

Antifosfolipidový syndrom: jedna z příčin ischemických mozkových příhod v mladším věku

MUDr. Andrea Bártková

Iktové centrum, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Antifosfolipidový syndrom (APS) patří spíše ke vzácnějším onemocněním s velkou variabilitou klinických příznaků a řadou diferenciálně diagnostických úskalí. APS je definován komplexem klinických a laboratorních příznaků. Klinickým kritériem je cévní trombóza a/nebo komplikace gravidity a laboratorním průkazem je přítomnost antifosfolipidových protilátek (APA). K nejčastějším projevům APS patří po žilní trombóze ischemické cévní mozkové příhody. Správné rozpoznání toho, že neurovaskulární příznaky jsou způsobeny APS, je zásadní pro management onemocnění a jeho léčbu. Některé neurovaskulární klinické projevy asociované s APS jsou prezentovány formou stručných kazuistik.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, antifosfolipidové protilátky, trombóza, ischemická cévní mozková příhoda, léze srdečních chlopní, antikoagulační léčba.

Antiphospholipid syndrome: one of the causes of ischaemic stroke in young age

Antiphospholipid syndrome (APS) is a rather rare condition with a great variability of clinical signs and many pitfalls in differential diagnosis. APS is defined by a complex of clinical and laboratory features. The clinical criterion is vascular thrombosis and/or complications of pregnancy and laboratory evidence involves the presence of antiphospholipid antibodies (APA). In addition to vascular thrombosis, the most common manifestation of APS is ischaemic stroke. The correct recognition of the fact that neurovascular symptoms are caused by APS is crucial for the management of the disease and its treatment. Some neurovascular clinical manifestations associated with APS are presented as brief case reports.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, ischaemic stroke, heart valve lesions, anticoagulant therapy.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 320–326

Seznam zkratk

APS – antifosfolipidový syndrom

APA – antifosfolipidové protilátky

aCLA – antikardiolipinové protilátky

LA – lupus antikoagulans

aβ2-GPI – protilátky dependentní na β2 glykoproteinu I

SLE – systémový lupus erythematoses

MS – sclerosis multiplex

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda

TIA – tranzitorní ischemická ataka

TEE – transezofageální echokardiografie

LMWH – nízkomolekulární heparin

Definice antifosfolipidového syndromu

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitní onemocnění, které řadíme mezi získané hyperkoagulační stavy. Je definován komplexem klinických a laboratorních příznaků. Klinickým kritériem je arteriální nebo venózní trombóza, případně patologická gravidita s habituálními aborty. Laboratorním markerem je průkaz středních a vysokých hladin antifosfolipidových protilátek (APA) opakovaně, 2× v rozmezí nejméně 12 týdnů (Miyakis et al., 2006; Wilson et al., 1999). Donedávna, pokud se APS vyskytl u osob

se systémovým lupus erythematoses (SLE) nebo jinou autoimunitní chorobou, byl označen jako sekundární APS. U části pacientů s projevy APS bez souvislosti s jiným onemocněním nebo známou vyvolávající příčinou se hovořilo o primárním APS. Vzhledem k tomu, že není zásadní rozdíl v důsledcích obou stavů a souvislost mezi APS a SLE nebyla spolehlivě objasněna, je v současnosti preferován termín koexistence SLE a nebo jiného onemocnění s APS. Diagnostická kritéria uvádí tabulka 1.

Antifosfolipidové protilátky

Antifosfolipidové protilátky (APA) představují heterogenní skupinu imunoglobulinů namířených proti negativně nabitým fosfodiesterickým skupinám tkáňových fosfolipidů. V laboratorní praxi rutinně stanovujeme protilátky typu lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (aCLA) ve třídách IgG, IgM a protilátky dependentní na β2 glykoproteinu I (aβ2-GPI). S nízkými titry APA se můžeme jednorázově setkat asi u 5–10 % zdravé populace. Přechodný výskyt byl pozorován po virových infektem nebo v asociaci s užíváním drog a některých medikamentů (Lim et al., 2006). Perzistující pozitivita APA u zdravé populace je spíše výjimečná, vyskytuje se u méně než dvou procent (Lim, Crowther, Eikelboom, 2006; Muscal et al., 2008). Naopak u nemocných

s trombózou je prevalence 4–21 % (Ginsberg et al., 1995; Mateo et al., 1997).

Patogeneze

Úloha APA při vzniku trombózy není doposud zcela objasněna. Předpokládá se, že APA mohou zasahovat do procesu koagulace na několika stupních:

1. přímou vazbou na endoteliální buňky
2. inhibicí tvorby prostacyklinu a komplexů proteinu C a S
3. přímou vazbou na trombocytární fosfolipidy
4. alterací trombocytární agregace a funkce antitrombinu
5. inhibicí fibrinolýzy
6. zvýšenou expresí prozánětlivých cytokinů a interakcí s komplementem

Pravděpodobným důsledkem APA navozené koagulační poruchy je venózní nebo arteriální trombóza. Histologickým korelátem jsou trombocyto-fibrinové tromby nasedající na okolní cévní stěnu, která nevykazuje známky vaskulitidy.

Klinický obraz neurovaskulárního postižení v rámci APS

Ischemické CMP jsou po venózní trombóze na dolních končetinách a livedo reticularis třetí

Tabulka 1. Revidovaná kritéria antifosfolipidového syndromu (Bulíková et al., 2009; Myakis et al., 2006)

Klinická kritéria	
Trombóza	■ jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoliv tkáni či orgánu, je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně
Porucha těhotenství	■ jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením ■ jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázaných známkách placentární insuficience ■ 3 a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormit matky a po vyloučení chromozomálních abnormit rodičů
Laboratorní kritéria	
LA	■ je prokázán v plazmě 2 a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů ■ je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
aCLA	■ je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj. > 40 ACLA IgG či IgM nebo > 99. percentil), je prokázán 2 a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů, je měřen standardizovaným typem ELIZA metody
aβ2-GP I	■ je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr > 99. percentil), je prokázán 2 a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

nejčastější manifestací APS (Krause et al., 2007). Epidemiologická studie Euro – phospholipid project (Cervera et al., 2009) prokázala mozkový infarkt u 20% a tranzitorní ischemickou ataku (TIA) u 11% souboru 1 000 pacientů s diagnózou APS. Častěji se setkáváme s trombózami tepen malého a středního kalibru, zejména v teritoriu arteria cerebri media (ACM) (Levine et al., 1990), ale postižena může být kterékoliv cerebrální tepna, predilekčně v přední cirkulaci (Sanna et al., 2003). K vykreslení různorodosti neurovaskulárních projevů a diferenciatně diagnostických úskalí spojených s APS je v dalším textu využito stručných kazuistik s komentáři.

