

Antifosfolipidový syndrom aneb syndrom, jenž může napodobit roztroušenou sklerózu

MUDr. Petra Nytrová, MUDr. Hana Kalistová, Ph.D., MUDr. Ivana Kovářová, doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Antifosfolipidový syndrom (APS), též někdy nazývaný Hughesův syndrom, je poměrně časté autoimunitní onemocnění charakterizované opakovanými arteriálními nebo venózními trombózami a/nebo poruchami těhotenství s charakteristickým nálezem antifosfolipidových protilátek. Pro diagnózu APS musí být splněno jedno klinické kritérium (tzn. průkaz trombózy nebo opakovaných potratů či preeklampsie) a jedno laboratorní kritérium, tedy průkaz některé z antifosfolipidových protilátek v minimálním časovém odstupu 12 týdnů mezi jednotlivými laboratorními analýzami. Antifosfolipidové protilátky zasahují do homeostázy krevní koagulace a různými mechanismy způsobují hyperkoagulační stav. APS se může vyskytovat u pacientů s revmatickými chorobami, v tomto případě mluvíme o sekundárním APS. Pokud není přítomno jiné základní onemocnění, mluvíme o primárním antifosfolipidovém syndromu (PAPS). V rámci APS může být postižen také centrální nervový systém, pokud je toto postižení charakteru opakovaných tepenných uzávěrů s atakovitým průběhem, může imitovat například roztroušenou sklerózu (RS) a stanovení správné diagnózy může být obtížné. Důkazem je i následující kazuistika ženy, která byla 10 let léčena pro roztroušenou sklerózu. Během těžké ataky provázené zhoršením vizu a kmenovou symptomatikou bylo vzhledem k známkám multiorgánového postižení zvažováno systémové autoimunitní onemocnění s konečným závěrem PAPS, který imitoval RS. Rozpoznání správné diagnózy má v tomto případě zásadní význam pro strategii léčby a sekundární prevenci dalších trombotických komplikací.

Klíčová slova: primární antifosfolipidový syndrom, sekundární antifosfolipidový syndrom, Sneddonův syndrom, roztroušená skleróza.

Antiphospholipid syndrome, a syndrome which can mimic multiple sclerosis

Antiphospholipid syndrome (APS, also called as Hughes syndrome) is a relatively common autoimmune disorder characterized by recurrent arterial or venous thromboses and/or pregnancy-related complications with a characteristic finding of antiphospholipid antibodies. To diagnose APS, the following criteria must be met: one clinical criterion (i.e., the presence of thrombosis or repeated abortions or preeclampsia) and one laboratory criterion, i.e., the demonstration of some of the antiphospholipid antibodies within a minimal time interval of 12 weeks between individual laboratory tests. Antiphospholipid antibodies interfere with the homeostasis of blood coagulation and cause hypercoagulation state by a variety of mechanisms. When APS occurs in patients with rheumatic disease, it is referred to as secondary APS. The term „primary antiphospholipid syndrome“ (PAPS) is used when no other underlying disease is found. Within APS, CNS can be involved as well. If this involvement is characterized by recurrent arterial occlusions with attack-like course, it can mimic for example multiple sclerosis (MS) and establishment of correct diagnosis can be difficult. The following case report of a woman, who has been treated with MS for 10 years, is an evidence thereof. During severe brainstem attack, due to signs of multiorgan involvement a systemic autoimmune disease was considered, with final conclusion of PAPS, which mimicked MS. The recognition of the correct diagnosis is of major relevance to treatment planning and secondary prevention of further thrombotic complications.

Key words: primary antiphospholipid syndrome, secondary antiphospholipid syndrome, Sneddon syndrome, multiple sclerosis.

Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 54–57

Seznam zkratk

ACA – arteria cerebri anterior
aCL – antikardiolipinové protilátky
ACM – arteria cerebri media
ACP – arteria cerebri posterior
ANA – antinukleární protilátky
anti-β2-GPI – protilátky proti β2-glykoproteinu I
aPL – antifosfolipidové protilátky
APS – antifosfolipidový syndrom
CPA – cyklofosfamid
EDSS – Kurtzkeho Expanded Disability Status Scale
HEB – hematoencefalická bariéra
IgG a IgM – imunoglobuliny třídy G a M
LP – lumbální punkce

LA – lupus antikoagulans
MRA – magnetická rezonance s angiografií
MRI – magnetická rezonance
OCB – oligoklonální pásy
RS – roztroušená skleróza
PAPS – primární antifosfolipidový syndrom
SLE – systémový lupus erythematosus
VEP – vizuální evokované potenciály

Úvod

Antifosfolipidový syndrom je autoimunitní onemocnění manifestující se uzávěry artérií a/nebo vén ve kterékoliv tkáni či orgánu a také těhotenskými komplikacemi charakteru spon-tánních potratů především po 10. týdnu gravidi-

ty nebo preeklampií. Laboratorním kritériem je průkaz aspoň jedné z následujících protilátek: lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (aCL třídy IgG nebo IgM) nebo protilátky proti β2-glykoproteinu I (anti β2-GP I třídy IgG nebo IgM) a to v minimálním časovém odstupu 12 týdnů mezi jednotlivými laboratorními analýzami (Miyakis et al., 2006).

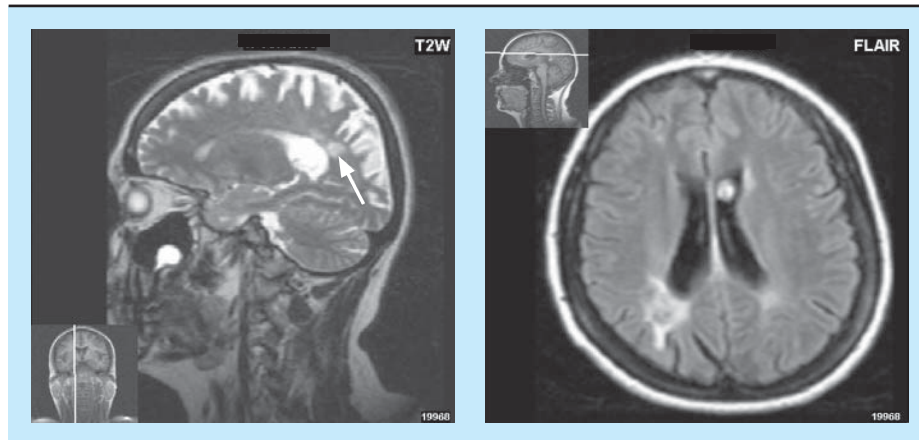
Tyto protilátky způsobují hyperkoagulační stav různými mechanismy, což vede k opakovaným trombózám a dle postiženého orgánového systému se může manifestovat jakýmkoliv z následujících klinických obrazů – hlubokou žilní trombózou, trombózou mozkových splavů, cévní mozkovou příhodou, migrénou, epilepsií, trom-

