

Piotr Janowiak¹, Alicja Siemińska¹, Maria Porzezińska¹, Żaneta Smoleńska², Hanna Suchanek², Ewa Jassem¹

¹Katedra Alergologii i Pneumonologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Trudności w leczeniu nawracającego rozlanego krwawienia pęcherzykowego w przebiegu pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego: opis przypadku i przegląd literatury

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Janowiak P, Siemińska A, Porzezińska M, Smoleńska Ż, Suchanek H, Jassem E. Difficulties in the treatment of recurring diffuse alveolar hemorrhage accompanying primary antiphospholipid syndrome: a case report and literature review. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 126–130, doi: 10.5603/ARM.2018.0020.

Streszczenie

Najczęstszą płucną manifestacją pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego (PAPS) jest zatorowość płucna. Zespół może się objawiać w układzie oddechowym nie tylko na drodze powikłań zakrzepowych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek rozlanego krwawienia pęcherzykowego (DAH) w przebiegu PAPS. Ze względu na niewielką literaturę przedmiotu oraz brak badań randomizowanych, kontrolowanych placebo nie istnieją obecnie wytyczne co do profilaktyki nawrotu DAH. W przypadku opisywanego pacjenta leczenie cyklofosfamidem, a następnie mykofenolanem mofetylu, razem z prednizonem w małej dawce było nieefektywne, częściowo z powodu powikłań infekcyjnych, przy czym, dodanie comiesięcznych wlewów dożylnych immunoglobulin do terapii mykofenolanem mofetylu i prednizonem wydaje się zapewniać optymalną kontrolę choroby.

Słowa kluczowe: krwawienie, zespół antyfosfolipidowy, dożylna immunoglobulina, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid

Wstęp

Pierwotny zespół antyfosfolipidowy (PAPS, *primary antiphospholipid syndrome*) jest chorobą układową objawiającą się nawracającymi incydentami zakrzepicy żyłnej i tętniczej oraz powikłaniami położniczymi. Patogeneza tych objawów jest związana ze zróżnicowanym wpływem przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA) na hemostazę, przy czym najważniejsze działanie przypisywane jest przeciwciałom przeciwko β 2-glikoproteinie 1 [1]. Opisuje się również wpływ APLA na metabolizm komórek śródbłonka, czynność płytek krwi, monocytów i neutrofilów, wzrost stresu oksydacyjnego, wytwarzanie czynnika tkankowego oraz aktywność układu dopeł-

niacza [1]. Pierwotny zespół antyfosfolipidowy nie manifestuje się jednak wyłącznie objawami zakrzepowymi. Inne objawy, takie jak rozlane krwawienie pęcherzykowe (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*), zapalenie wsierdzia Libmana Sacksa lub płasawica nie mogą być bezpośrednio powiązane z wpływem APLA na krzepnięcie krwi [2]. Rozlane krwawienie pęcherzykowe, mogące być pierwszym lub izolowanym objawem u pacjentów PAPS/APLA dodatnich [3–6], jest zespołem klinicznym o wieloprzyczynowym podłożu patologicznym. Objawy DAH wynikają z gromadzenia się erytrocytów w pęcherzykach płucnych; do najczęstszych należą: rozlane, obustronne zacienienia w badaniach radiologicznych, hipoksemiczna niewydolność oddechowa,

Adres do korespondencji: Piotr Janowiak, Klinika Alergologii i Pneumonologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Skłodowskiej-Curie 3A, 80–210 Gdańsk, Polska, tel.: 58 349 26 25, e-mail: 33033@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła do redakcji: 01.05.2018 r.

Copyright © 2018 PTChP

Tabela 1. Badania laboratoryjne, grudzień 2013 r.