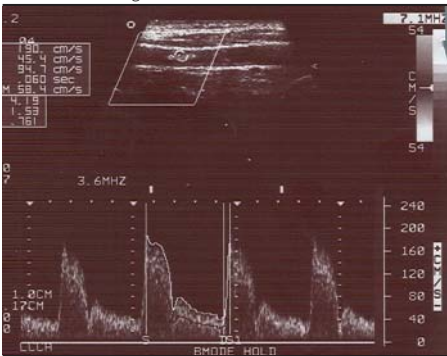
a) APS s obrazem karotické neaterosklerotické makroangiopatie

Kazuistika 1

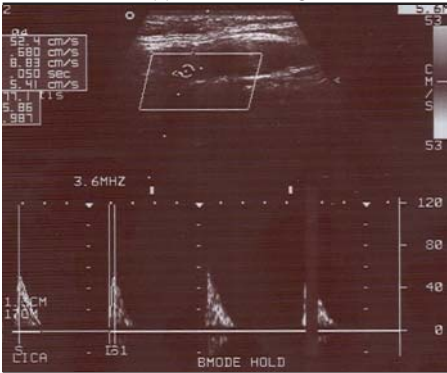
Dnes 51letá žena byla od 35 let sledována pro opakované trombózy lienální artérie a portální vény. Na základě klinické manifestace recidivujících trombóz a opakovaného průkazu LA (LA screenin- gový poměr 3,4; LA konfirmační poměr 1,77) byla stanovena diagnóza APS. Od počátku onemocnění nebyly zjištěny klinické a laboratorní známky systémového onemocnění pojiva. Terapeuticky byla pacientka trvale zajištěna Warfarinem s cílovým INR nad 3,0. V roce 2002, ve 46 letech, prodělala cerebrální infarkt v přední cirkulaci s lehkou le- vostrannou hemiparézou. Cerebrální katetrizač- ní angiografie prokázala stenózy arteria carotis communis vlevo (ACC) a uzávěr arteria carotis interna (ACI) vlevo. Vzhledem k trombózám re- cidivujícím navzdory antikoagulační léčbě, byla od roku 2002 terapie posílena o kyselinu acetyl- salicylovou 100 mg a 20 mg atorvastatinu. Při té- to léčbě nadále progredovala ultrasonograficky

potvrzená neaterosklerotická stenóza ACC vlevo (obrázek 1A, B). Magnetická rezonance (MRI) moz- ku z roku 2006 a 2009 ukázala stacionární nález výrazné lokální atrofie predilekčně parietálně vlevo a malý infarkt v oblasti bazálních ganglií vlevo. Magnetickorezonanční angiografie (MRA) potvr- dila uzávěr ACI vlevo s neostrými konturami M1 úseku arteria cerebri media (ACM), která je plněna kolaterálami (obrázek 1C, D). Endovaskulární ani chirurgická revaskularizace nebyla indikována vzhledem k hyperkoagulačnímu stavu a tedy k vy- soké tendenci k reokluzi intervenovaných tepen. Rekurentní cerebrální nebo extracerebrální trom-

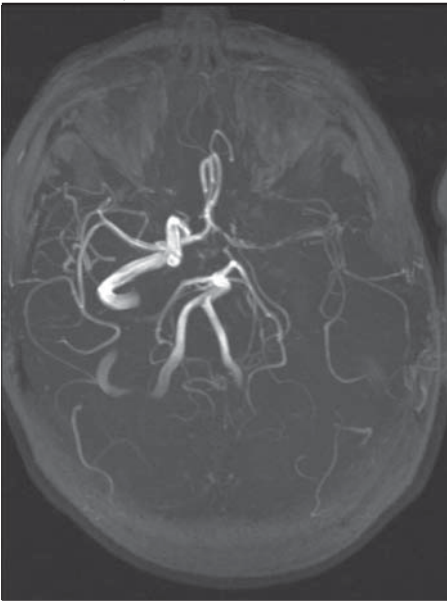
Obrázek 1A. Dopplerovská sonografie: dlouhá, táhlá stenóza gracilní ACC



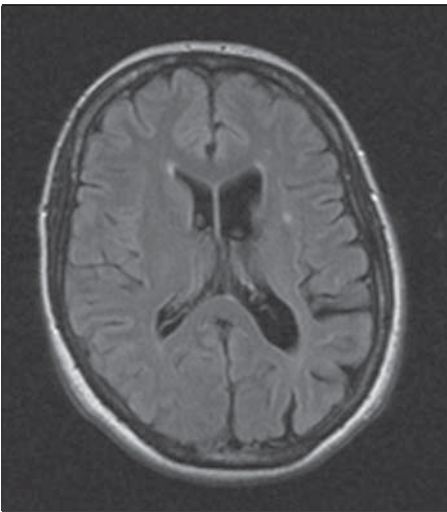
Obrázek 1B. Dopplerovská sonografie: uzávěr ACI



Obrázek 1C. MRA TOF sekvence: uzávěr ACI vlevo, která chybí, ACM vlevo je plněna přes kolaterály, nerovnosti v průsvitu M1 úseku ACM vlevo



Obrázek 1D. MRI Flair sekvence: asymetrické rozšíření intergyrálních sulků parietálně a rost- rálně vlevo. Miliární infarkt v bazálních gangliích vlevo



bóza ani klinicky manifestní kognitivní porucha nebyla v posledních osmi letech zaznamenána.

