

Justyna Fijolek¹, Elżbieta Wiatr¹, Dariusz Gawryluk¹, Katarzyna Błasińska-Przerwa²,
Renata Langfort³, Kazimierz Roszkowski-Śliż¹

¹III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Roszkowski-Śliż

²Zakład Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
Kierownik: lek. med. I. Bestry

³Zakład 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

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.

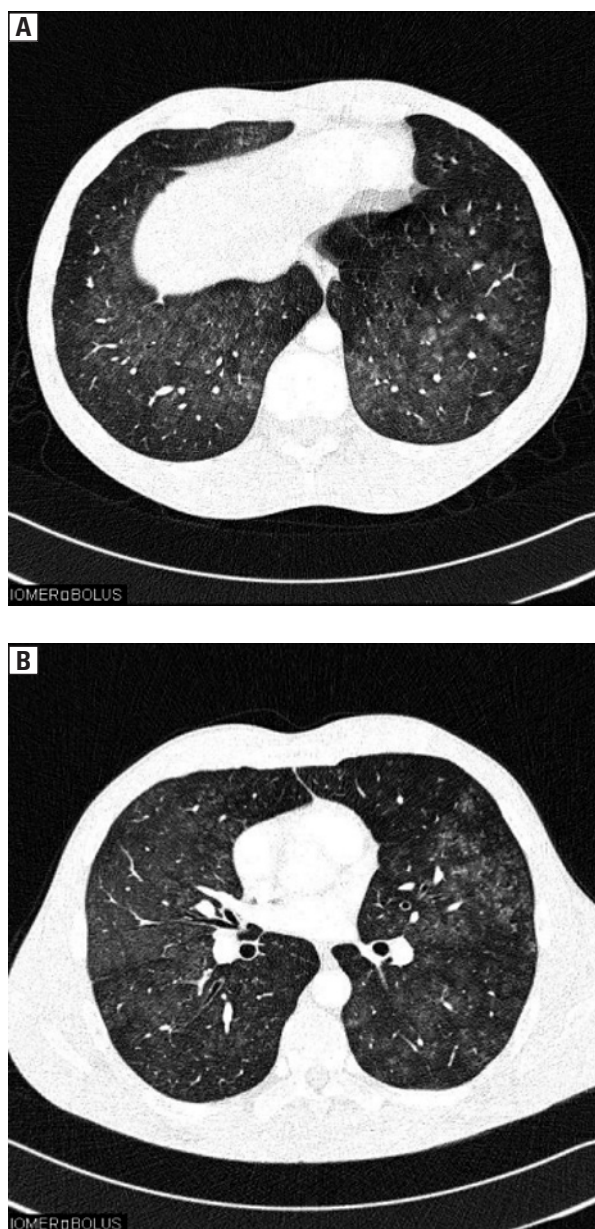
Opis przypadku

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 kąpiel 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 (PaO₂ 48 mm Hg, PaCO₂ 41 mm Hg, SpO₂ 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” krwią, był wydolny oddechowy (PaO₂ 70 mm Hg, PaCO₂ 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 przesoskrzelową płuca — w badaniu histologicznym stwierdzono jedynie złogi hemosydersyny oraz makrofagi ze złożami 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.

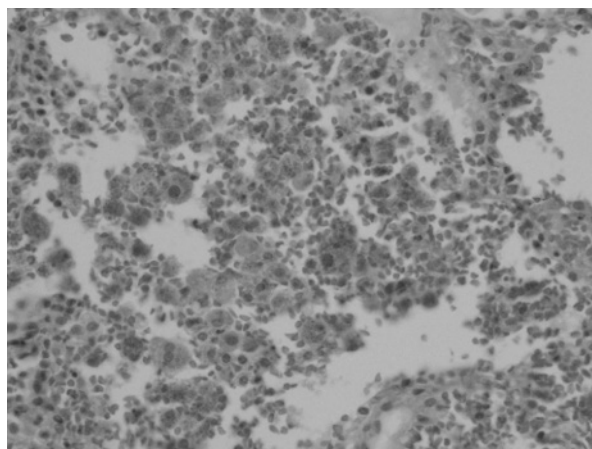
W mechanice oddychania parametry objętościowe płuc były prawidłowe z podwyższonym wskaźnikiem dyfuzji (DLCO [diffusing capacity of the lung for carbon monoxide] 112% tj. 14,02 mmol/min/lPa, norma do 12,52 mmol/min/kPa).

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 < 10 weeks</i> , poronienia późne > 10 Hbd/ <i>late fetal losses > 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"> • jedno lub więcej obumarcie prawidłowego płodu w okresie od 10. tygodnia ciąży • jedno lub więcej przedwczesne urodzenie prawidłowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucałki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego, niewydolności łożyska • trzy lub więcej kolejne samoistne poronienia przed 10. tygodniem ciąży, po wykluczeniu innych przyczyn
Kryteria laboratoryjne <i>Laboratory criteria</i>	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższone miano przeciwciał antykardiolipinowych • podwyższone miano przeciwciał przeciwko beta-2 glikoproteinie I • obecność antykoagulantu toczenia
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 trans plant 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.