

# Zespół antyfosfolipidowy – manifestacja kliniczna, diagnostyka i przegląd piśmiennictwa

Antiphospholipid syndrome – clinical manifestation, diagnostics and literature review

Agnieszka Gerkowicz, Grażyna Chodorowska, Anna Michalak-Stoma, Maria Juskiewicz-Borowiec, Dorota Krasowska, Marta Niewiedziół

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 1: 69–75

## Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest zaburzeniem autoimmunologicznym związanym z występowaniem w surowicy przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) u pacjentów z objawami zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej lub nawracającymi poronieniami. Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany. Rozpoznanie ustala się na podstawie zmodyfikowanych kryteriów z Sydney 2004. Należy stwierdzić przynajmniej jedno kryterium laboratoryjne i jedno kliniczne. W pracy przedstawiono 32-letniego mężczyznę z utrzymującymi się od roku owrzodzeniami podudzi, bez poprawy po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym, oraz z obecnością antykoagulantu toczniowego. W trakcie hospitalizacji w Klinice Dermatologii rozpoznano u niego APS pierwotny. W leczeniu zastosowano początkowo heparynę drobnocząsteczkową oraz acenokumarol, następnie kontynuując terapię tylko acenokumarolem pod kontrolą INR. Dodatkowo chory otrzymywał pentoksyfilinę, sulodeksyd oraz preparaty miejscowe ułatwiające oczyszczanie owrzodzeń i przyspieszające epitelializację, uzyskując poprawę stanu miejscowego. W pracy dokonano ponadto przeglądu piśmiennictwa pod kątem zmian skórnych występujących w APS.

**Słowa kluczowe:** przeciwciała antyfosfolipidowe, zakrzepica, owrzodzenia.

## Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder associated with the presence of serum antiphospholipid antibodies (aPL) in patients exhibiting clinical symptoms of venous or arterial thrombosis or recurrent pregnancy morbidity. Antiphospholipid syndrome has a broad spectrum of clinical presentation. According to revised classification criteria, APS is diagnosed if at least one clinical and one laboratory criterion are present (Sydney 2004). In this article a clinical case of a 32-year-old male patient with a 12-month history of extensive symptoms of crural ulcerations resistant to surgical treatment without venous insufficiency and with the presence of lupus anticoagulant in the blood is presented. During hospitalization in the Dermatology Department of the Medical University of Lublin he was diagnosed with primary APS. The patient initially received enoxaparin alone for four days, followed by addition of 6 mg acenocoumarol, then he continued the therapy with acenocoumarol alone. The patient also received sulodexide, pentoxifylline and topical treatment which led to the improvement of his clinical state. Additionally a review of the literature relating to skin involvement in APS syndrome is presented in the article.

**Key words:** antiphospholipid antibodies, thrombosis, crural ulcers.

## Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest zaburzeniem autoimmunologicznym związanym z występowaniem w surowicy przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL)

u pacjentów z objawami zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej lub nawracającymi poronieniami [1, 2].

Przeciwciała antyfosfolipidowe stanowią heterogenną grupę autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom osocza, wykazującym powinowactwo do ujemnie nałado-

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Agnieszka Gerkowicz, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul Radziwiłowska 13, 20-080 Lublin, tel. +48 81 534 96 58, faks +48 81 532 36 47, e-mail: agerkowicz@wp.pl

wanych fosfolipidów w obrębie błony komórkowej, uszkodzonych lub pobudzonych komórek oraz płytek krwi [3–5]. Do grupy tych immunoglobulin należą antykoagulant toczniowy (*lupus anticoagulant* – LA), przeciwciała antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL) i przeciwciała przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie I [6]. Aby wywołać objawy chorobowe, przeciwciała antyfosfolipidowe muszą przyłączyć się do ujemnie naładowanych fosfolipidów poprzez białko osoczowe, takie jak  $\beta_2$ -glikoproteina I, która jest podstawowym antygenem w zespole antyfosfolipidowym. Rzadziej funkcję kofaktora w tych reakcjach mogą pełnić: protrombina, białko C, S lub anneksyna V [6, 7].

Przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie I oznacza się za pomocą metody ELISA. Obecność antykoagulantu toczniowego stwierdza się u osób, u których po oznaczeniu układu krzepnięcia uzyskuje się wydłużenie wartości poszczególnych parametrów, najczęściej czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT) [6, 7]. Przeciwciała antyfosfolipidowe można również wykryć u 1–5% zdrowych młodych dorosłych, natomiast ich obecność zwiększa się wraz z wiekiem [8]. Stwierdza się je także u 1–6% kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą [9].

Patofizjologia APS nie jest dokładnie znana. Do prawdopodobnych przyczyn można zaliczyć: zahamowanie układu fibrynolitycznego, zwiększenie aktywności protrombiny, zaburzenie funkcji antykoagulacyjnej –  $\beta_2$ -glikoproteiny I, białka C, S czy anneksyny V. Dodatkowo stwierdza się zwiększoną ekspresję czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF) na monocytach i komórkach endotelialnych [9]. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą również nasilać adhezję i agregację płytek krwi oraz pobudzać makrofagi do produkcji interleukiny 1 (IL-1). Ostatnio coraz częściej podkreśla się rolę pobudzenia układu dopełniacza oraz aktywacji komórek śródbłonna naczyń, prowadzącą do zwiększenia ekspresji E-selektyny i cząstek adhezyjnych, takich jak ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) i VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*). Na skutek tych reakcji dochodzi do zakrzepicy i przerostu mięśniówki naczyń [2, 3, 5, 7, 9, 10].

Symptomatologia APS jest bogata, objawy kliniczne mogą dotyczyć prawie każdego narządu. Najczęściej opisuje się zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych oraz zakrzepicę tętnic mózgowych powodującą przejściowe niedokrwienie mózgu lub udar. Rzadziej stwierdza się zator tętnicy płucnej, zakrzepicę naczyń wieńcowych, tętnic siatkówki, zakrzepicę żył nerkowych, wątrobowych, nadnerczy oraz powikłania ze strony układu kostno-stawowego i krwiotwórczego [7, 11].

Obowiązujące od 1998 r. wytyczne z Sapporo [12] obecnie zastąpiono zmodyfikowanymi kryteriami z Sydney 2004 [13]. Aby rozpoznać APS, wystarczy stwierdzić jeden objaw kliniczny i jeden objaw laboratoryjny.

Do kryteriów klinicznych należą:

- 1) zakrzepica w naczyniach – jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętniczych, żylnych lub

włosowatych w obrębie jakiejkolwiek tkanki lub narządu, które potwierdzono obiektywnymi metodami diagnostyki obrazowej lub badaniem histopatologicznym; obraz histologiczny powinien potwierdzać zakrzepicę, bez cech zapalenia ściany naczyń;

2) niepowodzenia łożnicze:

- a) jedno lub więcej poronień morfologicznie prawidłowego płodu po 10. tyg. ciąży; prawidłowa budowa płodu musi być udokumentowana za pomocą badania bezpośredniego lub ultrasonograficznego,
- b) jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34. tyg. ciąży z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska,
- c) trzy lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tyg. ciąży, jeżeli wykluczono przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi, zaburzeniami hormonalnymi u matki lub chromosomalnymi u obojga rodziców.

W celu ułatwienia klasyfikacji osób z APS wyodrębniono 4 podgrupy: I – gdy spełnione jest więcej niż jedno kryterium laboratoryjne, IIa – gdy obecny jest tylko LA, IIb – gdy stwierdza się tylko aCL, i IIc – gdy wykryto tylko przeciwciała przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie I.

Do kryteriów laboratoryjnych zalicza się:

- 1) LA obecny w osoczu, wykryty przynajmniej 2 razy w odstępie co najmniej 12-tygodniowym za pomocą metod ustalonych przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy;
- 2) aCL w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim lub wysokim mianie (czyli > 40 GPL lub MPL lub > 99. percentyla), wykryte przynajmniej 2-krotnie w odstępkach przynajmniej 12-tygodniowych, oznaczone za pomocą standaryzowanej metody ELISA;
- 3) przeciwciała przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie I w klasie IgG i/lub IgM w surowicy lub osoczu (w mianie > 99. percentyla) stwierdzone 2 lub więcej razy w odstępkach minimum 12-tygodniowych, przy użyciu wystandaryzowanej metody ELISA.