Prezentovaná kazuistika ukazuje na možnost APS indukované trombózy magistralních krčních tepen, které není běžné. Stejně tak i trombózy jak v arteriálním, tak i venózním systému, se vyskytují výjimečně. Recidivy většinou postihují stejný cévní systém. Při primární venózní trombóze je recidiva ve venózním systému a při arteriální v arteriálním (Finazzi et al., 1996).

b) Multiple sclerosis – like obraz APS

Diagnostickým oříškem může být rozlišení MRI obrazu lakunárních iktů u APS a demyelinizačních plaků u MS. Klinický ani laboratorní obraz nemusí oba stavy přesvědčivě rozlišit (Bulíková, 2006). Podle Hughes se o MS uvažovalo v některé fázi choroby až u třetiny pacientů s APS (Hughes, 2003). Stanovení správné diagnózy stěžuje poměrně četný výskyt pozitivní APA u nemocných se MS i SLE. Podle některých studií MRI hyperintenzity jsou při APS častěji lokalizovány do oblasti putamen narozdíl od MS, kde dominuje postižení bílé hmoty. Jiné práce však tento obraz nepotvrdily. K diagnóze může napomoci pečlivý odběr anamnézy s průkazem trombotických komplikací nebo patologické gravidity v minulosti a nález dalšího orgánového postižení asociovaného s APS. V kazuistice č. 2 napomohl správné diagnóze a terapii až údaj o patologických graviditách s devíti aborty v různých stupních těhotenství.

Kazuistika 2

V současnosti 50letá žena, s anamnézou devíti abortů proběhlých v různých stupních gravidity, byla od 45 let neurologicky sledována pro chronické závratě s tahem doprava, poruchy zraku oboustranně a parestézie horních a dolních končetin. Objektivním korelátem subjektivně uváděných potíží byl diskretní paleo a neocerebelární syndrom vpravo. Vzhledem k MRI nálezu drobných multifokálních demyelinizačních lézí (obrázek 2) byla v diferenciální diagnóze na prvním místě zvažována roztroušená skleróza (MS). Elektrofyziologické studie včetně zrakových evokovaných potenciálů i negativní průkaz oligoklonálních IgG pásů v likvoru svědčil proti demyelinizačnímu onemocnění. Vzhledem k anamnéze patologické gravidity s opakovanými aborty bylo provedeno i hematologické vyšetření, které opakovaně prokázalo přítomnost LA protilátek (LA screeningový poměr 1,47; LA konfirmační poměr 1,446). Nemocná byla zajištěna antikoagulační terapií. Pro špatnou compliance při užívání Warfarinu byla léčba změněna. Na antiagregační terapii clopidogrelem 75 mg nebyla zachycena další

progrese MRI verifikovaných lézí. V současnosti je klinický obraz z velké části ovlivněn středně silnou depresivní poruchou se somatizací, bez objektivního vývoje neurologického deficitu.

Diagnóza cerebrálního postižení v rámci ASP byla stanovena po vyloučení MS, na základě anamnézy patologické gravidity a opakované pozitivní LA. K určení správné diagnózy došlo v odstupu více než 20 let od začátku prvních příznaků (opakované aborty). Můžeme jen spekulovat, zda by při dřívější správné diagnóze a terapii byla pacientka schopna donosit zdravé dítě. Avšak její šance by se jistě zvýšily.

c) Mnohočetné iktu s obrazem multiinfarktové demence a sekundární epilepsie

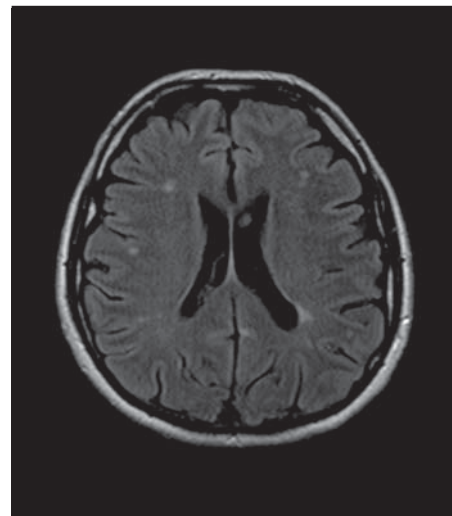
Opakované ischemické infarkty zejména v teritoriích perforujících tepen vedou k časnému začátku multiinfarktové demence. Pro kognitivní poruchu je charakteristické postižení oblastí exekutivních funkcí, paměti a vizuo-spaciální orientace. Stále častěji je zvažován i nevaskulární účinek APA vedoucí k přímému postižení neuronální tkáně, tedy konceptu primární degenerativní demence asociované s APA (Mosek et al., 2000).

Prevalence poiktové epilepsie u obecné populace je odhadován na 10 %. U pacientů s APS se poměr zvyšuje na 17 %. Podle některých autorů cévní změny neobjasňují zcela vyšší výskyt epilepsie u pacientů s APS. Proto je zvažována i přímá interakce APA s neuronální tkáně (Cimaz et al., 2006; Silverman et al., 2002).

