

Antifosfolipidový syndrom – popisy dvou případů

L. Podrazilová¹, V. Peterová², M. Olejárová¹, Z. Seidl^{2,3}, C. Dostál¹

¹ *Revmatologický ústav, 1. lékařská fakulta UK, Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.*

² *MR oddělení Radiodiagnostické kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. Jan Daneš, CSc.*

³ *Neurologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednostka prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.*

Souhrn: Antifosfolipidový syndrom (APS) se často vyskytuje u mladých osob, je definován přítomností žilních či tepenných trombóz, opakovanými samovolnými ztrátami plodu, trombocytopenií a zvýšenými hladinami antifosfolipidových protilátek. Klinické projevy jsou rozdílné, často bývá prodělaná flebotrombóza dolních končetin, ztráty plodu nebo neurologické projevy charakterizované přechodnými ischemickými atakami (TIA). Pokud je APS asociován s jiným systémovým onemocněním, nejčastěji systémovým lupus erythematos (SLE), nazývá se sekundární APS. V práci předkládáme dva případy sekundárního APS. V prvním případě popisujeme současný výskyt SLE se sekundárním APS, který se klinicky projevil flebotrombózou žil bérce. U druhé starší nemocné byla stanovena diagnóza nediferencovaného onemocnění pojiva se sekundárním APS s klinickými projevy kardiálními, plicními i neurologickými.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom primární i sekundární – antifosfolipidové protilátky – MRI mozku

Antiphospholipid syndrome – the description of two cases

Summary: Antiphospholipid syndrome (APS) often occurs in young people, it is defined by the presence of venous or arterial thromboses, repeated miscarriages, thrombocytopenias and increased levels of antiphospholipid antibodies. Clinical symptoms are different, there is often experienced the phlebothrombosis of lower limbs, miscarriages or neurological symptoms characterized by transient ischemic attacks (TIA). If APS is associated with other system disease, most often with systemic lupus erythematosus (SLE), it is called secondary APS. We present two cases of secondary APS in the work. In first case we describe synchronous occurrence of SLE with secondary APS, which was clinically manifested by phlebothrombosis of veins of crus. At another elder patient there was stated the diagnosis of non-differentiated disease of bonding agent with secondary APS with cardiac, pneumonic and neurological clinical symptoms.

Key words: primary and secondary antiphospholipid syndromes – antiphospholipid antibodies – cerebral MRI

Antifosfolipidový syndrom (APS) – Hughesův syndrom – je definován jako arteriální i žilní trombóza ve spojení s mnohočetnými spontánními potraty či cévními mozkovými příhodami a s antifosfolipidovými protilátkami v séru nemocných [1,2,3,4,5]. Vyskytuje-li se samostatně, je označován jako primární [3]. Je-li přítomen současně s jiným systémovým onemocněním pojiva, např. systémovým lupus erythematos (SLE) či léky indukovaným lupusem, nazýváme jej sekundárním APS [6,7]. V rámci APS mohou být postiženy jakékoliv cévy, takže dochází k rozsáhlé klinické symptomatologii (tab. 1). Antifosfolipidové protilátky (aPL)

byly poprvé zjištěny Wassermanem na začátku 20. století jako falešně pozitivní reakce na syfilidu [8]. Teprve v 50. letech 20. století byly detekovány precipitačními nebo komplement fixačními standardními testy na syfilis, které však nebyly specifické [9]. Později bylo zjištěno, že antigenem, který váže reagin, byl kyselý fosfolipid získaný alkoholovou extrakcí z hovězího myokardu a byl nazván kardiolipinem. Antikardiolipinové protilátky (aCL) byly nejprve vyšetřovány metodou radioimunoanalýzy (RIA), kde byl jako antigen použit negativně nabitý fosfolipid kardiolipin [10]. Později se rozšířil jednodušší průkaz pomocí enzymatické me-

tody ELISA [11]. Lupusový antikoagulant (LA) je nespecifický inhibitor vedoucí v in vitro koagulačních testech k jejich prodloužení, které však není provázeno krvácivými, nýbrž trombotickými komplikacemi. V současné době se používají k průkazu nespecifického inhibitoru koagulace LA vhodnější testy, zejména hemokoagulační. Označení LA vyplynulo z časté asociace se SLE a poprvé bylo použito v roce 1972 [12]. V práci Fojtíka byla zjištěna asociace LA u 28 % nemocných se SLE [13]. Teprve před několika lety bylo zjištěno, že vazba autoprotiátek na negativně nabitě fosfolipidy je závislá na přítomnosti plazmatického proteinové-

Tab. 1. Hlavní projevy okluze cév, spojované s aPL (upraveno podle Ashersona a Cervery 1991).

