości dodatnie wzrastając w końcowym okresie ciąży: antykoagulant tocznia (LAC - *lupus antibodies*) LAI1 - 88,0 sek. (N: 31-44), LAI2 - 38,0 sek. (N: 30-38), LAI1/LAI - 2,32 (N<1,30), APTT (Actin) - 58,7 sek. (N: 25-34). Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL - *antycardiolipin antibodies*) aCL IgG - 115,3 GPL (N<10), aCL IgM - 2,8 MPL (N<7,0). Przeciwciała przeciw β 2-glikoproteinie I (anty- β 2GPI - *anti- β 2 glycoprotein I*) IgG - 71,3U/ml (N<8,0), czas APTT - 50,3 sek. (N: 28-38).

W przeprowadzonej diagnostyce u pacjentki nie wykazano trombofilii wrodzonej. Od początku obecnej ciąży u pacjentki zastosowano profilaktykę przeciwzakrzepową: kwas acetylosalicylowy 1x75mg doustnie oraz enoksaparyna 1x0,4ml podskórnie. Wykonane wcześniej badania kariotypów pacjentki i jej męża nie wykazały związku z występowaniem wcześniejszych zgonów wewnątrzmacicznych płodów.

W badaniu przy przyjęciu stwierdzono: część pochwowa skrócona, rozwarcie - 1cm, położenie płodu podłużne główkowe, główka balotuje nad wchodem, FHR 127/min., RR 160/100mmHg, w badaniu ultrasonograficznym - masa \pm 1200g, biometria odpowiada tyg. ciąży.

W przepływach dopplerowskich zaobserwowano obniżenie wskaźnika pulsacji w tętnicy środkowej mózgu i podwyższone wskaźniki pulsacji w obu tętnicach macicznych z obustronnym załamkiem *notch*.

Zapis KTG pozostawał w normie. Stwierdzony w badaniach laboratoryjnych białkomoc 500mg/dl (N<25) oraz wysoki poziom białka całkowitego w moczu 226,95mg/dl (N<12,00) pozwolił rozpoznać stan przedzucawkowy (zastosowane leczenie: metylodopa 4x250mg, kwas acetylosalicylowy 1x75mg, fenoterol 8x1/2 tabl, isoptin 3x1 tabl. doustnie, enoksaparyna 1x0,4ml podskórnie, betametazon 2x12mg domięśniowo).

Podczas hospitalizacji wartości RR utrzymywały się w granicach 140/90mmHg. Ze względu na zawężoną oscylację

Opis przypadku nasilonego zespołu antyfosfolipidowego...

w kolejnym zapisie KTG pacjentkę przekazano do oddziału porodowego celem intensywnego nadzoru płodu. Po wystąpieniu powtarzających się głębokich deceleracji, ze względu na objawy zagrożenia życia płodu, ciążę ukończono cięciem cesarskim. Urodzono płód płci męskiej żywy niedonoszony o masie 1265 g, Apgar 1,6,7. Noworodek przekazany został do Oddziału Intensywnej Opieki Neonatologicznej. W czasie cięcia cesarskiego stwierdzono oddzielenie łożyska na $\frac{1}{4}$ powierzchni.

W położu pacjentka otrzymywała metylodopa 4x500mg doustnie, a następnie 4x250 mg oraz enoksaparynę 1x0,4ml podskórnie. Kontrolowano ciśnienie tętnicze, które wahało się w granicach 120/70mmHg do 145/100mmHg. Wieczorem w 1 dobie położu pacjentka zgłosiła nasilony świąd dłoni. Podczas badania stwierdzono zaczerwienienie i suchość skóry dłoni oraz obecność wysypki o charakterze pokrzywki. Doraźnie zastosowano calcium 3x2 tabl. doustnie. Po konsultacji dermatologicznej dnia następnego dołączono prometazynę 1x1 tabl. doustnie oraz zewnętrznie flutikazon w maści na zmiany skórne, uzyskując ustąpienie świądu i znaczne ograniczenie wysypki.

W 5 dobie położu pacjentka w stanie ogólnym dobrym, z wartościami ciśnienia tętniczego 120/80mmHg, została wypisana do domu z zaleceniem: metylodopa 4x250mg, calcium 3x2 tabl., prometazyna 1x1 tabl. doustnie, enoksaparyna 1x0,4ml podskórnie przez 5 tygodni oraz flutikazon maść doraźnie na zmiany skórne. Zalecono kontrolę RR 4x dziennie, kontrolę w Poradni Nadcisnienia Tętniczego za 10 dni oraz w Poradni Diabetologicznej po 6 tyg. z wynikiem testu obciążenia 75 g glukozy.