CRP	47,35 mg/l
PCT	0,1 ng/ml
WBC	7,85 G/l
HGB	10,4 g/dl
PLT	250 G/l
INR	2,23
D-dimer	217 μ g/l FEU
Cr	1,65 mg/dl
BNP	10 pg/ml
ANA-Hep2	1:160
ANCA	(–)
AECA	(–)
Anti-GBM	(–)
C3	0,85 g/l
C4	0,06 g/l

CRP: białko C reaktywne; PCT: prokalcytonina; WBC: białe krwinki; HGB: hemoglobina; PLT: płytki krwi; INR: międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; Cr: kreatynina; BNP: mózgowy peptyd natriuretyczny; ANA-Hep2: przeciwciała przeciwjądrowe Hep2; ANCA: przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; AECA: przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonna; Anti-GBM: przeciwciała przeciwko błonie podstawnej; C3: 3 składnik dopełniacza; C4: 4 składnik dopełniacza

niedokrwistość oraz krwioplucie. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek trudnego w leczeniu DAH związanego z PAPS.

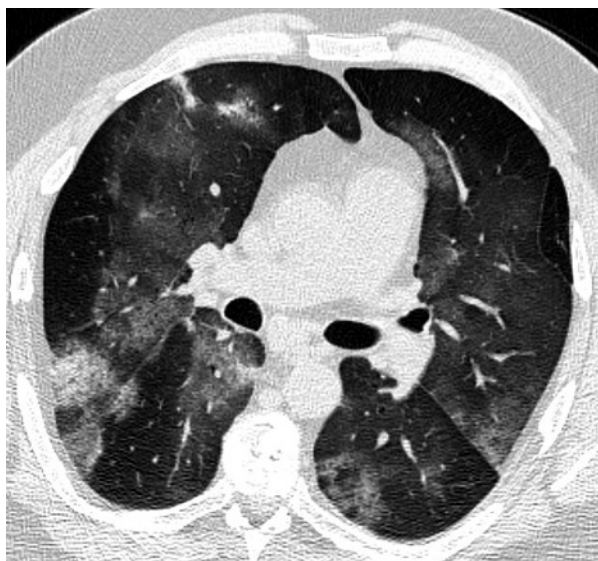
Opis przypadku

Czterdziestosiedmioletni mężczyzna rasy kaukaskiej został przyjęty do szpitala w grudniu 2013 roku z powodu narastającej duszności i krwioplucia, które zaczęły się dwa dni przed przyjęciem. W wywiadzie stwierdzono PAPS, który objawił się zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną, z powodu których przyjmował warfarynę. Rozpoznanie spełniało zmodyfikowane kryteria z Sapporo [7]. Kilka miesięcy wcześniej wystąpiła u chorego przemijająca utrata słuchu, inna możliwa manifestacja PAPS [8], która ustąpiła po zastosowaniu glikokortykosteroidów (GKS). Pacjent chorował również na przewlekłą chorobę nerek i astmę. Przy przyjęciu nie gorączkował, miał prawidłowe ciśnienie tętnicze (140/86 mm Hg), nie występowała tachykardia (90 na min.). W badaniu osłuchowym nad polami dolnymi płuc stwierdzono rżężenia i świsty. W gazometrii krwi tętniczej występowała hipoksemia ($pO_2 = 57$ mm Hg). Wyniki badań laboratoryjnych (tab. 1) wykazały wzrost stężenia białka C-reaktywnego (47,35 mg/l); mimo to stężenia prokalcytoniny



Rycina 1. Radiogram klatki piersiowej wykonany dwa dni przed przyjęciem w grudniu 2013 r. ukazujący plamiste nacieki pęcherzykowe w środkowych i dolnych polach płuc