Postižené cévy	Klinické příznaky
žilý	
končetiny	tromboflebitida
játra – velké cévy	Buddův-Chiariho syndrom
– malé cévy	hepatosplenomegalie, elevace jaterních testů
nadledviny	Addisonova choroba, hypoadrenalizmus
plice	plicní embolie, tromboembolická plicní hypertenze
kůže	livedo reticularis, kožní uzlíky, povrchové kožní makuly, chronické bérkové vředy
oči	trombóza žil sítnice
tepny	
končetiny	ischemie, gangrény
mozek – velké cévy	akutní mozkové příhody, přechodné mozkové ischemie, Sneddonův syndrom*
– malé cévy	akutní ischemické encefalopatie, demence na podkladě opakovaných mozkových příhod
srdce – velké cévy	infarkt myokardu
– malé cévy – akutní	cirkulační kolaps, zástava srdce
– chronické	kardiomyopatie, arytmie, bradykardie
ledviny – velké cévy	trombóza renální arterie
– malé cévy	trombotická ledvinová mikroangiopatie
játra	infarkty v játrech
aorta – větve oblouku	syndrom aortálního oblouku
– břišní část	klaudikace
kůže	gangréna prstů
oči	trombóza tepen a tepének sítnice
endokard – chlopně – akutní	vegetace, „pseudoinfekční endokarditida“
– chronické	dysfunkce chlopní (insuficience, stenóza), embolizace do mozku
– srdeční komory	trombus, „pseudotumor“, embolizace do mozku

*Sneddonův syndrom je společný výskyt mozkové příhody s hypertenzí a livedo reticularis.

Tab. 2. Kritéria pro APS, dle [10].

Klinická kritéria	Laboratorní kritéria
žilní trombóza	pozitivní test na lupusové antikoagulans
tepenná trombóza	pozitivní IgG aCL (> 20 GPL-jednotek)
opakované ztráty plodu	pozitivní IgM aCL (> 20 MPL-jednotek)
trombocytopenie	

ho kofaktoru, kterým je β_2 -glykoprotein I (β_2 -GPI), původně známý jako apolipoprotein H [14,15]. Molekula β_2 -GPI prodělá díky vazbě s fosfolipidem konformační změny, jenž vedou k odhalení antigenního epitopu. Protilátky proti tomuto epitopu jsou jednak tzv. „pravé“ autoimunitní an-

tifosfolipidové protilátky a jednak parainfekční, reagující se samotným fosfolipidem. Druhé z nich jsou nezávislé na kofaktoru a nepůsobí klinické projevy a po vyléčení infekce zmizí. Stanovení anti β_2 -GPI protilátek ELISA-testem doplňuje diagnostiku APS, umožňuje rozlišit trombo-

filní antifosfolipidové protilátky a včas odhalit případné riziko klinických komplikací tohoto syndromu. Stejnou roli mohou však hrát další sérové proteiny, jako protein S, C, annexin V, trombomodulin, vysoko i nízkomolekulární kininogeny a protrombin [16]. Interakcí mezi aPL a přirozenými inhibitory koagulace se zvyšuje riziko tromboembolických příhod. Za opakované potraty a ztráty plodu je předpokládáno, že jsou zodpovědné protilátky proti Annexinu [5,6].

Klasifikační kritéria pro tento syndrom byla vypracována Harrisem (tab. 2) a ke stanovení diagnózy by měli mít nemocní pozitivní alespoň jeden klinický příznak a opakovaně, tj. alespoň 2krát s časovým odstupem 2–3 měsíců, i jeden laboratorní příznak ve středním až vysokém titru. O tzv. pravděpodobném APS hovoříme tehdy, pokud je u nemocného přítomen jeden klinický příznak a vysoká koncentrace aCL nebo jsou přítomny dva klinické příznaky při nízké hladině aCL protilátek [10]. V roce 1998 byla v Sapporu revidována starší Harrisova klasifikační kritéria pro APS (tab. 3) [16].

