

*PREHLADNÝ REFERÁT***MIKROANGIOPATICKÉ SYNDRÓMY PRI  
ANTIFOSFOLIPIDOVOM SYNDRÓME: ROZŠÍRENIE SPEKTRA  
KLINICKÝCH PREJAVOV**R. CERVERA, R. ASHERSON<sup>1</sup>**MICROANGIOPATHIC SYNDROMES IN THE  
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: EXPANDING THE  
SPECTRUM OF CLINICAL MANIFESTATIONS**

Oddelenie systémových autoimunitných chorôb, Hospital Clinic, Barcelona

<sup>1</sup>Oddelenie reumatických chorôb, Katedra lekárstva, Škola medicíny, Cape Town**Súhrn**

Antifosfolipidový syndróm (AFS) sa prejavuje trombózami žíl a tepien, často viacsobnými, ako aj opakujúcimi sa samovoľnými potratmi, ktoré často sprevádza strednezávažná trombocytopenia. Súčasne sú prítomné antifosfolipidové protilátky (AFP). V poslednom čase sa pozornosť sústreďuje na skupinu mikroangiopatických syndrómov, ktoré boli opísané u pacientov s AFS. V protiklade k postihnutiu veľkých žíl a tepien, ako to je u väčšiny pacientov s AFS, sú však v tomto prípade postihnuté najmä malé cievy. Skupinu mikroangiopatických syndrómov tvorí katastrofický AFS, trombotická trombocytopenická purpura (TTP), diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK) a syndróm HELLP.

**Kľúčové slová:** antifosfolipidový syndróm, trombotická trombocytopenická purpura, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, syndróm HELLP.

Typickými prejavmi antifosfolipidového syndrómu (APS) sú venózne a arteriálne trombózy, často viacsobné, recidivujúce spontánne potraty, často sprevádzané strednezávažnou trombocytopeniou, prítomnosť antifosfolipidových protilátok (APL), konkrétne lupus antikoagulantí (LA), či antikardiolipínových protilátok (ACL), alebo oboch zároveň. Tento syndróm sa diagnostikuje na základe niektorého z uvedených klinických prejavov a prítomnosti niektorej APL. APS sa vyskytuje u pacientov, u ktorých sa klinicky ani laboratórne nedá zistiť ďalšie definovateľné ochorenie (primárny APS), alebo ako asociovaný s inými chorobami (sekundárny APS). Sekundár-

**Summary**

The antiphospholipid syndrome (APS) is defined by the occurrence of venous and arterial thromboses, often multiple, and recurrent fetal losses, frequently accompanied by a moderate thrombocytopenia, in the presence of antiphospholipid antibodies (APL). Recently, attention has been focused on a group of microangiopathic syndromes which have been described in patients with this syndrome. The predominant disturbance is on small vessels as opposed to large veins and arteries, which are mainly involved in the majority of patients with APS. These microangiopathic syndromes include the catastrophic APS, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), disseminated intravascular coagulation (DIC), and the HELLP syndrome.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, disseminated intravascular coagulation, HELLP syndrome.

ny APS sa najčastejšie asocjuje so systémovým lupus erythematosus (SLE). V iných skupinách pacientov sa nachádza menej často (1).

Od čias prvotného opisu tohto syndrómu roku 1983 (2, 3) sa v literatúre objavili správy o rozličných klinických prejavoch súvisiacich s týmto syndrómom (4). Väčšinou súvisia so stavom hyperkoagulácie, s ktorým APL úzko asociojú: komplikované mechanizmy koagulácie vyústia do trombotických oklúzií. V poslednom čase sa pozornosť výskumníkov sústreďuje na skupinu mikroangiopatických syndrómov opísaných u pacientov s APS. Tento syndróm sa prejavuje najmä na veľkých cievach, nie na menších arté-

riách, ktoré bývajú postihnuté u väčšiny pacientov s APS. Pri vazookluzívnej chorobe, ktorá napáda predovšetkým malé cievy, vznikajú pri diferenciálnej diagnostike problémy rozlíšenia medzi katastrofickým APS, trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP), diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (DIC) a syndrómom HELLP. V tomto článku predkladáme stručný prehľad ochorení, ktoré rozširujú spektrum klinických prejavov APS.

