

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

MUDr. Alena Buliková, prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

Antifosfolipidový syndrom je klinicko-laboratorní jednotkou, u níž se předpokládá úloha antifosfolipidových protilátek ve vývoji trombózy a/nebo těhotenských komplikací. Autoři prezentují přehled mechanismů, kterými tyto autoprottilátky potencují trombózu, předkládají nové konsenzuální prohlášení o revizi klasifikačních kritérií antifosfolipidového syndromu včetně širokého spektra klinických manifestací. Taktéž podávají výčet diagnostických a léčebných možností.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, diagnóza, léčba.

THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

The antiphospholipid syndrome is a clinicopathologic syndrome in which antiphospholipid antibodies (APA) are thought to be involved in the development of thrombosis and/or pregnancy complications. The authors present a review of mechanisms by which these autoantibodies promote thrombosis, they introduce a new international consensus statement on an update of the classification criteria for antiphospholipid syndrome including wide spectrum of the clinical manifestations. They also list diagnostic and treatment possibilities.

Key words: antiphospholipid syndrome, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2006; 5: 240–243

Úvod

Antifosfolipidový syndrom je klinicko-laboratorní jednotkou charakterizovanou klinickými projevy ve formě trombóz či reprodukčních ztrát a současně přítomností antifosfolipidových protilátek. Od prvního popisu Hughesem v první polovině 80. let (12) se tomuto problému věnovala řada prací, autorů i mezinárodních konferencí. Důvodem je, že jde o nejčastěji se vyskytující autoimunitní onemocnění, jehož stanovení může unikat pozornosti vzhledem k pestré klinické manifestaci a nesnadné diagnostice (13).

Působení antifosfolipidových protilátek

Antifosfolipidové protilátky („antiphospholipid antibodies“ – APA) jsou velmi heterogenní skupinou autoprottilátek či zkříženě reagujících aloprottilátek s různým cílovým antigenem a různým klinickým významem. Ty z APA, které mají vztah k antifosfolipidovému syndromu, jsou autoprottilátky, které jsou ve skutečnosti zaměřeny proti makromolekulárním látkám vázaným na negativně nabitě většinou fosfolipidové povrchy. Tyto jsou nejčastěji funkční strukturou v systému krevního srážení. Významné jsou protilátky namířené proti β_2 -glykoproteinu I (7, 16, 17), ale uplatnit se mohou i trombomodulin, protein C, protein S, protrombin, faktory kontaktní fáze, tkáňový faktor, fosfolipáza A2, annexin V a řada dalších látek. Tak, jak se v současné době mění názory na procesy krevního srážení a roli buněčných elementů v tvorbě krevní sráženiny, tak se taktéž stále více v patofyziologii klinických projevů antifosfolipidového syndromu (APS) zmiňuje úloha krevních elementů, z nich zejména endotelií, monocytů a destiček (10). Část změn, které v organizmu při působení APA vznikají, nemusí být patrně důsledkem trombózy či mikrotrombotizace, ale i vlivem přímého

působení těchto autoprottilátek na různé buněčné struktury. Vazba má za následek například aktivaci či jinou funkční změnu buňky (11). Takovéto působení se předpokládá v patofyziologii některých neurologických projevů či reprodukčních ztrát.

Z pohledu diagnózy APS můžeme vyčlenit tři velké skupiny antifosfolipidových protilátek. První dvě skupiny jsou diagnostikovány za pomoci metod ELISA – *protilátky proti kardiolipinům a protilátky proti β_2 -glykoproteinu I*. Poslední skupinou antifosfolipidových protilátek jsou ty, které jsou zjišťovány na základě jejich schopnosti ovlivňovat na fosfolipidech závislé reakce krevního srážení. Označujeme je jako *lupus antikoagulans*.