Kazuistiky

Případ 1

22letá nemocná s roční anamnézou systémového lupus erythematodes (SLE) a sekundárního antifosfolipidového syndromu (APS) byla vyšetřena v Revmatologickém ústavu (RÚ). V rodinné anamnéze je sledována matka sestra pro SLE, osobní anamnéza je nevýznamná. Operována byla poprvé v lednu roku 1999, ve svých 21 letech, pro apendicitidu s následným rozvojem pravostranné pleuropneumonie středního a dolního laloku s pleuritickým syndromem, pro kterou byla přeléčena antibiotiky s přetrvávajícími pachypleuritickými změnami na kontrolním CT-snímku. V květnu stejného roku se objevily kloubní potíže ve formě migrujících artralgií s artritidami (zápěstí

Tab. 3. Návrh nových klasifikačních kritérií APS (Sapporo 1998).**1. Antifosfolipidové protilátky:**

přítomnost aPL (aCL nebo LA) prokázána alespoň 2krát v období 6 týdnů současně s jedním či více klinickými příznaky

2. Klinické příznaky:

- a) prokázána tepenná nebo žilní trombóza (nebo obojí) rentgenologicky, ultrasonograficky nebo histologicky
- b) 3 a více po sobě jdoucích potraty (do 10. týdne), které nelze vysvětlit jinými důvody, nebo 1 a více úmrtí plodu morfologicky normálního po 10. týdnu těhotenství, nebo jeden a více předčasných porodů po 34. týdnu těhotenství, provázených závažnou preeklampií nebo placentární nedostatečností
- c) dvě a více epizod mozkových tranzitorních ischemických atak (TIA)
- d) přítomnost syndromu podobného roztroušené skleróze nebo ložisková nervová poškození (deficity), jež nelze jinak vysvětlit.

3. Doplnkové příznaky, ne kritéria:

- a) trombocytopenie méně než $100 \times 10^9/l$
- b) hemolytická anémie s retikulocytózou a pozitivním testem podle Coombse
- c) transverzální myelopatie nevysvětlitelná jinými důvody
- d) livedo reticularis
- e) zesílení mitrální nebo aortální chlopně, které nelze jinak vysvětlit a regurgitace prokázána echokardiograficky
- f) nevysvětlitelná chorea pozorovaná lékařem
- g) migréna trvající 1 rok se současnou přítomností aPL v séru

a drobné ruční klouby) a ranní ztuhlostí přes 2 hodiny, provázané celkovými projevy onemocnění, subfeбриliemi a necíleným váhovým úbytkem (4 kg/3 měsíce) s nočním pocením. 9 měsíců po výskytu pleuropneumonie s pleuritidou, tedy v září 1999, prodělala nemocná flebotrombózu bérce pravé dolní končetiny, a proto byla zahájena antikoagulační léčba.

Pro splnění kritérií pro SLE, na podkladě motýlovitého erytému, artritid, serozitidy, laboratorního průkazu leukopenie a antinukleárních protilátek (ANA) s APS byla v prosinci roku 1999 zahájena léčba antimalariky s kortikosteroidy (Medrol 8 mg denně) a ponechána byla stávající antikoagulační léčba.

Během hospitalizace v RÚ u nemocné dominovaly kloubní potíže s objektivně prokazatelnou polyartritidou drobných ručních kloubů a náznakem motýlovitého erytému na kůži obličeje. Z laboratorních hodnot byly středně zvýšené reaktanty akutní fáze a v krevním obraze se potvrdila leukopenie s průkazem protilátek proti leukocytům a trombocytům. Při imunologickém vyšetření byla konstatována středně vysoká protilátková aktivita onemocnění,