### KATASTROFICKÝ ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM

Tento termín sa prvýkrát objavil roku 1992 (5) a označuje akcelerovanú formu APS s následným zlyhaním viacerých orgánov. Predchádzajúce prípady sa opisovali pod rozličnými názvami, napríklad „devastujúca nezápalová vaskulopatia“ (8), „okluzívna vaskulopatia“ (7), „akútna diseminovaná koagulopatia—vaskulopatia“ (8). Nedávno sa skončila štúdia 50 pacientov s týmto prejavom APS, pôvodne pokladaným za zriedkavý (9). Z analýzy pacientov, u ktorých sa v krátkom časovom období (dni až týždne) objavili viacnásobné okluzívne udalosti, jasne vyplýva, že veľká väčšina týchto pacientov nemá SLE alebo lupusu podobné choroby, ale primárny APS. Niektorí z nich mali v anamnéze reumatoidnú artritídu, primárny Sjögrenov syndróm alebo sklerodermiu. Štartujúcimi faktormi, podobne ako u pacientov s „jednoduchým APS“ bývajú: infekcie, operácie (veľké aj menšie), užívanie liekov, napríklad antikoncepčných tabletiiek, a ukončenie antikoagulačnej liečby. Katastrofický APS sa objavil aj u troch pacientok v postpartálnom období. Pravidlom bolo postihnutie viacerých orgánov a ich zlyhanie a väčšina pacientov s katastrofickým APS musela byť prijatá na jednotky intenzívnej starostlivosti, kde sa o nich starali lekári rôznych špecializácií. Prevládalo obličkové a pľúcne postihnutie a u mnohých pacientov aj závažné poškodenie obličiek. Približne u jednej tretiny sa vyvinul syndróm poruchy dýchania dospelých (adult respiratory distress syndrome ARDS). U 50 % pacientov sa prejavili cerebrálne symptómy, ospalosť a zmätenosť, pričom tieto prejavy môžu vyústiť až do kómy. Môže sa objaviť aj srdcové, gastrointestinálne, hepatické a pankreatické postihnutie, postihnutie obličiek a kože. Dokumentované boli i nezvyčajné postihnutia orgánov, napríklad semenníkov a prostaty. Trombocytopenia môže mať závažný priebeh. Výrazná býva aj hemolytická anémia a diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC). 50 % pacientov zo štúdie zomrelo. Patologickoanatomické vyšetrenia dokázali zjavnú mikrotrombotickú okluzívnu chorobu malých ciev („trombotická mikroangiopatia“). Len u malej časti pacientov sa na rozdiel od pacientov s „jednoduchým APS“ našli oklúzie veľkých ciev (žil a artérií). Je tu otázka, či v tejto skupine pacientov pôsobí rovnaký etiopatogénny proces, ale-

bo či pacienti s katastrofickým APS reprezentujú len podskupinu pacientov s APS, u ktorých sa choroba prejaví hlavne v mikrovaskulatúre.

### TROMBOTICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

Hess a spol. (10) dokumentovali roku 1992 spojivový článok medzi APL a PDP. Asociácia mikrovaskulopatie a APL sa však dá vystopovať už v správach Kincaid-Smitha a spol. (11) z roku 1998 o gravidných pacientkach s pozitívou LA a trombotickou mikroangiopatiou. Odvtedy boli opísané mnohé prípady takýchto lézií u pacientov pozitívnych na APL, ktorí mali SLE a primárny APS (12, 13, 14, 15). Je dôležité uvedomiť si, že výskyt hypertenzie, obličkového zlyhania a proteínúrie môže byť u pacientov s APS jediným prejavom choroby. Včasná diagnostika a liečba zlepšia prognózu týchto pacientov.