Kazuistika 3

Středoškolsky vzdělaný muž, narozený v roce 1960, byl od roku 1989 léčen pro arteriální hypertenzi. V roce 1997 mu byla pro ischemickou chorobu srdce se syndromem anginy pectoris provedena perkutánní angioplastika koronární tepny se stentingem. Do ambulantního neurologického sledování se dostal v roce 2002 po dvou ischemických infarktech s reziduální poruchou exprese řeči. V tomto období pravděpodobně nepravidelně užíval aspirin. Pro stav zmatenosti s bolestmi hlavy a několik dní trvající poruchu zraku byl v roce 2006 přijat na iktové lůžko. V neurologickém objektivním nálezu byla prokázána pravostranná homonymní hemianopsie, centrální léze lícního nervu vpravo a starší lehká expresivní afázie s Gerstmanovým syndromem. MRI mozku zobrazilo subakutní infarktové ložisko okcipitálně vlevo v povodí levé zadní mozkové tepny (ACP) vysoko parietálně vpravo a dále v bílé hmotě oboustranně chronické splývající hyperintenzity v T2 a Flair sekvencích. Triplexním ultrazvukovým vyšetřením magistralních tepen byla zjištěna okluze

Obrázek 2. MRI Flair sekvence: vícečetná nespecifická drobná ložiska v bílé hmotě fronto-parietálně oboustranně



pravé vertebrální tepny. Pro nález trombocytopenie ($83/\text{mm}^3$) byl proveden koagulační a revmatologický laboratorní screening, který prokázal pozitivitu LA (LA screeningový poměr 1,337; konfirmační poměr 1,43). Po záchytu spontánního echokontastu v levé srdeční síni a fibrilace síní byla nasazena antikoagulační terapie s cílovým INR 2,0–3,0. V roce 2007 byl opakovaně hospitalizován pro epileptický paroxysmus s levostrannou centrální hemiparézou a amenní stav. V objektivním neurologickém nálezu nadále přetrvávala známá pravostranná hemianopsie a expresivní afázie lehkého stupně s Gerstmanovým syndromem. Akutně provedené CT mozku (obrázek 3A, B) ukázalo prokrvácená ložiska frontálně a okcipitálně vpravo, buď na základě hemoragické transformace infarktu nebo v rámci intracerebrální hemoragie u antikoagulovaného pacienta. Za hospitalizace došlo k opakovaným sekundárně generalizovaným epileptickým záchvatům, pro které byl pacient zajištěn topiramátem s dobrým efektem. Z perorální antikoagulační léčby byl převeden na subkutánně aplikovaný nízkomolekulární heparin (LMWH). Pro organický psychosyndrom byl do léčby přidán i tiaprid. V dalším období při antikoagulační terapii LMWH s cílovými hodnotami faktorů antiXa 0,6 UI nedošlo k další trombotické nebo hemoragické komplikaci. Avšak organický psychosyndrom nadále progredoval do obrazu středně těžké až těžké demence (MMSE 18–9 bodů) s dominující poruchou paměti, koncentrace, vizuospeciální orientace a depresivitou. Terapie kognitivní a antidepresivní ze skupiny SSRI (rivastigmin $2 \times 4,5$ mg, následně v kombinaci s memantinem 2×10 mg; sertralin 100 mg) byla zcela bez efektu. Při každodenní aplikaci LMWH docházelo ke zvýšené tvorbě bolestivých podkožních hematomů. Proto přes vysoké riziko recidivy trombózy byla terapie

změněna na ticlopidine 2 × 250 mg. V současné době je pacient trvale institucionalizován s potřebou celodenní asistence během veškerých aktivit.

K organickému psychosyndromu s progredující demencí a depresí mohlo dojít jak na základě multiinfarktových lézí, tak při nevaskulárním, APS indukovaném, postižení mozku. Pro nevaskulární původ svědčí relativně rychlá progresse demence v období remise cévního onemocnění mozku. Prezentovaná kazuistika ukazuje i na možnost vzniku intracerebrálního krvácení a úskalí při vážení benefitu a rizika antikoagulační terapie.

d) Kardiální postižení při APS – kardioembolická iCMP

Přesto, že postižení srdce patří mezi častý klinický projev APS a abnormality kardiálních chlopní nalézáme až u třetiny těchto pacientů (Hojnik et al., 1996; Neshet et al., 1997), v klinické praxi činí správné zařazení kardiálních změn do klinického obrazu APS velké potíže. Valvulopatie se projevuje ztlustěním, srůsty, rigiditou chlopně a nebakteriálními vegetacemi. Histologickým podkladem je pravděpodobně intravalvulární kapilární trombóza, endoteliální proliferace, fibróza s kalcifikacemi. Vegetace jsou tvořeny fibrinovými masami pevně adheujícími na morfologicky změněnou chlopeň (Grondin et al., 1995). Některé histologické studie předpokládají iniciální postižení chlopně depozity protilátek a komplementu, spolu se zvýšenou expresí alfa 3 beta 1 integrinu v endoteliálních buňkách, což nasvědčuje etiopatologickému spolupodílu zánětu (Afek et al., 1999; Lev et al., 2002). Strukturální léze vede k poruše funkce, tedy regurgitaci, zřídka ke stenóze. Nejčastěji postižena je mitrální a aortální chlopeň. Důsledkem mitrální regurgitace je městnavé srdeční selhání asi u 4 % pacientů. Nejzávažnější klinickou manifestací valvulární léze jsou tromboembolické komplikace, zejména cerebrální.

Zásadní úlohu při průkazu kardiálního zdroje embolizace hraje jícnová echokardiografie (TEE). Vzhledem k vysoké prevalenci postižení srdce (33–76 %) při APS (Grondin, Giannoccaro, 1995), je TEE považováno za základní součást vyšetřovacího plánu u těchto pacientů. Na základě vlastních zkušeností autorky diagnostické potíže nečiní průkaz intrakardiální patologie, ale její správné určení a rozpoznání souvislosti s APS. Velmi často je pozitivita APA při postižení srdce opomíjena. Aseptické vegetace na chlopních jsou zaměňovány s infekční endokarditidou případně intrakardiálním tumorem a tudíž nesprávně léčeny. Následný terapeutický zásah je zásadně odlišný. U aseptické endokarditidy,

vzniklé při APS, je trvalá antikoagulační terapie v sekundární prevenci vysoce efektivní. Naopak při léčbě infekční endokarditidy, pro riziko krvácení z ruptury infekčního aneurysmatu, jsou zejména perorální antikoagulační na počátku léčby kontraindikována.