Do kryteriów klinicznych nie włączono zakrzepicy żył powierzchownych oraz objawów, takich jak sinica marmurkowata (*livedo reticularis*), owrzodzenia skóry, małopłytkowość, zmiany w obrębie zastawek serca, niedokrwistość hemolityczną czy objawy neurologiczne [13]. Mimo częstego współwystępowania z APS, objawy te uznano za nieswoiste dla tego zespołu [13].

Celem pracy jest przedstawienie 32-letniego pacjenta z APS, hospitalizowanego w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej UM w Lublinie w latach 2007–2008 oraz przegląd piśmiennictwa pod kątem zmian skórnych występujących w APS.

## Opis przypadku

Pacjent, lat 32, kawaler, z utrzymującymi się od roku rozległymi owrzodzeniami podudzi, bez cech towarzyszącej niewydolności żylniej, bez dodatkowych czynni-

ków ryzyka zakrzepicy. Przed przyjęciem do Kliniki Dermatologii owrzodzenia były leczone chirurgicznie. W czerwcu 2006 r. wykonano przeszczep skóry pośredniej grubości, który został odrzucony po 4 mies. W marcu 2007 r. pacjent ponownie przebywał na oddziale chirurgicznym z powodu znacznego powiększenia się owrzodzeń obu podudzi oraz silnych dolegliwości bólowych. W wykonanej wówczas flebografii wykazano masywny proces zakrzepowy żył głębokich kończyny dolnej lewej oraz zmiany zakrzepowo-pozakrzepowe żył głębokich kończyny dolnej prawej o mniejszym nasileniu niż po stronie lewej. Rozpoznano zakrzepicę żył głębokich obu kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono obecność silnie dodatniego antykoagulantu toczniowego (C1/LAV 2 – 2,07, przy normie < 1,3) we krwi. Mężczyznę przyjęto do Kliniki Dermatologii w marcu 2007 r. z podejrzeniem toczenia rumieniowatego układowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE). W trakcie hospitalizacji w Klinice Dermatologii wykonano wiele badań diagnostycznych. U pacjenta wykazano zmniejszony poziom dopełniacza metodą 50-procentowej hemolizy 15,625 jedn. (norma 25–50 jedn.), obecność przeciwciał przeciwjądrowych o typie świecenia drobnopłamkowanym w mianie 1 : 640 oraz o typie świecenia dyfuzyjnym 1 : 80. Poza zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP 23,3 mg/l) pozostałe wyniki badań laboratoryjnych były w granicach normy. Obraz kliniczny i wyniki badań diagnostycznych (spełnione 2 z 11 kryteriów według *American College of Rheumatology* (ACR)); obecność przeciwciał przeciwjądrowych i aPL nie dały podstaw do rozpoznania toczenia. Zastosowano leczenie ogólne: sulodeksyd 2 razy po 250 LSU (jednostki lipazemiczne – LSU), pentoksyfilinę 3 razy po 100 mg, ciprofloksacynę 2 razy po 500 mg oraz preparaty miejscowe oczyszczające i pobudzające gojenie, uzyskując poprawę stanu klinicznego. Dodatkowo pacjent kontynuował terapię heparyną drobnocząsteczkową raz po

60 mg zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami chirurgicznymi. Pacjenta wypisano do domu z zaleceniem powtórnego wykonania badań diagnostycznych po pół roku.



