

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH
LEKÁRSKA FAKULTA

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM U DETÍ

2012

Tomáš RADVÁNSZKY

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH LEKÁRSKA
FAKULTA

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM U DETÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program:

Všeobecné lekárstvo

Pracovisko (katedra/ústav):

1. KDaD - I. klinika detí a dorastu

Vedúci diplomovej práce:

doc. MUDr. Veronika Vargová, PhD.

Košice 2012

Tomáš RADVÁNSZKY



Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach
Lekárska fakulta

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Tomáš Radvánszky
Študijný program: Všeobecné lekárstvo (Jednoodborové štúdium, doktorské I.II. st., denná forma)
Študijný odbor: 7.1.1. všeobecné lekárstvo
Typ záverečnej práce: Diplomová práca
Jazyk záverečnej práce: slovenský

Názov: Antifosfolipidový syndróm u detí

Literatúra: M. Šašinka, T. Šagát, L. Kovács: *Pediatrics* 1., 2. r. 2007

Robert M. Kliegman MD, Richard E. Behrman MD, Hal B. Jenson MD, Bonita M.D. Stanton MD: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 edition

David Isaacs MB BChir MD MRCP FRACP, Don M. Robertson, Michael South: *Practical Paediatrics* 6 edition

www.pubmed.com

Cieľ: Vyhodnotiť zvláštnosti klinického obrazu antifosfolipidového syndrómu u detí v porovnaní s dospelými pacientmi.

Anotácia: Sumarizácia literárnych údajov o klinických a laboratórnych prejavoch antifosfolipidového syndrómu u detí - ilustrovaná kazuistikami pacientov.

Kľúčové slová: antifosfolipidový syndróm, deti

Vedúci: doc. MUDr. Veronika Vargová, PhD.

Klinika: 1. KDaD - I. klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN

Prednosta kliniky: prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

Spôsob sprístupnenia elektronickej verzie práce: prístupná pre vlastnú VŠ

Dátum zadania: 30.03.2010

Dátum schválenia: 10.06.2010

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.
prednosta pracoviska

Podakovanie

Chcel by som týmto spôsobom poďakovať mojej konzultantke, doc. MUDr. Veronike Vargovej, PhD., za jej odborné rady, vedenie pri písaní tejto práce, ale hlavne za jej trpezlivosť. Ďalej ďakujem I. klinike detí a dorastu za poskytnutie zdravotnej dokumentácie k vypracovaniu kazuistiky.

Abstrakt v štátnom jazyku

Antifosfolipidový syndróm (APS) je považovaný za najčastejší získaný hyperkoagulačný stav na autoimunitnom podklade u detí. Okrem vaskulárnych oklúzií boli antifosfolipidové protilátky (aPL) asociované s rôznymi netrombotickými klinickými prejavmi. Keďže deti netrpia tak častými trombózami, čo je v dôsledku nedostatku rizikových faktorov a nevyvinutia hemostatického a imunitného systému, je ich liečba často kontroverzná, pozostávajúca z vyhľadávania existujúcich rizikových faktorov, preventívnej medicíny a krátkodobej liečby samotných trombotických príhod. Postupom času sa však klinická a laboratórna charakteristika pediatrických pacientov zlepšuje a zároveň tak ukazuje rozdiely medzi dospelou a pediatrickou populáciou. Existujú aj prvé publikované prípady novej cielenej biologickej liečby rituximabom a plazmaferézy u pacientov s APS. Práca prezentuje literárny prehľad vedomostí o antifosfolipidovom syndróme u detí, o jeho diagnostike závislej na klinických a laboratórnych kritériách, o rôznorodom klinickom obraze, ktorý nie je úplne totožný s obrazom u dospelých jedincov a o liečbe pacientov s týmto raritným ochorením. Ako zdroj epidemiologických dát v práci slúži kolaboračný projekt – PED-Register. V závere práce poukazujem na problémy späté s týmto syndrómom v kauzistike chlapca, dnes už 20-ročného mladého muža, lebo si myslím, že je potrebné poukázať na dôležitosť poznania diagnostických kritérií APS v pediatickej praxi, ich limity a nutnosť pozeráť sa na túto diagnózu s rešpektom, lebo nesprávne diagnostikovaná forma katastrofického antifosfolipidového syndrómu sa môže skončiť aj fatálne, prípadne s celoživotnými následkami, napríklad vo forme trvale poškodeného mozgu.

Abstrakt v cudzom jazyku

Antiphospholipid syndrome (APS) is considered as most common acquired hypercoagulation state of autoimmune disorder in children. Besides vascular occlusion, antiphospholipid antibodies have been associated with various nonthrombotic clinical manifestations. Because of children do not suffer from the frequent thrombosis, which is due to the lack of risk factors and because of immature hemostatic and immune system, their treatment is often controversial, consisting of identifying existing risk factors, preventive medicine and the short-term treatment of thrombotic events. Clinical and laboratory characterisation of pediatric patients continues to improve and implies differences between adult and pediatric populations. Nowadays there are few reported cases of new targeted biological treatment of APS by rituximab and plasmapheresis. This article presents an overview of literary knowledge of the antiphospholipid syndrome in children, its diagnosis dependent on clinical and laboratory criteria for heterogeneous clinical manifestations, which is not completely identical to adult population and the treatment of patients with this rare disease. As a source of epidemiology data is used PED-Register, which is collaboration project. In conclusion of this article I am pointing to problems associated with APS in case of boy, now 20-year-old young man, because I think that is important to note the importance of knowledge of APS diagnostics criteria in paediatrics, to know their limits and the necessity to look to this diagnosis with respect, because misdiagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome can be fatal or with lifelong disorders, for example in the form of permanent brain damage.

Obsah

1	Definícia APS.....	13
1.1	Primárny antifosfolipidový syndróm.....	13
1.2	Sekundárny antifosfolipidový syndróm	13
1.2.1	Antifosfolipidový syndróm a systémový lupus erythematosus	14
1.2.2	Antifosfolipidový syndróm a juvenilná idiopatická artritída.....	15
1.2.3	Neonatálny antifosfolipidový syndróm.....	15
1.2.4	Katastrofický antifosfolipidový syndróm	16
1.2.5	Mikroangiopatický s antifosfolipidovými protilátkami súvisiaci syndróm	16
1.2.6	Infekciou indukovaný antifosfolipidový syndróm.....	18
1.2.7	Antifosfolipidový syndróm a nádorové ochorenia	18
1.2.8	Liekmi indukovaný antifosfolipidový syndróm.....	20
1.2.9	Iné ochorenia asociované s antifosfolipidovým syndrómom.....	20
1.3	Zdravé deti s pozitivitou antifosfolipidových protilátok	21
1.4	Rozdielnosti medzi primárnym a sekundárnym APS.....	21
2	Antifosfolipidový syndróm u dospelých	23
3	Diagnostické kritériá antifosfolipidového syndrómu.....	26
3.1	Kritériá antifosfolipidového syndrómu u detí	26
3.1.1	Klinické kritériá	26
3.1.2	Laboratórne kritériá	26
3.2	Kritériá APS u dospelých	27
3.2.1	Klinické kritériá	27
3.2.2	Laboratórne kritériá	27
4	Patofyziológia.....	28
4.1	Antifosfolipidový syndróm a vplyv na mozog.....	28
4.1.1	Potenciálne mechanizmy neurologickej dysfunkcie pri APS	29
5	Register Ped-APS	30
5.1	Hlavné charakteristiky pacientov s PED-APS	30
6	Klinické manifestácie Ped-APS.....	32
6.1	Trombotické príhody	32
6.1.1	Venózna trombóza	33
6.1.2	Arteriálna trombóza	34

6.1.3	Kapilárna trombóza.....	35
6.1.4	Zmiešaná trombóza.....	36
6.2	Hematologické prejavy.....	37
6.3	Kožné prejavy.....	38
6.4	Netrombotické neurologické poruchy	40
7	Laboratórne manifestácie Ped-APS	41
7.1	Antifosfolipidové protilátky - aPL	42
7.2	História aPL.....	42
7.3	Mechanizmy účinku aPL.....	43
8	Diferenciálna diagnostika	44
8.1	Odporúčaný algoritmus	44
9	Liečba APS u detí.....	46
9.1	Krátkodobý manažment APS	46
9.2	Dlhodobý manažment APS	47
9.2.1	Orálna antikoagulačná terapia.....	47
10	Nové možnosti v liečbe APS	48
10.1	Použitie plazmaferézy a rituximabu v liečbe APS	48
11	Kazuistika	49
12	Diskusia	52
13	Záver.....	54
	Zoznam použitej literatúry	55

Zoznam obrázkov

Obr. 1 Hemolyticko-uremický syndróm u pacienta s APS.....	17
Obr. 2 Livedo reticularis	38
Obr. 3 Raynaudov fenomén	38

Zoznam tabuliek

Tab. 1 Vírusové infekcie asociované s pozitivitou aPL.....	18
Tab. 2 Bakteriálne infekcie asociované s pozitivitou aPL.....	18
Tab. 3 Solídne tumory asociované s pozitivitou aPL	19
Tab. 4 Hematologické ochorenia asociované s pozitivitou aPL.....	19
Tab. 5 Lieky asociované s pozitivitou aPL.....	20
Tab. 6 Iné stavy asociované s pozitivitou aPL.....	20
Tab. 7 Rozdiely medzi primárnym a sekundárnym APS.....	21
Tab. 8 Hlavné charakteristiky pacientov s PED-APS.....	31
Tab. 9 Venózna trombóza	33
Tab. 10 Arteriálna trombóza	34
Tab. 11 Kapilárna trombóza	35
Tab. 12 Zmiešaná trombóza.....	36
Tab. 13 Hematologické poruchy.....	37
Tab. 14 Kožné poruchy.....	39
Tab. 15 Netrombotické neurologické poruchy	40
Tab. 16 Imunologické nálezy PED-APS	41
Tab. 17 Distribúcia aPL v skupine – tranzitórne pozitívnych a v skupine – permanentne pozitívnych	42

Zoznam grafov

Graf 1 Rozdiely medzi primárnym a sekundárnym APS	22
Graf 2 Hlavné charakteristiky pacientov s PED-APS	31
Graf 3 Venózna trombóza.....	33
Graf 4 Arteriálna trombóza.....	34
Graf 5 Kapilárna trombóza	35
Graf 6 Zmiešaná trombóza	36
Graf 7 Hematologické prejavy.....	37
Graf 8 Kožné prejavy.....	39
Graf 9 Netrombotické neurologické poruchy	40
Graf 10 Viacnásobná pozitivita aPL u 42 pacientov, ktorí boli testovaní aj na aCL, anti-β2GP1 a LA.....	41
Graf 11 Patogenetické mechanizmy aPL vedúce k trombóze	43
Graf 12 Upravený algoritmus pre PED-APS.....	45

Zoznam skratiek a značiek

aCL	Anti-kardiolipínové protilátky
ANA	Antinukleárne protilátky
anti- β 2GP1	Anti- β 2-glykoproteín I
aPL	Anti-fosfolipidové protilátky
APS	Antifosfolipidový syndróm
APTT	Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
CMP	Cievna mozgová príhoda
CMV	Cytomegalovírus
CT	Počítačová tomografia
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DVT	Hlboká žilová trombóza
EBV	Epstein-Barrovej vírus
ENA	Extrahovateľné nukleárne antigény
GPL	IgG phospholipid units – medzinárodné jednotky
HIV	Human Immunodeficiency Virus – ľudský vírus nedostatku imunity
JIA	Juvenilna idiopatická artritída
LA	Lupus antikoagulant
MPL	IgM phospholipid units – medzinárodné jednotky
MRI	Magnetická rezonancia
SLE	Systémový lupus erythematosus

Úvod

Antifosfolipidový syndróm (APS) je ochorenie, ktoré bolo opísané v roku 1980 ako syndróm, pri ktorom sa v sére vyskytujú antifosfolipidové protilátky (aPL) a klinickým stavom zahŕňajúcim intravaskulárne trombózy, existenciu patologických ukončení tehotenstva, trombocytopéniu a ďalšie klinické manifestácie z prítomnosti aPL. APS reprezentuje najčastejšiu príčinu získaných trombofilných stavov v detskom veku (1).

APS u detí môže byť prítomný v neonatálnej perióde života v dôsledku transplacentárneho prenosu materských antifosfolipidových protilátok – aPL, či neskôr ich tvorbou de novo. Väčšina klinických prejavov, ktoré sa vyskytujú v dospelosti, boli popísané aj v detskej populácii, avšak klinická expresia aPL u detí je modifikovaná rôznymi charakteristikami detského veku, ako nedospelosť imunitného systému a ďalších orgánových systémov – vývin hemostázy, centrálného nervového systému, tvorba orálnej tolerancie, či chýbanie protrombotických rizikových faktorov, ktoré sú prezentované v dospelosti – ateroskleróza, fajčenie, užívanie orálnych kontraceptív a v neposlednom rade zvýšená expozícia k vírusovým a bakteriálnym infekciám (2).

Patogenetické mechanizmy APS doteraz neboli objasnené, no pravdepodobne existuje podobnosť medzi dospelým a detským antifosfolipidovým syndrómom, i keď existujú nejaké dôkazy alternatívnych reakcií imunitného systému, ktorých výsledkom je špecifická aPL produkcia počas detstva (3).

Cieľom práce je podať literárny prehľad vedomostí o antifosfolipidovom syndróme, o jeho diagnostike závislej na klinických a laboratórnych kritériách, o rôznorodom klinickom obraze, ktorý nie je úplne totožný s obrazom u dospelých jedincov a z oblasti liečby pacientov s týmto raritným ochorením. V závere práce poukážem na problémy späté s týmto syndróm v kauzistike chlapca, dnes už 20-ročného mladého muža.

1 Definícia APS

APS je definovaný ako súbor klinických príznakov a to venózných a arteriálnych trombóz, väčšinou viac početných a tehotenská choroba, teda potraty, úmrtia plodu, či predčasné narodenie plodu, a to všetko v prítomnosti aPL. Menovite lupus antikoagulant (LA), antikardiolipínové protilátky (aCL), alebo protilátok proti β 2-glykoproteín I (anti- β 2GP1) (4).

Základné rozdelenie antifosfolipidového syndrómu je na syndróm, ktorý sa vyskytuje bez dôkazu inej súvisiacej choroby, teda primárny APS a na sekundárny syndróm, ktorý súvisí so systémovým lupus erythematosus (SLE), prípadne s iným systémovým reumatickým či autoimunitným ochorením (1).

1.1 Primárny antifosfolipidový syndróm

Diagnóza APS sa stanovuje na základe klinických a laboratórných kritérií. Pre definitívne potvrdenie diagnózy je potrebná prítomnosť aspoň jedného klinického symptómu, ktorým môže byť venózna a/ alebo artérová trombóza, eventuálne u žien predčasne ukončená gravidita (Ale toto klinické kritérium je v pediatrickej populácii z klinických kritérií vylúčené) pri súčasnej prítomnosti antifosfolipidových protilátok. Zároveň musíme vylúčiť všetky autoimunitné ochorenia, infekcie, malignity, lieky a ďalšie stavy, ktoré môžu navodiť produkciu aPL, a tým sekundárny APS. Prevalencia primárneho APS v pediatrickej populácii nie je známa, ale zdá sa, že je menej častá než u dospelých (5).

Podľa PED-registra (vid' kap. 5), zo všetkých 121 detí s trombózami, ktoré súviseli s aPL, bolo detí s primárnym APS 49,5% zo všetkých prípadov (6), čo je o niečo menej než u dospelých, kde je toto číslo na úrovni 53-57% (7) (8).

Aj keď incidencia trombóz u detí je signifikantne nižšia, než u dospelých, tak proporčne sú aPL-súvisiace trombózy u detí častejšie, než v dospeljej populácii (5).

1.2 Sekundárny antifosfolipidový syndróm

Sekundárny APS je asociovaný s inou prebiehajúcou chorobou, najčastejšie so SLE, menej často s inými autoimunitnými, malígnymi či infekčnými ochoreniami. Táto definícia nie je veľmi správna, nakoľko u detí s primárnym APS sa postupom času môže vyvinúť SLE (9).

Pomer medzi primárnym a sekundárnym APS je podľa PED-registra vyjadrený v tabuľke (viď Tab. 8) a v kapitole (viď kap.1.4) .