Druhou nejčastější kardiální komplikací APS je koronární tepenná okluze s infarktem myokardu. V epidemiologické studii Euro-phospholipid project se myokardiální infarkt vyskytl u 5,5 % pacientů sledovaných pro APS. Dálší kardiální embolizace do mozku je u nemocných s infarktem myokardu ve fázi hemodynamické nestability známou komplikací.

APS je asociován s výskytem intrakardiálních trombů, kardiomyopatie a perikardiálních efuzí. U pacientů s APS dochází častěji k uzávěrům koronárních by-passů (Khamashta et al., 2005; Petri, 2004).

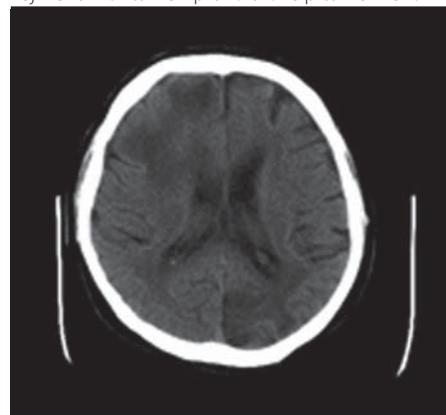
Kazuistika 4

V době manifestace iktu 40letá žena byla léčena pro schizoafektivní poruchu neuroleptiky a asi tři roky před vznikem iktu pro kontakt s tuberkulózou i antituberkulotiky (isoniazid). Pro akutně vzniklou levostrannou hemiparézu těžkého stupně byla přijata na iktové lůžko. Vstupní MRI vyšetření prokázalo infarkt v oblasti bazálních ganglií vlevo a uzávěr ACM vlevo (obrázek 4A, B). Laboratorně byla opakovaně prokázána pozitivita LA (LA screeningový poměr 2,465; konfirmační poměr 2,387), revmatologický screening nevykazoval známky revmatologického onemocnění. Při jícnové echokardiografii byla zjištěna rozsáhlá vegetace na mitrální chlopní (obrázek 4C), pravděpodobný kardiální substrát embolizace do mozku. Specifikace valvulárního útvaru při malém povědomí o postižení srdce při APS nebyla snadná a v diferenciální diagnóze byl zvažován myxom a bakteriální endokarditida, uvažovalo se i o možnosti kardiokirurgické operace. Až na základě regrese vegetace při plné antikoagulační léčbě (obrázek 4D) byla definitivně potvrzena diagnóza APS s aseptickými vegetacemi na mitrální chlopní. Vzhledem k anamnestickému údaji a terapii neuroleptiky a antituberkulotiky v diferenciální diagnóze uvažujeme i o možnosti polékové APS.

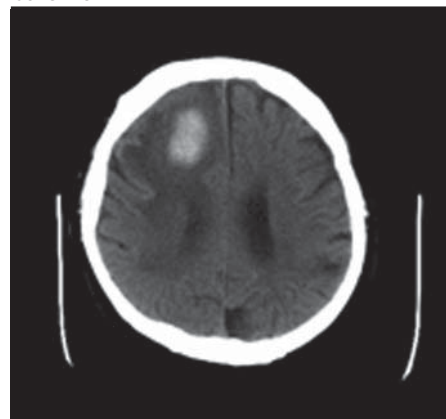
Kazuistika 5

40letý muž byl přijat na interní kliniku pro podezření na myokarditidu s perikarditidou, pleuritidou s tachyfybrilací síní a plicním edémem. Vstupní hladina troponinu byla 0,57 µg/l (norma do 0,03 µg/l). Druhý den po přijetí byl neurologicky vyšetřen pro několik dní trvající poruchy chování a potíže s vyjadřováním. Na základě neurologického vyšetření byla konstatována smíšená fatická

Obrázek 3A. CT mozku: rozsáhlé hypodenzity zejména frontálně vpravo a okcipitálně vlevo

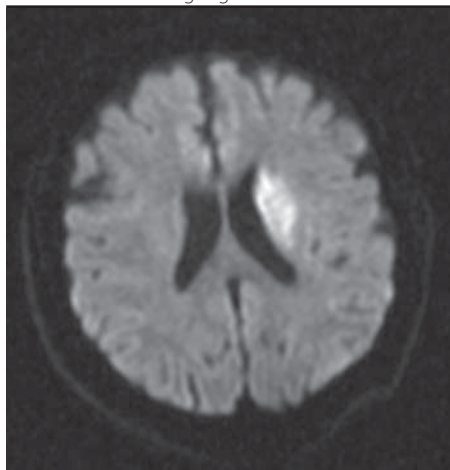


Obrázek 3B. CT mozku: cerebrální hemoragie 3,5 × 2,2 × 3 cm frontálně vpravo v ložisku staré ischemie



porucha bez končetinového postižení. Následně provedené MRI mozku prokázalo subakutní infarkt parieto-okcipitálně vlevo s hemoragickou transformací (obrázek 5A). V diferenciální diagnóze byla zvažována sekundární virová encefalitida nebo pravděpodobnější kardioembolizační iCMP. Infekční agens nebylo vyšetřením séra i likvoru prokázáno a další laboratorní vyšetření vykazovala minimální elevaci zánětlivých parametrů (C reaktivní protein (CRP) 42 mg/l, leukocyty 10,2/mm³). Dalšími testy byla zjištěna pozitivita LA (LA screeningový poměr 1,781; konfirmační poměr 1,511) opakovaně. Rvematologický screening neprokázal systémové onemocnění. Pacient byl zajištěn plnou antikoagulační terapií. Po úspěšné kardioverzi pro tachyfybrilaci síní došlo k ústupu intersticiálního plicního edému a zlepšení kardiopulmonální kompenzace. TEE srdce neprokázalo kardioembolický substrát, ale na scintigrafii myokardu, byl nalezen perfuzní defekt apikálně a anteroseptálně svědčící pro prodělaný infarkt myokardu (obrázek 5B). MRI srdce objektivizovalo netransmurální jizvu v hrotu a anteroseptálně zaujímající 50–75 % šíře myokardiální stěny. K vyloučení aterosklerotické angiopatie koronárních tepen byla odloženě po šesti měsících provedena koronarogra-

Obrázek 4A. MRI DWI sekvence: akutní infarkt v oblasti bazálních ganglií vlevo



fie. Vzhledem k normálnímu koronarografickému nálezu bez aterosklerotických stenotizujících změn usuzujeme na možnost APS indukované trombózy koronární tepny, vedoucí k následnému infarktu myokardu, plicnímu edému a tachyfibrilaci síní. Ke kompletní regresi koronárního uzávěru došlo při antikoagulační terapii. Mozkový infarkt pak pravděpodobně vznikl sekundárně v rámci oběhové nestability při kardiální lézi. Systémové onemocnění se u tohoto pacienta doposud nerozvinulo.