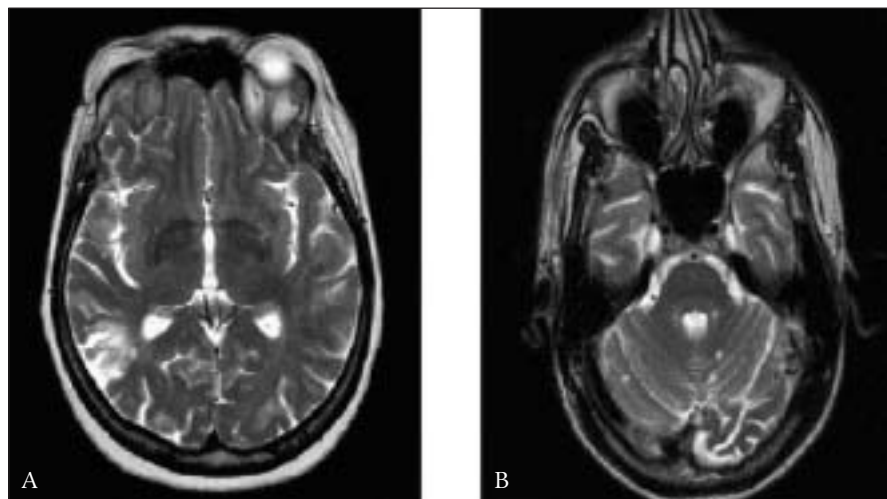
s přítomností ANA-protilátek v titru 1 : 1280 a anti-ds-DNA-protilátek v titru 1 : 80. V imunoblottingu byly prokázány protilátky proti Ro a La a antihistonové protilátky. Antikardiolipinové (ACLA) protilátky byly zvýšené v obou třídách IgG i IgM, rovněž byla hematologickými testy prokázána přítomnost LA, spolu s prodlouženým APTT-testem. Genetickým vyšetřením nebyla prokázána přítomnost leidenské mutace v genu pro koagulační faktor V ani mutace v protrombinovém genu.

V rámci systémového přešetření při SLE sekundárním APS nebylo zjištěno orgánové postižení, provedeno bylo i vyšetření mozku pomocí MRI s normálním nálezem. Při očním vyšetření Schirmerův test ukázal ještě normální hodnoty. Při hospitalizaci nebyl prokázán sekundární Sjögrenův syndrom při laboratorní pozitivitě Ro a La protilátek. Pro přetrvávající klinickou i autoprotilátkovou aktivitu byla nemocné terapeuticky navýšena dávka kortikosteroidů na 16 mg Medrolu denně, po úpravě medikace došlo k mírnému klinickému i laboratornímu zlepšení. Nemocná je i nadále sledována v naší ambulanci, při plánování mateřství bude pod odborným lé-

kařským dohledem po celou dobu gravidity.

Případ 2

71letá nemocná s 15letou anamnézou ischemické choroby srdeční a arteriální hypertenze (od 22 let) byla přeložena z interního oddělení s podezřením na APS. Rodinná i gynecologická anamnéza nemocné je negativní. Již 15 let je nemocná léčena pro algickou formu ischemické choroby srdeční s recidivujícími atakami anginózních bolestí. V 70 letech nemocné, tedy rok před přijetím, prodělala diafragmatický infarkt myokardu, při provedené srdeční katetrizaci byla pro 50% stenózu na ramus circumflexus a významnou stenózu ramus marginalis sinister indikována k chirurgickému řešení. Stav nemocné se však komplikoval nejprve rozvojem sukcesivní plicní embolizace v lednu roku 2001, v únoru roku 2002 prodělala ischemickou cévní mozkovou příhodu s pravostrannou lokalizací a následovalo několik tranzitorních ischemických atak (TIA), poslední z nich byla v březnu roku 2003, tj. 2 měsíce před přijetím do RÚ. Od výskytu neurologických projevů byla nemocné trvale aplikována antikoagulační



Obr. 1. MR I,STv T2 váženém obraze: transversální řezy mozkem 71leté nemocné s nediferencovaným onemocněním pojiva se sekundárním antifosfolipidovým syndromem: A) hyperintenzní ložiska v bílé hmotě periventrikulárně a subkortikálně, bez atrofie mozku. Klínovité ložisko okcipitálně vpravo. B) infratentoriálně přítomnost hyperintenzních lézí v mozečku.

léčba. Provedené CT vyšetření mozku (únor roku 2002) prokázalo nález periventrikulární mozkové atrofie s hypodenzními zónami paraventrikulárně odpovídající encefalopatii bez známek hemoragie. Sonografické vyšetření karotid (únor roku 2002) ozřejmilo sklerotické pláty v bifurkacích bilaterálně bez stenotického zrychlení toku. Pro laboratorní pozitivitu antinukleárních, Ro, La a antikardiolipinových protilátek byla doporučena k diagnostickému pobytu. Subjektivně byla nemocná zcela bez obtíží, objektivně na kůži byly patrné četné hematomy, orientačně neurologický nález byl zcela v normě.