i liczba białych krwinek pozostawały w zakresie normy. Stężenie hemoglobiny wynosiło 10,4 g/dl. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) znajdował się w zakresie terapeutycznym (2,23), a stężenie D-dimeru było niskie (217 μ g/l FEU). Podwyższone wartości stężenia kreatyniny (1,46–1,74 mg/dl) były stabilne w porównaniu z poprzednimi badaniami. Radiogram klatki piersiowej przedstawiał obustronne, plamiste zagęszczenia pęcherzykowe w środkowych i dolnych polach płuc (ryc. 1). W badaniu echokardiograficznym nie wykryto żadnych zaburzeń strukturalnych; nie stwierdzono wykładników podwyższonego ciśnienia skurczowego w prawej komorze, a frakcja wyrzutowa wynosiła 60%. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) wykazała rozległe, obustronne obszary zacięń typu matowej szyby (GGO, *ground-glass opacities*) zlokalizowane w górnych i dolnych płatach (ryc. 2). Bronchofiberoskopia nie wykazała żadnych patologii w obrębie drzewa oskrzelowego. Ponadto, wyniki badań popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) w kierunku nowotworów lub infekcji (w tym badanie cytologiczne, posiewy w kierunku bakterii i grzybów), badań mikroskopowych w kierunku prątków kwasoopornych i posiewy w kierunku prątków w systemie automatycznym MGIT (*mycobacterial growth indicator tube*), badań immunofluorescencyjnych w kierunku cyst *Pneumocystis jirovecii* oraz badań w kierunku mannanu i galaktomannanu w surowicy były ujemne. W trakcie uzyskiwania BALF kolejne objętości płynu były coraz bardziej krwiste. W badaniu cytologicznym



Rycina 2. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości wykonana przy przyjęciu w grudniu 2013 roku ukazująca masywne, obustronne zagęszczenia typu matowej szyby (GGO)

BALF wykazano dużą liczbę makrofagów obciążonych hemosyderyną (HLM, *hemosiderin-laden macrophages*), rozmaz komórkowy zaś był neutrofilowy (49%), co potwierdzało rozpoznanie DAH. Pacjenta nie kierowano na chirurgiczną biopsję płuca dla uzyskania potwierdzenia histopatologicznego z powodu zwiększonego ryzyka powikłań. Leczenie składało się z trzech pulsów metyloprednizolonu we wzrastających dawkach (750 mg, 1000 mg, 1000 mg), antybiotyków (amoksycylina z kwasem klawulanowym i klarytromycyna) i leku przeciwgrzybiczego (flukonazol). Równocześnie czasowo przerywano leczenie przeciwkrzepliwne. Metyloprednizolon został następnie zastąpiony 80 mg prednizonu doustnie na dobę. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano istotną poprawę w zakresie duszności. Niezwłocznie powrócono do leczenia warfaryną, aby zapobiec powikłaniom zakrzepowym.

W trakcie hospitalizacji wykonano szeroką diagnostykę różnicową w celu wykluczenia potencjalnych przyczyn DAH niezwiązanych z PAPS, w tym układowych zapaleń naczyń i chorób tkanki łącznej (CTD, *connective tissue diseases*). Stężenia składników dopełniacza C3 i C4 utrzymywały się nieznacznie poniżej zakresu normy (odpowiednio 0,85 G/l; 0,06 G/l), podczas gdy badania przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *antineutrophil cytoplasm antibodies*), przeciwciał przeciwjądrowych na komórkach HEP-2 (ANA HEP-2, *anti-nuclear antibodies HEP-2*), przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonna i przeciwko antygenom błony

podstawnej były ujemne. Pacjent nie zgłaszał ponadto żadnych objawów klinicznych typowych dla CTD lub układowych zapaleń naczyń. Miana APLA były wysokie (wartości przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwko β 2-glikoproteinie przekraczały górne zakresy mierzalnych wartości). Analiza retrospektywna przebiegu choroby wykazała, że incydenty krwiopłucia z towarzyszącymi wieloogniskowymi zmianami typu GGO w TKWR klatki piersiowej przy prawidłowych wynikach angio-TK tętnic płucnych występowały u pacjenta wcześniej i były wówczas interpretowane jako objaw przedawkowania doustnych antykoagulantów.