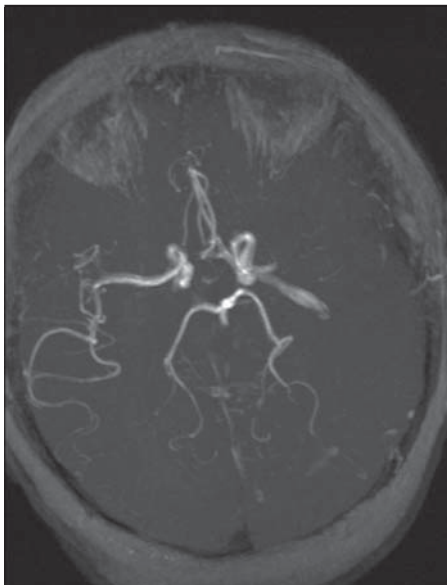
e) Koexistence SLE s APS – lupusová vaskulitida

Častou příčinou sekundárního APS je SLE. Postižení nervového systému se vyskytuje až u 60–70% pacientů se SLE a je základní příčinou morbiditu a mortality (Bruyn, 1995; Nived et al., 2003). Klinický obraz je velmi variabilní, kolísá od stavů spojených s těžkým neurologickým deficitem k mírným nebo subklinickým abnormalitám neurokognitivních funkcí. Přítomnost APA u pacientů se SLE je těsně asociovaná se vznikem cerebrálních arteriálních nebo žilních trombóz (Sanna, Bertolaccini, Mathieu, 2003). Nejčastější neurovaskulární manifestací je obraz vaskulopatie tepen malého a středního kalibru s mikroinfarkty, který je popsán v kazuistice č. 6.

Kazuistika 6

V současnosti 28letá žena byla od 14 let sledována pro SLE s biopticky verifikovanou lupusovou nefritidou. Jako 23letá byla akutně přijata na neurologické lůžko pro bolesti hlavy asociované s dvěma identickými TIAs proběhlými během 24 hodin. Neurologický ložiskový nálezu byl prezentován tranzitorní expresivní afázií, centrální hemiparézou a dysestéziemi končetin vpravo s úpravou vždy do 30 minut. Při fyzikálních vyšetření byl zjištěn motýlovitý exantém v obličeji.

Obrázek 4B. MRA TOF sekvence: uzávěr M1 úseku ACM vlevo



V době manifestace neurologických potíží užívala Prednison 20 mg a Imuran 50 mg denně. Vzhledem ke známé anamnéze základního onemocnění a nálezu mnohočetných stenóz tepen Willisova okruhu na transkraniální ultrasonografii (TCCS) byla na prvním místě zvažována lupusová vaskulitida. Klinická úvaha byla podpořena nálezem drobných infarktů supratentoriálně oboustranně, predilekčně v horním a středním temporálním gyru a vysoko frontálně, v bazálních gangliích vlevo, a mnohočetných nerovností a stenóz zejména v teritoriu ACI oboustranně (obrázek 6A, B).

Diagnózu pak potvrdil laboratorní průkaz zvýšených aCLA (aCLA IgG 57,4 ICU) a pozitivita LA (LA screeningový poměr 1,249; konfirmační poměr 1,32). Průkaz positivity protilátek proti dvojspirálové DNA (anti Ds-DNA) je specifickým pro SLE. TEE srdce neprokázala kardiální změny. Stav byl uzavřen jako sekundární APS s vaskulitidou tepen středního a malého kalibru a mikroinfarkty. Po přeléčení pulzy Solumedrolu v celkové dávce 5 g, pacientka pokračovala v chronické imunosupresivní terapii. Jako prevence dalších trombembolických komplikací byla nasazena antikoagulační léčba.

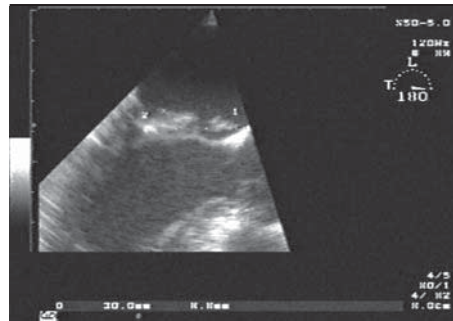
Terapie

Trombóza při APS je sdružená s vysokým rizikem recidivy, proto je důležité v primární i sekundární prevenci zvolit optimální léčebnou strategii.

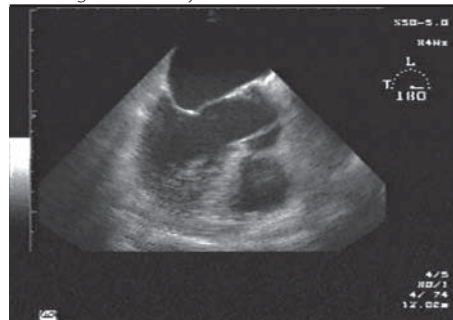
U venózních trombóz a extracerebrální manifestace APS se doporučuje antikoagulační terapie s cílovým INR 2,0–3,0.