bocytopenií, hemolytickou anémií, plicní embolií, plicní hypertenzí, livedem retikularis, purpurou, postižením srdečních chlopní, amaurozou, retinálními trombózami, infarktem myokardu, vaskulárními nekrózami kostí, infarkty kůry nadledvin a dalšími příznaky (Sanna et al., 2003; Roussel et al., 2000; Cervera et al., 2002). Neurologická manifestace APS může mít relaps-remitující průběh s klinickou symptomatikou neodlišitelnou od atak u roztroušené sklerózy (RS). Na MRI mozku nalézáme multifokální postižení bílé hmoty jen obtížně nebo zcela nerozeznatelné od plaků u RS (Ferreira et al., 2005). RS je autoimunitní onemocnění CNS charakterizované demyelinizací a ztrátou axonů v zánětlivých ložiscích. Diagnóza RS je založena na průkazu diseminace lézí bílé hmoty mozku v prostoru a čase (McDonaldovy kritéria) a zároveň vyloučení jiných možných diagnóz. Jednou ze skupiny chorob napodobujících RS jsou systémová autoimunitní onemocnění zahrnující sarkoidózu, vaskulitidy, systémový lupus erythematoses, Behcetovu chorobu, primární antifosfolipidový syndrom a Lymeskou borreliózu (Tourbah et al., 1998). Postižení centrálního nervového systému u těchto systémových chorob je prognostickým faktorem a může mít charakter primárně progresivní nebo relaps-remitující. Byly popsány případy transversální míšní léze a/nebo optické neuritidy, které se mohou opakovat a jsou asociovány se SLE a/nebo aCL. Jsou známy případy izolovaného s aCL asociovaného onemocnění napodobující RS. Situace je komplikována tím, že i u pacientů s RS se setkáváme s přítomností různých typů protilátek jako ANA, aCL častěji než ve zdravé populaci. Význam těchto protilátek v patogenezi RS není znám a nejsou specifické pro tuto chorobu. Například aCL protilátky nacházíme v séru a likvoru u pacientů se SLE i RS. Někteří pacienti s RS mohou mít některé z klinických známek systémového postižení, kdy konečné stanovení diagnózy může být obtížné (Tourbah et al., 1998; Ferreira et al., 2005; Roussel et al., 2000).

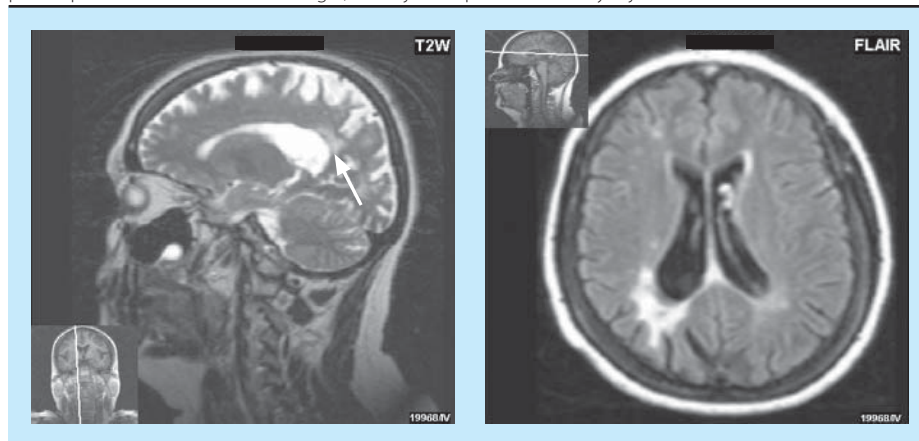
Kazuistika

Nemocná XX narozená roku 1953 byla vždy zdráva (mimo dva spontánní potraty a vývojovou vadu zrakového nervu u druhorozeného syna) až do stáří 37 let, kdy se objevily první neurologické obtíže charakteru bolestí hlavy. Ve 42 letech byla hospitalizována pro slabost levé horní končetiny, apraxii a akalkulii, provázené silnou bolestí hlavy. CT mozku neprokázalo patologii, v krevním obraze byla nalezena mikrocytární anémie a trombocytopenie. Na základě klinického obrazu, neurologického nálezu, doplněné MRI mozku (vyšetření na jiném pracovišti)

Obrázek 1. a 2. MRI mozku sagitální a transversální řez r. 2000. Na transversálním řezu jsou patrné ložiskové hyperintenzity v bílé hmotě supratentoriálně periventrikulárně ve FLAIR sekvenci. Okcipitálně vpravo (na sagitálním řezu označeno šipkou) je patrné rozsáhlé neexpanzivní ložisko, jež může odpovídat velké placi atypického vzhledu, popřípadě nelze vyloučit ani stav po proběhlé cévní mozkové příhodě v této lokalitě