1.2.1 Antifosfolipidový syndróm a systémový lupus erythematosus

SLE je systémové autoimunitné ochorenie, u ktorého sa aPL vyskytujú najčastejšie. Existuje blízky vzťah medzi APS a systémovým lupusom, aj primárny APS sa môže manifestovať rôznymi systémovými prejavmi akými sú trombocytopenia, neurologické prejavy, hemolytická anémia, livedo reticularis, atalgia, tak ako je to pri systémovom lupuse. Tento blízky vzťah medzi SLE a APS je tiež podporený biologickou podstatou pohľadu na primárny antifosfolipidový syndróm, pri ktorom sú častým ukazovateľom samotné protilátky proti dvojvláknovej DNA či antinukleárne protilátky, ktoré sú typickými markermi a patogenetickými mediátormi SLE (10).

Existuje niekoľko štúdií, ktoré predpokladajú frekvenciu a správanie aPL protilátok u detí so SLE. Ravelli a Martiny publikovali, že pozitivita aPL protilátok varíruje od 19 až 87% (priemerne 56%) pre LA. Antifosfolipidový syndróm bol prítomný u 9 až 24% v týchto prípadoch (11).

Neskôr Campos a kolegovia pozorovali, že priemerná pozitivita aCL protilátok pacientov so SLE bola 39%, zatiaľ čo LA bol pozitívny u 27% z týchto pacientov. (12)

Je ale dôležité podotknúť, že na identifikáciu protilátok aCL a anti-β2GP1 sa využívajú testy ELISA, zatiaľ čo testy LA sú závislé od koagulácie (napr. APPT) (13).

Táto široká variabilita vo frekvenciách aPL je teda najskôr spôsobená rôznou senzitivitou vyšetrení, heterogenitou populácie, klinických prejavov, aktivitou ochorenia, či jeho celkovou dĺžkou (5).

Veľká kanadská štúdia, 137 detí so SLE, potvrdila, že index aktivity SLE (SLE disease activity index - SLEDAI) koreluje s aCL a anti-β2GP1, ale nesúvisí s nezvratným zhoršením stavu základného ochorenia (14). Naproti tomu Descloux a kolektív (2008) v retrospektívnej štúdií s 58 deťmi trpiacimi SLE, bolo pozorované riziko trvalého poškodenia pomocou indexu poškodenia (American College of Rheumatology Damage Index) u aPL-pozitívnych pacientov tri krát vyššie a v porovnaní s aPL negatívnymi pacientami.. Tieto zistenia nám dávajú najavo, že aPL môže modifikovať klinický stav ochorenia a takisto aj dlhodobý priebeh SLE. U detí so SLE sa preto odporúča vyšetrovať aPL v čase diagnózy a potom aspoň raz ročne (5).

1.2.2 Antifosfolipidový syndróm a juvenilná idiopatická artritída

Prítomnosť aCL u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) bola vyšetrovaná v rôznych krížových štúdiách, ktoré dávajú výsledky varirujúce od 7 do 53% (15) (16).

Prospektívna štúdia Avčina a kolegov s 28 deťmi s JIA, demonštrovala perzistentne pozitívne aCL v 21%, v 4% anti- β 2GP1 a žiaden z pacientov zároveň nemal permanentne pozitívne LA (17).

Väčšina štúdií JIA nenašla žiadnu súvislosť medzi existenciou aPL a aktivitou ochorenia, a neboli pozorované žiadne klinické prejavy APS. Existujú len dve správy o aPL-súvisiacich trombózach u detí s JIA (18) (19).

1.2.3 Neonatálny antifosfolipidový syndróm

Jedná sa o raritné prípady novorodencov, ktorí sa narodia matkám s APS, alebo matkám s pozitívnymi aPL (20).

Najfrekvencovanejšia asociácia transplacentárne získaných aPL je spätá s arteriálnou trombózou a ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Tieto boli opísané asi v polovici prípadov (21).

Viac než 60% novorodencov s APS malo najmenej jeden ďalší rizikový faktor trombózy, najčastejšie to boli arteriálne či venózne katétre, sepsa, asfyxia a kongenitálna trombofília (22).

Štúdia Berkuna a Padeha z roku 2006 prezentovala päť pacientov, ktorí mali cievnu mozgovú príhodu bez ďalších znakov APS. LA bol detegovaný u všetkých pacientov, zatiaľ čo aCL iba u dvoch (23). Zvýšené hladiny anti- β 2GP1 protilátok boli nájdené u dvoch novorodencov, no antinukleárne protilátky sa nenašli u žiadneho z nich. U týchto pacientov sa v rodine nevyskytovalo žiadne imunologické systémové ochorenie, i keď matka jedného z nich mala APS. U štyroch z piatich došlo k sérokonverzii LA v treťom roku, posledný z nich mal hraničné hodnoty aj vo veku osemnásť rokov (23).

V celom pediatrickom období nesie neonatálna perióda najvyššie riziko trombózy a je to najmä kvôli nedostatočnému vývoju hemostatického systému. Prítomná je znížená koncentrácia proteínu C, proteínu S, anti-trombínu a zvýšené hladiny faktora VIII a von Willebrandovho faktora, taktiež je menej aktívna fibrinolýza, čo následne vedie k protrombotickému stavu. Príčiny neonatálnej trombózy sú multifaktoriálne

a zahrňujú rôzne vrodené a získané rizikové faktory, ako sú vrodené deficity prirodzene sa vyskytujúcich koagulačných inhibítorov (antitrombín, proteín C a proteín S), faktor V Leiden, protrombín 20210A (mutácia génu), zvýšený lipoproteín A, polymorfizmus metyléntetrahydrofolát reduktázy, hyperhomocytéinémia, traumatický pôrod, infekcie, dehydratácia, komplexná vrodená srdcová chyba, či umiestnený i.v. katéter (24).

1.2.4 Katastrofický antifosfolipidový syndróm

Katastrofický APS je raritný, život ohrozujúci variant APS, v ktorom akcelerovaná forma trombózy postupne vedie k multiorgánovému zlyhaniu, a to aj napriek intenzívnej liečbe (24). Je definovaný klinickou účasťou najmenej troch systémových orgánov za krátky čas (menej ako týždeň) s histopatologickým dôkazom kapilárnej oklúzie v najmenej jednom orgánovom systéme a laboratórnym potvrdením prítomnosti aPL (25). Odhaduje sa, že katastrofický APS reprezentuje menej než 1% dospelých pacientov s APS. Katastrofický APS bol taktiež hlásený u pediatrických pacientov, a to najčastejšie súvisiaci s prebiehajúcimi infekciami ako precipitujúca príhoda. V štúdií Berkuna a Yackova na 155 pacientov s katastrofickým APS pripadali tri deti (20).

Napriek tomu, že sa v katastrofickom APS vyskytujú aj oklúzie veľkých ciev, tak v klinickom obraze väčšinou dominuje agresívna mikrovaskulárna oklúzia postihujúca obličky, pečeň, CNS, srdce, pľúca a kožu (24).

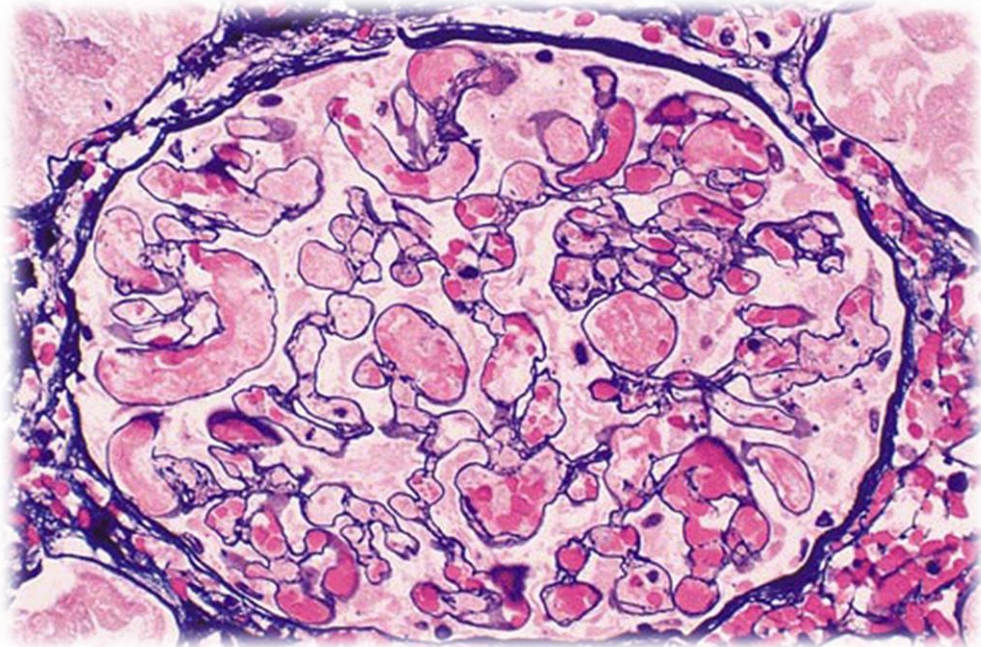
Medzi spúšťače radíme infekcie, lieky, prerušenie antikoagulačnej liečby, operácie, nádory, či vzplanutie SLE (26).

1.2.5 Mikroangiopatický s antifosfolipidovými protilátkami súvisiaci syndróm

Medzi ďalšiu podskupinu APS patrí aj mikroangiopatický s antifosfolipidovými protilátkami súvisiaci syndróm, ktorý bol len nedávno uvedený ako odlišný typ pre svoj odlišný vplyv na mikrovaskulárne štruktúry, ktoré sa prejavujú pozitivitou aPL, ako aj trombotickou trombocytopenickou purpurou, diseminovanou intravaskulárnou trombózou a inými súvisiacimi syndrómami. Patogenetická úloha aPL v tomto prípade zostáva kontroverzná a pacienti, ktorí majú pozitívne aPL môžu byť pozitívni, len kvôli indukcii produkcie aPL imunitným systémom, ako odpoveď na endoteliálne poškodenie, či prebiehajúcu infekciu (5).

Zaujímavá je publikovaná kazuistika 4-ročného chlapca s atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom so znakmi multiorgánového zlyhávania, u ktorého jeho vplyvom vznikol tento mikroangiopatický s antifosfolipidovými protilátkami súvisiaci syndróm s rapídne progresívnym rastom aPL, Jeho skorá agresívna liečba metylprednisolónom a plazmaferézou nakoniec však vyústila ku klinickému uzdraveniu. Tento pacient mal prítomných viac rizikových faktorov súčasne a to pozitívne aPL, zníženú hladinu faktora H a pozitívne anti-ADAMTS-13 protilátky (27).

Na obrázku (viď Obr. 1) je vidieť histopatologicky spracovaný glomerulus u pacienta s hemolyticko-uremickým syndrómom a APS, v ktorom je časť kapilár vyplnených fibrínovým trombom a ostatné kapiláry sú presiaknuté. Závažná kongescia týchto kapilár nakoniec vedie ku glomerulárnej paralýze (28).



Obr. 1 Hemolyticko-uremický syndróm u pacienta s APS

1.2.6 Infekciou indukovaný antifosfolipidový syndróm

Veľa vírusových a bakteriálnych infekcií môže v detstve indukovať tvorbu aPL, čo býva prechodný stav a vo všeobecnosti nesúvisí s klinickou manifestáciou APS. Existujú však dôkazy, ktoré hovoria o postinfekčných aPL ako o spúšťačoch samotného APS. Medzi infekcie najčastejšie asociované s APS patria parvovírus B19, cytomegalovírus (CMV), varicella-zoster vírus, HIV, streptokokové a stafylokokové infekcie, gram-negatívne baktérie. Rovnako boli publikované aj prípady trombembólie asociovej s *Mycoplasma Pneumoniae*, ktorá je známa ako pôvodca komunitnej pneumónie u detí. Ďalšou bežnou infekciou detí, ktorá môže indukovať rozvoj APS je varicella-zoster vírus, pri ktorom boli opísané prípady cerebróvaskulárneho ochorenia (24). Najčastejšie vírusové a bakteriálne infekcie asociované s pozitivitou aPL sú uvedené v tabuľkách. (viď Tab. 1 a Tab. 2)

Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS)

Infekčná mononukleóza (CMV, EBV)

Infekcie Parvovirus B19

Hepatitída C

Epidemický mumps

Ovčie kiahne (VZV)

Tab. 1 Vírusové infekcie asociované s pozitivitou aPL

Syfilis

Sepsa

Borelióza (Lýmska Borelióza)

Tuberkulóza

Infekčná endokarditída

Tab. 2 Bakteriálne infekcie asociované s pozitivitou aPL

1.2.7 Antifosfolipidový syndróm a nádorové ochorenia

Odkedy boli objavené aCL, bolo publikovaných mnoho izolovaných prípadov súvisiacich s aCL a vaskulárnymi príhodami u pacientoch s malígnym ochorením, zahŕňajúc solídne tumory, lymfoproliferatívne stavy a hematologické malignity (29). Existuje viacero mechanizmov asociácie medzi aPL a malígnym ochorením. Jedným z nich je produkcia autoprotilátok samotným imunitným systémom, a to ako jeho

odpoveď na tumorózne antigény. Ďalšou možnosťou je sekrécia aCL samotnými bunkami tumoru a poslednou opisovanou možnosťou je produkcia monoklonálnych imunoglobulínov spolu s LA a aCL (30).

V nasledujúcich tabuľkách sú rôzne typy solídnych tumorov (viď Tab. 3) a hematologických ochorení (viď Tab. 4) asociovaných s pozitivitou aPL v skupine dospelých pacientov podľa Riganteho a kolegov (1).

V detskej populácii je nedostatok dát pre presné spracovanie, v PED-APS Registri je iba jediný prípad (viď Tab. 8)

Pľúca
Týmus
Ováriá
Primárne malígne choroby krvi
Myeloidná a lymfocytová leukémia
Polycytémia vera
Myelofibróza s myeloidnou metapláziou
Malígne lymfoproliferatívne ochorenia
Lymfóm, lymfosarkóm
Mycosis fungoides

Tab. 3 Solídne tumory asociované s pozitivitou aPL

Monoklonálna gamapátia
Mnohopočetný myelóm
Perniciózna anémia

Tab. 4 Hematologické ochorenia asociované s pozitivitou aPL

1.2.8 Liekmi indukovaný antifosfolipidový syndróm

Niektoré lieky môžu indukovať produkciu aPL, tak ako niektoré lieky dokážu vyvolať tzv. liekmi indukovaný lupus. Prevalencia a patogenita liekmi indukovanej tvorby APL je vo všeobecnosti nízka. Známe lieky, ktoré môžu indukovať lupus, ako napríklad prokaínamid, fenotiazidy, chinín, či orálne kontraceptíva, môžu zároveň indukovať tvorbu aPL. Mechanizmy, ktoré vedú k tvorbe, sa samozrejme môžu líšiť v závislosti od lieku. V nasledujúcej tabuľke sú príklady liekov, ktoré sú asociované s tvorbou aPL v dospeljej populácii podľa Riganteho a kolegov (1). (viď Tab. 5)

Chlórpromazín

Fenytóin

Chinidín

Hydralazín

Prokaínamid

Propranolol

Interferóny

Chinín

Amoxicilín

Tab. 5 Lieky asociované s pozitivitou aPL

1.2.9 Iné ochorenia asociované s antifosfolipidovým syndrómom

Existencia cirkulujúcich aPL býva prítomná aj u iných pediatrických autoimunitných aj neautoimunitných ochorení ako – juvenilná dermatomyozitída, Henochova - Schonleinova purpura, Kawasakiho syndróm, Wegenerová granulomatóza, reumatická horúčka, inzulín dependentný diabetes mellitus, atopická dermatitída, či malignity (31) (1).

Diabetes mellitus (DM)

Autoimunitná tyreoiditída (Hashimotová strúma)

Nešpecifické črevné zápaly (IBD)

Idiopatická trombocytopenická purpura

Tab. 6 Iné stavy asociované s pozitivitou aPL

1.3 Zdravé deti s pozitivitou antifosfolipidových protilátok

Antifosfolipidové protilátky môžu byť prítomné vo vysokých percentách aj u zdravých detí, bez klinickej manifestácie APS. Predpokladaná frekvencia aCL v zdravej populácii detí sa pohybuje od 3 do 28%, čo je viac než u dospeljej populácie. Frekvencia anti-β2GP1 protilátok u zdravých detí sa pohybuje od 3 do 7% a vyššie hladiny sa vyskytujú skôr u predškolských detí, než u adolescentov (32).