Nemocná byla během hospitalizace vyšetřena v rámci orgánového přeshetření u SLE, pro tuto diagnózu však nebyla splněna kritéria. V imunologii byla potvrzena pozitivita ANA protilátek v titru 1 : 320 s jemně zrnitou a homogenní fluorescencí, dále anti ds DNA protilátek v titru 1 : 40. V testu extrahovatelných nukleárních antigenů (ENA) byla potvrzena pozitivita Ro a La. Splněna byla klinická kritéria s anamnézou infarktu myokardu, sukcesivní plicní embolizace, CMP a opakovaných

TIA i laboratorní kritéria pro APS: tedy pozitivita antikardiolipinových protilátek (ACLA) obou izotypů IgG i M s prokázanou přítomností inhibitorů typu LA i anti β_2 -GPI. V krevním obraze byla potvrzena sekundární normochromní, normocytární anémie s hemoglobinem 101 g/l kombinované etiologie při základním systémovém onemocnění a chronické renální insuficienci.

Chronická renální insuficience nejasné etiologie s významnou proteinurií (přes 1 g denně) a retencí dusíkatých látek, bez nálezu erytrocyturie a válců byla v souladu s nefrologickým konziliem hodnocena spíše jako projev intersticiální nefritidy než glomerulonefritidy a renální biopsie nebyla indikována vzhledem ke klinickému stavu a warfarinizaci nemocné.

Podrobné neurologické vyšetření nemocné po prodělané CMP s lateralizací a opakovaných TIA prokázalo pouze frustrní známky po proběhlé pravostranné cévní mozkové příhodě. MRI mozku i krční míchy prokázala přítomnost splyvavých ložiskových hyperintenzit v T2 vážených obrazech supra- i infratentoriálně (obr. 1). Tento nález je však

nespecifický vzhledem k věku, odpovídá nejspíše postischemickým změnám staršího data v kombinaci s hypertenzní encefalopatií, bez poruchy hematoencefalické bariéry (HEB).

Zhodnocením veškerých klinických i laboratorních výsledků jsme stav nemocné uzavřeli jako nediferencované onemocnění pojiva se sekundárním APS a ponechána byla trvalá warfarinizace s pečlivým monitorováním INR. Další léčba systémového onemocnění vzhledem k věku nemocné a chybění jiných orgánových projevů nebyla indikována.

Diskuse

Předložené případy ilustrují, jak rozdílné mohou být klinické projevy antifosfolipidového syndromu, a zejména pak věk nemocných v době manifestace postižení. V prvním případě se jedná o typický výskyt u mladé ženy se SLE, která je po prodělané flebotrombóze DK trvale warfarinizována. Při plánované graviditě je nutná její trvalá dispenzarizace s léčebnou prevencí, neboť tato nemocná je ohrožena opakovanými ztrátami plodu. U gravidních žen s APS se podává dle tíže klinických projevů kyselina acetylsalicylová, heparin či nízkomolekulární hepariny, případně kortikosteroidy. V těžších případech je popisována i aplikace intravenózních imunoglobulinů či plazmaferéza [16].

V druhém případě starší ženy se první projevy nemoci vyskytují v pozdním věku, tedy v 7. dekádě života a během jednoho roku jsou postupně postiženy srdce, plíce i mozek nemocné. Zde nejsou splněna kritéria pro SLE a stav je hodnocen jako nediferencované onemocnění pojiva se sekundárním APS opět s nutností trvalé antikoagulační léčby. V obou případech je potvrzena asociace sekundárního APS s pozitivitou ANA a v druhém případě i s anémií [17,18].