Obrázek 3. a 4. MRI mozku sagitální a transversální řez r. 2003. Na transversálním řezu (FLAIR sekvence) jsou v bílé hmotě okcipitálně patrné masivní splyvané ložiskové hyperintenzity s max. okcipitálně vpravo. V porovnání s minulým vyšetřením došlo k rozvoji asymetrie postranních komor v okcipitálních rozích, rozvoji atrofie periventrikulárně a corpus callosum. Na sagitálním řezu je označeno šipkou staré ložisko pravděpodobně ischemické etiologie, které je bez podstatného vývoje



s popisem ložisek demyelinizace v bílé hmotě a patologických VEP byla stanovena diagnóza RS. Zahájila se terapie azathioprinem 50 mg ob den. U pacientky přetrvávaly kolísající bolesti hlavy, dále pocitovala mírné zhoršení celkové výkonnosti. Ve 47 letech se výrazně zhoršila hybnost LHK, doplnila se LP s nálezem 5 oligoklonálních pásmů v kyselé oblasti, 7/3 elementů, kde 70 % byly monocytů, 1 lymfoplazmocyt. Kontrolní MRI mozku (r. 2000) ukázala nález kompatibilní s diagnózou RS (obrázek 1 a 2). Ataka se zaléčila pulzí metylprednisolonu (celkově 3 g) a k terapii azathioprinem jsme přidali prednison 10 mg ob den.

Ve 48 letech pacientka ušla 2 km bez zastavení a v objektivním neurologickém nálezů jsme shledali lehkou levostrannou hemiparézu, omezení jemné motoriky na obou horních končetinách, imperativní mikci a změny nálady – EDSS 3,5. Pro progresi neurologického postižení se

zvažovala pulzní terapie mitoxantronem, ovšem pro nález mitrální insuficience a vzhledem ke kardiotoxicitě mitoxantronu, nebyla tato léčba zahájena. Pacientka splňovala indikační kritéria pro léčbu interferonem – 1 b 250 µg s.c. ob den v kombinaci s azathioprinem 50 mg a prednisonem 5 mg denně.

O rok později došlo k výraznému zhoršení zraku. Provedené oční vyšetření odhalilo parciální atrofii papily zrakového nervu pravého oka, incipientní hypertonickou retinopatii obou očí a stav po okluzi v.a a. temporalis inferior levého oka, zároveň byla zjištěna hypertenze (TK 190/110).

Kontrolní MRI v r. 2003 (obrázek 3 a 4) prokázalo oproti vyšetření z 2000 progresi atrofie a větší rozsah popsaného ložiska, nová ložiska nebyla popsána.

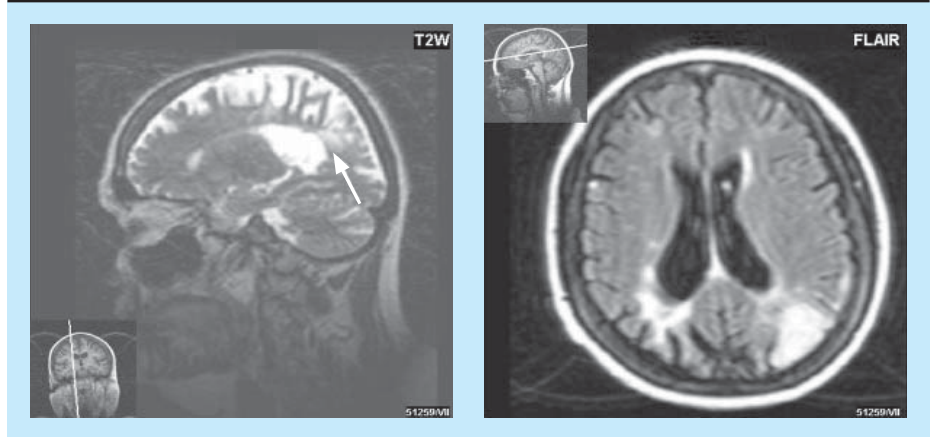
Ve věku 51–53 let pacientka prodělala čtyři motorické ataky provázené bolestí hlavy a ve-

doucí k celkovému zhoršení stavu. Hematolog pacientku sledoval pro trombocytopenii ($70\text{--}100 \times 10^9/l$). Tento nález uzavíral jako sekundární trombocytopenii – indukovanou léčbou interferonem.