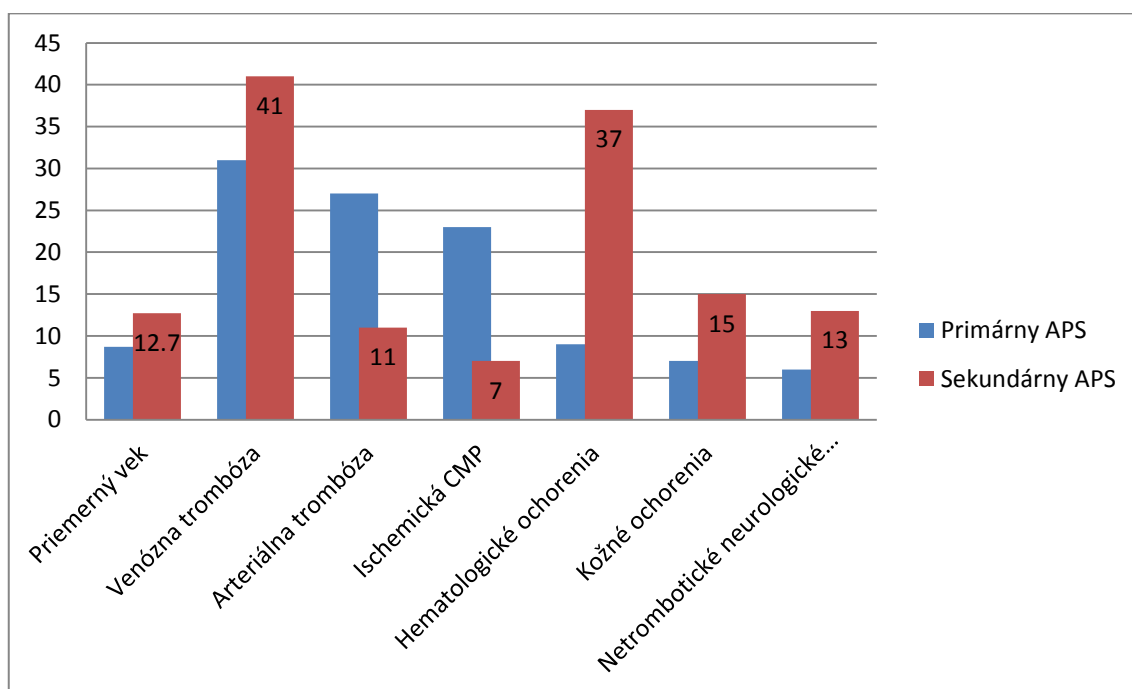
Riziko trombózy v budúcnosti je však u týchto zdravých detí s náhodne zistenými pozitívnymi aPL nízke, ale je treba byť opatrný a aspoň raz za 12 týždňov urobiť kontrolné vyšetrenie (5).

1.4 Rozdielnosti medzi primárnym a sekundárnym APS

Rozdiely v klinickom obraze medzi primárnym a sekundárnym APS sú zosumarizované v tabuľke (vid' Tab. 7), a v grafe (vid' Graf 1). V skupine pacientov s primárnym APS bol priemerný vek nástupu ochorenia signifikantne nižší než v skupine so sekundárnym APS. Rozdiel pomeru medzi ženami a mužmi však štatisticky signifikantný nebol ($P=,02$). Porovnanie v špecifických prejavoch ochorenia v jednotlivých skupinách ukázalo vyšší výskyt arteriálnej trombózy a ischemickej cievej mozgovej príhody v skupine primárneho APS. Kontrastom sú pacienti so sekundárnym APS, ktorí mali štatisticky signifikantne vyšší výskyt venózne trombózy, hematologických a kožných ochorení (6).

	Prim. APS	Sek. APS	P
Počet pacientov	60	60	
Priemerný vek pacientov, ± SD	8,7 ± 5,3	12,7 ± 3,5	<0,001
Ženy k mužom, n	29:31	36:24	,02
Venózna trombóza, n	31	41	,047
Arteriálna trombóza, n	27	11	,002
Ischemická CMP, n	23	7	<0,001
Hematologické ochorenia, n	9	37	<0,001
Kožné ochorenia, n	7	15	,049
Netrombotické neurologické ochorenia, n	6	13	,07

Tab. 7 Rozdiely medzi primárnym a sekundárnym APS



Graf 1 Rozdiely medzi primárnym a sekundárnym APS

2 Antifosfolipidový syndróm u dospelých

Existuje viacero synonym APS, nanešťastie niektoré z nich sú mätúce. Napríklad LA syndróm je nesprávny, nakoľko pacienti s APS nutne nemusia trpieť SLE a LA je spájaný skôr s trombózami než hemoragickými komplikáciami. Aktuálne existuje snaha rozdeľovať APS na syndróm s alebo bez reumatického ochorenia (33).

Príčiny

APS je autoimunitné ochorenie neznámej príčiny. Aktuálny výskum smeruje k ostatným autoimunitným, či reumatickým ochoreniam, infekciám a liekom, ktoré sú s APS asociované (33). (viď kap. 1.2).

Epidemiológia

Aktuálny výskyt APS v USA nie je známy. 1-5% zdravých dospelých má však pozitívne aPL. U starších osôb je tendencia najst' pozitívne skôr aCL, i keď ich pozitivita by mala byť interpretovaná so zreteľom k populácii. Asi polovica so všetkých prípadov nie je asociovaná so žiadnou inou reumatickou chorobou. Čo sa týka rasovej dominancie, tak tá pre APS nie je definovaná, aj keď výskyt SLE je častejší v Afroamerickej a Hispánskej populácii. Dominancia ženského pohlavia bola dokumentovaná čiastočne aj pre sekundárny APS. Základom je súvis APS so SLE a inými ochoreniami spojivového tkaniva, ktoré majú tiež u žien predomnanciu. APS je najčastejší v mladosti, ale treba spomenúť, že sa vyskytuje aj detstve a aj v starobe (33).

Klinický obraz

APS je heterogénne ochorenie so širokým klinickým obrazom a relatívne veľkým počtom protilátok. V roku 2006, kedy boli obnovené kritériá (viď Kritériá antifosfolipidového syndrómu u kap. 3.1) pre diagnózu APS. A následne v roku 2006, boli rozoznané aj ďalšie s aPL-súvisiace klinické prejavy, no neboli zahrnuté do vyššie spomínaných kritérií, a to: rôzne ochorenia srdcových chlopní, livedo reticularis, trombocytopenia, nefropatia, neurologické prejavy (33).

Diferenciálna diagnóza

V diferenciálnej diagnostike treba APS rozlíšiť, respektíve vylúčiť diseminovanú intravaskulárnu koagulopátiu, infekčnú endokarditídu a trombotickú trombocytopenickú purpuru (33).

Liečba

Vo všeobecnosti musí byť liečba APS individuálna, nakoľko pacientov aktuálny klinický stav a počet prekonaných trombotických príhod je rozdielny. Pacienti s katastrofickým APS vyžadujú intenzívnu starostlivosť a liečbu, najčastejšie na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Asymptomatickí jedinci, ale ktorých laboratórny nález je pozitívny, nevyžadujú žiadnu špecifickú terapiu. Základom profylaxie je eliminovať ostatné rizikové faktory ako sú orálne kontraceptíva, fajčenie, hypertenzia, hyperlipidémia. Ďalej je možné podávať kyselinu acetylsalicilovú v nízkych dávkach alebo Clopidogrel v prípade alergie. U pacientov so SLE, zvážiť hydroxychinín, ktorý môže mať vnútorné antitrombotické vlastnosti. U pacientov s hyperlipidémiou zvážiť podanie statínov. Pri trombózach používame antikoaguláciu intravenóznym alebo subkutánnym heparínom, ktorá je nasledovaná warfarínovou terapiou. Táto liečba by mala byť založená na najnovších výskumoch, ktoré ako cieľové INR považujú hodnotu 2.0-3.0 pre venózne trombózy a 3.0 pre arteriálne trombózy. Pacienti s rekurentnými trombotickými príhodami, ktoré napriek vyššie spomínaným hodnotám trpia trombózami naďalej, môžu vyžadovať hodnotu INR 3.0-4.0. Pri závažných prípadoch je možné použiť kombináciu warfarínu a aspirínu. Liečba týchto významných trombotických príhod je u pacientov s APS doživotná. V prípade pôrodných komplikácií sa odporúčajú nariadenia amerického kolégia pôrodníkov a gynekológov (American College of Obstetricians and Gynecologists), založené primárne na zhodnutí expertov, ktorí hovoria o tom, že prenatálna a postnatálna starostlivosť o ženy s APS by mala byť založená na profylaxii pri pacientkach, ktoré ešte trombózu nemali a plnej antikoagulácii u tých, ktoré už nejakú trombózu prekonali. Kortikosteroidy vo všeobecnosti nemajú dokázaný efekt na osoby s primárnym APS a ukazuje sa, že aj zvyšujú chorobnosť matiek a počet predčasných pôrodov. Pacienti s katastrofickým APS sú vo všeobecnosti veľmi chorí, často s aktívnym SLE. Ich liečba prebieha intenzívnou antikoaguláciou, výmenou plazmy a u nich aj kortikosteroidy sa zdajú byť prínosné, ale žiadne kontrolné klinické testy neboli uskutočnené. Intravenózne imunoglobulín môže mať tiež čiastočný prínos a v prípade sekundárneho APS, ktorý súvisí so SLE by malo byť zvážené podanie cyklofosfamidu (33).

Prognóza

Pri správnej liečbe a zmene životného štýlu, väčšina jedincov s primárnym APS vedie normálny život. Aj keď časť pacientov máva aj naďalej trombózy, ktoré následné vedú k agresívnejšej liečbe. U týchto pacientov a u pacientov s katastrofickým APS, môže byť liečba devastujúca a nakoniec viesť od závažných prejavov ochorenia až skorej smrti. Pacienti so sekundárnym APS majú podobnú prognózu ako pacienti s primárnym APS, formálne, ale ich morbidita a mortalita môže byť značne ovplyvnené ich základným autoimunitným, či reumatickým ochorením. Ženy s aPL, ktoré trpia častými potratmi, môžu mať taktiež dobrú prognózu, ak sú liečené kyselinou acetylsalicylovou a heparínom (33).

3 Diagnostické kritériá antifosfolipidového syndrómu

V roku 1999 v Sapporo, v Japonsku, boli po prvý krát predstavené kritéria APS pre dospelých, ktoré boli v roku 2005, v Sydney, modifikované. Experti pridali protilátky anti- β 2GPI k laboratórnym kritériám. Aj keď žiadne ďalšie klinické kritériá neboli pridané, niektoré z typických vlastností boli vyhodnotené ako dôležité – poškodenie srdcových chlopní, livedo reticularis, trombocytopenia, APS nefropatia, netrombotické manifestácie v centrálnom nervovom systéme (kognitívne dysfunkcie) (5).

3.1 Kritériá antifosfolipidového syndrómu u detí

Kritériá APS u detí sú vlastne modifikáciou kritérií pre dospelých pacientov s APS. K modifikácii došlo na základe dohody medzi expertami na danú problematiku a následne boli zverejnené na webovej stránke spolu s kolaboračným projektom PED-APS. (URL: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/PEDIATRIC.HTM>) O APS sa dá hovoriť, ak je prítomné najmenej jedno klinické kritérium a jedno z laboratórných kritérií (34).

3.1.1 Klinické kritériá

Medzi klinické kritéria teda patria len vaskulárne trombózy, ktoré môžu byť arteriálne, venózne, alebo kapilárne, a to v akomkoľvek tkanive, či orgáne. Trombóza musí byť potvrdená objektívnym vyšetrením – zobrazovacou metódou, či histopatologicky. Čo sa týka histopatologického potvrdenia, tak trombóza by mala byť prezentovaná bez signifikantného dôkazu zápalu cievnej steny (34).

Na rozdiel od dospelých jedincov, kde ku klinickým kritériám patrí aj chorobnosť tehotných žien, v prípade detí je nutné zakladať diagnózu len na trombózach spätých s pozitivitou aPL. V detskej populácii sú však často vyznačené aj rôzne netrombotické prejavy APS (5). (viď kap. 6.2, 6.3 a 6.4)

3.1.2 Laboratórne kritériá

Medzi laboratórne kritériá patrí prítomnosť aCL v izotype IgG a/alebo IgM v sére alebo plazme. Musia byť však prítomné minimálne v stredných titroch, teda nad 40 GPL (IgG phospholipid units), alebo MPL (IgM phospholipid units), resp. nad 99 percentil, a to minimálne v dvoch a viacerých meraniach počas 12 týždňov štandardizovaným ELISA testom. Ďalej prítomnosť LA v plazme minimálne dva krát v

rozmedzí 12 týždňov detegované podľa nariadení Medzinárodnej spoločnosti Trombózy a Hemostázy. Posledné schválené kritérium je prítomnosť anti- β 2GPI protilátok izotypu IgG a/alebo IgM v sére, či plazme, a to v titroch nad 99 percentil a to v dvoch a viacerých meraniach počas dvanástich týždňov štandardizovaným ELISA testom (34).

3.2 Kritériá APS u dospelých

Ako už bolo spomenuté vyššie na diagnostiku antifosfolipidového syndrómu u dospelých používame kritériá, ktoré rozlišujeme na klinické a laboratórne. Na stanovenie diagnózy je potrebné mať prítomné aspoň jedno klinické a jedno laboratórne kritérium (1).

3.2.1 Klinické kritériá

Sú rovnaké ako u detí, až na chorobnosť tehotných žien, ktorá bola u detí z kritérií vylúčená.

3.2.1.1 Chorobnosť tehotných žien

- a) Jedno alebo viac nevysvetliteľných úmrtí morfológicky normálneho fěta v alebo pred 10 gestačným týždňom, kedy bola normálna morfológia potvrdená ultrasonograficky, či priamym vyšetrením fěta.
- b) Jedno alebo viac predčasných narodení morfológicky normálneho novorodenca pred 34 gestačným týždňom kvôli:
 - a. eklampsii, alebo závažnej preeklampsii – štandardne definované
 - b. rozoznaného zlyhania placenty
- c) Tri alebo viac nevysvetliteľných spontánnych potratov pred 10 gestačným týždňom s materskými alebo hormonálnymi abnormalitami, kedy boli otcovské a materské chromozómové príčiny vylúčené.

(33)

3.2.2 Laboratórne kritériá

Sú rovnaké ako v detskej populácii.

4 Patofyziológia

Pri APS je porušená homeostatická regulácia krvnej koagulácie avšak presný mechanizmus trombózy doteraz nebol definovaný. Jedna z hypotéz predpokladá defekt v bunkovej apoptóze, ktorý následne exponuje membránové fosfolipidy rôznym plazmatickým proteínom, ako napríklad β 2GP1. Vytvorí sa komplex proteín-fosfolipid a tzv. neoepitop sa odkryje a stáva sa cieľom pre väzbu autoprotílátok. Najnovšie výskumy predpokladajú, že oxidovaný β 2GP1 je schopný viazať sa na a aktivizovať dendritické bunky a cestou aktivácie cez Toll-like receptor 4 a zvýšiť produkciu autoprotílátok. Medzi ďalšie príčiny hyperkoagulačného stavu pri pozitivite aPL, ktoré môžu ale nemusia súvisieť s anti- β 2GP1 patrí produkcia protílátok proti koagulačným faktorom, zahŕňajúca protrombín, proteín C, proteín S a anexíny, či aktivácia trombocytov, ktoré zvyšujú endoteliálnu adhérenciu, alebo aktivácia vaskulárneho endotelu, ktorý podporuje väzbu trombocytov a monocytov. Rovnako sem patrí aj reakcia protílátok na oxidované LDL častice – predispozícia k ateroskleróze a infarktu myokardu. Výsledky experimentálnych prác z posledného obdobia upozorňujú na úlohu aktivácie komplementového systému v patogenéze APS a to najmä pri opakovaných potratoch. Samotná produkcia aPL je buď výsledkom porušenia imunologickej tolerancie, ktorá následne vedie k tvorbe tzv. „uniknutého klonu“ (autoimunitná reakcia) alebo ide „skríženú“ reakciu protílátok indukovaných exogénnymi antigénmi infekčných organizmov či už vírusového alebo bakteriálneho pôvodu (35).

4.1 Antifosfolipidový syndróm a vplyv na mozog

Medzi najčastejšie neurologické manifestácie APS patrí vo všetkých vekových skupinách – cievna mozgová príhoda a tranzitórny ischemický záchvat v dôsledku arteriálnej trombózy a mozgovej ischémie (35).