Następnego dnia w godzinach wieczornych pacjentka zgłosiła się ponownie do Izby Przyjęć GPSK w Poznaniu z powodu bólu głowy, zaburzeń widzenia, podwyższonego ciśnienia tętniczego (170/100mmHg) i licznych kroczkowych wykwitów, pokrytych strupami na skórze twarzy. Wystąpił również obrzęk skóry twarzy i okolicy przyusznej. Na dłoniach i stopach wystąpiła wysypka rumieniowa. Pacjentka podawała, iż okresowo widzi mroczki przed oczami, pojawiające się np. przy pochylaniu głowy. Ponadto pacjentka zgłaszała silny ból stawu kolanowego lewego, który w badaniu nie powodował ograniczenia jego ruchomości. Położniczo nie stwierdzono odchyień – 6 doba położu, macica obkurczona, odchody z dróg rodnych w normie, rana po cięciu cesarskim zagojona prawidłowo.

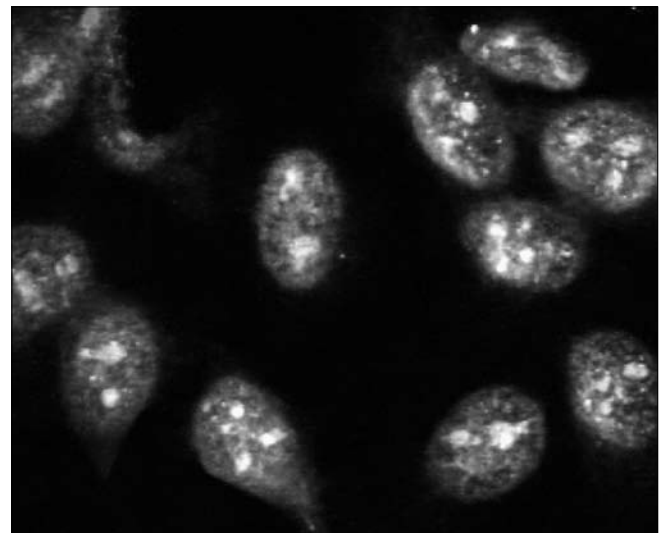
Po konsultacji internistycznej włączono: metylodopa 3x500 mg, nifedypina 2x10mg, metoprolol 3x 50mg doustnie, enoksaparyna 0,4ml podskórnie, calcium 3x2 doustnie oraz hydrokortyzon 100mg dożylnie. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia: nieznaczna leukocytozę - 11,43G/L (N: 4,10-10,90), obniżenie liczby płytek - 122,5G/L (N: 140-440), wydłużenie czasów APTT 39,0 sek. (N: 25-35), czasu protrombinowego 14,1 sek. (N: 9-13), D-Dimer 3870ng/mL (N: 0-225), nieznacznie obniżone białko w surowicy 6,04g/dl (N: 6,60-8,80), podwyższone CRP - 28,42 (N<5), w badaniu ogólnym moczu obecność białka 75,0mg/dl (N<25).

W godzinach nocnych pacjentka niespokojna, zgłaszała trudności w zaśnięciu i mroczki przed oczami. Stan ogólny: RR 160/90mmHg, tętno 80/min, wydolna krążeniowo i oddechowo. Zlecono: zwiększenie dawki nifedypiny do 3x10mg, dołączono kaptopryl 3x25mg doustnie, diazepam 10mg domięśniowo doraźnie oraz utrzymanie pozostałych leków.

W konsultacji dermatologicznej, która odbyła się następnego dnia stwierdzono: na skórze twarzy rumienie obrzękowe pokryte

strupami, na wardze górnej nadzórka przechodząca na błonę śluzową jamy ustnej, małżowiny uszne obrzęknięte i zaczerwienione. Pacjentka skarżyła się na ból stawu kolanowego i łokciowego lewego oraz zaburzenia widzenia. W oparciu o obraz kliniczny i dane z wywiadu (zespół antyfosfolipidowy) wysunięto podejrzenie tocznia rumieniowatego podostrego. Poziom przeciwciał przeciwnukleowych (ANA - *antinuclear antibodies*) oznaczonych metodą ELISA wynosił 72,9U/ml (N: dodatni >55,0). Włączono doustnie prednizon 2x20mg, potassium chloride 1x1 tabl., omeprazol 1x10mg rano. Pacjentka została wypisana z zaleceniem leczenia w Katedrze i Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu (zalecono doustnie: kaptopryl 3x25mg, metoprolol 1x50mg, nifedypina 3x10mg).

W Klinice Reumatologii potwierdzono rozpoznanie zespołu APS (przeciwciała aCL poniżej 12, anti-β2GPI 128,1, antykoagulant tocznia obecny). W dalszych oznaczeniach miano przeciwciał ANA wynosiło 1:80 (typ świecenia plamisty i obwodowy) i nie było wystarczające do rozpoznania pełnoobjawowego tocznia rumieniowatego układowego. (Rycina 1).



Rycina 1. Plamisty typ fluorescencji przeciwciał ANA.