Ryc. 1. Rozległe owrzodzenia na przyśrodkowej powierzchni podudzi



Ryc. 2. Owrzodzenie w obrębie podudzia prawego, dno pokryte grubą warstwą martwicy i wydzielina ropno-włóknikową



Ryc. 3. Owrzodzenie na przyśrodkowej powierzchni podudzia lewego, wymiary 7 × 10 cm



**Ryc. 4.** Drobnie owrzodzenia w obrębie grzbietu i bocznej powierzchni stopy lewej



**Ryc. 5.** Liczne polimorficzne rozsiarne wykwity rumieniowo-naciekowe o średnicy 1 cm barwy sinoczerwonej, niektóre z nadżerkami na powierzchni lub pokryte przysychającymi strupami, a niektóre ustępujące z bliznowaceniem w części środkowej w obrębie skóry ud i podudzi

W październiku 2007 r. chory ponownie był hospitalizowany w Klinice Dermatologii w Lublinie. Na przyśrodkowej powierzchni dolnej połowy obu podudzi stwierdzono rozległe owrzodzenia żyłne o wymiarach 5–7 × 7–10 cm, których dno było pokryte grubą warstwą martwicy oraz wydzieliną ropno-włóknikową (ryc. 1–3.). Na grzbiecie i bocznej powierzchni stopy lewej były zlokalizowane nowe pojedyncze owrzodzenia o średnicy 1–2 cm, z dnem pokrytym wydzieliną krwisto-ropną (ryc. 4.). Skóra otaczająca owrzodzenia na podudziach była zmieniona troficznie. Dodatkowo podczas badania stwierdzono liczne polimorficzne rozsiarne wykwity rumieniowo-naciekowe o średnicy 1 cm barwy sinoczerwonej, niektóre z nadżerkami na powierzchni lub pokryte przysychającymi strupami, a niektóre ustępujące z bliznowaceniem w części środkowej umiejscowione na skórze ud, pośladków w okolicy krzyżowej i na kończynach górnych (ryc. 5.).

W badaniach dodatkowych odnotowano ponownie silnie dodatni antykoagulant toczeniowy (C1/LAV2 – 2,1 przy normie < 1,3) oraz przeciwciała przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie I IgM – 52,26 U/ml (norma < 12 U/ml), IgG – 3,94 U/ml

(norma < 12 U/ml) i przeciwciała antykardiolipinowe aCL IgM – 11,3 MPL (wynik dodatni  $\geq$  7 MPL), aCL IgG – 4,8 GPL (wynik dodatni > 10 GPL). Nie wykazano obecności krioglobulin, odczyn serologiczne RPR, TPHA były ujemne, a składowa C3 i C4 dopełniacza w normie. W badaniu ultrasonograficznym naczyń kończyn dolnych stwierdzono obustronnie zorganizowane pozostałości skrzeplin w żyłach udowych. Żyły głębokie kończyn dolnych były trudne do oceny. Rozpoznano zespół pozakrzepowy obu kończyn dolnych. W wycinku ze zmian skórnych zlokalizowanych na udzie stwierdzono owrzodzenie skóry pokryte strupem oraz nieswoistą ziarninę zapalną.

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych rozpoznano APS. Rozpoczęto podawanie heparyny drobnocząsteczkowej 2 × 60 mg, a po 4 dniach dołączono acenokumarol w dawce 6 mg. Po 7 dniach terapii łączonej kontynuowano leczenie tylko acenokumarolem, utrzymując wskaźnik INR na poziomie 2–3. Dodatkowo pacjent otrzymywał ogólne leczenie naczyniowe – sulodeksyd 2 razy po 250 LSU, pentoksylinę raz po 300 mg, oraz antybiotykoterapię. Miejscowo na owrzodzenia podudzi stosowano opatrunek hydrokoloidowy, a na pozostałe zmiany rumieniowo-nadżerkowe maść gentamycynową. Zastosowanym leczeniem spowodowano ustąpienie dolegliwości subiektywnych, oczyszczenie dna owrzodzeń i naskórkowanie. Od listopada 2007 r. do listopada 2008 r. pacjenta 3-krotnie hospitalizowano w Klinice Dermatologii, nie stwierdzono progresji zmian. Dawka acenokumarolu była modyfikowana od 8 do 10 mg/dobę pod kontrolą wskaźnika INR. W trakcie ostatniego pobytu w czerwcu 2008 r. stwierdzono śladową obecność LA oraz przeciwciała antykardiolipinowe IgG 2,0 GPL (> 12 GPL), IgM 4,1 MPL (> 12 MPL). Obecnie pacjent kontynuuje terapię acenokumarolem w dawce 8 mg oraz pozostaje pod kontrolą Poradni Przyklinicznej i lekarza rodzinnego.