4.1.1 Potenciálne mechanizmy neurologickej dysfunkcie pri APS

Medzi mechanizmy, ktoré boli skúmané a opísané v dospeljej populácii patrí väzba aPL na β 2GP1, ktorá môže inhibovať normálnu cerebrovaskulárnu aterogézu. Ďalej mechanizmy, pri ktorých aPL aktivizujú endoteliálne bunky, trombocyty a koagulačnú kaskádu, pričom môžu indukovať aj prozápalový a prokoagulačný stav v endoteliálnych bunkách ľudského mozgu. aPL môžu taktiež indukovať neurotoxicitu v bunkách cez reaktiváciu glutamátových receptorov, alebo môžu na CNS pôsobiť priamo cez cerebrálne lipidy. Lokálna ischemia spôsobená kapilárnym trombom otvára hematoencefalickú bariéru a následný influx periférne produkovaných protilátok a cytokínov vedie k toxicite. V experimentálnych modeloch anti- β 2GP1 viažu neuronálne a astrocytové membrány a znižuje bunkovú viabilitu. U pediatrických pacientov je úloha aPL neustále skúmaná a ako už bolo spomenuté vyššie (vid' kap. 7.1) pozitivita môžu byť tranzitórna často po prekonaných infekciách, U detí je samozrejme podstatný fakt, že majú nedostatok protrombotických rizikových faktorov. No napriek tomu ischemickou cievnou mozgovou príhodou trpelo 26% pediatrických pacientov v PED-APS registri. Zároveň je potrebné povedať, že častejšie boli postihnuté mladšie deti (36).

5 Register Ped-APS

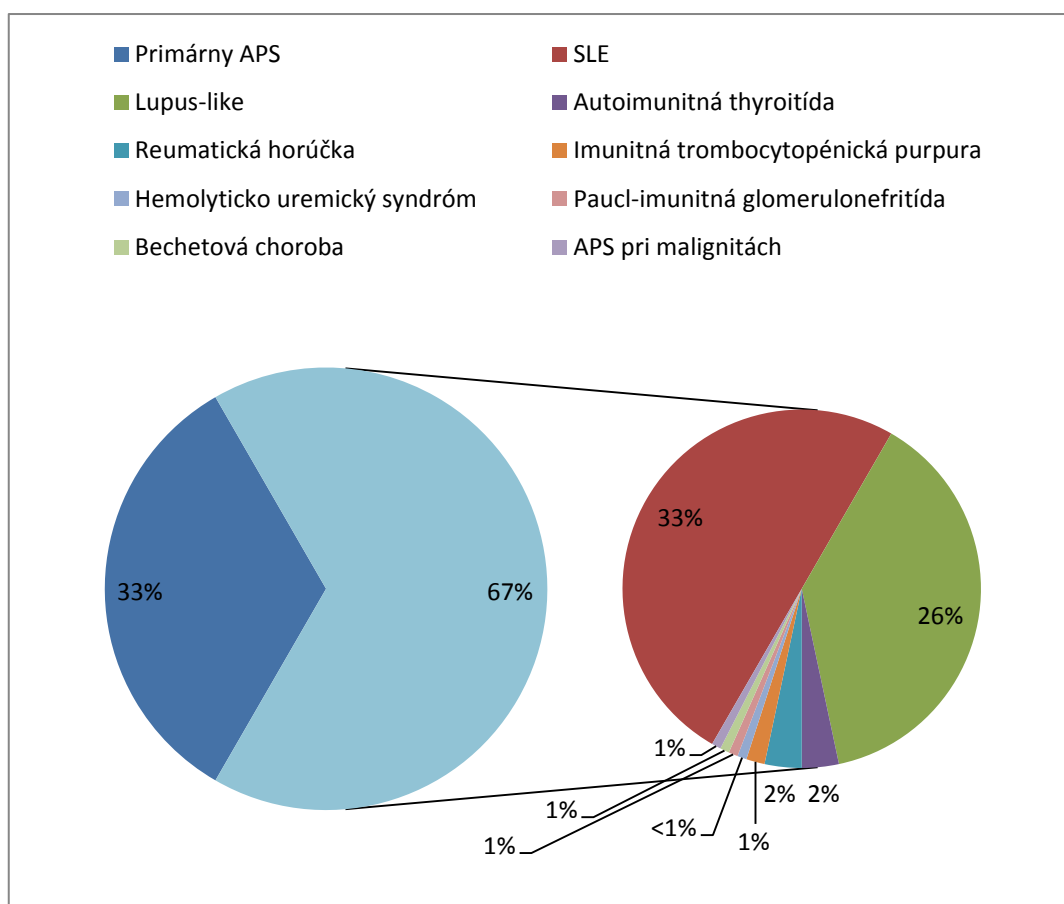
Ped-APS register bol založený v roku 2004 ako výsledok spolupráce Európskeho aPL fóra a Pracovnej skupiny pre juvenilný SLE pri Európskej spoločnosti pediatrickej reumatológie. Register spracúva dáta pediatrických pacientov s APS z celého sveta. Okrem toho boli použité portály ako PubMed, Medline a Science Citation Index na vyhľadávanie literatúry pre lokalizovanie prípadov Ped-APS, ktoré boli publikované v angličtine od roku 1990 až po rok 2007. Prví autori publikovaných prípadov boli kontaktovaný emailom, bežnou poštou, či faxom, v prípade že hlavný autori neodpovedali, boli kontaktovaný spoluautori. Na to aby bolo možné prípad umiestniť do registra, musí pacient spĺňať posledné kritériá určené pre klasifikáciu APS a zároveň musí byť diagnostikovaný pred dovŕšením 18.roku života. Z registra boli rovnako vyradený pacienti - novorodenci, ktorí sa narodili ženám s APS (viď Neonatálny antifosfolipidový syndróm kap. 1.2.3). Tí sú zaradený do registra pre neonatálny APS a pacienti s vrodenu trombofíliou. Pre nahlásenie pacienta do registra existuje protokol ktorý zahŕňa klinické a laboratórne charakteristiky. Sú to demografické údaje, údaje spojené s ochorením, rodinná anamnéza, laboratórny nález zodpovedajúci APS (počet trombocytov, hemolýza, aCL, anti- β 2GPI, antiprotrombínové protilátky, LA, antinukleárne protilátky, protilátky proti extrahovateľným jadrovým antigénom, protilátky proti dvojvláknovej DNA, hladina komplementu, a existencia vyvolaných protrombotických stavov), ďalej terapeutické modality, ktoré boli predpísané po začiatku trombotickej príhody spätnej s aPL a či pacient mal nejaké ďalšie epizódy trombózy, alebo ďalšie klinické nálezy počas sledovania. Štandardizované klinické a laboratórne údaje sú zberané do protokolových formulárov a prenášané do databáz. Následne sú vykonávané štatistické testy a skúmané asociácie a ich štatistická významnosť (34).

5.1 Hlavné charakteristiky pacientov s PED-APS

Dvadsať - štyri medzinárodných pediatrických centier zo 14 krajín sveta (Argentína, Dánsko, Estónsko, Francúzsko, Nemecko, Izrael, Taliansko, Macedónsko, Srbsko, Slovinsko, Turecko a Spojené štáty americké) publikovali najmenej jeden prípad PED-APS. Zo 121 prípadov s potvrdeným PED-APS bolo 41 publikovaných skôr a 80 prípadov bolo nových. 46% boli muži a 65% ženy a priemerný vek v čase diagnózy bol 10,7 roka (viď tabuľka 9 a graf č. 2) (6) .

	n.	%
Štúdia	121	100
Primárny APS	60	49,5
Sekundárny APS	60	49,5
SLE	46	38
Lupus-like	4	3
Autoimunitná thyreoidída	4	3
Reumatická horúčka	2	2
Imunitná trombocytopenická purpura	1	1
Hemolyticko-uremický syndróm	1	1
Pauci-imúnna glomerulonefritída	1	1
Bechetová choroba	1	1
APS pri malignitách	1	1

Tab. 8 Hlavné charakteristiky pacientov s PED-APS



Graf 2 Hlavné charakteristiky pacientov s PED-APS

6 Klinické manifestácie Ped-APS

Klinické prejavy súvisiace s pozitivitou aPL sú v pediatrickej populácii veľmi rôznorodé. Na rozdiel od dospelých pacientov majú deti vo všeobecnosti menšie protrombotické riziko. A takisto treba podotknúť, že izolované hematologické a neurologické prejavy sa v pediatrickej populácii vyskytujú d'aleko častejšie, na druhej strane opakované potraty očividne nie sú pediatrickým problémom, až na pár prípadov. Deti s aPL, ale vo všeobecnosti netrpia tak častými trombózami ako dospelí. Vysvetľuje sa to rozdielmi v koagulačných systémoch- znížená tvorba trombínu, taktiež znížené hladiny koagulačných faktorov II, VII, IX, X, XI a XII a tiež znížené koncentrácie inhibičných proteínov ako napríklad alfa2-makroglobulín. Vekovo podmienené rozdiely taktiež existujú aj vo fibrinolytickom systéme – plazminogén, tkanivový plazminogénový aktivátor a inhibítor plazimogénového aktivátora, z ktorých všetky majú vplyv na degradáciu zrazenín. Treba pripomenúť, že komplikujúcim faktorom je, že väčšina laboratórií používa dospelých dobrovoľníkov na kontrolu svojich hodnôt a tak veľa krát normálna škála nesedí. Ďalším faktorom je, že detský endotel je vo všeobecnosti zdravší, čo posilňuje jeho antitrombotický potenciál. Deti majú takisto menej neovplyvniteľných faktorov ako obezita, hyperlipidémia, hypertenzia, diabetes, fajčenie, drogy či orálne kontraceptíva (36).

6.1 Trombotické príhody

Zo všetkých pacientov, u ktorých sa prejavil APS trombózami, bolo 72 pacientov (60%) s venóznou trombózou, ďalších 39, teda 32% malo arteriálnu trombózu, 7 čiže 6% kapilárnu trombózu a 3, teda 2% zmiešanú arteriálnu a venóznou trombózu. Najčastejšou primárnou trombotickou manifestáciou bola hlboká žilová trombóza (DVT) na dolných končatinách (n = 49) (6).

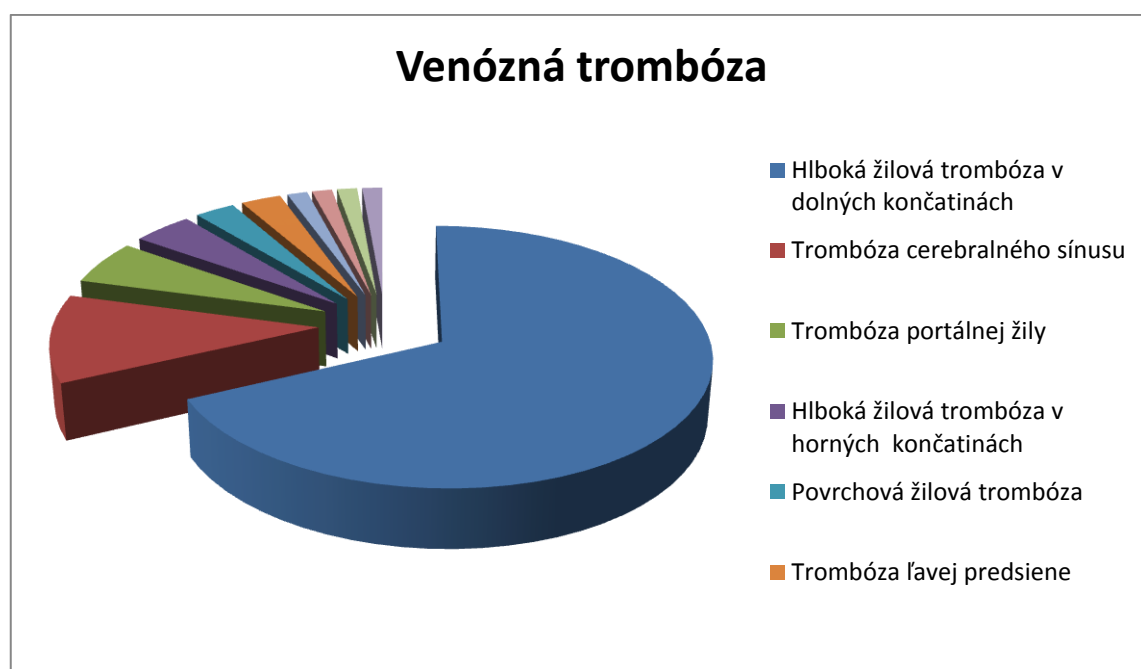
6.1.1 Venózna trombóza

Venózne oklúzie, väčšinou postihujúce hlboké žily dolných končatín, teda hlboká žilová trombóza (DVT) je najčastejšou klinickou manifestáciou APS u dospelých, ale aj u detí ako to je vidieť aj v PED-Registri.(viď Tab. 9 a Graf 3)

Venózne oklúzie sa vyskytujú na miestach venózných prístupov, ako sú napr. intravenózne katétre (6).

Klinický prejav	n.	%
Hlboká žilová trombóza v dolných končatinách	49	40
Trombóza cerebrálneho sínusu	8	7
Trombóza portálnej žily	4	3
Hlboká žilová trombóza v horných končatinách	3	2
Povrchová žilová trombóza	2	2
Trombóza ľavej predsieni	2	2
Trombóza jugulárnej žily	1	1
Trombóza dolnej dutej žily	1	1
Trombóza renálnej žily	1	1
Trombóza sietnicovej žily	1	1

Tab. 9 Venózna trombóza



Graf 3 Venózna trombóza

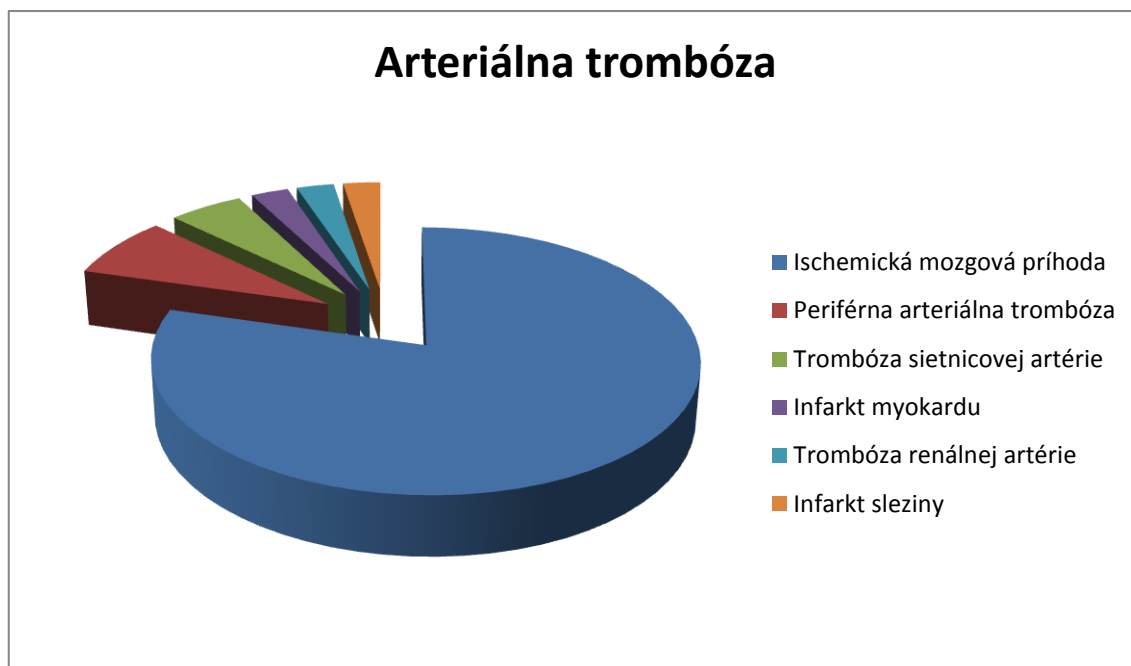
6.1.2 Arteriálna trombóza

Druhým najčastejším prejavom v dospeljej populácii, ale aj u detí su cerebrálne infarkty typu ischémie na podklade oklúzie artérie. Tieto môžu byť viacnásobne, časte a zároveň najčastejšie postihujúce teritórium strednej cerebrálnej artérie, ktorej lézie predominantne postihujú frontálny a parietálny lalok (6) .(vid' Tab. 10 a Graf 4)

U dospelých pacientov sú opísané aj oklúzie abdominálnej aorty ako takej (33).