V poslednom čase sa u dvoch pacientov s APL dokumentoval hemolytický uremický syndróm (HUS) (16, 17). U prvej pacientky sa HUS vyvinul v puerperiu po ukončení gravidity z dôvodu závažnej eklampsie. Stav tejto pacientky sa zlepšil po výmene plazmy. U druhej pacientky sa v postpartálnom období objavilo akútne zlyhanie obličiek asociované s normocytárnou anémiou, trombocytopeniou a hypertenziou. Vysoké hladiny laktátdehydrogenázy a veľmi nízke hladiny haptoglobínu skôr poukazujú na hemolytickú príčinu anémie. Schistocyty sa nenašli, čo sa dá vysvetliť tým, že výrazne znížená renálna perfúzia nespôsobí závažnú deštrukciu červených krviniek a krvných doštičiek v postihnutých cievach.

### DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNA KOAGULÁCIA

Pri DIC sa nekontrolovaná nadmerná produkcia trombínu prejavuje uvoľnením tejto zlúčeniny do krvného obehu. To má za následok rozsiahlu mikrovaskulárnu trombózu. Pri pokuse zachovať priechodnosť krvných ciev sa tvorí nadmerné množstvo plazmínu, čo vyústi do lokálnej aj systémovej fibrinogenézy. Preto sú trombóza a hemorágia hlavnými klinickými prejavmi tohto ochorenia, pričom jedna z nich môže prevládať.

Laboratórna diagnostika je založená na prítomnosti obyčajne závažnej trombocytopenie, predĺženého protrombínového času, aktivovania parciálneho tromboplastínového času (o 70 % a 50 %) aj nízkej koncentrácie fibrinogénu. Vysoké hladiny voľného plazmínu sa merajú D-dimérmami. Môže sa vyskytovať fragmentácia červených krviniek (schistocyty), ale nie v takých nadmerných množstvách, ako sa pozoruje u pacientov s TTP. Nedávno publikovaná štúdia od Karmochkina a spol. (18) udáva vysokú prevalenciu (33 %)

APL u pacientov s DIC, ktorá sa prejavila ako sekundárna k rozličným ochoreniam.

## SYNDRÓM HELLP

Vysoká frekvencia preeklampsie u pacientok s APS je známa (19, 20). Skupina preeklamptických pacientok s hemolýzou (H), zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (EL) a nízkym počtom krvných doštičiek (P) bola vyčlenená ako samostatná entita, ktorá sa nazvala syndróm HELLP a môže sa objaviť, keď chýbajú zvyčajné klinické nálezy pre diagnostikovanie závažnej preeklampsie. Aj keď sa typicky objavuje počas gravidity, syndróm HELLP môže byť atypický a môže pretrvávajúť do postpartálneho obdobia. Názory na to, či tento syndróm je variantom preeklampsie, alebo či predstavuje stav hyperkoagulácie s trombotickou mikroangiopatiou, sa líšia. Roku 1994 sa objavili správy o asociácii medzi týmto syndrómom a APL, pričom boli dokumentované dva prípady (21), v ktorých sa demonštrovalo APL a ktoré napriek pôrodu a antikoagulanciám nesutúpili. Klinický priebeh u oboch pacientok bol pozoruhodne podobný, dokonca mali rovnakú makulárnu vyrážku rozšírenú až po dlane. Výsledky placentárnej patológie a biopsie kože odhalili difúzne ukladanie fibrínu s trombami malých cievok. U týchto pacientok spôsobila ústup syndrómu plazmaferéza. Autori uzavreli, že k úpornému pretrvávaniu choroby môžu prispievať APL. Výskyt viacnásobných trombocytárnych udalostí u pacientov s APL, najmä ak sa objavia v rýchlom chronologickom slede a postihujú rozmanité cievy, môže viesť k ťažkostiam pri diagnostikovaní týchto protrombotických stavov. Informácie zoskupené v tejto práci môžu byť užitočné pri diferenciálnej diagnostike.