Dyskusja

Rozpoznanie zespołu APS

Obecnie w rozpoznaniu zespołu APS obowiązują kryteria zmodyfikowane podczas kongresu w Sydney 2004 r. (trzy kliniczne oraz trzy laboratoryjne) [11,12].

Do rozpoznania zespołu APS konieczne jest spełnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego laboratoryjnego. Jeśli kryteria rozpoznawania zespołu APS są spełnione w nieobecności innej choroby autoimmunologicznej, mówi się o pierwotnym APS (*primary APS*, PAPS). Jeśli zespół towarzyszy innej chorobie autoimmunologicznej, określa się go jako wtórny (*secondary APS*, SAPS).

U przedstawianej pacjentki rozpoznanie klasycznego zespołu antyfosfolipidowego opierało się na danych z wywiadu, które stanowiły kryterium kliniczne (dwa obumarcia prawidłowego morfologicznie płodu w II trymestrze ciąży) oraz na wynikach badań laboratoryjnych (dodatnie miano przeciwciał APL - LAC, aCL oraz anti-β2-GPI).

Z analizy dokumentacji dotyczącej pierwszej ciąży wynikało dodatkowo, że była ona powikłana małowodziem i hipotrofią płodu. Ponadto w badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego na drodze wyłyżeczkowania jamy macicy, po pierwszym oraz drugim poronieniu stwierdzono przedwczesne oddzielenie łożyska oraz wykładniki zaburzenia w krążeniu macicznym i płodowym (ograniczenie powierzchni wymiany, zawały, złogi fibrynoide), co dodatkowo sugeruje obecność zmian zakrzepowych charakterystycznych dla zespołu APS. Stąd w opisywanym przypadku pacjentki, w przebiegu ciąży i w nieobecności wykładników klinicznych choroby układowej, przyjęto rozpoznanie pierwotnego APS.

Nasilenie zespołu APS

Objawy kliniczne, które pojawiły się w położu u omawianej pacjentki sugerowały zaostrzenie zespołu APS.

Czynnikiem ryzyka mógł być sam okres położu, przebyte cięcie cesarskie oraz, obserwowany później, rzut tocznia układowego. Konieczne jest jednak w takim przypadku rozważenie rozwoju katastrofalnego APS (CAPS - *catastrophic antifosfolipid syndrome*, zespół Ashersona), który jest rzadkim (<1%), ale często zagrażającym życiu powikłaniem. Charakteryzuje się on nagłym pojawieniem się mnogich zakrzepów (głównie dotyczących małych naczyń), co prowadzi do niewydolności wielonarządowej [13].

Czynnikiem wyzwalającym zespół CAPS może być infekcja, uraz, zabieg operacyjny, odstawienie antykoagulantów, nowotwór złośliwy, rzut tocznia układowego, ciąża, połów (w ok. 6% przypadków) oraz cięcie cesarskie [14].

Obecnie przyjęte kryteria rozpoznania pełnoobjawowego zespołu CAPS to: zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek, rozwój wszystkich objawów jednocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia, potwierdzenie histopatologiczne zamknięcia naczyń w przynajmniej jednym narządzie/tkance oraz potwierdzenie laboratoryjne obecności APL w surowicy (2-krotnie w odstępie >12 tyg.). Spełnienie wszystkich 4 kryteriów pozwala na rozpoznanie pewnego zespołu CAPS. Prawdopodobny zespół stwierdza się w przypadku gdy potwierdzone jest zajęcie jedynie dwóch narządów i/lub układów lub tylko raz potwierdzona obecność APL w surowicy, brak potwierdzenia histopatologicznego, bądź niespełnione jest kryterium czasowe.

Omawiana pacjentka manifestowała objawy ze strony kilku narządów/tkanek (zaburzenia neurologiczne, zajęcie skóry i stawów, białkomocz), nie były one jednak wystarczające do rozpoznania katastrofalnego zespołu APS. Natomiast objawy te mogły z całą pewnością sugerować zaostrzenie przebiegu pierwotnego zespołu APS (wzrost wartości przeciwciał APL w końcowym okresie ciąży, stan przedzręczawkowy, stwierdzenie przedwczesnego oddzielenia łożyska).

Znaczenie przeciwciał APL

Przeciwciała APL wiążąc się z fosfolipidami błon komórkowych uczestniczą w aktywacji układu krzepnięcia. W wyniku działania przeciwciał dochodzi do hamowania aktywowanego białka C, białka S, aneksyny V, kompleksu antytrombiny III, hamowania produkcji prostacykliny oraz układu fibrynolizy, aktywacji monocytów, komórek śródbłonna, indukcji czynnika tkankowego, pobudzenia wytwarzania cząsteczek adhezyjnych oraz adhezji i agregacji płytek krwi [4, 15, 16, 17, 18].