Klinický prejav	n.	%
Ischemická mozgová príhoda	31	26
Periférna arteriálna trombóza	3	2
Trombóza sietnicovej artérie	2	2
Infarkt myokardu	1	1
Trombóza renálnej artérie	1	1
Infarkt sleziny	1	1

Tab. 10 Arteriálna trombóza



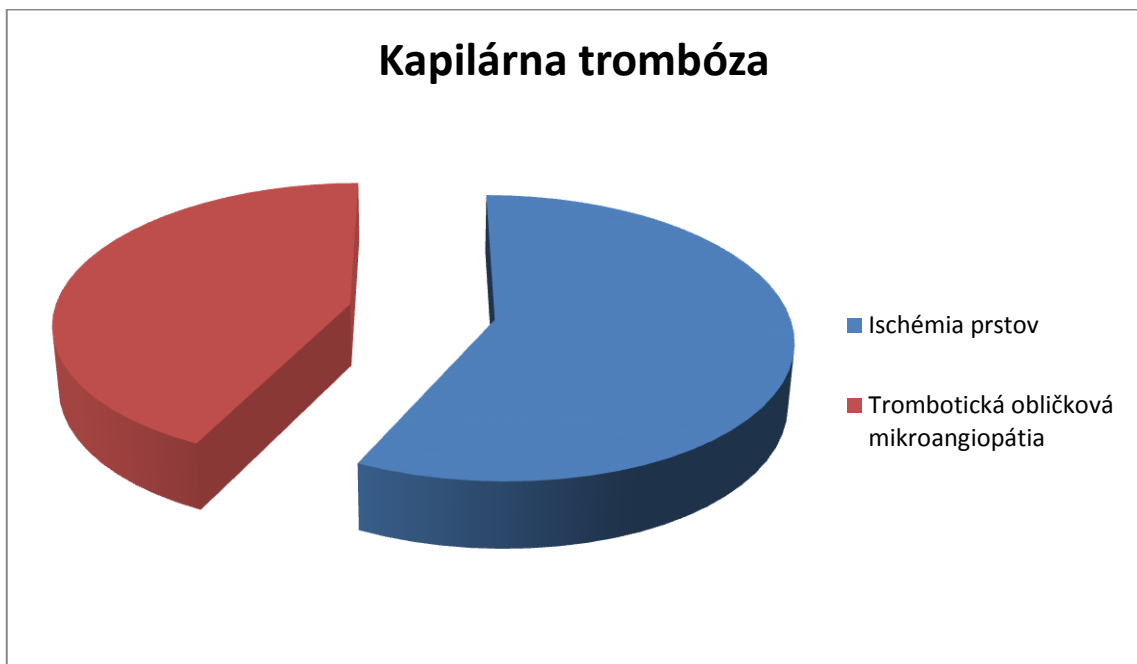
Graf 4 Arteriálna trombóza

6.1.3 Kapilárna trombóza

Výskyt kapilárnej trombózy v súbore pacientov z PED-APS registra je v tabuľke a grafe (6). (vid' Tab. 11 a Graf 5)

Klinický prejav	n.	%
Ischémia prstov	4	3
Trombotická obličková mikroangiopátia	3	2

Tab. 11 Kapilárna trombóza



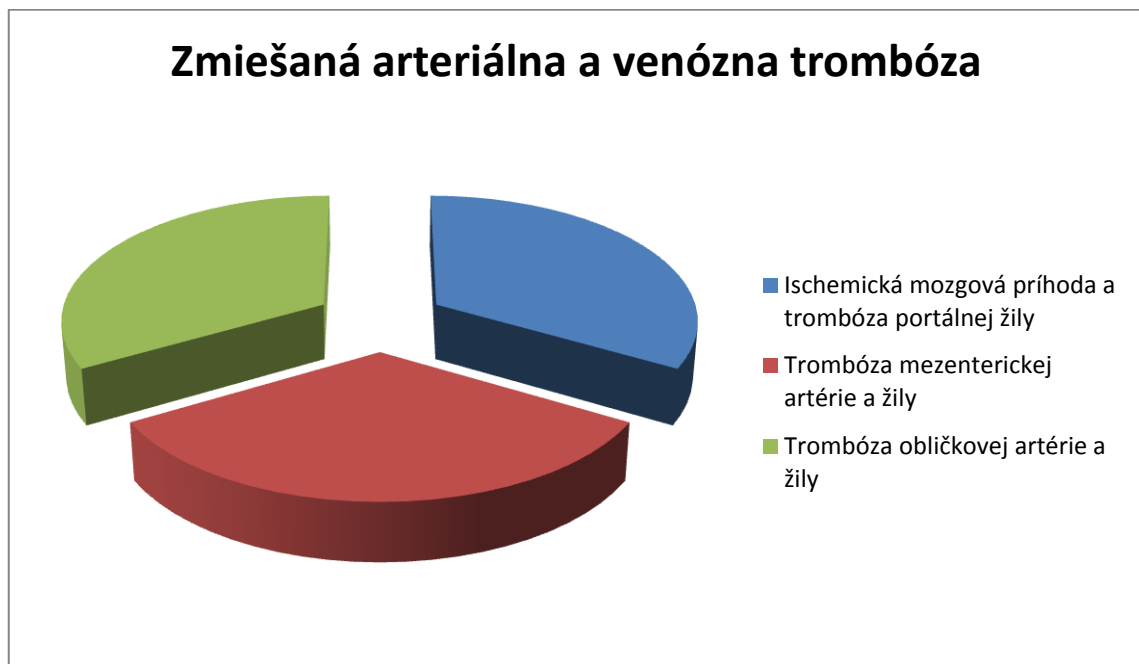
Graf 5 Kapilárna trombóza

6.1.4 Zmiešaná trombóza

Raritné sú prípady, kedy sú postihnuté artérie a vény zároveň (6). (viď Tab. 12 a Graf 6)

Klinický prejav	n.	%
Ischemická mozgová príhoda a trombóza portálnej žily	1	1
Trombóza mezenterickej artérie a žily	1	1
Trombóza obličkovej artérie a žily	1	1

Tab. 12 Zmiešaná trombóza



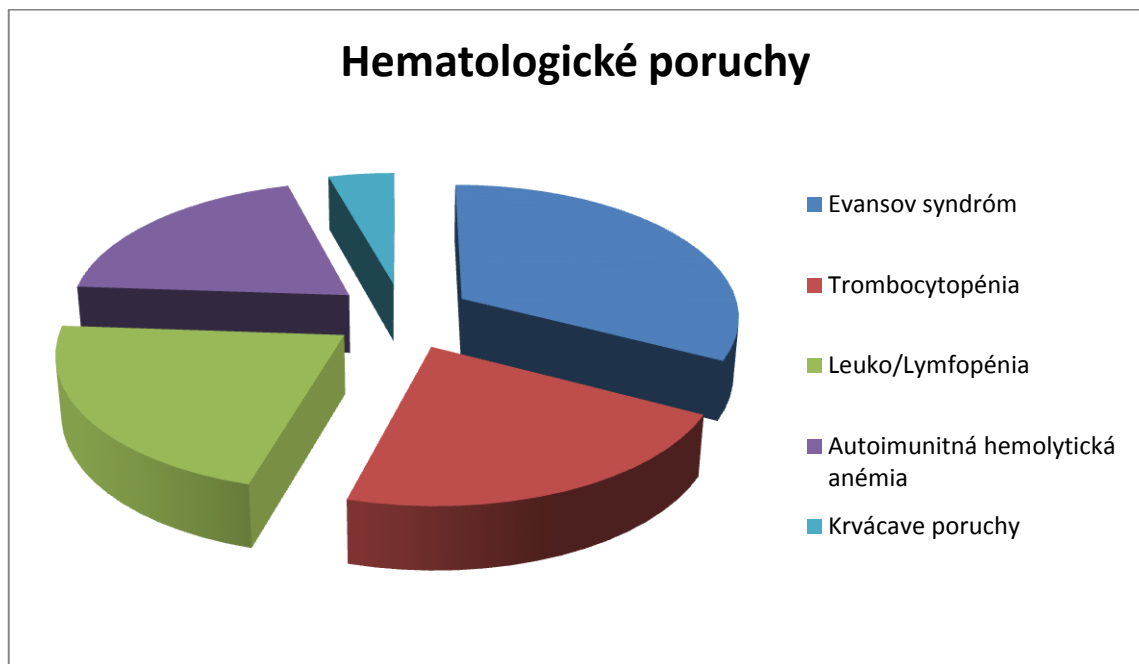
Graf 6 Zmiešaná trombóza

6.2 Hematologické prejavy

Medzi najčastejšie netrombotické klinické prejavy Ped-APS prítomné v čase vzniku trombózy patria hematologické príznaky uvedené v tabuľke (6). (viď Tab. 13 a Graf 7)

Klinický prejav	n.	%
Evansov syndróm	15	12
Trombocytopénia	10	8
Leuko/Lymfopénia	10	8
Autoimunitná hemolytická anémia	9	7
Krvácave poruchy	2	2

Tab. 13 Hematologické poruchy



Graf 7 Hematologické prejavy

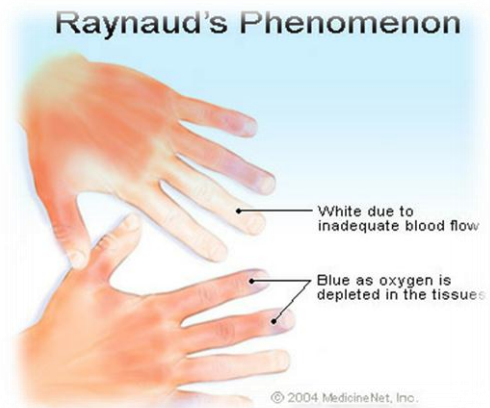
6.3 Kožné prejavy

Typické kožné manifestácie APS u detí sú livedo reticularis a Raynaudov fenomén.

Livedo reticularis je kožný nález, ktorý sa skladá zo strakatej ,alebo tiež sieťovitej cievnej štruktúry, ktorá sa objaví ako krajke-podobné purpurové sfarbenie hlavne dolných končatín (37), tak ako na obrázku (38). (viď Obr. 2)



Obr. 2 Livedo reticularis



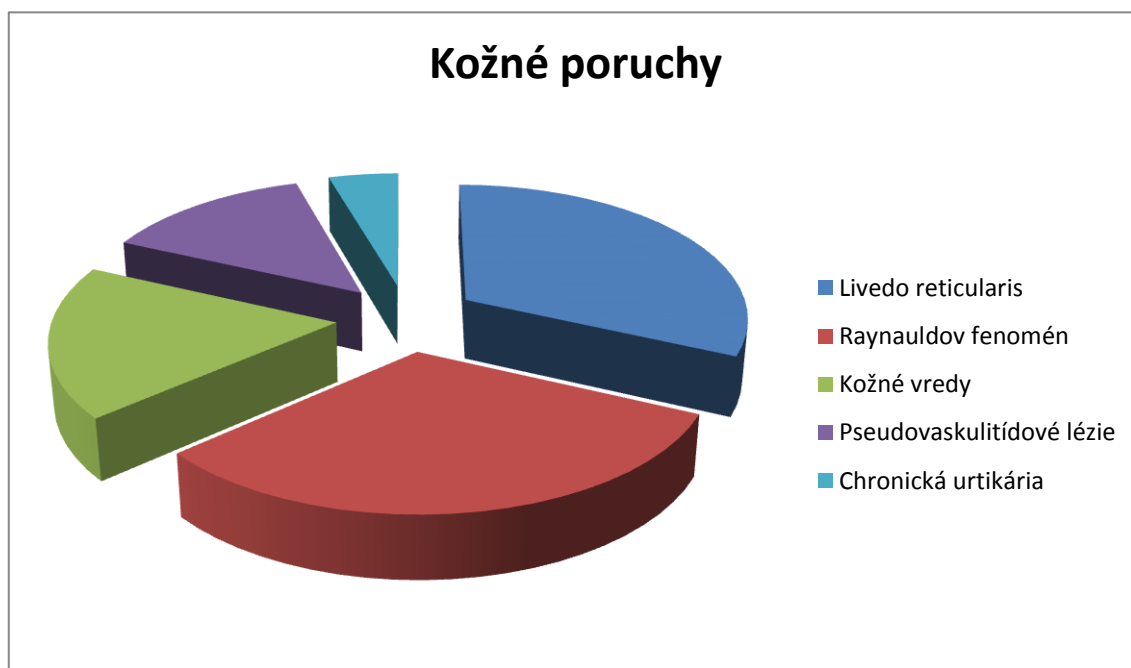
Obr. 3 Raynaudov fenomén

Raynaudov fenomén (RF) je stav, ktorého výsledkom sú série odfarbení prstov rúk a/alebo nôh po expozícii tepla či chladu, alebo po prežití emočného zážitku. Zafarbenie kože sa zjavuje v dôsledku abnormalného spazmu krvných ciev. Na začiatku dochádza k odfarbeniu prstov nabiele, kvôli nedostatku krvného zásobenia a následne sa zafarbia na modro, kvôli prolongovanému nedostatku kyslíka. A nakoniec keď sa cievy znovu otvoria, tak lokálny "flush" fenomén spôsobí červené zafarbenie prstov. Táto trojfarebná sekvencia, od bielej, cez modrú a nakoniec červenú farbu po expozícii na chlad je charakteristická pre RF. (viď Obr. 3)

Ich percentuálny výskyt u pacientov zaradených do PED-APS registra je vyjadrený v tabuľke (6). (viď Tab. 14 a Graf 8)

Klinický prejav	n.	%
Livedo reticularis	7	6
Raynauldov fenomén	7	6
Kožné vredy	4	3
Pseudovaskulitídové lézie	3	2
Chronická urtikária	1	1

Tab. 14 Kožné poruchy



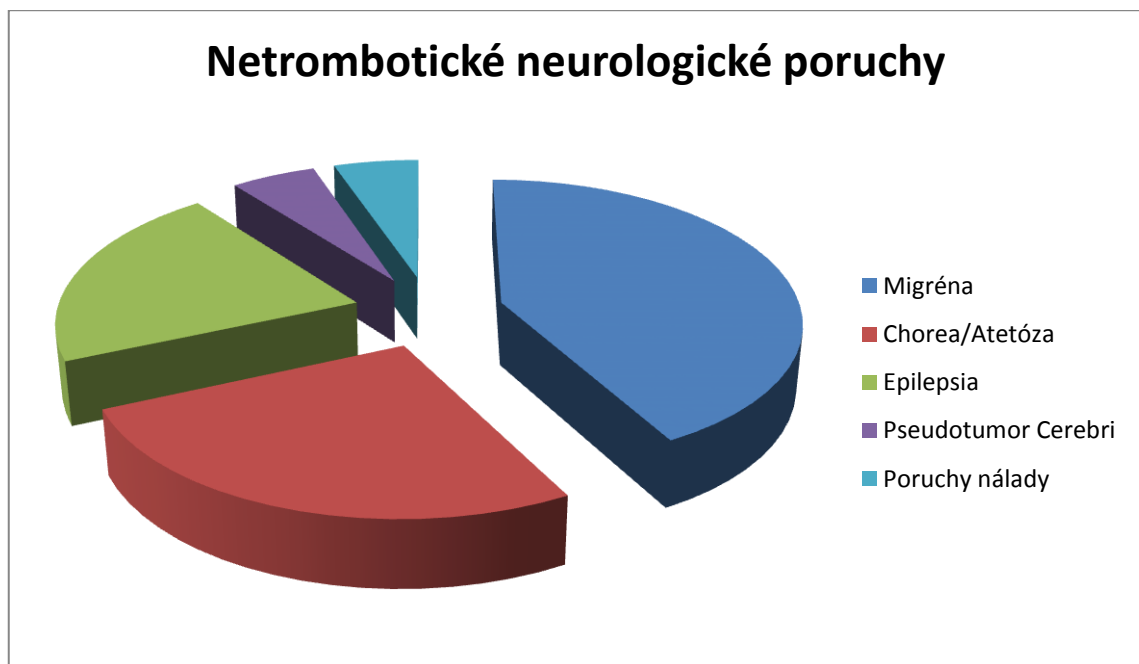
Graf 8 Kožné prejavy

6.4 Netrombotické neurologické poruchy

Bolesti hlavy, často nemigrenózneho charakteru, môžu byť prejavom tranzitórneho ischemického ataku, či ischemickej cievnej mozgovej príhody. Migréna je však častejšie u pacientov so SLE u dospelých pacientov ako u detí. V tabuľke je vidieť, že migréna je najčastejším netrombotickým neurologickým príznakom u detí v PED-APS registri (6).(viď Tab. 15 a Graf 9)

Klinický prejav	n.	%
Migréna	8	7
Chorea/Atetóza	5	4
Epilepsia	4	3
Pseudotumor Cerebri	1	1
Poruchy nálady	1	1