Dla utrzymania remisji zastosowano leczenie cyklofosfamidem (CYC) łącznie z prednizonem w zmniejszanych dawkach. W ciągu pierwszych siedmiu miesięcy leczenia, pacjent otrzymał sześć pulsów 1,5 g CYC co cztery tygodnie. W ósmym miesiącu leczenia wystąpił kolejny epizod ostrego DAH, który opanowano za pomocą MTP (500 mg raz dziennie przez 3 dni) i dożylnych immunoglobulin (IVIg [*intravenous immunoglobulin*] 50 g raz dziennie przez 5 dni). Leczenie CYC zostało zastąpione MMF stosowanym łącznie z prednizonem, co pozwoliło na uzyskanie tylko częściowej kontroli choroby w czasie kolejnych 29 miesięcy. Nawroty DAH wystąpiły w tym okresie 3 razy, przy czym czwarty epizod był wywołany przez zapalenie płuc, będące prawdopodobnie powikłaniem dużej dawki GCS (75 mg), a piąty został rozpoznany przypadkowo po wykonaniu rutynowego TKWR klatki piersiowej. Z uwagi na coraz łagodniejszy przebieg epizodów DAH (tab. 2) leczenie MMF utrzymano, a dawkę zwiększano stopniowo do 3 g dziennie. Leczenie za pomocą MMF pozwoliło na istotne zmniejszenie dawki GCS (okresowo do 15 mg), ale mimo to u pacjenta wystąpiły liczne złamania patologiczne żeber i kręgow. Mimo prawidłowych wartości gęstości kości, rozpoznano osteoporozę posteroიდową oraz niedobór witaminy D i wdrożono odpowiednie leczenie.

W styczniu 2017 roku wystąpił u pacjenta szósty epizod DAH, przy stosowaniu 20 mg prednizonu i 3 g MMF na dobę. Z uwagi na jego ciężki przebieg, z niewydolnością oddechową i krwiopłuciem, konieczne było zastosowanie trzech pulsów MTP (500, 1000, 1000 mg) łącznie z IVIg (180 g). Następnie, do MMF, podawanego w dawce 3 g, i prednizonu, w stopniowo zmniejszanych dawkach, dodano IVIg, podawane raz w miesiącu (150 g miesięcznie przez 12 miesięcy, następnie 60 g), co pozwoliło na uzyskanie 16-miesięcznej stabilizacji choroby.

Tabela 2. Przebieg leczenia

12.2013	Pierwszy epizod DAH: <ul style="list-style-type: none"> • Trzy pulsy MTP (750→1000→1000 mg) • 80 mg prednizonu
01.2014–07.2014	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (80→20 mg) • Sześć cykli CYC, 1,5g każdy
08.2014	Drugi epizod DAH: <ul style="list-style-type: none"> • Trzy pulsy MTP (500 mg każdy) • IVIG (5 × 50 g) • 60 mg prednizonu
08.2014–02.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (55→25 mg) • MMF (1 g na dobę)
02.2015	Trzeci epizod DAH: <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg prednizonu • 2 g MMF
02.2015–04.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (90→75 mg) • MMF (2 g na dobę)
04.2015	Zapalenie płuc i czwarty epizod DAH: <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg prednizonu • MMF (2 g na dobę)
04.2015–05.2016	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (65→15 mg) • MMF (2 g na dobę)
05.2016	Piąty epizod DAH <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg prednizonu • MMF (2 g na dobę)
05.2016–08.2016	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (40→20 mg) • MMF (2 g na dobę)
08.2016	Przedawkowanie VKA <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg prednizonu • MMF (2 g na dobę)
08.2016–10.2016	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (30→25 mg) • MMF (2 g na dobę)
10.2016–01.2017	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (25→20 mg) • MMF (3 g na dobę)
01.2017	Szósty epizod DAH: <ul style="list-style-type: none"> • Trzy pulsy MTP (500→1000→1000 mg) • 80 mg prednizonu • IVIG (1 × 30 g + 3 × 50 g)
01.2017–01.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w zmniejszanych dawkach (50→20 mg) • MMF (3 g na dobę) • IVIG (150 g raz w miesiącu)
02.2018–04.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon (20 mg) • MMF (3 g na dobę) • IVIG (60 g raz w miesiącu)