Úloha APA v patofyziologii trombózy jako nejdůležitějšího klinického projevu APS se liší podle tohoto rozdělení. Meta-analýza Moniky Galli (8) prokázala, že zatímco nález lupus antikoagulans je vždy spojen s rizikem trombózy, přítomnost antikardiolipinových protilátek („anticardiolipin antibodies“ – ACLA) znamená zvýšení rizika jen pro arteriální trombózu, a to až při středním a vyšším titru a IgG izotopu. I prospektivní sledování antikardiolipinových protilátek jako rizikového faktoru pro žilní trombózu v běžné populaci (studie HUNT) neprokázala žádné zvýšení tohoto rizika (20). Taktéž v případě protilátek proti β_2 -glykoproteinu I je asociace s trombózou prokázána u 34 z 59 studií (57 %)(9). I takto určené autoprottilátky jsou značně různorodou skupinou (22) a zdá se, že vyšší riziko trombózy nesou protilátky proti první doméně. Tato skutečnost je zde zmiňována z důvodu, že sám průkaz jednotlivých typů autoprottilátek používaných pro diagnózu antifosfolipidového syndromu nevypovídá dostatečně o protrombotickém riziku u jejich nositele.

Přítomnost antifosfolipidových protilátek může mít za následek nejen trombotickou, ale i krvácivou

tendenci. Důvodem může být sekundární hypoprotrombinémie, trombocytopenie, trombocytopenie či současný výskyt specifických inhibitorů krevního srážení.

Při sekundární hypoprotrombinémii se váže APA na nefunkční místo molekuly faktoru II a komplexy jsou odstraňovány z cirkulace. To má za následek snížení hladin protrombinu zvýšením clearance a hemoragická diatéza může být dominující v klinickém obraze (14). Důležité je v tomto případě sledovat aktivitu protrombinového času dle Quicka. Není-li přítomno druhotné snížení faktoru II, není obvykle pouze přítomností antifosfolipidových protilátek protrombinový čas prodloužen. To umožňuje odhad krvácivé tendence např. před operačními výkony.

Trombocytopenie u APS nebývá většinou klinicky významná. Funkční porucha trombocytů může být navozena vazbou APA na krevní destičky a překrytím funkčních míst. Kombinovaný výskyt APA a specifických inhibitorů krevního srážení je raritní situací a patří do péče specializovaného centra pro trombózu a hemostázu.

Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu

Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu prodělala v posledních dvou desetiletích několik revizí (1). První ucelené diagnostické schéma vzešlo z mezinárodního konsenzu na pracovním setkání při 8. mezinárodním kongresu o antifosfolipidových protilátkách v Sapporu v roce 1998 (23). Toto je široce užíváno a akceptováno v klinických hodnoceních. Na 11. mezinárodním kongresu o antifosfolipidových protilátkách v Sydney v roce 2004 byla provedena revize těchto kritérií (18). Přehled předkládá tabulka 1. Doporučení upřesňuje, za ja-

kých okolností může být diagnóza klinické manifestace potvrzena.

Mezinárodní konsenzus navíc určuje časové rozhraní mezi klinickou manifestací a průkazem autoprotilátek připouštějící kauzální souvislost, a tudíž diagnózu APS – je to nejméně 12 týdnů (umožňující opakovaný průkaz protilátek) a nejvíce 5 let. Je také doporučeno rozlišovat případy, u nichž je zjištěn další rizikový faktor klinické manifestace, a ty, u nichž takováto příčina nalezena nebyla. Přídavné rizikové faktory shrnuje tabulka 2.

Experti se navíc shodli v názoru, že je účelné rozlišovat mezi nemocnými skupiny, podle nichž byla stanovena laboratorní diagnóza antifosfolipidového syndromu. Kombinovaný průkaz různých antifosfolipidových protilátek má totiž vyšší asociaci s trombotickými komplikacemi. Klasifikaci upřesňuje tabulka 3.

Naopak rozlišení primárního a sekundárního antifosfolipidového syndromu nepřináší pro klasifikaci žádnou výhodu.

Toto poměrně striktní vymezení diagnostických kritérií má své důvody. Některé publikace totiž uvádějí, že jen poměrně nízký počet nemocných dlouhodobě léčených antikoagulační léčbou z indikace APS ve skutečnosti má jasně potvrzenou definitivní diagnózu syndromu, a mohou proto být takto léčení neoprávněně (5).

Další klinické projevy spojené s působením antifosfolipidových protilátek

Trombóza větší cévy či trombotická mikroangiopatie, druhotná ischemie zapříčiněná poruchou průtoku na základě okluze arteriálního řečiště, periferní embolizace z venózních, arteriálních či intrakardiálních zdrojů vysvětlují většinu klinických projevů antifosfolipidového syndromu. Prakticky jakýkoli orgán či jakákoli tkáň může být takto zasažen/a. Na klinickém průběhu se podílí jednak velikost postižené cévy, jednak rychlost a míra její okluze. U některých klinických projevů není význam trombózy či mikrotrombotizace přesvědčivě prokázán. Přehled možných symptomů, které jsou asociovány s přítomností antifosfolipidových protilátek, podává tabulka 4 (15).