Tab. 15 Netrombotické neurologické poruchy



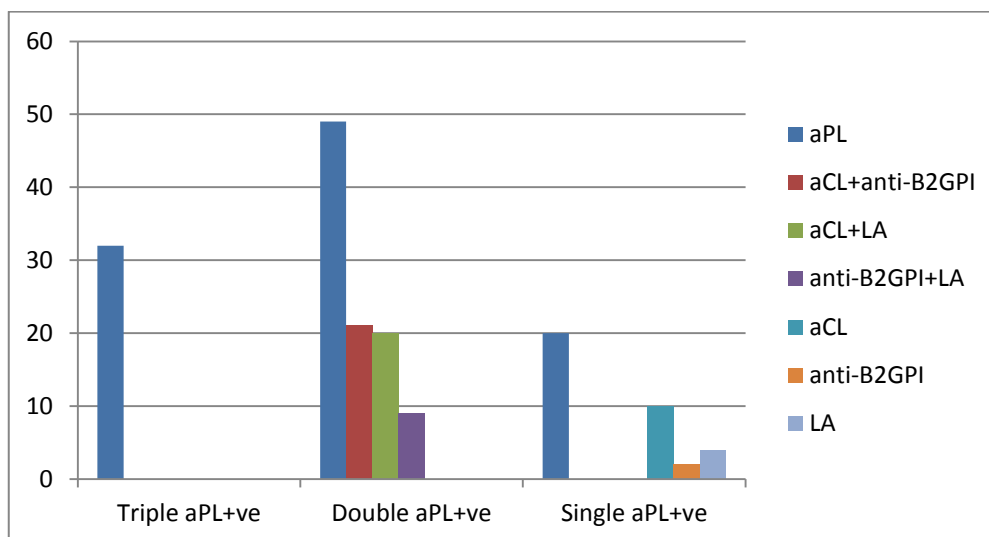
Graf 9 Netrombotické neurologické poruchy

7 Laboratórne manifestácie Ped-APS

Hlavné imunologické nálezy sú zosumarizované v tabuľke. (viď Tab. 16)
V celej kohortnej štúdii, bola prítomnosť aCL detegovaná v 81%, anti-β2GPI v 67% a LA v 72%. Viacnásobná pozitivita protilátok aPL bola prítomná u 42 pacientov, ktorí boli zároveň testovaný na všetky tri subtypy aPL. (viď Graf 10)

Parameter	Primárny APS		APS asociovaný s autoimunitným ochorením		Spolu	
	Testovaných	Pozitívnych(%)	Testovaných	Pozitívnych(%)	Testovaných	Pozitívnych(%)
aCL	60	49 (82)	60	48 (80)	120	97 (81)
IgG a IgM	54	15 (28)	52	22 (42)	106	37 (35)
IgG	59	22 (37)	60	20 (33)	119	42 (35)
IgM	55	12 (22)	52	6 (12)	107	18 (17)
anti-β2GPI	23	16 (70)	25	16 (64)	48	32 (67)
IgG a IgM	23	4 (17)	23	5 (22)	46	9 (20)
IgG	23	8 (35)	25	5 (20)	48	13 (27)
IgM	23	4 (17)	23	6 (26)	46	10 (22)
LA	50	36 (72)	60	43 (72)	110	79 (72)
ANA	55	19 (35)	59	51 (86)	114	70 (61)
Anti-dsDNA	49	3 (6)	59	35 (59)	108	38 (35)
Anti-ENA	36	2 (6)	46	21 (46)	82	23 (28)

Tab. 16 Imunologické nálezy PED-APS



Graf 10 Viacnásobná pozitivita aPL u 42 pacientov, ktorí boli testovaní aj na aCL, anti-β2GPI a LA

V štúdii Giordanovej s kol., v ktorej bolo 44 detí s predĺženým APTT v pomere 1,1:1 chlapci ku dievčatám s mediánom veku 8 rokov boli pacienti rozdelení do dvoch skupín. Do prvej skupiny boli zaradení tranzitórne pozitívni pacienti a do druhej skupiny boli zaradení perzistentne pozitívni pacienti. Následne boli zistená tieto skutočnosti v rámci laboratórnych nálezov aPL. Percentá zo všetkých autoprotilátok a distribúciu subtypov vo dvoch skupinách sú zosumarizované v tabuľke. (viď Tab. 17) Z tabuľky je vidieť, že neexistuje rozdiel v LA testoch v oboch skupinách, ale

v prípade aCL je pozitívita vyššia v druhej skupine. Frekvencia anti- β 2GPI protilátok sa signifikantne nelíši, ale subtyp IgM je častejší v skupine 2 (39).

Biomarker	Prvá Skupina	Druhá Skupina	P
	Počet/Percentá	Počet/Percentá	
LA	25/33 (76)	10/11 (91)	NS
APTT LA	8/25 (33)	4/10 (40)	NS
KCT	12/25 (48)	6/10 (60)	NS
DRVTT	15/25 (64)	7/10 (70)	NS
aCL	13/31 (42)	6/11 (54)	<0,05
IgM	6/13 (46)	4/6 (67)	NS
IgG	8/13 (62)	6/6 (100)	<0,05
Anti-B2GPI	3/19 (16)	4/8 (50)	NS
IgM	1/33 (33)	4/4 (75)	<0,05
IgG	2/3 (67)	3/4 (75)	NS

Tab. 17 Distribúcia aPL v skupine – tranzitórne pozitívnych a v skupine – permanentne pozitívnych

7.1 Antifosfolipidové protilátky - aPL

Protilátky aPL sú heterogénnou triedou autoprotilátok namierených proti plazmatickým proteínom s afinitou k anionickým fosfolipidom. Medzi najčastejšie vyšetrované a zároveň klinicky relevantné patria LA a anti- β 2GPI (39).

7.2 História aPL

Prvý opis aPL protilátok datujeme do roku 1952, kedy Moore a kolegovia opisovali pacientov so SLE s perzistentne falošne pozitívnym VRDL testom na syfilis. Test je založený na detekcii protilátok proti kardiolípinu, inak nazývaný aj difosfátidglycerol, extrahovaný z hovädzieho srdca (40). Vzťah medzi trombózou a prítomnosťou týchto antikoagulant u pacientov so SLE bol teda známy už od roku 1963, ale až do roku 1980 mu nebola venovaná podstatnejšia pozornosť (41) (42).

Asociácia LA s falošne pozitívnym syfilisovým testom viedla k vývoju kvantitatívneho imunotestu aCL. Následne boli pacienti s trombózou a/alebo potratmi

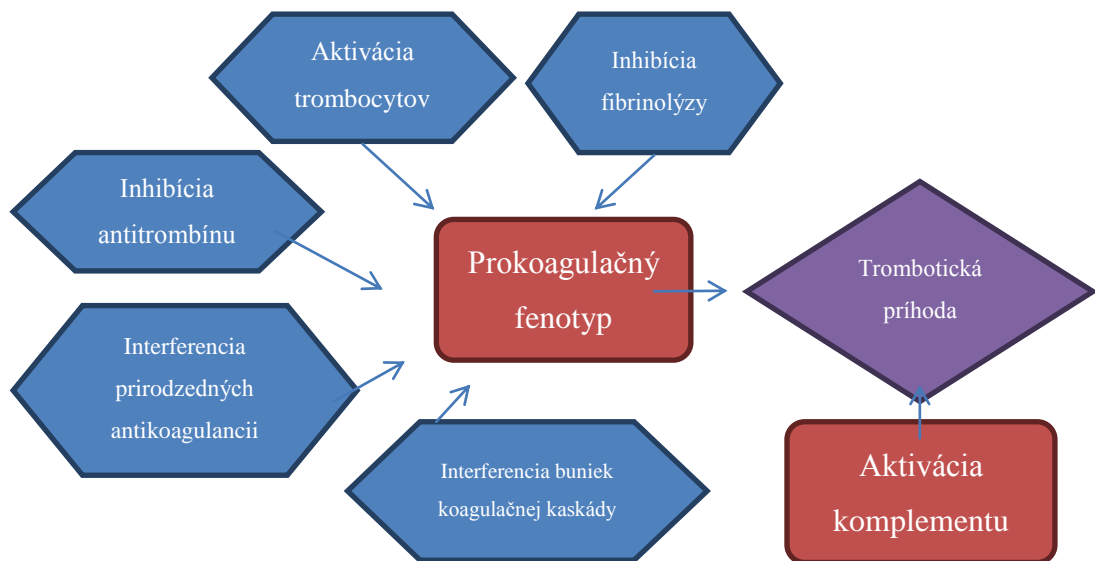
s perzistentne pozitívnymi aCL protilátkami a/alebo cirkulujúcimi LA zaradený pod „antikardiolipinový syndróm“, ktorý bol neskôr premenovaný na APS (43).

APS bol neskôr spozorovaný aj bez SLE, či inej systémovej autoimunitnej choroby. A tak bolo vytvorené rozdelenie na primárny APS a sekundárny APS (44).

7.3 Mechanizmy účinku aPL

Bližšia asociácia medzi prítomnosťou aPL a klinickými prejavmi syndrómu bola potvrdená v rôznych epidemiologických štúdiách a takisto bola opísaná experimentálne in vitro a in vivo. Na základe týchto experimentov a štúdií je APS považovaný za protilátkami sprostredkované ochorenie a teda v tomto prípade aPL nereprezentujú len formálny diagnostický marker, ale sú patognomické (45).

Protilátky aPL môžu spúšťať zrážanie rôznymi mechanizmami a už samotná prítomnosť aPL v sére dáva 0,5-30% riziko vzniku ďalšej novej trombózy (46). (viď Graf 11)



Graf 11 Patogenetické mechanizmy aPL vedúce k trombóze

8 Diferenciálna diagnostika

Pre široké spektrum klinických príznakov je diferenciálna diagnostika pediatrického APS rozsiahla a záleží na cieľovom postihnutom orgáne. Vznik trombózy u pediatrického pacienta vyžaduje viaceré rizikové faktory, ktoré vedú k abnormálnemu zrážaniu krvi. (47)

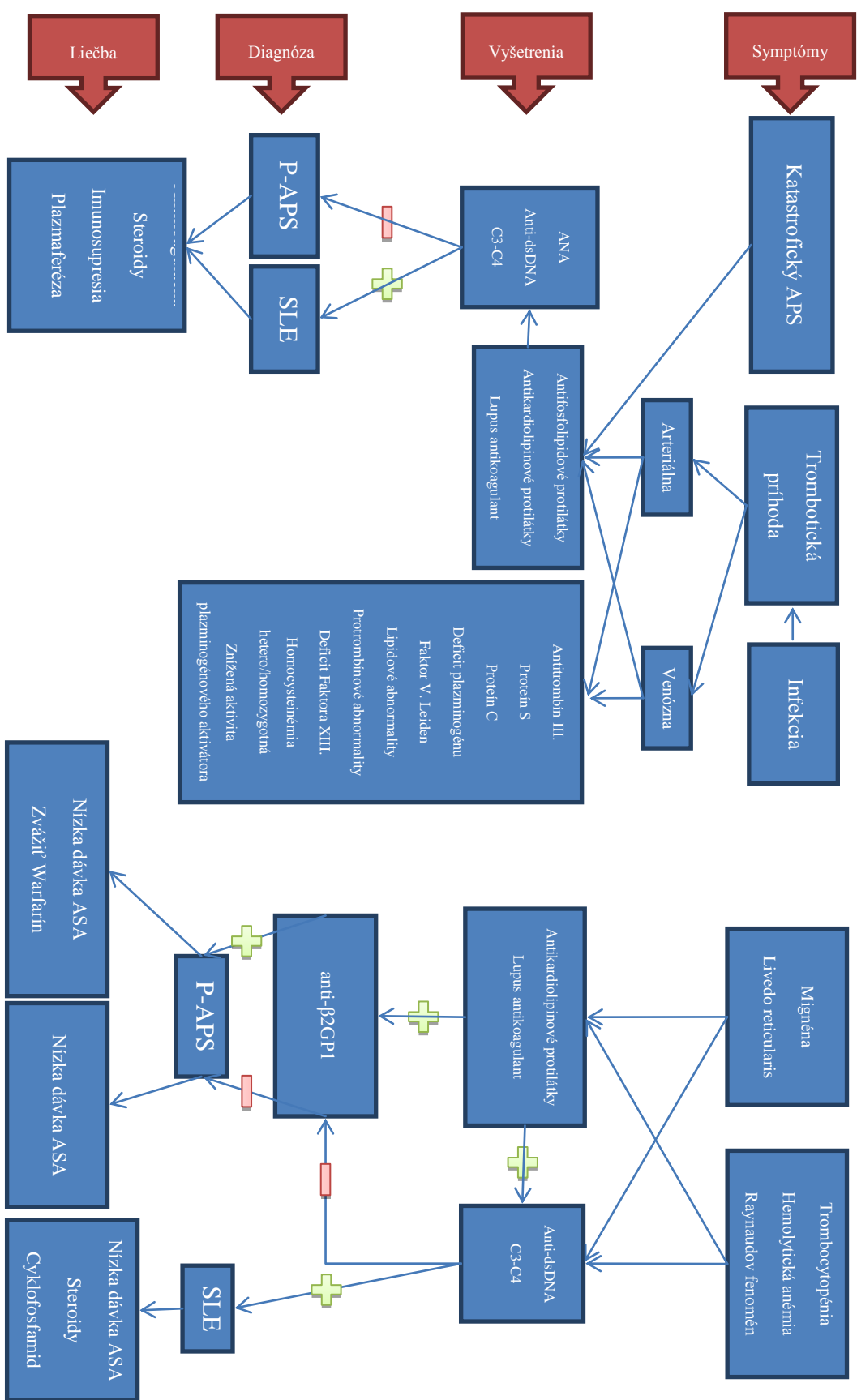
Všetky deti s aPL-súvisiacimi trombotickými príhodami by preto mali mať kompletne vyšetrenie na vylúčenie vrodených protrombotických stavov (proteín S, proteín C, antitrombín, faktor V Leiden, protrombín 20210 A mutácia génu, hyperhomocytinémia, zvýšený lipoproteín A, polymorfizmus MTHFR génu) a rovnako aj na získané protrombotické riziká (infekcie, imobilizácia, operácia, trauma, dehydratácia, malignity, vrodené srdcové chyby, nefrotický syndróm, systémová vaskulitída či umiestnenie katétra). Diferenciácia izolovanej aPL-súvisiacej trombocytopenie od klasickej idiopatickej trombocytopenickej purpury je dôležitá pre indikovanie ďalšej liečby, pretože riziko rozvoja trombózy v budúcnosti, alebo progresia k SLE je vysoká. (9)

Takisto je dôležité rozoznať katastrofický APS od závažnej lupusovej vaskulitídy, sepsy, trombotickej trombocytopenickej purpury, syndrómu aktivácie makrofágov a diseminovanej intravaskulárnej koagulopátie. (31)

Diagnóza pediatrického APS je väčšinou založená na klinickom obraze trombózy s perzistentne pozitívnymi aPL, čo spoločne naplní kritériá pre definitívnu diagnózu APS, odporúčané medzinárodným tímom expertov (viď kap. 3.1) Tieto kritériá boli vytvorené pre dospelých pacientov a na detskú populáciu boli len upravené, preto je možné, že v podskupine pacientov, ktorý majú aPL-súvisiace netrombotické klinické prejavy nedospejeme k správnej diagnóze. (24)

8.1 Odporúčaný algoritmus

Každý z odporúčaných algoritmov pre diagnostiku, liečbu či sledovanie pacienta by nemal byť braný dogmatický, pretože laboratórne testy nie sú štandardizované a liečba APS stále zostáva empirická a kontroverzná. Laboratórne testovanie sa neodporúča u asymptomatických zdravých jedincov bez rizikových faktorov a bez pozitívnej rodinnej anamnézy. Nasledovný algoritmus je určený pre dospelú populáciu, boli z neho odstránené súčasti nehodiace sa pre pediatrickú populáciu. (viď Graf 12)



Graf 12 Upravený algoritmus pre PED-APS

9 Liečba APS u detí

Odporúčania na liečbu APS u detí sú veľmi rôznorodé a väčšinou kontroverzné. Napriek tomu, niekedy liečba neznamena používanie samotných liekov. Základom je identifikovanie, alebo predvídanie súvisiacich rizikových faktorov a poskytnúť edukáciu, poradenstvo a návrhy na modifikáciu správania, či životného štýlu. Pacientova obezita, hyperlipidémia, hypertenzia, diabetes či fajčenie a taktiež aj rodinná anamnéza hyperlipidémie, hypertenzie, diabetu, cievnej mozgovej príhody, ischemickej choroby srdca by mala byť signálom pre lekára na skorý zásah. V prípade objavenia ďalších rizikových faktorov ako je génové mutácia (napr. Faktor V Leiden, protrombín 20210A, metylentetrafolát reduktáza), je to len ďalší signál, ktorý by mal viesť k ďalšej zmene životného štýlu, ale aj zasiahnuť terapeuticky. Programy preventívnej medicíny by mali zahŕňať vysporiadanie sa s rizikovými faktormi, ako diétna manipulácia, inzulín, antihypertenzíva či statíny. Medzi ďalšie problémy ktoré sa vyskytujú pri deťoch s APS patrí zvýšené riziko liečby Warfarínom pretože:

1. Sú znížené hladiny proteínu C, proteínu S a antitrombínu III
2. Znížené hladiny antitrombínu III u nefrotických pacientov
3. Chabá dennodenná compliance, zvlášť u teenagerov
4. Nestabilné diétne zvyklosti
5. Variabilita jedál obsahujúcich vitamín K

Mnohé z týchto faktorov majú potenciál posilniť warfarínový odvykací syndróm, tieto skutočnosti opäť vyžadujú edukácia a poradenstvo, či zmeny vo farmakoterapii (36).