V 54 letech, při poslední atace charakteru několika dnů progredující poruše zraku, dysartrie, dysfagii a zhoršení hybnosti pravostranných končetin, bylo provedeno CT mozku a duplexní sono karotid a VB povodí s normálním nálezem. Ambulantně pacientka absolvovala kúru 3 g metylprednisolonu, ovšem bez efektu. Přes terapii došlo ke zhoršení neurologického nálezu. Pacientka byla hospitalizována pro ataku s neurologickým nálezem výpadku v perimetru, dysartrie, dysfagie, periferní parézy n. VII. l. dx a kvadruparézy mírného až středního stupně, nově s pravostrannou převahou. Vzhledem k nepříznivému vývoji a neefektivitě kortikoidů podaných i.v. jsme přistoupili k diagnosticko-terapeutické lumbální punkci s aplikací metylprednisolonu intratékálně a likvorovým nálezem 8/3 elementů s převahou monocytů různě aktivovaných. Monocyty nejevily známky lipofagocytární aktivity ve speciálním barvení. Lymfocyty se v likvoru nacházely v menším počtu, převážně nebo jen mírně aktivované. Prokázala se porucha hematoencefalické bariéry. Přítomnost intratékální syntézy imunoglobulinů či OCB se neprokázala. Dalšími významnými klinickými symptomy a laboratorními hodnotami dokreslujícími průběh ataky byla trombocytopenie $49 \times 10^9/l$, snížení renálních funkcí (clearance kreatininu $0,619 \text{ ml/s}$), kožní změny charakteru liveda reticularis a arteriální hypertenze. Doplněné imunologické vyšetření prokázalo pozitivitu antifosfolipidových protilátek: aCL IgG (19,7 index; referenční mez < 10), aCL IgM (38,9 index; referenční mez < 10), anti- $\beta 2$ -GPI IgG ($10,3 \text{ U/ml}$; referenční mez $< 8,0 \text{ U/ml}$), anti- $\beta 2$ -GPI IgM ($29,0 \text{ U/ml}$; referenční mez $< 8,0 \text{ U/ml}$), Lupus antikoagulans (42,2 LCA index, referenční mez $< 15 \text{ LCA index}$). Protilátky asociované se SLE nebo jiným revmatickým onemocněním byly negativní. Taktéž bylo negativní vyšetření na mutace faktoru V Leiden, faktoru II protrombin, MTHFR 677 a MTHFR 1298.

Na MRI mozku (r. 2007) s kontrastem byl nález nespecifický s ložiskovými hyperintenzitami v bílé hmotě především supratentoriálně v T2 vážených obrazech a FLAIR (hyposignální v T1 vážených obrazech (obrázek 5 a 6)). Na snímcích dominovaly klínovité hyperintenzity parietookcipitálně oboustranně (pravděpodobně postischemické etiologie). Ojedíněle se vyskytovaly známky porušené HEB, nejspíše v rámci vaskulopatie. Pro

Obrázek 5. a 6. MRI mozku sagitální a transversální řez r. 2007. Na transversálním řezu (FLAIR sekvence) jsou v bílé hmotě obou hemisfér patrná mnohočetná ložiska zvýšeného signálu. Dominují především klínovité hyperintenzity parietookcipitálně oboustranně (postischmeické). Nápadné je rozšíření postranních komor v rámci periventrikulární atrofie. Ve srovnání s vyšetřením z roku 2003 je nápadné nové rozsáhlé ložisko parietookcipitálně vlevo, lehce přibýlo i drobných ložisek v bílé hmotě, zhoršil se rozsah atrofie mozku. Na sagitálním řezu je označeno šipkou staré ložisko pravděpodobně ischemické etiologie, které je bez podstatného vývoje



RS se však nález na MRI nejevil jako zcela typický. K objasnění pravděpodobné vaskulární etiologie ložisek jsme indikovali vyšetření MRA (obrázek 7), kde se zobrazily hlavní kmeny mozkových tepen bez odchylek. Ovšem periferní části ACA a ACP nebyly nezachyceny (okluze).