## LITERATÚRA

- Asherson, R.A., Cervera, R., Piette, J.C., Shoenfeld, Y.:** The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. S. 3—12. In: Asherson, R.A., Cervera, R., Piette, J.C., Shoenfeld, Y. (Eds.): The antiphospholipid syndrome. Florida, USA, CRC Press, Boca Raton 1996.
- Soulier, J.P., Boffa, M.C.:** Avortements a repetition, thromboses et anticoagulant circulants antithromboplastine. *Nouv Presse Med*, 9, 1980, s. 859—864.
- Hughes, G.R.V.:** Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Brit Med J*, 287, 1983, s. 1088—1089.
- Cervera, R., Asherson, R.A., Lie, J.T.:** Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthr Rheum*, 24, 1995, s. 262—272.
- Asherson, R.A.:** The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheum*, 19, 1992, s. 508—512.
- Ingram, S.B., Goodnight, S.H., Bennett, R.M.:** An unusual syndrome of devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. Report of two cases. *Arthr Rheum*, 30, 1987, s. 1167—1171.
- Greisman, S.G., Thayaparan, R.S., Godwin, T.A., Lockshin, M.D.:** Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus associated with anticardiolipin antibodies. *Arch Intern Med*, 151, 1991, s. 389—392.
- Harris, E.N., Bos, K.:** An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with the antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med*, 151, 1991, s. 231—233.
- Asherson, R.A., Cervera, R., Piette, J.C. et al.:** Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*, 77, 1998, s. 195—207.
- Hess, D.C., Sethi, K., Awad, E.:** Thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheum*, 19, 1992, s. 1474—1478.
- Kinkaid-Smith, P., Fairley, K.F., Kross, M.:** Lupus anticoagulation associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy related renal failure. *Q J Med*, 69, 1988, s. 795—815.
- D'Agati, V., Kunia, C., Williams, G. a spol.:** Anticardiolipin antibody in renal disease: A report of three cases. *J Amer Soc Nephrol*, 1, 1990, s. 777—784.
- Becquemont, L., Thervet, E., Rondeau, E. a spol.:** Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Amer J Nephrol*, 10? 1990, s. 254—258.
- Amigo, M.C., Garcia, M.C., Garcia-Torres, R., Robles, M., Bechiechio, T., Reyes, P.A.:** Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheum*, 19, 1992, s. 1181—1185.
- Jain, R., Chartash, E., Susin, M., Furie, R.:** Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin Arthr Rheum*, 24, 1994, s. 173—182.
- Kniaz, D., Eisenberg, G.M., Elrad, H., Johnson, C.A., Valaitis, J., Bregman, M.:** Postpartum hemolytic-uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Amer J Nephrol*, 12, 1992, s. 126—133.
- Huang, J.J., Chen, M.W., Sung, J.M., Wang, M.C., Chen, F.F.:** Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibody. *Nephrol Dial Transplant*, 13, 1998, s. 182—186.
- Karmochkine, M., Mazoyer, E., Marcelli, A., Boffa, M.C., Piette, J.C.:** High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemostas*, 75, 1996, s. 971—982.
- Kilpatrick, D.C., Maclean, C., Liston, W.A., Johnstons, F.D.:** Antiphospholipid antibody syndrome and pre-eclampsia. *Lancet*, i, 1989, s. 987—988.
- Branch, D.W.S., Anders, R., Digre, K.B., Role, N.S., Scott, J.R.:** The association of antiphospholipid antibodies with severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*, 73, 1989, s. J41—J45.
- Ornstein, M.H., Rand, J.H.:** An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy: A report of 2 cases. *J Rheum*, 21, 1994, s. 1360—1364.

Do redakcie došlo 15.3.1999.

Adresa autora: R. Cervera, Unitad the Malalties Autoimunes Sist'miques Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Katalánsko, Španielsko.

## OCENENIE ORTOPÉDIE

Prvá učebnica ortopédie na Slovensku v knižnej aj elektronickej CD-verzii získala Cenu literárneho fondu za vedeckú a odbornú literatúru v kategórii prírodných vied za rok 1998. Táto publikácia získala aj Čestné uznanie grand prix na medzinárodnej odbornej výstave Slovmedica, Slovfarma, Sloveha 1999 za najlepšiu vedecko-odbornú publikáciu z oblasti medicíny a farmácie.

### Charakteristika publikácie

Tlačená verzia, kniha: Vojtaššák J.: Ortopédia. Bratislava, SAP 1998, 800 s.