DAH: rozlane krwawienie pęcherzykowe; MTP: metyloprednizonol; CYC: cyklofosfamid; IVIG: dożylny immunoglobuliny; MMF: mykofenolan mofetylu

Dyskusja

Etiologia DAH w przebiegu PAPS pozostaje nieznana. Jeden z zaproponowanych mechanizmów tłumaczy krwawienie do pęcherzyków zapaleniem naczyń włosowatych, rozwijającym się według modelu „dwóch uderzeń” [3], podobnego do proponowanego mechanizmu zakrzepicy w APS [9]. Hipoteza ta zakłada, że APLA,

wpływając na ekspresję molekuł proadhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna [1], odpowiadają za „pierwsze uderzenie”. Inne czynniki wpływające na aktywność komórek śródbłonna, szczególnie te, które zwiększają liczbę molekuł adhezyjnych (takie jak zakażenie lub uraz), składają się na „drugie uderzenie” wywołujące napływ neutrofilów, zapalenie naczyń i destrukcję przegród pęcherzykowych. Niestety, nie u wszystkich pacjentów z DAH w przebiegu PAPS/APLA w badaniu histopatologicznym można stwierdzić neutrofilowe zapalenie naczyń. Yachoui i wsp. [4] opublikowali serię przypadków, w której naciek neutrofilowy występował zaledwie u jednego z sześciu pacjentów poddawanych biopsji płuca, podczas gdy u pozostałych pięciu obserwowano samo krwawienie bez zapalenia naczyń [4]. Inni badacze podkreślali fakt [2], że sam śródmiąższowy naciek neutrofilowy [3, 4, 10, 11], bez nacieków okołonaczyniowych lub naczyńiowych, nie pozwala na rozpoznanie zapalenia naczyń. Brak tych cech nie pozwala jednak w praktyce na pewne wykluczenie zapalenia naczyń, ponieważ zaburzenia wykrywane w badaniach histopatologicznych mogą się różnić w zależności od lokalizacji pobranego wycinka płuca jak i aktywności choroby [12]. Do chwili obecnej opublikowano jednak tylko pojedyncze opisy przypadków opisujące zapalenie naczyń związane z PAPS poza układem oddechowym [13]. Zapalenie naczyń w płucach, w którym pośredniczy APLA, może być jednak wynikiem unikalnych cech płuc, w tym dużej powierzchni śródbłonna oraz względnie wąskich naczyń włosowatych, zlokalizowanych na granicy ze środowiskiem bogatym w różne bodźce [3].

Z powodu niespójności modelu zapalenia naczyń, zaproponowano hipotezę, że DAH może być wynikiem aktywacji układu dopełniacza, w której pośredniczy APLA [2], podobnie jak ma to miejsce w powikłaniach położniczych APS [1]. Ta hipoteza opiera się głównie na badaniach na myszach pokazujących, że składnik C2 dopełniacza pośredniczy w rozwoju nacieku neutrofilowego i destrukcji tkanki płucnej po reperfuzji uszkodzonego przez niedokrwienie przewodu pokarmowego, co najprawdopodobniej dzieje się na drodze lektynowej, której istotną częścią jest C2 [2]. Droga lektynowa może być aktywowana przez L-fikolinę, która wiąże bakterie gram-dodatnie i jest syntetyzowana w płucach przez pneumocyty typu 2 oraz nabłonek oskrzeli. W innym badaniu pokazano, że wstrzyknięcie zarówno mysich, jak i ludzkich APLA myszom z niedoborem receptora dla czynnika 2 dopełniacza przywraca rozwój uszkodzeń związanych z niedokrwieniem

i następczą reperfuzją miejscowo w jelitach oraz odległe w płucach [2].