Pacientka podstoupila vyšetření transezofageální echokardiografie s nálezem ztlustění obou cípů mitrální chlopně, restrikce kinetiky zadního cípu, těžké mitrální regurgitace a ložiskového ztlustění nekoronárního cípu aortální chlopně (nález teoreticky může odpovídat Libman-Sacksově endokarditidě, jenž je charakterizována histologickým nálezem verukózních útvarů na chlopních složených z imunokomplexů, mononukleárních buněk a trombocytů).

Před definitivním stanovením diagnózy jsme podávali nízkomolekulární heparin a další 2 g metylprednisolonu (do celkové dávky 5 g) s následnou detrací a při suspekci na antifosfolipidový syndrom se nasadila kyselina acetylsalicylová 100 mg denně, po které došlo ke zvýšení počtu trombocytů na $100 \times 10^9/l$.

Po stanovení diagnózy PAPS došlo k zásadní změně léčby ve smyslu nasazení antikoagulační terapie (warfarinem) se snahou o INR 2–3. Vzhledem k závažnosti postižení, tepennému charakteru postižení a přítomné trombocytopenii a anémii, jsme se po dohodě s revmatology rozhodli ponechat kyselinu acetylsalicylovou a prednison 10 mg ob den (pozn.: tato kombinovaná terapie nepatří k základnímu schématu léčby PAPS). Interferon 1 b si pacientka již dále neaplikovala.

Klinicky došlo u pacientky k částečnému zlepšení – upravila se periferní paréza n. facialis,

Obrázek 7. MRA mozkových tepen r. 2007. Jsou zobrazeny hlavní kmeny mozkových tepen, které jsou bez odchylek, v periférii ACM oboustranně více vlevo jsou okrajově nerovnosti, které mohou odpovídat i vaskulitidě. Ovšem zcela chybí zobrazení periférie ACA a ACP



přetrvává kvadrasympomatika charakteru lehké parézy na obou horních a pravé dolní končetině, na levé končetině nacházíme středně těžkou parézu. Pacientka je schopna chůze s oporou bez zastavení do 100 m, ovšem výrazné je poškození zraku.

Diskuze

Antifosfolipidový syndrom byl poprvé popsán Hughesem v roce 1983. Jeho komplikovanost spočívá v možném heterogenním klinickém obraze, proto jsou klinická kritéria pro diagnózu stanovena obecně vzhledem k možnému postižení různých tkání a orgánů těla. Postižení centrálního nervového systému u APS je časté. Hughes v jeho prvotním popisu toho syndromu zdůraznil právě postižení CNS, které může dominovat a mít podobu neztišitelných bolestí hlavy, epilepsie, chorey nebo cerebrovaskulární

poruchy charakteru tranzitorní ischemické ataky, progresivní cévní příhody mozkové či výpadků v zorném poli. Na počátku 80. let také popsal výskyt antifosfolipidových protilátek u pacientů s idiopatickou transversální myelopatií, syndromem Guillain-Barré a demencí (Sanna et al., 2003). Přesná patofyziologie APS není známa. Víme, že se jedná o hyperkoagulční stav, přičemž jsou předpokládány různé mechanismy interakce antifosfolipidových protilátek s koagulačními faktory (především C proteinem) a endotelem s následnou expresí adhezivních molekul pro trombocyty a monocyty, a další dysregulace na úrovni apoptózy buňky (Sanna et al., 2003).

Pacientka splnila kritéria pro antifosfolipidový syndrom:

1. klinická: průkaz okluze retinálních cév při očním vyšetření, v gynekologické anamnéze byly dva spontánní potraty a MRA mozku nezobrazila periferie ACA a ACP,
2. laboratorní: potvrzena pozitivita antifosfolipidových protilátek ve dvou odběrech v odstupu více jak 12 týdnů.