## Omówienie

Po raz pierwszy zespół antyfosfolipidowy został opisany w 1983 r. [14]. Od tego czasu w piśmiennictwie przedstawiono wiele różnych objawów dermatologicznych występujących w tym zaburzeniu. Zmiany skórne spotyka się u 50% pacjentów z APS, natomiast u 41% stanowią pierwszą manifestację kliniczną choroby [15].

Według obecnie obowiązujących kryteriów do rozpoznania APS wystarczy stwierdzenie jednego objawu klinicznego i jednego objawu laboratoryjnego [13]. W opisanym przypadku, u pacjenta na podstawie wykonanej flebografii, rozpoznano zakrzepicę żył głębokich obu kończyn dolnych, a następnie w przeprowadzonym kontrolnym badaniu ultrasonograficznym naczyń kończyn dolnych stwierdzono cechy zespołu pozakrzepowego. Dodatkowo 2-krotnie w odstępie ponad 12-tygodniowym (marzec, październik) wykazano obecność LA. U pacjenta było spełnione tylko jedno kryterium laboratoryjne. Miano przeciwciał przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie w klasie IgM –

56,26 U/ml, było duże, ale w powtórzonem po 12 tyg. oznaczeniu nie stwierdzono ich obecności. Niskie miano aCL w klasie IgM – 11,3 MPL, również nie spełniało laboratoryjnych kryteriów koniecznych do rozpoznania APS. Obserwowane objawy kliniczne zakrzepicy czasowo wiązały się z obecnością LA. U pacjenta nie rozpoznano schorzeń współistniejących. Ze względu na duże miano przeciwciał przeciwwądrowych – 1 : 640 – pacjent jest regularnie badany pod kątem pojawienia się zmian sugerujących rozwój tocznia układowego. Udowodniono bowiem, że u pacjentów z APS SLE może się pojawić jednocześnie lub po dłuższym czasie trwania APS [13].

Najczęściej stwierdzanym nieswoistym objawem skórnym w APS jest sinica marmurkowata (*livedo reticularis* – LR) [16, 17]. W przedstawionym przypadku u chorego nie obserwowano cech LR. Potwierdzono zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych. Nie wystąpiły natomiast objawy świadczące o objęciu procesem chorobowym tętnic. Obserwacje te znajdują potwierdzenie w danych z piśmiennictwa. Zauważono, że LR zdarza się częściej u pacjentów z zakrzepicą naczyń tętnicznych niż żylnych. Dodatkowo może towarzyszyć innym objawom APS, takim jak udar mózgu związany z przejściowym zamknięciem światła naczyń tętnicznych mózgu, niedokrwieniu tętnic siatkówki, nieprawidłowościom morfologicznym zastawek serca i nadciśnieniu tętniczemu (> 160/90 mm Hg) [16, 18, 19].

Według konsensusu z Sydney obecnie nie ma perspektywnych badań wskazujących na zwiększoną możliwość wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z LR, poza przypadkami zespołu Sneddona [15].

Do częstszych objawów należą również żyłne owrzodzenia podudzi. Zazwyczaj są one wyraźnie odgraniczone od otoczenia, bardzo bolesne, o przewlekłym i nawrotnym przebiegu, zlokalizowane na przedniej powierzchni goleni i wokół kostek [6, 15]. U części pacjentów może dojść do przekształcenia tych zmian w owrzodzenia podobne do spotykanych w piodermii zgorzelinowej (*pyoderma gangrenosum-like ulcers*) [15]. W odróżnieniu od zmian występujących w piodermii zgorzelinowej, owrzodzenia w przebiegu APS nie mają jednak uniesionych wałowanych brzegów [17]. W prezentowanym przypadku w obrazie klinicznym dominowały rozległe owrzodzenia podudzi, które nie reagowały na stosowane wcześniejsze leczenie zachowawcze i chirurgiczne. Co więcej, obserwowano progresję zmian – pojawienie się nowych owrzodzeń na grzbiecie i bocznej powierzchni stopy lewej. Ze względu na młody wiek pacjenta, brak cech niewydolności żyłnej oraz negatywny wywiad rodzinny w kierunku choroby żyłnej, celowe wydawało się poszukiwanie przyczyny pojawienia się owrzodzeń. Po ustaleniu rozpoznania APS i rozpoczęciu leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi obserwowano znaczną poprawę kliniczną i brak progresji zmian.