Występowanie przeciwciał APL stwierdzono u 1–5% młodych, zdrowych osób, z tendencją wzrastającą z wiekiem nawet do 10% [9]. Niezwykle istotny jest fakt, że sama obecność przeciwciał nie upoważnia do rozpoznania zespołu APS. Przeciwciała te mogą występować także w niektórych chorobach (infekcje i stany zapalne związane z uszkodzeniem lub aktywacją śródbłonna naczyń), pojawiają się pod wpływem działania niektórych leków, jak również u ludzi zdrowych nie powodując nigdy rozwoju objawów klinicznych APS [19].

W opisanym przez nas przypadku pacjentka prezentowała obecność aż 3 rodzajów przeciwciał APL (aCL, LAC, anti-β2GPI). Od kilku lat sugeruje się, że obecność jednocześnie kilku rodzajów przeciwciał charakteryzuje pacjentów z cięższym przebiegiem APS, co można było obserwować w omawianym przypadku [20, 21]. Obecność przeciwciał w 2 lub więcej klasach warunkuje niemal 100% wartość predykcyjną dla rozpoznania zespołu APS [20]. Ponadto stwierdzono, że niektóre objawy kliniczne APS częściej kojarzą się z obecnością poszczególnych klas określonych przeciwciał. Obecność przeciwciał aCL klasy IgG najczęściej kojarzy się z poronieniami, nawracającą zakrzepicą żylną i trombocytopenią. Natomiast obecność przeciwciał aCL klasy IgM najczęściej kojarzy się z owrzodzeniami kończyn dolnych, *livedo reticularis* oraz niedokrwistością hemolityczną [22].

Obecnie, dzięki wprowadzeniu komercyjnych zestawów, rutynowo stosuje się oznaczanie przeciwciał anti-β2GPI w diagnostyce zespołu APS [23]. Wiadomo już, że test ten jest lepszym, niż oznaczanie przeciwciał aCL, wykładnikiem zagrożenia zakrzepicą [22, 24, 25]. Wykazano, że niepatogenne przeciwciała APL łączą się z fosfolipidami bezpośrednio, natomiast te, które odpowiedzialne są za powstanie objawów APS, wiążą się z antygenami za pośrednictwem białkowego kofaktora – β-2 glikoproteiny I [24, 26]. Dziś uważa się, że obecność tego właśnie kofaktora warunkuje prozakrzepowe działanie przeciwciał APL. To tłumaczy, dlaczego niekiedy obserwuje się odmianę APS, w której nie wykrywa się ani przeciwciał antykardiolipinowych, ani LAC, za to stwierdza się obecność przeciwciał anti-β2GPI (seronegatywny zespół APS) [5]. Pierangeli i wsp. sugerują, że może to mieć miejsce nawet u 10% pacjentów z objawami APS [27]. Coraz częściej zwraca się też uwagę na rolę przeciwciał anti-β2GPI w klasie IgA w diagnostyce APS.

Kurmar i wsp. opisali cztery przypadki zespołu z jawnie wyrażonymi objawami klinicznymi (wśród nich także położniczymi - ciąża obumarła i poronienia), gdzie jedynym kryterium laboratoryjnym była obecność przeciwciał anti-β2GPI klasy IgA w wysokich mianach [28]. Dodatkowo Lakos i wsp. stwierdzili częstość występowania przeciwciał IgA anti-β2GPI u 59% badanej grupy pacjentów oraz potwierdzili ich wysoką czułość [29]. Badania Pierangeli i wsp. na modelu mysim pokazują, że oczyszczone przeciwciała antyfosfolipidowe klasy IgA indukują formację skrzepliny. Autorzy sugerują wykonanie badania przeciwciał IgA w przypadku negatywnych mian w klasach IgG i IgM przeciwko β-2 glikoproteinie I oraz objawów klinicznych sugerujących podejrzenie zespołu APS [27]. Stwierdzono ponadto, że w zespole PAPS często obserwuje się wyższe miana i dłużej utrzymującą się obecność przeciwciał APL, częściej stwierdza się zakrzepicę żylną i poronienia nawracające niż w zespole SAPS. Z kolei w SAPS częściej występują trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, siność siatkowata (*livedo reticularis*) oraz wady zastawkowe serca [22].

Opis przypadku nasilonego zespołu antyfosfolipidowego...

Tabela I. Opisowane przypadki progresji PAPS→SLE oraz PAPS→LLD.