Istnieją pewne podobieństwa pomiędzy naszym przypadkiem i opisanymi poprzednio w literaturze. Opisywany pacjent jest mężczyzną [3–6, 10, 11], w czwartej dekadzie życia [3, 4, 6, 10, 11], z neutrofilowym (49%) BALF [4, 10] i dużym mianem APLA [3–5, 10, 11]. Z powodu braku badania histopatologicznego i prawidłowej gęstości kości nie można odrzucić możliwości, że złamania patologiczne, których doświadczył pacjent, były wynikiem jałowej martwicy kości, opisywanej również u innych pacjentów z PAPS [2]. Scheiman i wsp. [11] porównali grupę 13 pacjentów z krwawieniem płucnym (PH, *pulmonary hemorrhage*) i wtórnym lub pierwotnym APS z pacjentami z APS bez PH i wykazali, że u pierwszych istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia niezakrzepowych powikłań APS, mieli wyższe miana APLA i byli narażeni na większe ryzyko powikłań położniczych. Z uwagi na zróżnicowanie niezakrzepowych manifestacji PAPS Asherson i wsp. [2] wysunęli przypuszczenie, że istnieje wiele podtypów APLA, każdy o innej specyfice, dający różne objawy.

Standardowe, wstępne leczenie DAH obejmuje GCS, zwykle dożylny metyloprednizon lub doustny prednizon, w zależności od nasilenia choroby. Należy zauważyć, że objawy DAH bywają na tyle łagodne, że mogą zostać przeoczone u części pacjentów. Wedle Yachoui i wsp. [4], u takich osób całkowita i utrzymująca się remisja może się utrzymywać mimo braku leczenia immunosupresyjnego. Ponadto, nie u wszystkich pacjentów wystąpi nawrót choroby, a wraz z nim konieczność długookresowego leczenia [6]. W przypadku opisywanego pacjenta, z powodu licznych epizodów DAH w przeszłości i dużego ryzyka nawrotu, autorzy niniejszej pracy zdecydowali się na rozpoczęcie leczenia CYC. Mimo braku randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych wspierających jakiegokolwiek zalecenie dotyczące wyboru leku oszczędzającego sterydy w tym wskazaniu, CYC wykazał skuteczność w leczeniu zapaleń naczyń takich jak ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i uważa się, że wraz z rytuksymabem jest jednym z najskuteczniejszych leków oszczędzających sterydy w DAH towarzyszącym PAPS [3, 4, 10]. Leczenie za pomocą CYC nie pozwoliło jednak na utrzymanie remisji u opisywanego pacjenta. Zamiana na MMF także nie pozwoliła na pełną kontrolę choroby. Po szóstym epizodzie DAH zdecydowano o włączeniu w comiesięcznych pulsach IVIG, które mają teoretyczną przewagę nad lekami immunosupresyj-

nymi. Ich zastosowanie w pierwotnych i nabytych niedoborach odporności może przekładać się na ochronę pacjentów z PAPS przed infekcjami, które mogą, tak jak u opisywanego pacjenta, wyzwać DAH. Są ponadto ważnym elementem leczenia katastrofalnego APS oraz wykazują się skutecznością w zapobieganiu nawracających incydentów zakrzepowych i powikłaniom położniczym APS [14]. Mimo tych silnych przesłanek do leczenia IVIG, wcześniejsze doświadczenia z ich stosowaniem są różne. Deane i wsp. [3] oraz Gertner i wsp. [6] opisali 3 pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby za pomocą IVIG, podczas gdy inni autorzy [10, 15] opisali 6, u których jej nie uzyskano. U opisywanego pacjenta dodanie IVIG pozwoliło na uzyskanie 16-miesięcznej stabilizacji choroby.

Do innych leków stosowanych w tym wskazaniu, z różnym efektem, należą: azatiopryna [4, 5, 10], metotreksat [4], hydroksychlorchyna [3, 4] i plazmafereza [4, 5, 10].