Pro diagnózu APS revidovaný mezinárodní konsenzus (18) nedoporučuje hodnotit jako výsledek trombotické manifestace, a tudíž nezávislé klinické kritérium pro klinickou manifestaci antifosfolipidového syndromu následující stavy, bez ohledu na jejich častý výskyt v přítomnosti antifosfolipidových protilátek:

- **s APA asociovanou chorobu srdečních chlopní** – echokardiografická detekce poškození mitrální a/nebo aortální chlopně regurgitací a/ nebo stenózou; definované poškození chlopně – ztlustění > 3 mm, lokalizace ztlustění v proximál-

Tabulka 1. Revidovaná kritéria antifosfolipidového syndromu (Sydney 2004)

Klinická kritéria	
trombóza	jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně
porucha těhotenství	a) jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením b) jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázaných známkách placentární insuficience c) tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů
Laboratorní kritéria	
LA	je prokázán v plazmě dva a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
ACLA	je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj. 40 GPL či MPL, nebo > 99. percentil), je prokázán dva a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů, je měřen standardizovaným typem ELISA metodou
antiβ2-GP I	je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr > 99. percentil), je prokázán dva a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

Pro diagnózu je nutné splnění nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria; LA – lupus antikoagulans; ACLA – antikardiolipinové protilátky; antiβ2-GP I – protilátky proti β2-glykoproteinu I; GPL – fosfolipidové jednotky ve třídě IgG; MPL – fosfolipidové jednotky ve třídě IgM

Tabulka 2. Přídavné rizikové faktory pro klinickou manifestaci APS dle mezinárodního konsenzu (Sydney 2004)

věk	muži > 55 let, ženy > 65 let
rizikové faktory kardiovaskulární	hypertenze diabetes mellitus zvýšení LDL – nebo snížení HDL – cholesterolu kouření cigaret rodinná anamnéza předčasného výskytu kardiovaskulárního onemocnění body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ mikroalbuminurie průkaz glomerulární filtrace < 60 ml/min.
vrozené trombofilie	zejména Leidenská mutace FV
získané rizikové faktory trombózy	hormonální kontraceptiva nefrotický syndrom maligní onemocnění imobilizace operace

Tabulka 3. Podskupiny u antifosfolipidového syndromu dle laboratorních kritérií

skupina I	je přítomno více než jedno laboratorní kritérium v jakékoli kombinaci
skupina II a	izolovaný průkaz lupus antikoagulans
skupina II b	izolovaná přítomnost antikardiolipinových protilátek
skupina II c	izolovaná přítomnost protilátek proti β2-glykoproteinu I

ní nebo střední části, nepravidelné nodulace na síňové straně mitrální chlopně a na vaskulární straně aortální chlopně, případně histopatologický nálezní Libman-Sacksovy endokarditidy u pacientů se SLE (vyloučení anamnézy revmatické horečky, infekční endokarditidy)

- **s APA asociovaným livedo reticularis** – rozlišují se čtyři typy – jemné (< 10 mm) pravidelné livedo regularis, velké ($\geq 10 \text{ mm}$) pravidelné livedo regularis, jemné nepravidelné livedo racemosa a velké livedo racemosa; (vyloučení závažných cévních změn)
- **s APA asociovanou nefropatií** – trombotická mikroangiopatie zahrnující arterioly a glomeru-

látní kapiláry a/nebo fibrózní intimální hyperplazie s tromby s nebo bez rekanalizace, fibrozní a/nebo fibrocelulární okluze arterií a arteriol, fokální kortikální atrofie, příp. tubulární thyroideizace (tj. morfologie napodobující strukturu štítné žlázy) – velké zóny atrofických glomerulů s eozinofilním obsahem (současně vyloučena vaskulitida, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, maligní hypertenze).