Autorzy	Liczba pacjentów (n) Opis grupy	Progresja PAPS→LLD, PAPS→SLE	Objawy	Zasadnicze wnioski i inne uwagi
Asherson et al., 1991 [43]	1 kobieta nieciążarna	progresja PAPS→LLD	TIA	pomimo leczenia ponowne wyst. TIA
Alarcon-Segovia et al., 1992 [34]	52 pacjentów kobiety (również ciężarne) i mężczyźni	2 pacjentów z progresją PAPS→SLE	TIA, napady padaczkowe, psychoza, zmiany skórne, łysienie plackowate, zapalenie nerek, zakrzepica, nawracające poronienia, zakrzepica	APS - integralna część SLE (rzadziej tylko współwystępowanie z SLE)
Andrews et al., 1993 [44]	2 kobiety 1 ciężarna, 1 nieciążarna	2 przypadki progresji PAPS→SLE	nawracające poronienia, nadciśnienie, migrena, wysypka na twarzy w kształcie motyla, proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie, bóle wielostawowe, zakrzepica tętnicza i żylna, poliartrropatia, obniżenie stężenia składników C3, C4 komplementu	progresja PAPS do SLE – długotrwała czasowo (czasami od kilku do kilkunastu lat)
Silver et al., 1994 [35]	71 kobiet (w tym 1 kobieta ciężarna)	7 przypadków progresji PAPS→LLD, PAPS→SLE	utrata ciąży, TIA, przejściowe zaniewidzenie	znaczny odsetek zakrzepicy związanej z APS (szczególnie w ciąży lub podczas stosowania OC) - potrzeba stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej
Mujić et al., 1995 [30]	80 pacjentów 68 kobiet (również ciężarne), 12 mężczyzn	3 przypadki progresji 1 pacjent PAPS→LLD, 2 pacjentów PAPS→SLE	zakrzepica żylna, zaburzenia widzenia, wysypka na twarzy w kształcie motyla, objaw Raynaud, zespół depresyjny, napady padaczkowe, nadciśnienie, kłębuszkowe zapalenie nerek, nawracające poronienia, zap. stawów	antygen HLA-DRw53, HLA -DR2 i DR7 u pacjentów - korelacja z konwersją PAPS→SLE
Derksen et al., 1996 [31]	1 kobieta nieciążarna	progresja PAPS→SLE po 12 latach od pierwszego epizodu zakrzepicy	zawał serca, zapalenie wielu stawów, kłębuszkowe zapalenie nerek	wysokie miano ANA u pacjentów z PAPS - czynnik predykcji wyst. SLE
Seisdedos et al., 1997 [32]	1 kobieta ciężarna	progresja PAPS→SLE po 2-letnim okresie od porodu	utrata ciąży, zakrzepica żył głębokich, poliartralgia, obniżenie stężenia składników C3 komplementu	limfopenia i wysokie miano ANA jako czynnik ryzyka progresji
Carbone et al., 1999 [36]	33 kobiety (w tym 1 ciężarna, 1 rozpoznane w połogu)	3 przypadki progresji PAPS→SLE	nawracające poronienia, TIA, nadciśnienie, udar niedokrwienny, nawracające nadżerki w jamie ustnej, bóle okolicy łędźwiowej, bóle stawów w połogu: bóle i zapalenie stawów stopy z zajęciem błony maziowej, rumień guzowaty na podudziach	pacjenci z odchyleniami immunologicznymi (dodatnie miano ANA, wysokie miano krążących kompleksów immunologicznych, obniżenie stęż. składników C3 lub C4 dopełniacza) wymagają szczególnej uwagi
Heider Al Atitia, 2000 [39]	1 kobieta ciężarna	progresja PAPS→SLE po 10-letnim okresie od porodu	nawracające poronienia i zgony wewnątrzmaciczne płodów, zakrzepica żylna	możliwość serologicznego rozpoznania SLE – na podstawie dodatnich mian przeciwciał ANA oraz ds DNA
Queiro et al., 2002 [38]	1 kobieta ciężarna	progresja PAPS→SLE	wielokrotne obumarcia wewnątrzmaciczne, hipotrofia płodu, preeklampsja, wysypka na twarzy w kształcie motyla, objaw Raynaud, zapalenie stawów nadgarstka, zmiany na skórze palców o charakterze zapalenia naczyń, rzut tocznia z zajęciem nerek	wrodzony defekt genetyczny powodujący niedobór C4A komplementu (homozygota zmutowana)
Gómez-Puerta et al., 2005 [40]	128 pacjentów 97 kobiet (również ciężarne), 31 mężczyzn	17 przypadków progresji 11 PAPS→SLE 6 PAPS→LLD	wysypka na twarzy w kształcie motyla, nadżerki w jamie ustnej, objaw Raynaud, łysienie plackowate, ból stawów, zapalenie tk. podskórnej, kłębuszkowe zapalenie nerek	dodatni test Coombsa – proponowany marker progresji do PAPS→SLE
Tarr et al., 2007 [37]	362 pacjentów kobiety (również ciężarne) i mężczyźni	26 przypadków progresji PAPS→SLE	zakrzepica żył głębokich, udar niedokrwienny, TIA, nawracające poronienia, choroba wieńcowa, zawał serca	więcej powikłań zakrzepowych w przypadku progresji PAPS→SLE mniej powikłań zapalnych w przypadku progresji PAPS→SLE lub wyst. tylko SLE