Elektronická verzia: Vojtaššák J.: Ortopédia, Litera medica, Bratislava 1998, CD-verzia.

Publikácia má 800 strán, zmenšený formát A4, tvrdý laminovaný obal, matný kriedový papier. V publikácii je 1891 obrázkov. Publikácia je členená na časť všeobecnú a časť špeciálnu.

V úvode všeobecnej časti autor spomína vznik ortopédie na Slovensku a históriu prvej ortopedickej knihy v Bratislave. Definuje úlohy a ciele ortopédie. Vo všeobecnej časti má niekoľko kapitol.

V časti ortopedická diagnostika sa zaoberá kompletnou ortopedickou diagnostikou, klinickou diagnostikou a za pomoci špeciálnych vyšetrovacích metód.

V časti terapia analyzuje všetky možnosti konzervatívnej a operačnej liečby v ortopédii.

Cenná je časť infiltračnej a intraartikulárnej liečby v ortopédii. Podrobne analyzuje patofyziológiu spojivového tkaniva a osteológiu. Z tejto kapitoly je vidieť hlboký záujem autora o ortopédiu. Popri biomechanickej analýze ortopedických ochorení poukazuje na význam patofyziológie v ortopédii a na štúdium metabolizmu a fyziológie spojivového tkaniva. Autor tvrdí, že len na základe dôkladnej analýzy fyziológie, patofyziológie a biomechaniky a ďalších faktorov možno pochopiť etiopatogézu niektorých ortopedických ochorení a na základe tohto určiť cieľnú efektívnu liečbu.

Podobne v kapitole artrológia a kĺbové ochorenia sa zameriava podrobne na fyziológiu a patofyziológiu kĺbov a z toho rezultujúcej efektívnej ortopedickej liečby.

V kapitole vrodené chyby a vrodené poruchy vývoja skeletu sú podrobne opísané všetky vrodené ochorenia pohybového aparátu typické pre ortopédiu.

V časti získané poruchy rastu ukazuje na príčiny týchto porúch a možnosti modernej chirurgickej liečby - hlavne skrakovania a predlžovania končatín.

V kapitole ochorenia svalov, šliach a svalových pošiev a väzov analyzuje fyziológiu a patofyziológiu svalstva a šliach, ukazuje na špecifiká zaťaženia pohybového aparátu pri športe.

V kapitole Infekcie kostí a kĺbov poukazuje na najčastejšie infekčné ochorenia pohybového aparátu a na možnosti ich liečby. Podrobne preberá aj kapitolu tumorov pohybového aparátu, ktoré sú stále aktuálnym problémom v ortopédii.

Všeobecná časť končí kapitolou z traumatológie pohybového aparátu. To sú načrtnuté základné typy traumatizmu pohybového aparátu, hojenie štruktúr pohybového aparátu a možnosti liečby traumy a následkov traumatizmu.

V špeciálnej časti je členenie na ochorenia chrčtice a hrudníka, ochorenia ramena, lakťa, predlaktia a ruky, ochorenia panvy, bedrového kĺbu a stehna, ochorenia kolena, predkolena a členku a ochorenia chodidla. V špeciálnej časti sú podrobne analyzované všetky ortopedické nozologické jednotky, kde sú tieto ochorenia definované, je načrtnutá etiológia týchto ochorení, patogenéza, klinika, liečba a prevencia.

V celej publikácii je 1891 obrázkov. Kombinácia textu a obrazovej dokumentácie umožňuje lepšie pochopenie ortopedických ochorení, nakoľko ide o disciplínu, kde morfológia pohybového aparátu je základom pre poznanie ortopedických ochorení. Moderné spracovanie tejto učebnice je vystupňované vytvorením publikácie aj v elektronickej CD-verzii. CD-verziu využijú najmä študenti a lekári, pre ktorých je počítač neodmysliteľný pri štúdiu, spracovaní informácií a príprave odborných textov. CD-verzia umožňuje rýchlu orientáciu v texte a modernú formu konfrontácie poznatkov s ďalšími údajmi odbornej literatúry.