Při neurologických symptomech u nemocných s APS i systémovými

onemocněním jiné geneze je nejspěšnější vyšetření mozku pomocí magnetické rezonance [19,20]. Na MRI snímcích jsou nejčastěji patrná drobná (do 3 mm) difúzní, hyperintenzní ložiska odpovídající mikroinfarktům v bílé hmotě mozku v několika arteriálních teritoriích zasahujících až do subkortikální oblasti, způsobené vaskulárními mikroléze-mi. Větší (> 6 mm) klínovité ložisko v bílé hmotě mozku odpovídá klinicky významnému infarktu. Glióza ložiska tvořená astrocyty a demyelinizací má v MRI izosignální obraz. Porušení HEB se projeví enhance-mentem po podání kontrastní látky, chelátově vázaného gadolinia [19]. V rámci diferenciální diagnostiky magneticko-rezonančního nálezu přicházejí v úvahu všechna ložisková postižení bílé hmoty: roztroušená skleróza (RS) [21,22,23,24], neuroinfekce, jiná systémová onemocnění s postižením mozku [25], vaskulitidy [26], prosté postischemické změny cévní a migrény. Neuropsychiatrické projevy v rámci SLE, tzv. neuropsychiatrický lupus erythematosus (NPSLE) [27, 28,29,30,31], se vyskytují u více než 50 % pacientů se SLE. Neurologické projevy postihují nejčastěji centrální nervový systém, dále periferní i vegetativní nervový systém. Rovněž se vyskytují i psychiatrické projevy a jednotlivé příznaky se mohou vyskytovat kdykoliv v průběhu SLE a mohou se vzájemně kombinovat. Neuropsychiatrické projevy mohou být vyvolány působením autoprotilátek nebo postižením cév zánětlivou vaskulitidou či častěji nezánětlivou vaskulopatií s mikroinfarzáci drobných cév. Při výskytu CMP je nezbytné vyloučit možnost embolizace z endokardu pomocí jícnové echokardiografie. S rostoucím věkem může činit problémy odlišení postischemických ložisek v bílé i šedé hmotě, zároveň se zvyšuje počet lézí při arteriální hypertenzi [32], jako u námi prezentované druhé nemocné.

Přítomnost antifosfolipidových protilátek je většinou prokazována u nemocných s postižením mozku při SLE, velice často je asociována s cévní mozkovou příhodou [33,34,35]. Dokladem toho je studie, která prokázala přítomnost antikardiolipinových protilátek třídy IgG v autopsiích u více než 90 % pacientů zemřelých na SLE s prokázanými vaskulárními histopatologickými změnami. Kromě abnormální koagulace za přítomnosti aCL se pravděpodobně uplatňuje i přímé poškození endoteliálních buněk [17].

Závěr

Antifosfolipidový syndrom primární či sekundární se může objevit v různém věku a je nutno na něj v rámci diferenciální diagnostiky systémových onemocnění myslet, zejména pokud jsou přítomny klinické známky. Ke klinickým projevům mladších žen patří i riziko samovolných potratů a ztrát plodu, a proto je vhodné tyto ženy dispenzarizovat a léčit po celou dobu gravidity ve specializované poradně. V pozdějším věku jsou pozorovány neurologické projevy jako jsou ikty a TIA, při vyšetření MRI neodlišíme změny postischemické a hypertenzní od mikroinfarktů při APS. Neurologické klinické projevy jsou různé: iktus v úvodu s očními příznaky mohou imitovat jak RS, tak i NPSLE [23]. MRI vyšetření se jeví jako nejspolehlivější metoda, avšak nález u APS není specifický, diferenciálně diagnosticky odlišujeme od jiných ložiskových postiženích bílé hmoty mozku. Podle dosavadních literárních údajů mají někteří nemocní s APS v nálezech na MRI mozku ložiskové hyperintenzity v T2 vážených obrazech [19,20], které mohou jevit určitou podobnost nálezů u nemocných s RS [21,22,23,24] nebo se SLE s postižením nervového systému (NPSLE) [27,28,29,30,31]. Proto doporučujeme vyšetřit hladiny antifosfolipidových protilátek u všech nemocných nejenom žen mladšího

věku s akutní symptomatologií a aborty, ale i u ostatních, u kterých je podezření na antifosfolipidový syndrom. Dosud však nebyla prokázána souvislost mezi titrem antifosfolipidových protilátek, klinickou manifestací a obrazem mozku v MR.

Práce vychází z grantu IGA MZČR NR 8459-3.