TIA - transient ischemic attack - przemijający napad niedokrwienny

ANA - antinuclear antibodies - przeciwciała przeciwjądrowe

PAPS - primary antiphospholipid syndrome - pierwotny zespół antyfosfolipidowy

LLD - lupus like disease - zespół toczniopodobny

SLE - systemic lupus erythematosus - toczń rumieniowaty układowy

OC - oral contraceptives - antykoncepcja hormonalna

Również w powyższym opisywanym w pracy przypadku przeprowadzono oznaczenia miana przeciwciał anty- β 2GPI, które to postępowanie w obecnej chwili weszło do diagnostyki zespołu APS, także jako test prognostyczny ciężkości przebiegu zespołu APS.

Rozpoznanie wtórnego zespołu APS

W omawianym przypadku ciężarnej po oznaczeniu pełnego profilu przeciwciał ANA oraz pełnej diagnostyki w Klinice Reumatologicznej UM w Poznaniu wycofano się z rozpoznania toczenia układowego. Do postawienia diagnozy pełnoobjawowego toczenia zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego powinny być spełnione przynajmniej 4 spośród wskazywanych 11 kryteriów, obejmujących zmiany skórne, zapalenie stawów, błon surowiczych, zmiany w nerkach, zmiany hematologiczne, zaburzenia immunologiczne i obecność przeciwciał ANA. Zważywszy jednak na obecność przeciwciał ANA w mianie 1:80, zgłaszane wcześniej rumienie obrzękowe na skórze twarzy, obecność nadżerki w jamie ustnej, bóle stawu kolanowego i łokciowego lewego u opisywanej pacjentki można wysunąć prawdopodobne podejrzenie zespołu toczniopodobnego (LLD - *lupus-like disease*).

Tylko kilku autorów opisało pacjentów z pierwotnym zespołem APS, który następnie ewoluował w kierunku zespołu toczniopodobnego lub pełnoobjawowego toczenia układowego (SLE - *systemic lupus erythematosus*) [30, 31, 32, 33, 34].

Silver i wsp. analizując grupę 130 pacjentek obliczyli iloraz szans wystąpienia SLE w pierwotnym zespole APS na 9,8/1000 pacjentek/rok, podczas gdy iloraz szans wystąpienia SLE wśród zdrowych kobiet wynosił 0,46/1000 pacjentek/rok [35]. Carbone i wsp. w ciągu 6 lat obserwacji stwierdzili ewolucję do SLE lub LLD u 9% spośród 33 pacjentek z pierwotnym zespołem APS [36]. Z kolei Tarr i wsp. zaobserwowali wystąpienie toczenia układowego poprzedzonego PAPS u 7,2% pacjentów [37]. Queiro i wsp. opisał podobny do omawianego powyżej przypadek pacjentki z rozpoznaniem PAPS, obciążonym wywiadem (obumaracie w 28, 30 i 27 t.c.) oraz nawracającym w każdej kolejnej ciąży stanem przedrzucawkowym. Pacjentka została hospitalizowana w 10 t.c. kolejnej ciąży z powodu pogorszenia stanu ogólnego, zapalenia stawów, zmian skórnych w kształcie motyla na twarzy oraz zespołu Raynaud. Badania dodatkowe wykazały podwyższone miano przeciwciał ANA, obniżenie stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza, co pozwoliło na rozpoznanie toczenia układowego (leczenie prednizolonem, heparyną). W 28 t.c. pacjentka została ponownie przyjęta do szpitala z powodu znacznego skoku ciśnienia (RR 170/100mmHg), obrzęków oraz białkomoczu. Rozpoznano zespół przedrzucawkowy i wobec obrazu małowodzia, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu oraz nieprawidłowych przepływów dopplerowskich wskazujących na niewydolność łożyskową ciążę zakończono cięciem cesarskim. Urodzono płód żywy płci żeńskiej o masie 1200g.

U pacjentki rozpoznano ostry rzut toczenia układowego z zajęciem nerek i preeklampsją (leczenie metyldopą i prednizolonem). Białkomocz i wartości ciśnienia tętniczego powróciły do normy w ciągu kilku tygodni po porodzie i zarówno pacjentka, jak i dziecko nie prezentowali żadnych objawów toczenia lub zespołu APS w czasie 4-letniego okresu obserwacji [38]. Autorzy powołując się na własne obserwacje oraz prace Cabron i wsp. sugerują, że m.in. wrodzone niedobory składnika C4 komplementu

mogą być czynnikiem ryzyka progresji do SLE. (Tabela I).