U terapie arteriálních trombóz není situace zcela jednoznačná. Studie APASS (Levine et al., 2004), která porovnávala terapeutický

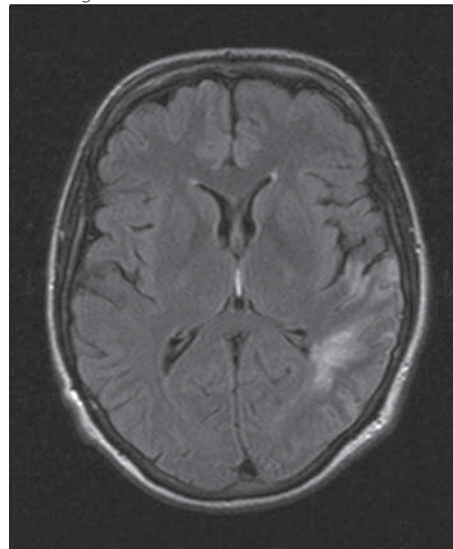
Obrázek 4C. Jícnová echokardiografie: vegetace na mitrální chlopní – stav před antikoagulační léčbou



Obrázek 4D. Jícnová echokardiografie: Vymizení vegetací na mitrální chlopní tři měsíce po zahájení antikoagulační léčby

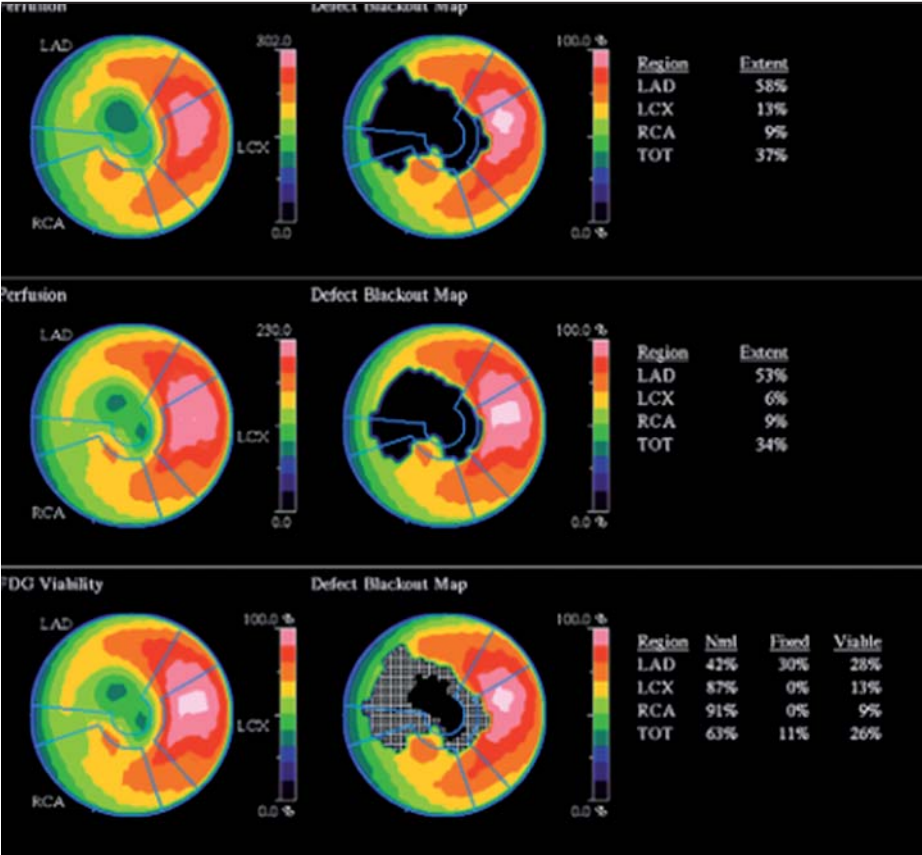


Obrázek 5A. MRI Flair sekvence: subakutní infarktové ložisko parieto-okcipitálně vlevo se známky hemoragické transformace



efekt antikoagulační terapie s cílovým INR 1,4–2,8 s aspirinem 325 mg, neprokázala rozdíl v mortalitě a rekurenci iktu mezi antikoagulační a antiagregační větví. Na základě těchto výsledků je při prvním ischemickém iktu nebo recidivě arteriální trombózy u doposud neléčených pacientů bez kardiálního embolizačního zdroje, doporučována dlouhodobá antiagregační terapie aspirinem nebo antikoagulační léčba s cílovým INR 1,4–2,8. Studie APASS má však několik limitací. Do studie byli zařazeni

Obrázek 5B. SPECT myokardu: perfuzní defekt apikálně a anteroseptálně



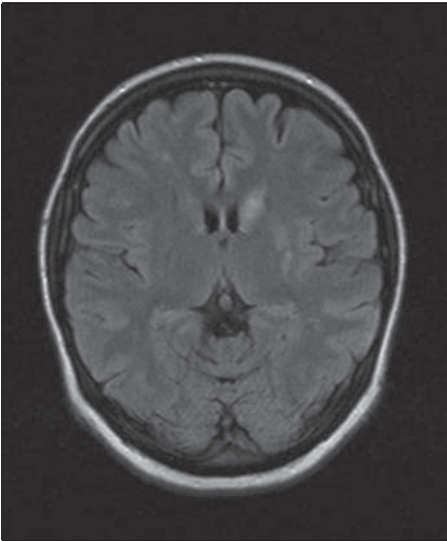
nemocní po jednorázovém měření hladiny APA, jen 14 % zařazených osob mělo střední a vysoké titry aCLA a 20% pozitivitu LA, která je spojena s vyšším rizikem trombózy. Proto je dalšími autory stále preferována spíše středně intenzivní antikoagulace (INR 2,0–3,0) (Finazzi et al., 2005). Dlouhodobá antikoagulační terapie je dále indikována v případě recidivy iktu, při přítomnosti kardiálního embolizačního substrátu, případně v rámci víceorgánového postižení (Lim, Crowther, Eikelboom, 2006). V indikovaných případech, při selhání monoterapie dikumaroly, může být výhodná kombinace warfarinu s malou dávkou kyseliny acetylsalicylové (Petri, 2004) nebo převedení na LMWH. Podle vlastních zkušeností autorky u většiny pacientů s cerebrální manifestací APS nedosáhneme stabilizace choroby bez antikoagulační terapie s cílovým INR 2,0–3,0. Antiagregační terapie je pak výhodná u pacientů s projevy small vessel disease nebo MS like syndromu. Pro možnou spoluúčast zánětlivých mechanismů při vzniku trombózy, je některými autory doporučována kombinace antikoagulační terapie s pulzy kortikoidů (Bulíková et al., 2005). U pacientů se známkami aktivity základního systémového onemocnění lze uvažovat o léčbě intravenózními imunoglobuliny, plazmaferézou a/nebo kortikosteroidy. Převážně ve skupině