9.1 Krátkodobý manažment APS

V krátkodobom manažmente akútnej trombotickej príhody u detí sa používa nízkomolekulárny heparín a aj nefrakcionovaný . Štúdia 146 liečebných a 31 profylaktických prípadov tromboembolických príhod v pediatrickom veku ukázala účinnosť a bezpečnosť porovnateľnú s dospelými pacientmi. 17% pacientov utrpelo mierne krvácanie, 5% silné krvácanie. Iná štúdia so 14 pacientmi, ktorí boli liečení pre aktívnu trombózu a 5, ktorí boli liečení profylakticky preukázala, že nízkomolekulárny heparín je aspoň tak bezpečný a efektívny na akútnu trombotickú príhodu ako nefrakcionovaný heparín u pediatrických pacientov (1).

9.2 Dlhodobý manažment APS

Správne odhadnúť riziko trombotických komplikácií pri APS je zložité, tak ako odpovede na otázky či, a ako dlho a samozrejme v akej sile ordinovať antikoagulačnú liečbu (1).

9.2.1 Orálna antikoagulačná terapia

Keďže sa Warfarín u detí využíva len zriedkavo, existuje len málo informácií o jeho účinkoch na detský organizmus. Warfarín je u detí používaný najmä pri protetikých srdcových chlopniach, ďalej ako tromboprolaxia pri autoimunitných ochoreniach, proteín C, alebo proteín S deficienciách, ďalej ako liek voľby na terapiu hlbokoj žilovej trombózy a na prevenciu zrazenín pri centrálnych venózných katédroch. Dávkovanie by malo byť nastavené na ciele INR, i keď normálna hodnota INR nebola u deti doposiaľ presne stanovená. Hodnoty INR 2-3 sú doporučené pre väčšinu pacientov. Inicialná dávka je 0,1 mg/kg/deň, touto dávkou nie je možné presne predpovedať INR a je odporúčané, aby tzv. loading dávka bola 0,2mg/kg/deň počas dvoch dní, tak aby bol protrombínový čas prvý deň pod 14 sekúnd. Heparínová antikoagulácia nasledovaná orálnou antikoaguláciou je štandardnou liečbou akútnej venóznej, či arteriálnej trombózy. Dĺžka a intenzita antikoagulácie u detí s APS je diskutabilná pre nedostatok dát a výskumov (48).

10 Nové možnosti v liečbe APS

Liečba APS je hlavne podporná, založená na použití heparínu, warfarínu, antiagregancií a iných agresívnejších liekov zo skupiny cytostatík a imunosupresív. Jej hlavným cieľom je vyhýbať sa častým trombózam, ale celkovo je liečba všeobecná, symptomatická, celoživotná, takmer bez možnosti celkovej remisie a vyliečenia tohto chronického systémového autoimunitného ochorenia. Nové možnosti liečby sa zameriavajú na príčinu problémov a to aPL, aj keď dôvod ich tvorby zostáva nejasný, zastavenie produkcie a zbavenie sa cirkulujúcich protilátok v krvi už prinieslo prvé výsledky (49).

10.1 Použitie plazmaferézy a rituximabu v liečbe APS

Liečba touto metódou je kauzálna, nakoľko použitie plazmaferézy a rituximabu pôsobí na zníženie sérových hladín protilátok a to filtrovaním existujúcich a zabráneniu produkcie nových. V prípade opisovanom doktormi z Gréckej univerzity v Aténach – Tsgalis, Psimenou, Nakopoulou, Laggouranis a ďalší, ktorí liečili svoju pacientku touto kombináciou, dosiahli úspešnú kontrolu APS v závažnej forme APS. Napriek tomu ich prípad hovorí aj o nedostatkoch pri dlhodobej terapii, a problémoch pri monitorovaní počtu B-buniek, čo sťažuje dávkovanie rituximabu. No zároveň popísali a ukázali, ako jedny z prvých, úspešný kauzálny postup liečby APS plazmaferézou a anti-CD20 protilátkou (49).

11 Kazuistika

Aktuálne 20 ročný pacient, ktorého sme na 1.Klinike Detí a Dorastu (1. KDaD) prvý krát hospitalizovali ako 18 ročného vo februári 2010 pre dodiferencovanie jeho stavu so suspektnou diagnózou primárneho APS.

Tento pacient bol z druhej fyziologickej gravidity, pri jeho pôrode bol prítomný traumatizmus vo forme zlomenej kľúčnej kosti a hneď po pôrode bol aj zistený srdcový šelest 3/6. Následne bol odoslaný do detského kardiocentra, kde boli zistené nasledovné skutočnosti: Ventrikulárny Septálny Defekt, Atriálny Septálny Defekt, Pľúcna hypertenzia a suspektné AoAp okno.

Z jeho osobnej anamnézy je potrebné spomenúť Kardiochirurgické operácie, ktoré postupne riešili jeho mnohopočetné vrodené chyby srdca. V roku 1992 a 1995 v Prahe, boli vykonané nasledovné chirurgické výkony: Ligatura ductus arteriosi duplex, Constrictio art. pulmonalis, Correctio constrictinis art. pulmonalis, Discise ligamentum arteriosum a uvoľnenie ľavého bronchu, uzáver komorového defektu dakronovou záplatou, uzáver predsieňového defektu dakronovou záplatou, Debanding – plastika kmeňa pľúcnice a uvoľnenie pravej vetvy pľúcnice.

Neskôr v roku 2005 bol 24-hodinovým Holterom zachytený flutter predsieni, ktorý po neefektívnej antiarytmickej terapii musel byť upravený abláciou metódou CARTO v Prahe. Oblasť jazvy po tomto zásahu musela byť vykonaná revízia v roku 2007. Počas tejto operácie bola prítomná koagulopátia a trombocytopenia.

V roku 2003 bol hospitalizovaný pre cefaleu s prechodnou hemianopsiou. Počas tejto hospitalizácie sa na EEG objavil abnormálny záznam k jeho veku so zánikovým ložiskom T-O vľavo. Následne bolo vykonané kontrolné EEG, ktoré potvrdilo zánikovo iritačnú léziu F-P-O vľavo. Pri tejto hospitalizácii bol spozorovaný posun v hemokoagulačných parametroch a to hypokoagulačný stav vo vonkajšom systéme, ľahko predĺžený APPT s hraničnou hodnotou trombocytov. Koncom apríla bolo ešte realizované CT vyšetrenie mozgu so záverom – infra-supratentoriálne bez ložiskových štrukturálnych zmien. V roku 2004 bol do liečby nasadený Depakine ako anti-epileptikum, bolo vykonané kontrolné MRI mozgu s rovnakým záverom ako predchádzajúce CT vyšetrenie. Bolesti hlavy a aj EEG záznam sa do dvoch rokov upravili a liek bol vysadený neurológom.

Po kardiologickej operácii v roku 2007 v Prahe, kedy bola zistená koagulopátia a trombocytopénia bolo v lete vykonané hematologické vyšetrenie so záverom – spodná hranica faktorov VII, IX, XII, ďalej trombocytopénia a vyjadrenie o suspektný APS. Odporúčaná bola len všeobecná prevencia trombózy ako dostatok tekutín a pri krvácaní Ascorutín.

V roku 2008 bol pacient vyšetrený na pre poruchy videnia a závrate. Pri vyšetrení sa zistili známky centrálnej vestibulárnej poruchy hyporeflexného typu. Pre bližšie neurčenú príčinu bolo indikované ďalšie MRI mozgu, ktoré konštatovalo fokálnu léziu okcipitálneho laloka vľavo a to ischemického charakteru s luxnou perfúziou. Ojedinele sa našli ložiská demyelinizácie bielej hmoty vpravo.

V roku 2009 bolo zopakované hematologické vyšetrenie, kde boli zistené nasledujúce skutočnosti: mutácia faktora XIII val1341eu heterogénna forma, mutácia fibrinogénu G445A homozygotná forma, mutácia HTHFR C677T heterozygotná forma s ľahkou hyperhomocysteiniémiou, znížená agregabilita trombocytov, trombocytopénia – autoimunitne podmienená, deficit faktoru VII, deficit proteínu S, pozitivita antinukleárných protilátok, protilátky proti kravskému mlieku IgA aj IgM.

Vzhľadom na imunitne podmienenú trombocytopéniu a pozitivitu antinukleárných protilátok bolo odporúčané nami realizované reumatologické vyšetrenie.

Z rodinnej anamnézy je potrebné spomenúť, že jeho starší brat je taktiež sledovaný kardiológom pre šelest. Zo života pacienta, ktorý navštevoval gymnázium na ktorom prospieval výborne, je treba dodať, že v detstve bola opisovaná alergia na penicilín, exantémového typu, ale nikdy nebola potvrdená.

Pacient s komplikovanou anatómiou srdca a po opakovaných kardiochirurgických intervenciách bol 24.02.2010 o 12:00 hod. prijatý na I. KDaD za účelom kompletného vyšetrenia s podozrením na APS. Túto diagnózu podporovala prekonaná ischemická mozgová príhoda verifikovaná MRI vyšetrením plus súbor tzv. non-trombotických klinických prejavov APS typických pre detský vek - trombocytopénia, livedo reticularis a migrenózne bolesti hlavy.

V klinickom obraze pri vstupnom vyšetrení bola prítomná mierna akrocyanóza, na končatinách a bruchu dominovala mramorovaná koža a prítomný výrazný dermatografizmus. Kapilárny návrat trval až 5sekúnd, periférne bola koža na dotyk chladná. Hrudník bol symetrický, ale vpáčený s prítomnými jazvami po torakotómiách,

ktoré boli zhojené per primam. Pečeň nepresahovala rebrový oblúk a slezina asi o jeden centimeter. Krvný tlak 123/69.

Mikrobiologické a kultivačné vyšetrenie bolo negatívne a vo výtere z hrdla bola prítomná len fyziologická flóra, z nosa bola prítomná len E. Coli vysoko citlivá na antibiotiká a stolica bola negatívna na adeno- a rota- vírusy.

Počas hospitalizácie boli vykonané rôzne konziliárne vyšetrenia, medzi nimi aj neurologické konzílium, ktoré vylúčilo aktuálnu neurologickú komplikáciu, ale zároveň zaradilo pacienta medzi vysoko rizikových pre vznik cievnej mozgovej príhody. Ďalej dermatovenerologické konzílium so záverom – Raynaudov fenomén, Livedo reticularis a bolo odporúčané pletyzmografické, histologické vyšetrenie a PIF verifikácia. Kardiologické konzílium ohodnotilo systolickú funkciu ľavej komory za hraničnú, jej ejekčná frakcia bola na úrovni 51%. Pacient podstúpil taktiež funkčné vyšetrenie pľúc, ktoré hodnotilo FVC, kde pacient dosiahol 73% a difúznou kapacitu pľúc 84%, takže v medziach normy tak ako aj ostatné parametre.

Zo zobrazovacích vyšetrení bol urobený ultrazvuk brucha kde bola zistená mierna hepatomegália – do 132mm, difúzne známky naznačenej hepatopátie a v hĺbe ojedinelé zväčšené lymfatické uzliny do 8mm. Štruktúru sleziny hodnotili ako homogénnu, ale bola prítomná splenomegália 142x72mm.

Z laboratórnych kritérií APS boli v anamnéze pozitívne antiprotrombinové protilátky v triede IgG, IgM (v 08/2009). Genetickou analýzou bol potvrdený trombofilný stav, ktorý bol spôsobený mutáciou FXIII, fibrinogénu G455A, MTHFR C 677T čo s vyššie uvedenou anamnézou jednoznačne radí pacienta medzi vysokorizikových k trombotickým príhodám a vyžaduje trvalú antiagregačnú liečbu.

Realizované imunologické vyšetrenie súčasne potvrdilo pozitivitu antinukleárných protilátok, aktiváciu komplementu klasickou cestou C3, čo núti k diferenciálno-diagnostickej úvahe o rozvoji systémového autoimunitného ochorenia – SLE.

12 Diskusia

Aj keď je antifosfolipidový syndróm raritným ochorením, zvlášť u detí, je jeho priebeh a klinický obraz dostatočne vážny na to, aby sme ho ako možnosť zvažovali pri každej nevysvetliteľnej trombóze u detí.

Náš pacient – vtedy takmer 18-ročný mladý muž, ktorý mal vážne vrodené chyby srdca, u ktorého boli príznakmi – neutíchajúca bolesť hlavy typu migrén, štrukturálne poškodenie mozgu s prejavom na EEG, a následne v jeho jedenástich rokoch diagnostikovaná koagulopátia s trombocytopéniou. V hematologickom vyšetrení – spodná hranica faktorov VII, IX, XII. V tomto bode, bolo možné nad antifosfolipidovým syndrómom rozmýšľať v rámci diferenciálnej diagnostiky a vyšetriť pacientovi aPL. Pacient však dodiferencovaný nebol, prekonal cievnu ischemickú mozgovú príhodu okcipitálneho laloka vľavo s klinickými prejavmi typu závrate.

Pacient bol až následne v roku 2009 znova hematologicky vyšetrovaný, kedy boli zistené závažné mutácie génov, pozitivita autoimunitných protilátok a protilátky proti kravskému mlieku.

Až v tomto bole bolo definitívne vyslovené podozrenie na APS a pacient bol odoslaný k nám na I. KDaD za účelom kompletného vyšetrenia na dodiferencovanie stavu a určenie konečnej diagnózy. Pacient mal odvtedy diagnostikované aj ďalšie netrombotické príznaky ako livedo reticularis a neskôr po jeho hospitalizácii bolo dermatologickým vyšetrením diagnostikovaný aj Raynaudov fenomén. Na potvrdenie diagnózy APS u detí sme museli splniť aspoň jedno klinické kritérium a jedno laboratórne. Ako veľké, hlavné klinické kritérium sme označili jeho MRI verifikovanú ischemickú cievnu mozgovú príhodu. Ďalej sme laboratórne vyšetřili jeho imunitný systém, hematologický systém a celkový krvný obraz. (viď Príloha A – Priebeh imunologických vyšetření, Príloha B – Priebeh hematologických vyšetření, Príloha C – Priebeh ďalších vyšetření) Z týchto výsledkov je možné potvrdiť diagnózu antifosfolipidového syndrómu na základe jednal pozitívnych aPL a vyššie spomenutej CMP, k tomuto klinickému obrazu je potrebné ešte priradiť tzv. malé kritéria ako livedo reticularis, Raynaudov fenomén a dávnejšie existujúce dlhotrvajúce migrenózne bolesti hlavy. Diagnózu primárneho antifosfolipidového syndrómu je však možné stanoviť až po vylúčení všetkých variantov sekundárneho APS. Na základe perzistentne pozitívnych ANA protilátok a aktivovaného komplementu klasickou C3 cestou sa však

náš názor prikláňal skôr k sekundárnemu APS, ktorý bol indukovaný systémovým lupusom. Vo vyššie spomenutých prílohách uvádzam kompletne laboratórne výsledky. K záverečnej diagnóze nedošlo kvôli prekročeniu hranice dospelosti a pacienta sme odovzdali jeho novému reumatológovi.

13 Záver

V práci sa mi podarilo zhrnúť dostupné informácie o oboch formách APS. Rozobrať jednotlivé varianty, ich zvláštnosti, porovnať s dospelým typom a spracovať podľa dostupných štúdií prevalenciu v detskej populácii. Ďalej som poukázal na rôznorodosť ochorenia na základe PED-Registra a jeho štatistických dát, ktorého príčinu doteraz nepoznáme. V diagnostike tohto ochorenia sa využívajú upravené diagnostické kritéria pre dospelých, ktoré vznikli dohodou expertov v danej oblasti, na ich limity poukazujem najmä v kazuistike dnes už 20-ročného chlapca. Medzi základné, hlavné diagnostické kritéria patria okrem opakujúcich sa trombotických príhod antifosfolipidové protilátky. Ich históriu, dôležitosť a doteraz známu patofyziológiu považujem za dôležitú v budúcom vývoji liečby. Už teraz existujú jej prvé náznaky vo forme cielenej biologickej liečby rituximabom ovplyvňujúcej tak ich tvorbu plazmatickými bunkami. Momentálne je však všeobecne uznávaná len relatívne kontroverzná liečba, ktorá zahŕňa okrem zmeny životného štýlu aj zaťažujúcu celoživotnú antikoagulačnú liečbu.