Sugerowane rozpoznanie zespołu LLD w naszym przypadku powinno być jednak potwierdzone w kilku niezależnych badaniach, gdyż niejednokrotnie pewne potwierdzenie zespołu LLD lub SLE może zostać postawione dopiero po kilku miesiącach, a nawet latach, kiedy u pacjenta dochodzi do ewolucji wszystkich objawów związanych z powyższymi powikłaniami [39, 40].

Leczenie zespołu APS

Celem terapii zespołu APS jest próba poprawy wyników położniczych oraz profilaktyka i leczenie zaburzeń ogólnoustrojowych, które wiążą się z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. Samo leczenie farmakologiczne zespołu przeciwciał antyfosfolipidowych wprowadzono w latach osiemdziesiątych, stosując wtedy małe dawki kwasu acetylosalicylowego i steroidów. Obecnie u kobiet ciężarnych w leczeniu zespołu wykorzystuje się heparyny drobnocząsteczkowe oraz kwas acetylosalicylowy w dawkach profilaktycznych. Podstawą postępowania położniczego jest intensywny nadzór płodu, a przy określonej dojrzałości zarówno zatrzymanie wzrostu, jak i objawy zagrożenia płodu są wskazaniem do ukończenia ciąży [41, 42].

W opisywanym przez nas przypadku pomimo stosowanej terapii (ciężarna otrzymywała heparyny oraz kwas acetylosalicylowy zgodnie z wytycznymi leczenia zespołu APS, co pozwoliło prawdopodobnie przedłużyć czas trwania ciąży do 30 tygodnia) w obecnej ciąży doszło ponownie do przedwczesnego oddzielenia łożyska. Mogło to być zarówno konsekwencją przewlekłych zmian w krążeniu maciczno-łożyskowym wynikających z patofizjologii zespołu APS jak i wzrostu ciśnienia, w przebiegu zespołu przedrzucawkowego.

Wnioski

1. Ciężarne z zespołem APS powinny pozostawać w opiece zespołu wielospecjalistycznego, w którego skład wchodzi położnik, neonatolog, a niekiedy również reumatolog, szczególnie w przypadkach, kiedy zachodzi podejrzenie wystąpienia zespołu LLD i/lub SLE.
2. Chociaż przypadki konwersji pierwotnego zespołu APS do zespołu LLD lub SLE zdarzają się rzadko, lekarze sprawujący opiekę nad ciężarną z zespołem APS, oprócz stosowania ogólnie przyjętego schematu opieki, powinni zwracać uwagę na objawy mogące sygnalizować jego zaostrenie, aby odpowiednio wcześniej zastosować postępowanie diagnostyczne i lecznicze.

Piśmiennictwo

1. Franchini M. The antiphospholipid syndrome: an update. *Clin Lab*. 2006, 52, 11-17.
2. Ortel T. The antiphospholipid syndrome: what are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? *J Thromb Thrombolysis*. 2006, 21, 79-83.
3. De Groot P, Derksen R. The importance of measuring anticardiolipin antibodies. *J Thromb Haemost*. 2006, 4, 41-43.
4. Levine J, Branch D, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med*. 2002, 346, 752-763.
5. Wisłowska M. Zespół antyfosfolipidowy. *Postępy Nauk Medycznych*. 2002, 4, 175-179.
6. Gomez-Puerta J, Cervera R, Espinosa G. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium. *Ann Rheum Dis*. 2007, 66, 740-746.
7. Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2004, 13, 683-687.