Wnioski

Wystąpienie krwioplucia i duszności u chorego z PAPS wymaga starannej oceny. Należy zawsze rozważyć skierowanie pacjenta na konsultację pulmonologiczną oraz wykonanie bronchofiberoskopii. Po rozpoznaniu DAH należy włączyć wstępne leczenie obejmujące między innymi podawanie dużych dawek GCS. Nie istnieją obecnie zalecenia dotyczące wyboru leku oszczędzającego sterydy w leczeniu długookresowym. W przypadku opisywanego pacjenta leczenie skojarzone CYC lub MMF z GCS nie spowodowało długotrwałej remisji, a DAH nawracały. Obecnie choroba jest kontrolowana po dodaniu IVIG, podawanych raz w miesiącu, do MMF i GCS. W ocenie autorów niniejszej pracy włączenie IVIG u pacjentów z nawracającymi powikłaniami infekcyjnymi leczenia immunosupresyjnego jest warte rozważenia.

Uwagi

Pacjent wyraził pisemną, świadomą zgodę na publikację opisu tego przypadku i związanych z nim danych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(11): 1033–1044. doi: [10.1056/NEJMra1112830](https://doi.org/10.1056/NEJMra1112830), indexed in Pubmed: [23484830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23484830/).

2. Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, et al. Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis? *J Rheumatol.* 2006; 33(6): 1038–1044, indexed in Pubmed: [16755649](#).
3. Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(3): 154–165, doi: [10.1016/j.semarthrit.2005.05.006](#), indexed in Pubmed: [16325656](#).
4. Yachoui R, Sehgal R, Amlani B, et al. Antiphospholipid antibodies-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44(6): 652–657, doi: [10.1016/j.semarthrit.2014.10.013](#), indexed in Pubmed: [25481816](#).
5. Koolae RM, Moran AM, Shahane A. Diffuse alveolar hemorrhage and Libman-Sacks endocarditis as a manifestation of possible primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2013; 19(2): 79–83, doi: [10.1097/RHU.0b013e318278c577](#), indexed in Pubmed: [23340096](#).
6. Gertner E. Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol.* 1999; 26(4): 805–807, indexed in Pubmed: [10229400](#).
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295–306, doi: [10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x](#), indexed in Pubmed: [16420554](#).
8. Wiles NM, Hunt BJ, Callanan V, et al. Sudden sensorineural hearing loss and antiphospholipid syndrome. *Haematologica.* 2006; 91(12 Suppl): ECR46, indexed in Pubmed: [17194652](#).
9. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(6): 330–339, doi: [10.1038/nrrheum.2011.52](#), indexed in Pubmed: [21556027](#).
10. Cartin-Ceba R, Peikert T, Ashrani A, et al. Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(2): 301–310, doi: [10.1002/acr.22109](#), indexed in Pubmed: [23983016](#).
11. Scheiman Elazary A, Cohen MJ, Aamar S, et al. Pulmonary hemorrhage in antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 2012; 39(8): 1628–1631, doi: [10.3899/jrheum.120205](#), indexed in Pubmed: [22753647](#).
12. Asherson RA, Cervera R, Wells AU. Diffuse alveolar hemorrhage: a nonthrombotic antiphospholipid lung syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(3): 138–142, doi: [10.1016/j.semarthrit.2005.08.006](#), indexed in Pubmed: [16325654](#).
13. Lally L, Sammaritano LR. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41(1): 109–23, ix, doi: [10.1016/j.rdc.2014.09.009](#), indexed in Pubmed: [25399943](#).
14. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(3): 226–235, doi: [10.1016/j.autrev.2015.11.009](#), indexed in Pubmed: [26656906](#).
15. Scheiman Elazary A, Klahr PP, Hershko AY, et al. Rituximab induces resolution of recurrent diffuse alveolar hemorrhage in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2012; 21(4): 438–440, doi: [10.1177/0961203311422713](#), indexed in Pubmed: [21993385](#).