U pacientky nebylo pochyb o antifosfolipidovém syndromu ve formě tzv. Sneddonova syndromu, jenž je kombinací postižení CNS a liveda reticularis (Bolayir et al., 2003). Kladli jsme si otázku, zda se jedná o primární, nebo sekundární antifosfolipidový syndrom v rámci nepoznaného revmatického onemocnění nebo RS. Pacientka byla konzultována s revmatology, kteří vyloučili především SLE a další revmatické choroby. Pro diagnózu PAPS svědčí gynekologická anamnéza dvou spontánních abortů a atypické nálezy pro RS na MRI a MRA mozku s nezobrazenými periferiemi ACA a ACP. V laboratorních

výsledcích byl již během první ataky provázen bolestí hlavy nález anémie a trombocytopenie. Perzistující mírná trombocytopenie, interpretována hematologem jako sekundární při terapii interferonem 1 b, byla přítomna ještě před terapií tímto preparátem. Pro dlouhodobý proces systémového onemocnění s dominujícím postižením CNS svědčí postižení renální (chronická renální insuficience II. – III. stupně) a srdečních chlopní. Ke klinickému obrazu roztroušené sklerózy dále nepatří okluze retinálních cév, arteriální hypertenze a livedo reticularis. U pacientky během 6 let kombinované léčby interferonem – 1 b 250 µg s.c. ob den, azathioprinem 50 mg a prednisonem 5 mg denně, došlo k progresi neurologického postižení z EDSS 3,5 na 6,0. Klinický průběh imitoval velmi dobře roztroušenou sklerózu. V průběhu onemocnění se však vyskytly příznaky systémového postižení, které nakonec vedly ke stanovení správné diagnózy. Je nezbytná obezřetnost nejen v okamžiku stanovení diagnózy, ale také v průběhu sledování pacienta, a v případě přítomnosti některého z nálezů nekompatibilního s roztroušenou sklerózou a podezřelého ze systémového autoimunitního onemocnění neotálet s jeho vyloučením. Chybná diagnóza v tomto případě znamená nesprávný přístup k terapii a tím i možné ovlivnění průběhu onemocnění. V případě průkazu antifosfolipidového syndromu neváhat s nasazením anti-koagulační, eventuálně antiagregační terapie. Důležitým krokem je také rozlišení primárního a sekundárního antifosfolipidového syndromu za spolupráce s imunology či revmatology. V současnosti se diskutuje, zda má mít každý pacient při stanovení diagnózy roztroušené sklerózy vstupní imunologický screening a v rámci

něj i stanovení antifosfolipidových protilátek (Ferreira et al., 2005).

Poděkování: prof. MUDr. Z. Seidlovi, CSc., vedoucímu MRI oddělení Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN za laskavé umožnění publikace MRI snímků.

Podpořeno: VZ MSM0021620849.

Literatura

1. Bolayir E, Yilmaz A, Akyuz A. Sneddon's syndrome: Clinical and laboratory analysis of 10 case, Acta Medica Okayama 58, 2003; 59–65.
2. Cervera R, Piette JCH, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients, Arthritis & Rheumatism 46, 2002; 1019–1027.
3. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where we stand? Rheumatology 44, 2005; 434–442.
4. Hughes GRV. Hughes syndrome The Antiphospholipid syndrome – A clinical overview, Clinical Reviews in Allergy & Immunology 32, 2007; 3–11.
5. Ijdo JW, Conti-Kelly AM, Greco TP. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? Lupus 8, 1999; 109–115.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), J Thromb Haemost 4, 2006; 295–306.
7. Rousset V, Ji F, Preud'homme JL. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients, Journal of Autoimmunity 14, 2000; 259–265.
8. Sanna G, Bertolaccini ML, Hughes GRV. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome, Rheumatology 42, 2003; 200–213.
9. Tourbah A, Clapin A, Lyon-Caen O. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis, Arch Neurol 55, 1998; 317–332.

MUDr. Petra Nytrová

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, Praha 2
petra.nytrova@lf1.cuni.cz