8. Branch D, Hatasaka H. Antiphospholipid antibodies and infertility: fact or fallacy. *Lupus* 1998, 7, 90-94.
9. Musiał J. Zespół antyfosfolipidowy. W: Zakrzepy i zatory. Red. Łopaciuk S. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2002, 89-102.
10. Musiał J, Motyl A. Przeciwciała przeciwfosfolipidowe a ciąża. *Pol Arch Med Wew.* 2000, 103, 41-45.
11. Uszyński M, Uszyński W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics - a new version of criteria, pathomechanism and the prophylaxis. *Ginekol Pol.* 2002, 73, 553-566. Polish.
12. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, [et al.]. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006, 4, 295-306.
13. Asherson R. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992, 19, 508-512.
14. Gómez-Puerta J, Cervera R, Espinosa G, [et al.]. Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006, 6, 85-88.
15. Lopez-Pedraza C, Buendia P, Barbarroja N, [et al.]. Antiphospholipid-mediated thrombosis: interplay between anticardiolipin antibodies and vascular cells. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006, 12, 41-45.
16. Lopez-Pedraza Ch, Buendia P, Aguirre M, [et al.]. Antiphospholipid syndrome and tissue factor: a thrombotic couple. *Lupus.* 2006, 15, 161-166.
17. Hanly J. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ.* 2003, 168, 1675-1682.
18. Meroni P, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2001, 13, 377-382.
19. Wagner T, Prochorec-Sobieszek M, Jędryka-Góral A, [i wsp.]. Zmiany morfologiczne w naczyniach w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. *Reumatologia.* 2000, 38, 326-334.
20. Lopez L, Dier K, Lopez D, [et al.]. Anti-beta 2 glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2004, 121, 142-149.
21. Detkova D, Gil-Aguado A, Lavilla P, [et al.]. Do antibodies to beta 2-glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 1999, 8, 430-438.
22. Alarcon-Segovia D, Cabral A. The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000, 14, 139-150.
23. Ząbek J, Luft S, Reshetniak T, [i wsp.]. Przeciwciała przeciwko beta-2 glikoproteinie I (apolipoproteinie H) jako marker zespołu antyfosfolipidowego. *Reumatologia.* 2000, 38, 317-325.
24. Arnou J, Vermeylen J. Mechanism of action of beta-2 glycoprotein I-dependent lupus anticoagulants. *Lupus.* 1998, 7, 23-28.
25. Rajewski M, Skrzypczak J. Częstość występowania przeciwciał antyfosfolipidowych i zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z poronieniami nawracającymi. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 32-38.
26. Koike T. Beta-2 glycoprotein I and antibodies. Singapore: *Proceedings of XIX-th ILAR Congress of Rheumatology.* 1997, 418-419.
27. Pierangeli S, Harris E. Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005, 357, 17-33.
28. Kumar S, Papalardo E, Sunkureddi P, [et al.]. Isolated elevation of IgA anti-β2-glycoprotein I antibodies with manifestation of antiphospholipid syndrome: a case series of five patients. *Lupus.* 2009, 18, 1011-1014.
29. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, [et al.]. Isotype distribution and clinical relevance of anti-beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol.* 1999, 117, 574-579.
30. Mujic F, Cuadrado M, Lloyd M, [et al.]. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1995, 22, 1589-1592.
31. Derksen R, Gmelig-Meijling F, de Groot P. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996, 5, 77-80.
32. Seisdedos L, Munˆoz-Rodríguez F, Cervera R, [et al.]. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997, 6, 285-286.
33. Cabral A, Alarcón-Segovia D. Will some day PAPS fade into SLE? *Lupus.* 1996, 5, 4-5.
34. Alarcon-Segovia D, Peˆrez-Vaˆzquez M, Villa A, [et al.]. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum.* 1992, 21, 275-286.
35. Silver R, Draper M, Scott J, [et al.]. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: a historical cohort study. *Obstet Gynecol.* 1994, 83, 372-377.
36. Carbone J, Orera M, Rodrˆguez-Mahou M, [et al.]. Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years follow-up in women with repeated pregnancy loss. *Lupus.* 1999, 8, 274-278.
37. Tarr T, Lakos G, Bhattoa H, [et al.]. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007, 16, 324-328.
38. Queiro R, Weruaga A, Riestra J. C4 deficiency state in antiphospholipid antibody-related recurrent preeclampsia evolving into systemic lupus erythematosus. *Reumatol Int.* 2002, 22, 126-128.
39. Haider M. Progression of primary APS (Huges syndrome) into serological SLE: case report. *Reumatol Int.* 2001, 20, 79-80.
40. Gomez-Puerta J, Martin H, Amigo M, [et al.]. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005, 84, 225-230.
41. Fouda U, Sayed A, Abdou A, [et al.]. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011, 112, 211-215.
42. Mitchell K, Kaul M, Clowse M. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2010, 39, 99-108.
43. Asherson R, Baguley E, Pal Ch, [et al.]. Antiphospholipid syndrome: five year follow up. *Ann Rheum Dis.* 1991, 50, 805-810.
44. Andrews P, Frampton G, Cameron J. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1993, 342, 988-989.

I Konferencja Zespołu Młodych Samodzielnych Pracowników Nauki Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

pod patronatem Prezesa PTG

30 września – 1 października 2011
Hotel Król Kazimierz w Kazimierzu Dolnym

Tematyka:

- Endoskopia ginekologiczna – technika bez ograniczeń?
- Co nowego w diagnostyce prenatalnej?
- Nowoczesność i perspektywy w diagnostyce i leczeniu endometriozy.
- Położnictwo praktyczne – aktualności.
- Medycyna rozrodu – najnowsze doniesienia.
- Nowe trendy w ginekologii onkologicznej.
- Wpływ warunków zewnętrznych na OUN u płodów i noworodków.

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
dr hab. Wiesława Bednarek

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. Jan Kotarski

Organizatorzy
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
UM w Lublinie
Stowarzyszenie Zdrowie Kobiety

Biuro Konferencji
20-081 Lublin, ul. Staszica 16
Tel. + 81 532 78 47; 534 74 87;
fax.: +81 532 06 08; 534 74 87

e-mail: konferencja@zdzrowiekobiety.lublin.pl ;
ginonkol@am.lublin.pl

www.zdzrowiekobiety.lublin.pl