Do innych objawów skórných APS należą: zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zmiany niedokrwienne lub zgorzelinowe w obrębie palców, wybroczyny podpażnokciowe, sinica obwodowa, plamica małopłytkowa, tysi-

nie, objaw Raynauda, opisywano również możliwość współistnienia z chorobą Degosa [6, 15–17, 20]. U osób z APS obserwowano zmiany typu *pseudovasculitis*, które mogą przybierać różną postać: od wybroczyn, małych plam rumieniowych na dłoniach i stopach, bolesnych guzków i guzków na kończynach, uszach, szyi lub udach, aż po ogniska martwicy na szyi i przedniej powierzchni klatki piersiowej [16]. U części pacjentów dochodzi do rozwoju sinicy siateczkowej (*livedo vasculitis*) w obrębie kończyn dolnych przebiegającej z bolesnymi owrzodzeniami, które – gojąc się – pozostawiają biały zanik *atrophie blanche*, natomiast w badaniu histopatologicznym można wykazać hialinizację fragmentów naczyń krwionośnych [11]. Do rzadziej stwierdzanych objawów należą zanik plamisty skóry (*anetoderma*) czy *melanoderma* [6, 15–17, 20].

Diógenes i wsp. przebadali 39 pacjentów z APS i 21 ze stwierdzonymi aPL. Najczęstszymi objawami skórnymi występującymi w obu grupach okazały się dermografizm (40% badanych) i pokrzywka przewlekła (26% badanych). Jak sugerują sami autorzy, obserwacje te muszą być jednak jeszcze potwierdzone dodatkowymi badaniami klinicznymi [20].

Do najgroźniejszych zmian skórných w przebiegu APS należy rozległa martwica skóry, która rozpoczyna się nasiloną i bolesną plamicą, następnie pojawiają się czarne martwicze blaszki z aktywnym brzegiem oraz pęcherzami. Zmiany umiejscawiają się najczęściej na kończynach, policzkach, nosie, uszach i pośladkach [16, 21].

Oprócz skóry, zmiany w przebiegu APS mogą dotyczyć każdego narządu [7, 20, 22]. Ostatnio pojawiły się również doniesienia o współwystępowaniu APS z nowotworami płuc [23, 24], układu krwiotwórczego [25], nerek [26], rakiem jajnika, sutka, przewodu pokarmowego [27], a także z rakiem podstawnokomórkowym [28].

Szczególną postacią kliniczną jest gwałtownie przebiegający, katastroficzny APS, prowadzący do niewydolności wielonarządowej. Aby rozpoznać to zaburzenie, konieczne jest wystąpienie objawów zajęcia przez proces chorobowy trzech lub więcej narządów, układów lub tkanek, które rozwinęły się nagle lub w czasie krótszym niż tydzień. Okluzja małych naczyń przynajmniej w jednym narządzie lub tkance musi być potwierdzona badaniem histopatologicznym. Niezbędne jest również wykazanie obecności LA i aCL w dużym mianie. Jeżeli nie wszystkie kryteria zostały spełnione, np. tylko dwa narządy są zajęte, nie ma histopatologicznego potwierdzenia zamknięcia małych naczyń, zmiany pojawiły się w czasie dłuższym niż tydzień, ale krótszym niż miesiąc, lub u pacjenta nigdy wcześniej nie stwierdzono obecności aPL, to można rozpoznać prawdopodobny katastroficzny APS. Warto zaznaczyć, że katastroficzny APS może być wywołany przez infekcję, zabiegi chirurgiczne, powikłania położnicze lub stosowanie antykoncepcji doustnej [29].