Literatura

1. Khamasta MA, Hughes GR. The antifosfolipid syndrome. *Rheumatology in Europe* 1994; 23: 23–25.
2. Asherson RA, Khamashta MA, Ordiros J et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366–374.
3. Vencovský J. Antifosfolipidové protilátky, Antifosfolipidový syndrom. In: Autoimunitní systémová onemocnění. Praha: Triton 1998; 27, 107–110.
4. Scott TF, Hess D, Brillmanm J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch Intern Med* 1994; 154: 917–920.
5. Dostál C. Autoprotilátky u systémového lupus erythematosus. In: Dostál C, Vencovský J (eds). *Systémový lupus erythematosus*. Praha: Medprint 1997; 38–56.
6. Dostál C, Vencovský J et al. Antifosfolipidové protilátky, Antifosfolipidový syndrom. In: Dostál C, Vencovský J (eds). *Systémový lupus erythematosus*. Praha: Medprint 1997; 57–64, 136–147.
7. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatism* 2002; 46: 1019–1027.
8. Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsch Med Wochenschr* 1906; 32: 475–489.
9. Caterall RD. Biological false positive reactions and systemic disease. In: Walker G (ed). *Ninth Symposium in Advanced Medicine*. London: Pitman Medical: 1973; 97–111.
10. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1211–1214.
11. Loizou S, Mc Crea JD, Rudge AC et al. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and

- quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 3, 738–745.
12. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of Blood Coagulation. *Prog Hemos Thromb* 1972; 1: 75–95.
13. Fojtík Z, Beránek M, Klabusay M et al. Výskyt vybraných antifosfolipidových protilátek u skupiny nemocných se systémovým lupus erythematosus. *Vnitř Lék* 2004; 50: 267–273.
14. Galli M, Comfurius P, Maasem C et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) are directed not to cardiolipin but to a plasma cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544–1547.
15. Mc Neil HP, Simpson RJ, Chesterman CN et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid binding inhibitor of coagulation: beta2-glykoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120–4124.
16. Dostál C. Antifosfolipidový syndrom. In: Pavelka K, Rovenský J. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén 2003; 265–272.
17. Sipek-Dolnicar A, Hojnik M, Bozic B et al. Clinical presentations and vascular histopathology in autopsied patients with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 335–342.
18. Marai I, Levi Y, Godard G et al. Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population. *Harefuah* 2001; 140: 495–500.
19. Molad Y, Sidi Y, Gornish M et al. Lupus anticoagulant: correlation with magnetic resonance imaging of brain lesions. *J Rheumatol* 1992; 19: 556–561.
20. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 371–378.
21. Kelly BJ, Cronin M, Curran JJ. Anticardiolipin syndrome resembling multiple sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: S71.
22. Isaac C, Li DK, Genton M et al. Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 1988; 38: 1511–1515.
23. Ferreira S, Cruz DPD, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005; 44: 434–442.
24. Paran D, Chapman J, Korczyn AD et al. Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 17, abstrakt.
25. Totolian NA. Magnetic resonance tomography in differential diagnosis of brain lesions in demyelinating and systemic autoimmune diseases. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005; 105: 42–46.
26. Ingram SB, Goodnight SH, Bennett RM. An unusual syndrome of a devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 681–683.
27. Asherson RA, Derksen RHW, Harris EN et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and „lupus-like“ disease: association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 253–259.
28. Cauli A, Montaldo C, Peltz MT et al. Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 389–394.
29. Sibbitt WL jr, Sibbitt RR, Griffey RH et al. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 1014–1022.
30. Peterová V, Dostál C, Linková L et al. The distribution of MR lesions in neuropsychiatric lupus erythematosus and multiple sclerosis patients. *J Neuroradiol* 2002, Suppl: S40.
31. Linková L, Peterová V, Olejárová M et al. Neuropsychiatrické postižení u pacientů se systémovým lupus erythematosus. *Čes Revm* 2003; 2, 78–82.
32. Jensen MC, Brant-Zawadski MN, Jacobs BC. Ischemia. In: *Magnetic Resonance Imaging*. Ed. Mosby 1999, USA, 1255–1274.
33. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 47–51.
34. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A et al. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 1995; 99: 397–401.
35. Levine SR, Deegan MJ, Futrell A et al. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181–1189.

MUDr. Lucie Podrazilová roz. Linková
www.revma.cz
e-mail: link@revma.cz

Doručeno do redakce: 3. 10. 2005
Přijato po recenzi: 7. 11. 2005