osob se systémovým onemocněním byl rovněž zaznamenán příznivý efekt u antimalarik (Ruiz-Irastorza et al., 2009), statinů (Roubey, 2003) a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (Napoleone et al., 2000). Samozřejmostí je těsná sanace dalších vaskulárních rizikových faktorů, jako je arteriální hypertenze, hyperlipidémie a diabetu.

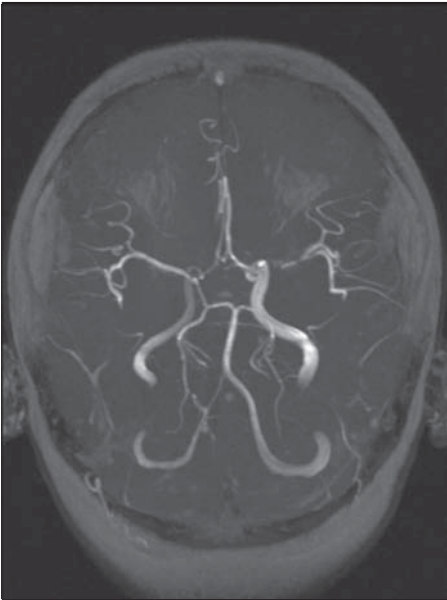
Závěr

APS je řídce se vyskytující onemocnění s velkou variabilitou klinických příznaků. Vzhledem k tomu, že neurologické cerebrální vaskulární komplikace patří k nejčastějším projevům APS, je v diferenciální diagnostice nutno myslet na APS indukované trombózy mozkových cév, zejména v populaci mladých pacientů s kryptogenním iktem. Základem správné diagnózy je pečlivá anamnéza, cílená na trombotické epizody nebo patologickou graviditu v předchorobí, projevy systémového onemocnění pojiva a klinický průběh recentní choroby. U prokázaného APS je vždy potřebné vyloučit multiorgánové postižení, provést revmatologický screening směrem k SLE, jiné revmatologické chorobě nebo malignitě. Vzhledem k časté asociaci cerebrálního iktu a kardiální patologie by měla být TEE u těchto pacientů nezbytnou součástí diagnostického standardu.

Obrázek 6A. MRI Flair sekvence: ložisko časné ischemie v oblasti hlavy a těla nucleus caudatus a lentiformis vlevo



Obrázek 6B. MRA TOF sekvence: stenózy karotického sífónu vpravo, M1 úseku ACM vlevo, A1 úseku ACA vpravo s gracilní pravou vertebrální tepnou



Literatura

1. Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, Goldberg I, Ziporen L, George J, et al. Increased endothelial cell expression of alpha3beta1 integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999; 8(7): 502–517.

2. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(3): 159–167.

3. Bulíková A. Neurologické a kardiologické aspekty přítomnosti antifosfolipidových protilátek. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2006; 12: 387–388.

4. Bulíková A, Penka M. Antifosfolipidový syndrom – diagnostika a léčba. *Vnitř Lék* 2005; 51: 809–815.

5. Bulíková A, Zavřelová J, Penka M. Antifosfolipidový syndrom v roce 2009. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 253–262.

6. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18(10): 889–893.

7. Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus* 2006; 15(4): 191–197.

8. Finazzi G, Barbui T. Feasibility of a randomized clinical trial for the prevention of recurrent thrombosis in the antiphospholipid syndrome: the WAPS project. Provisional Steering Committee of the Warfarin in Antiphospholipid Syndrome (WAPS) Study. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147 Suppl 1: 38–41.
9. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3(5): 848–853.
10. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86(10): 3685–3689.
11. Grondin F, Giannoccaro JP. Antiphospholipid antibody syndrome associated with large aortic valve vegetation and stroke. *Can J Cardiol* 1995; 11(2): 133–135.
12. Hohnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93(8): 1579–1587.
13. Hughes GR. Migraine, memory loss, and „multiple sclerosis“. Neurological features of the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Postgrad Med J* 2003; 79(928): 81–83.
14. Khamashta MA, Hunt BJ. Moderate dose oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome? No. *J Thromb Haemost* 2005; 3(5): 844–845.
15. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus* 2007; 16(3): 176–180.
16. Lev S, Shoenfeld Y. Cardiac valvulopathy in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23(3): 341–348.
17. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291(5): 576–784.
18. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40(8): 1181–1189.
19. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295(9): 1050–1057.
20. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77(3): 444–451.
21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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.
22. Mosek A, Yust I, Treves TA, Vardinon N, Korczyn AD, Chapman J. Dementia and antiphospholipid antibodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11(1): 36–38.
23. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: integrating molecular and clinical lessons. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(1): 67–73.
24. Napoleone E, Di Santo A, Camera M, Tremoli E, Lorenzet R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes. *Circ Res* 2000; 86(2): 139–143.
25. Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27(1): 27–35.
26. Nived O, Sturfelt G, Liang MH, De Pablo P. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. *Lupus* 2003; 12(12): 872–876.
27. Petri MA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease. *J Rheumatol* 2004; 31(12): 2329–2330.
28. Roubey RA. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3004–3008.
29. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2009.
30. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003; 12(12): 935–942.
31. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59(2): 195–201.
32. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1309–1311.

MUDr. Andrea Bártková
 Neurologická klinika LF a FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
 abartkova@seznam.cz