Stwierdzenie objawów klinicznych, takich jak nadciśnienie płucne, powtarzające się poronienia, migreny czy sinica marmurkowata, przy braku wykładników laborato-

ryjnych, upoważnia natomiast do rozeznania seronegatywnego APS [30]. Przyczyny wystąpienia takich zmian nie są znane, są one nadal przedmiotem zainteresowania wielu badaczy [13, 30, 31].

Różnorodność obrazu klinicznego APS wymaga dostosowania opcji terapeutycznej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Osobom, u których stwierdza się obecność aPL oraz zakrzepicę żył głębokich, zaleca się rozpoczęcie terapii heparyną niskocząsteczkową z jednoczesnym podawaniem doustnych antykoagulantów. Stosowanie heparyny można zakończyć nie wcześniej niż po 5 dniach, jeśli wartość INR utrzymuje się powyżej 2 przez 2 kolejne dni [32]. Następnie wskazane jest leczenie doustnym antykoagulantem, utrzymując wskaźnik INR na poziomie 2,0–3,0 przez czas zależny od oceny ryzyka wystąpienia nawrotu [33]. U osób po udarze niedokrwiennym z obecnością aPL, bez innych wskazań do terapii preparatami przeciwkrzepliwymi, można stosować kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg/dobę lub doustne antykoagulanty, utrzymując INR na poziomie 1,4–2,8 [7, 33, 34]. U pacjenta rozpoczęto intensywne leczenie heparyną drobnocząsteczkową, a następnie dołączono acenokumarol. W wyniku tego leczenia stwierdzono śladowy LA oraz znaczne zmniejszenie miana aCL po 8 mies. od rozpoczęcia tej terapii oraz brak przeciwciał przeciwko  $\beta_2$ -mikroglobulinie. U pacjenta nie wystąpił nawrót choroby w trakcie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Świadczy to o małej aktywności procesu chorobowego.

W przypadku katastroficznego APS nie ma schematu postępowania. Najczęściej stosuje się kortykosteroidy, dożylnie heparynę, doustne antykoagulanty, plazmaferezę lub dożylne wlewy immunoglobulin. Do innych opisywanych metod leczenia należą: podawanie leków fibrynolitycznych, immunosupresyjnych, prostacykliny, hemodializa, a także splenektomia. W przypadku współwystępującego z APS SLE zaleca się podawanie cyklofosfamid [29].

U kobiet z powikłaniami położniczymi i APS można stosować heparynę niskocząsteczkową i kwas acetylosalicylowy w małych dawkach. Wybór schematu terapeutycznego należy jednak głównie do lekarza prowadzącego ciążę [7, 33].

Uważa się, że trombocytopenia występująca u osób z APS zazwyczaj nie wymaga leczenia. W nielicznych przypadkach wskazane jest podanie kortykosteroidów. Jeżeli liczba płytek zmniejszy się poniżej 20 tys./mm<sup>3</sup> zaleca się leki immunosupresyjne, danazol, dożylne podanie immunoglobulin lub splenektomię [22].

Wszystkim pacjentom należy zalecić postępowanie profilaktyczne polegające na zaprzestaniu palenia, rezygnacji z antykoncepcji doustnej, normalizacji ciśnienia tętniczego, stężenia cukru i lipidów we krwi. Wszystkie osoby należy poinformować o konieczności okresowego oznaczania wskaźnika INR oraz nauczyć, jak rozpoznawać pierwsze niepokojące objawy i gdzie szukać pomocy [7, 22, 30, 35].

Podsumowując, APS jest zagadnieniem wielodyscyplinarnym, wymagającym współpracy wielu specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Ze względu na częste zajęcie skóry dermatolog może być osobą, która pierwsza będzie musiała ustalić rozpoznanie. Szczególną uwagę należy zwrócić na młodych pacjentów z objawami zakrzepicy żyłnej lub zakrzepicy tętniczej bez cech miażdżycy. Drugą grupę zwiększonego ryzyka stanowią kobiety z częstymi niepowodzeniami położniczymi. Należy zaznaczyć, że choroba ta może mieć różnorodne nasilenie objawów i przebieg. Z tego powodu właściwe rozpoznanie i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia często może uchronić pacjenta przed poważnymi następstwami.