Cieľom mojej práce bolo poukázať na dôležitosť poznania diagnostických kritérií antifosfolipidového syndrómu – APS v pediatrickej praxi, ich limity a nutnosť pozeráť sa na túto diagnózu s rešpektom, lebo nesprávne diagnostikovaná forma katastrofického antifosfolipidového syndrómu sa môže skončiť aj fatálne, prípadne s celoživotnými následkami napríklad vo forme trvale poškodeného mozgu.

Zoznam použitej literatúry

1. **Rigante, D., Gaspari, S. a Bersani, G., et al.** Anti-phospholipid syndrome: clinical spectrum and therapeutical/prophylactic strategies in the pediatric population. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2008, 12, s. 47-53.
2. **Avčín, T. a Silverman, E. D.** Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2007, 16, s. 627-633.
3. **Ambrožič, A., Avčín, T. a Ichikawa, K., et al.** Anti-b2 glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int. Immunol.* 2002, 14, s. 823-830.
4. **Asherson, A. Roland, Bucciarelli, Silvia a Gómez-Puerta, José A., et al.** History, Classification, and Subsets of the Antiphospholipid Syndrome. [ed.] Ricard Cervera, Joan Carles Reverter a Munther Khamashta. *Handbook od Systemic Autoimmune Disease*. Antiphospholipid syndrome in Systemic Autoimmune Diseases. s.l. : Elsevier, 2009, Zv. 10, 1, s. 1-11. ISBN: 9780444531698.
5. **Avčín, Tadej a Cimaz, Rolando.** Pediatric Antiphospholipid Syndrome. [ed.] Ricard Cervera, Joan Carles Reverter a Munther Khamashta. *Handbook od Systemic Autoimmune Disease*. Antiphospholipid syndrome in Systemic Autoimmune Diseases. s.l. : Elsevier, 2009, Zv. 10, 10, s. 125-138. ISBN: 9780444531698.
6. **Avčín, Tadej, Cimaz, Rolando a Silverman, Earl D., et al.** Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics*. 2008, 122.
7. *Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.* **Cervera, R., Piette, J. C. a Font, J., et al.** 46, 2002, *Arthritis Rheum.*, s. 1019-1027.
8. *Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients.* **Garcia-Carrasco, M., Galarza, C. a Gómez-Ponce, M., et al.** 16, 2007, *Lupus*, s. 366-373.
9. **Gattorno, M., Falcini, F. a Ravelli, A., et al.** Outcome of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus*. 2003, 12, s. 449-453.
10. *The interplay between the antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus.* **Tincani, A., Andreoli, L. a Chigizola, C., et al.** 42, 2009, *Autoimmunity*, s. 257-259.

-
11. *Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients.* **Ravelli, A. a Martini, A.** 23, 1997, *Rheum Dis Clin North Am.*, s. 657-676.
 12. *Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus.* **Campos, LM., Kiss, MH. a D'Amico, EA, et al.** 12, 2003, *Lupus*, s. 820-826.
 13. *Protean clinical presentation of antiphospholipid- protein antibodies (APA).* **Triplett, DA.** 74, 1995, *Thromb Haemost.*, s. 329-337.
 14. *A follow-up study of antiphospholipid anti- bodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus.* **T., Avčín, S.M., Benseler a P.N., Tyrrell, et al.** 59, 2008, *Arthritis Rheum.*, s. 206-213.
 15. *Prevalence of antic- ardiolipin antibodies in juvenile arthritis.* **Caporali, R., Ravelli, A. a De Gennar, F., et al.** 50, 1991, *Ann. Rheum. Dis.*, s. 599-601.
 16. *Clinical significance of anticardiolipi- pin antibodies in juvenile idiopathic arthritis.* **Serra, C.R. B., Rodrigues, S. H. a Silva, N. P., et al.** 17, 1999, *Clin. Exp. Rheumatol.*, s. 375-380.
 17. *Estimation of anticardiolipin antibodies, anti-b2 glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in a prospective longitudinal study of children with juvenile idiopathic arthritis.* **Avčín, T., Ambrožič, A. a Božič, B, et al.** 20, 2002, *Clin. Exp. Rheumatol.*, s. 101-108.
 18. *Antiphospholipid antibody associated thrombosis in juvenile chronic arthritis.* **Caporali, R., Ravelli, A. a Ramenghi, B., et al.** 67, 1992, *Arch. Dis. Child.*, s. 1384-1385.
 19. *Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis.* **Andrews, A. a Hickling, P.** 6, 1997, *Lupus*, s. 556-557.
 20. **Berkun, Yackov a Kenet, Gili.** *Pediatric Antiphospholipid Syndrome. Israel Medical Association Journal. The Mosaic of Autoimmunity, January 2008, Zv. Antiphospholipid Syndrome in Children and Neonates, 10, s. 45-47.*
 21. **Boffa, M-C. a Lachassine, E.** *Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. Lupus. 2007, 16, s. 634-641.*
 22. **Curry, C. J., Bhullar, S. a Holmes, J., et al.** *Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. Pediatr. Neurol. 2007, 37, s. 99-107.*

-
23. **Berkun, Y., Padeh, S. a Barash, J., et al.** Antiphospholipid Syndrome and Recurrent Thrombosis in Children. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 6, 2006, 55, s. 850-855. DOI 10.1002/art.22360.
24. **Avčín, Tadej.** Antiphospholipid syndrome in children. *Curren Opinion in Rheumatology*. 2008, 20, s. 595-600.
25. **Asherson, A. R., Cervera, R. a de Groot, P. G., et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003, 12, s. 530-534.
26. **Park, J. M., Shin, Y. H. a Kim, D. S., et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome in a 7-year-old girl. *Clin. Rheumatol.* 2007, 26, s. 1011-1013.
27. *Atypical hemolytic uremic syndrome complicated by microangiopathic antiphospholipid-associated syndrom.* **Meglič, A., Grosek, Š. a Benedik-Dolničar, M., et al.** 17, 2008, *Lupus*, s. 842-849.
28. **Antignac, C., Arend, L. a Bernstein, J., et al.** Hepinstall's Pathology of the Kidney, 6th Edition. [Online] 2007. <http://kidney pathology.com.ar/16.htm>.
29. *Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraproteinemias.* **Asherson, R. A.** 15, 2000, *J. Autoimmun.*, s. 117-122.
30. *Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: Clinical and pathological characteristics of 120 patients.* **Gómez-Puerta, J. A., Cervera, R. a Espinosa, G., et al.** 35, 2006, *Semin. Arthritis. Rheum.*, s. 322-332.
31. **Ravelli, A. a Martini, A.** Antiphospholipid syndrome in pediatrics. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2007, 33, s. 499-523.
32. **Cabiedes, J., Trejo-Hernandez, J. a Loredó-Abdala, A., et al.** Anti-cardiolipin, anticardiolipin plus bovine, or human b2glycoprotein-I and anti-human b2glycoprotein-I antibodies in a healthy infant population. *Arch. Med. Res.* 2002, 33, s. 175-179.
33. **Belilos, Elise a Carsons, Steven.** Medscape. *Antiphospholipid Syndrome*. [Online] Medscape. [Datum: 17. Jún 2012.] <http://medicine.medscape.com/article/333221-overview>.
34. **Avčín, T., Cimaz, R. a Cervera, R., et al.** *Register for pediatric patients with antiphospholipid syndrome*. [Online] European forum on Antiphospholipid antibodies. [Datum: 17. Jún 2012.] <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/PEDIATRIC.HTM>.
-

-
35. **Myones, B. L.** Pediatric Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Medscape*. [Online] Medscape. [Datum: 17. Jún 2012.] <http://emedicine.medscape.com/article/1006128-overview>.
36. **Myones, Barry L.** Update on Antiphospholipid Syndrome in Children. *Current Rheumatology Reports*. 2011, 13, s. 86-89.
37. **Rapini, R. P., Bologna, J. L. a Jorizzo, Joseph L.** *Dermatology*. St. Louis : Mosby, 2007. Zv. 2. ISBN 1-4160-2999-0.
38. **Kane, S. K., Ryder, B. J. a Johnson, R. A., et al.** Livedo Reticularis. [Online] 2002. <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=106681>.
39. **Giordano, Paola, Tesse, Riccardina a Lassandro, Giuseppe, et al.** Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfusion*. 2011, 2. DOI: 10.2450/2011.0069-11.
40. *iologically false positive serologic tests for syphilis; type, incidence, and cause.* **Moore, J. E. a Mohr, C. F.** 150, 1952, J. Am. Med. Assoc., s. 467-473.
41. *Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.* **Bowie, E. J., Thompson, J. H. a Pascuzzi, C. A., et al.** 62, 1963, J. Lab. Clin. Med., s. 416-430.
42. *Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant.* **Mueh, J. R., Herbst, K. D. a Rapaport, S. I.** 92, 1980, Ann. Intern. Med., s. 156-159.
43. *Anticardiolipin antibody: isotype distribution and phospholipid specificity.* **Gharavi, A. E., Harris, E. N. a Asherson, R. A., et al.** 1987, Ann. Rheum. Dis., s. 1-6.
44. *Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay.* **Rand, J. H, Wu, X. X. a Quinn, A. S., et al.** 163, 2003, Am. J. Pathol, s. 1193-1200.
45. *Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies—from clinical association to pathologic mechanism.* **De Laat, B., Mertens, K. a De Groot, P. G.** 4, 2008, Na. Clin. Pract. Rheumatol., s. 192-199.
46. *Antiphospholipid syndrome.* **Gezer, S.** 49, 2003, Dis Mon, s. 691-742.
47. **Richardson, M. W., Allen, G. A. a Monahan, P. E.** Thrombosis in children: current perspective and distinct challenges. *Thromb. Haemost.* . 2002, 88, s. 900-911.

-
48. **Kamat, Anil V., D'Cruz, David P. a Hunt, Beverley J.** Managing antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in children. *Haematologica*. 2006, 91, s. 1674-1680.
49. **Tsagalis, G., Psimenou, E. a Nakopoulou, L., et al.** Effective treatment of antiphospholipid syndrome with plasmapheresis and rituximab. *Hippokratia*. 2010, Zv. 3, 14, s. 215-216.
50. **Muscal, E. a Brey, R. L.** Antiphospholipid syndrome and the Brain in Pediatric and Adult Patients. *Lupus*. April 2010, Zv. 4, 19, s. 406-411. doi:10.1177/0961203309360808.

Prílohy

Príloha A – Priebeh imunologických vyšetrení

Príloha B – Priebeh hematologických vyšetrení

Príloha C – Priebeh ďalších vyšetrení

Príloha A – Priebeh imunologických vyšetrení

N/A - nedostupné

Vyšetrenie	Jednotka	21.04.2010		14.09.2010	
		Referenčný rozsah	Hodnota	Referenčný rozsah	Hodnota
IgG	g/l	7,0-16,0	9,75	7,0-16,0	10,57
IgA	g/l	0,9-4,1	1,44	0,9-4,1	1,37
IgM	g/l	0,35-2,10	3,76	0,35-2,10	3,81
IgE	klU/l	0-100	143,7	0-100	N/A
C1	mmol/l	95-107	100	95-107	N/A
C3	g/l	0,75-1,4	0,68	0,75-1,4	0,68
C4	g/l	0,1-0,4	0,15	0,1-0,4	0,14

Vyšetrenie	Jednotka	25.02.2010	14.09.2010
ANA	+	2	1
ENA	+	1	N/A
Anti-ds-DNA	+	1	2
Ro 52	+	0	0
SS-A	+	0	0
La/SSB	+	0	0
U1 RNP	+	0	1
Sm	+	0	0
Scl 70	+	0	0
Jo-1	+	0	0
CENP B	+	0	0
Históny	+	2	3
Nukleozómy	+	0	1
Anti Rib P.	+	0	0
ACLA	+	1	1
ALCA IgG	GP1-U/ml (<10)	2,4	N/A
ALCA IgM	MP1-U/ml (<10)	47,8	N/A
Anti protrombín IgG	IU/ml (<14)	44,8	N/A
Anti protrombín IgM	IU/ml (<14)	117,6	N/A
Anti anexin V	IU/ml (<16)	38.4	N/A

Príloha B – Priebeh hematologických vyšetrení

N/A - nedostupné

Názov	Jednotka	21.04.2010	25.06.2010
		Hodnota	Hodnota
Protrombínový čas	%	97,19	97,03
PT INR	-	1,02	0,97
APTT	sekundy	36,09	37,46
APTT Ratio	-	1,1	1,11
Fibrinogén	g/l	3,15	2,35
Trombínový čas	sekundy	18,83	19,49
Anti-trombín III	%	110,17	93,36
Antikardiolipín	U/ml	7,51	N/A
Antitrombínové protilátky	U/ml	8,66	N/A
antiprotrombínové protilátky	U/ml	181	N/A
Anti Beta2 glykoproteín	U/ml	24	N/A
Fosfatidyletanolamin IgG	U/ml	21,1	N/A
Fosfatidyletanolamin IgM	U/ml	11,2	N/A
Fosfatidylinositol IgG	U/ml	0,805	N/A
Fosfatidylinositol IgM	U/ml	0,157	N/A
Fosfatidylserín IgG	U/ml	11,6	N/A
Fosfatidylserín IgM	U/ml	6,74	N/A
Fosfatidylcholín IgG	U/ml	2,44	N/A
Fosfatidylcholín IgM	U/ml	0,175	N/A
Fosfatidylanexín IgG	U/ml	14,8	N/A
Fosfatidylanexín IgM	U/ml	3,850	N/A
Kys. Fosfatidylová IgG	U/ml	5,93	N/A
Kys. Fosfatidylová IgM	U/ml	7,1	N/A
APTT-FSL R	-	1,29	N/A
APTT-FSL 5:1	-	1,26	N/A
APTT-FSL 5:1 ink.	-	1,3	N/A
APTT-FSL 1:1	-	1,19	N/A
APTT-FSL 1:1 ink.	-	1,21	N/A

APTT-FSL 1:5	-	1,11	N/A
APTT-FSL 1:5 ink.	-	1,18	N/A
KCT	-	1,68	N/A
KCT 5:1	-	1,6	N/A
KCT 5:1 ink.	-	1,71	N/A
KCT 1:1	-	1,54	N/A
KCT 1:1 ink.	-	1,7	N/A
KCT 1:5	-	1,09	N/A
KCT 1:5 ink.	-	1,17	N/A
TTI	-	1,4	N/A
TTI 5:1	-	1,24	N/A
TTI 5:1 ink.	-	1,49	N/A
TTI 1:1	-	1,17	N/A
TTI 1:1 ink.	-	1,28	N/A
dRVVtest	-	1,06	N/A

Príloha C – Priebeh ďalších vyšetrení

N/A - nedostupné

Skratka	Jednotka	21.04.2010	25.06.2010	14.09.2010
		Hodnota	Hodnota	Hodnota
Leukocyty	10 ⁹ /l	5,4	5,6	6,23
Neu Abs.	10 ⁹ /l	3,8	4	4,36
Lym Abs.	10 ⁹ /l	1,4	1,3	1,02
MXD Abs.	-	0,2	0,3	N/A
Neu %	%	71,2	71,9	70,04
Lym %	%	25	22,4	16,44
MXD %	%	3,8	5,7	N/A
Erytrocyty	10 ¹² /l	5,45	5,3	5,42
Hemoglobín	g/l	160	155	160
Hematokrit	%	46,7	44,7	47,0
Trombocyty	10 ⁹ /l	107	98	107,4
Kys.Močová	umol/l	411,5	N/A	423,3
Celkové bielkoviny	g/l	76,7	N/A	N/A
ALB	g/l	51,9	N/A	N/A
Bilirubín celkový	umol/l	7,7	N/A	N/A
AST	ukat/l	0,84	N/A	0,6
ALT	ukat/l	0,62	N/A	0,55
ALP	ukat/l	1,17	N/A	1,21
Na	mmol/l	145	N/A	N/A
K	mmol/l	5,02	N/A	N/A
Cl	mmol/l	100	N/A	N/A
CRP	mg/l	<5,0	N/A	5,75
Glukóza	mmol/l	3,77	N/A	4,05
Močovina	mmol/l	4,63	N/A	6,09
Kreatinín	mmol/l	107,1	N/A	116,7
Glomerulárna filtrácia	ml/s	1,3	N/A	1,17