- **s APA asociovanou trombocytopenií** – počet trombocytů < $100 \times 10^9/\text{l}$ nejméně dvakrát v odstupu 12 a více týdnů (vyloučení trombotické trombocytopenické purpury, diseminované in-

Tabulka 4. Klinická manifestace přítomnosti antifosfolipidových protilátek

orgán	projevy
artérie	trombóza aorty, axilární, karotid, jaterní, ileofemorální, mesenterická, pankreatická, popliteální, splenické či podklíčkové artérie
žíly	hluboká žilní trombóza na dolních končetinách, trombóza adrenální, Budd-Chiariho syndrom, trombóza portální, mesenterická, trombóza v. cava inf.
kardiální postižení	angina pectoris, infarkt myokardu, intrakardiální tromby, periferní embolizace, ateroskleróza, s APA asociovaná choroba srdečních chlopní
kožní postižení	s APA asociované livedo reticularis, superficiální tromboflebitida, nekrotizující vaskulitida, livedoidní vaskulitida, kožní ulcerace, akralní ischemie, kožní infarkty, syndrom modrého prstu a akrocyanóza, superficiální gangréna, purpura, ekchymózy, podkožní nodulace.
postižení endokrinních a reprodukčních orgánů	infarkty nadledvinek, Addisonova choroba, infarkty testikulární, infarkty nadvarlete, infarkty prostaty, nekroza pituitární, hypopituitarismus, některé případy Sheehenova syndromu
gastrointestinální postižení	infarkty jater, infarkty střeva, sleziny, perforace esofagu, ischemická kolitida, pankreatitida, infarkty žlučníků bez cholecystolithiázy, ascites
neurologické komplikace	tranzitorní ischemická ataka, dokonaná cévní mozková příhoda chorea, křeče*, demence na podkladě mnohočetných infarktů (Sneddonův syndrom), transversální myelitida*, encefalopatie, pseudotumor cerebri, trombóza žilního splavu, mnohočetná mononeuritida, amaurosis fugax, postižení kognitivních funkcí*, syndrom napodobující sclerosis multiplex*, psychóza*
porodnické komplikace	ztráta plodu, intrauterinní retardace plodu, HELLP syndrom, oligohydramnion, uteroplacentární insuficience, preeklampsie, primární sterilita*
plicní projevy	plicní embolie, plicní hypertenze, plicní arteriální trombóza, syndrom akutního respiračního selhání, alveolární hemorágie
ledvinné postižení	trombóza ledvinné žíly, tepny, infarkty ledviny, hypertenze, akutní ledvinné selhání, chronické ledvinné selhání, proteinurie, hematurie, nefrotický syndrom, trombotická mikroangiopatie, hypertenze
oční postižení	trombóza retinální artérie, žíly, amaurosis fugax, retinitis, vasookluzivní retinopatie, chordopatie, neuropatie n. opticus
hematologické změny	trombocytopenie*, trombocytopenie*, antitrombocytární protilátky*, hemolytická anémie*, senzibilizace erytrocytů v PAT a bromelinovém testu bez hemolýzy*, hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura
jiné	artralgie, vaskulární nekroza kostí*, perforace nosního septa

* předpokládá se minimálně spoluúčast jiného nežli trombotického mechanismu
HELLP – hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count
PAT – přímý antiglobulinový test

travaskulární koagulace a heparinem indukované trombocytopenie), je doporučována subklasifikace na stavy provázející systémový lupus erythematoses a pacienty bez této diagnózy.

Laboratorní průkaz antifosfolipidových protilátek

Průkaz antifosfolipidových protilátek ELISA metodami (to je protilátka proti kardiolipinu a protilátka proti β_2 -glykoproteinu I) je zdánlivě jednoduchý a v současné době toto vyšetření provádí řada laboratoří. Nicméně tato diagnostika je zatížena špatnou standardizací vyšetření, nízkou specificitou, nejasnostmi určení „cut off“ rozhraní (19), heterogenitou výsledků mezi různými komerčně dodávanými laboratorními diagnostickými sety a jinými vlivy. Z tohoto pohledu je třeba výsledky klinicky hodnotit a provádět opakovaná vyšetření, jak to doporučují mezinárodní diagnostická kritéria. Výhledem do budoucna je zavedení monoklonálních protilátek jako kalibrátoru a pozitivní kontroly resp. i účast v mezinárodních zevních kontrolách kvality pro tato vyšetření.