#### Piśmiennictwo

1. Arnout J, Vermeylen J. Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. *J Tromb Haemost* 2003; 1: 931-42.
2. De Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Tromb Haemost* 2005; 3: 1854-60.
3. De Groot PG, Derksen RH. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment. *Curr Opin Haematol* 2004; 11: 165-9.
4. Ostanek L, Brzosko M, Fischer K. Ocena przydatności różnych przeciwciał antyfosfolipidowych w diagnostyce wtórnego zespołu antyfosfolipidowego w przebiegu tocznia rumieniowatego układułowego – przegląd literatury i obserwacje własne. *Reumatologia* 2005; 43: 354-7.
5. Zimmerman-Górska I, Musiał J, Skrzypczak J. Zespół antyfosfolipidowy. W: *Choroby wewnętrzne. Tom 2. Szczekliak A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1666-9.*
6. Kriseman YL, Nash JW, Hsu S. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 112-5.
7. Jakubicz D. Zespół antyfosfolipidowy. *Probl Lek* 2006; 45: 57-64.
8. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145-51.
9. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20: 201-12.
10. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 393-401.
11. Brown-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Zespół antyfosfolipidowy. W: *Dermatologia. Tom 1. Gliński W, Wolska H, Zaborowski P (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002; 767-9.*
12. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
13. 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: 295-306.
14. Hughes GR. The Prosser-White oration 1983. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535-44.
15. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 970-82.

16. Frances C, Niang S, Laffitte E, et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1785-93.
17. Gantcheva M. Dermatologic aspects of antiphospholipid syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37: 173-80.
18. Gantcheva M, Tsankov N. Livedo reticularis and cerebrovascular accidents (Sneddon's syndrome) as a clinical expression of antiphospholipid syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 157-60.
19. Toubi E, Shoenfeld Y. Livedo reticularis as a criterion for antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 32: 138-44.
20. Diógenes MJ, Diógenes PC, de Morais Carneiro RM, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004; 43: 632-7.
21. Creamer D, Hunt BJ, Black MM. Widespread cutaneous necrosis occurring in association with the antiphospholipid syndrome: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1199-203.
22. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2003; 207: 5-11.
23. Yamamoto T, Ito M, Nagata S, et al. Catastrophic exacerbation of antiphospholipid syndrome after lung adenocarcinoma biopsy. *J Rheumatol* 2000; 27: 2035-7.
24. Jullien V, Heudier P, Carre Y, et al. Bronchopulmonary cancer, antiphospholipid syndrome and coagulation disorders. *Rev Med Interne* 1999; 20: 696-700.
25. Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B, Bukilica M, et al. Purpura and leg ulcers in a patient with cryoglobulinaemia, non-Hodgkin's lymphoma, and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 151-3.
26. Muir DF, Stevens A, Napier-Hemy RO, et al. Recurrent stent thrombosis associated with lupus anticoagulant due to renal cell carcinoma. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003; 5: 44-6.
27. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 184-7.
28. Funachi M, Yamagata T, Sugiyama M, et al. A case of antiphospholipid antibody syndrome that manifested in the course of basal cell carcinoma. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 153-5.
29. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
30. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
31. Zimmerman-Górska I. Czy ustalenie kryteriów diagnostycznych dla zespołu antyfosfolipidowego jest możliwe? *Reumatologia* 2006; 44: 87-94.
32. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic therapy ACCP conference on antithrombotic and thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 401-28.
33. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-7.
34. Zawilska K. Przeciwciała antyfosfolipidowe – czynnik zagrożenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i zakrzepicą tętniczą. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117 (supl. 1): 41-5.
35. Schumann L. A review of antiphospholipid antibody syndrome. *JAANP* 2001; 13: 460-3.