Vyšetření koagulační – tedy lupus antikoagulans – je snad ještě komplikovanější. Vyžaduje

urychlené zpracování plazmy (do hodiny) na bezdestičkovou speciálními centrifugačními metodami a filtry, což většinou znemožňuje diagnostiku vzorků zasílaných do centrálních laboratoří. Jinak jsou výsledky zkresleny vyvázáním inhibitoru na destičky a jejich fosfolipidy a odstraněním tohoto komplexu při přípravě plazmy – výsledky pak mohou být falešně negativní. Další postup je pak dán metodikou Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu – průkaz prodloužení testu závislého na fosfolipidech (používají se nejméně dva screeningové testy), nedochází k jeho zkrácení po přidání normální plazmy, test se koriguje po přidání fosfolipidů a konečně je nutné odlišit jiné vlivy (zejména specifický inhibitor a heparin). Zejména tento čtvrtý krok diagnostiky vyžaduje velmi úzkou spolupráci mezi odesílajícím lékařem a vyšetřující laboratoří a poskytnutí náležitých klinických údajů včetně aplikované terapie.

Léčebná doporučení

Léčebný přístup k nemocným, u nichž je průkaz APA doposud klinicky asymptomatický, není s definitivní platností vyřešen. Řada z těchto pacientů nikdy tromboembolickou příhodu neprodělá, i když je

přítomnost APA dlouhodobá či trvalá. V úvahu přicházejí následující postupy:

- Žádná trvalá léčba. Pacientům je doporučeno vystríhat se dalších rizikových faktorů – orální kontracepce, kouření, obezita, ale také např. léčby COX-2 inhibitory. Je naopak zavedena náležitá léčba hypertenze a hypercholesterolemie. Krátkodobá antitrombotická profylaxe obvykle nízkomolekulárním heparinem je zavedena při dalším navýšení trombofilního rizika – operace, úrazy, imobilizace. Nemocní by měli být pečlivě monitorováni.
- Kyselina acetylosalicylová (ASA) – nízké dávky aspirinu (75–100 mg denně) jsou nejčastěji používanou léčbou v těchto indikacích.
- Antimalarika. Opakovaně byl v retrospektivních studiích prokázán jejich efekt jak u primárního, tak i sekundárního výskytu APA.
- Nízkodávkovaná antikoagulační léčba warfarinem. Efekt tohoto typu léčby s cílovým INR 1,5 v kombinaci s nízkodávkovanou ASA je v současné době porovnáván v prospektivní multicentrické studii ve Velké Británii s účinností samotného aspirinu.

Iniciální léčba akutní trombotické epizody se u pacientů s APS v ničem neodlišuje od terapie trombózy vzniklé z jiných důvodů. Hlavním terapeutickým základem pro sekundární profylaxi je antikoagulační léčba. Na základě retrospektivních studií bylo stanoveno doporučení dosažení cílového INR 3,0–4,0 a dlouhodobě resp. i doživotní podávání dikumarolových preparátů. V současné době prospektivní studie prokazují, že řada nemocných je úspěšně léčena konvenčním dávkováním kumarinů s cílovým INR 2,0–3,0 (4, 6). Vysokodávkovaná a dlouhodobá resp. doživotní léčba bude zřejmě vyhrazena nemocným s rekurentní idiopatickou tromboembolickou manifestací. Toto nastavení však musí být individuální a vzhledem k relativně vysoké rekurenci tromboembolizmu u nemocných s antifosfolipidovým syndromem je nutno antikoagulační léčbu trvající déle nežli 12 měsíců, případně až doživotní u některých nemocných zvážit i po první klinické manifestaci (podle tíže tromboembolické příhody, úlohy přídatných rizikových faktorů, přítomnosti vlivů, jež mohou vést potenciálně ke krvácivým komplikacím) (21). Taktéž výběr vhodného tromboplastinu ke sledování náležité hodnoty INR má u nemocných s APS svůj význam – při splnění této podmínky však není protrombinový čas u většiny nemocných přítomností autoprotilátek ovlivněn (3). Jasný přínos antikoagulační léčby ve srovnání s protideštičkovou terapií nebyl prokázán u nemocných s cévní ischemickou mozkovou příhodou.

Selhání antikoagulační léčby warfarinem může u APS nastat relativně často – je udáváno 13krát

častěji nežli v případech vrozené trombofilie (2). Pak je indikováno přidání ASA k vysokodávkové léčbě dikumarolovými preparáty, podání imunomodulační terapie nebo nízkomolekulární heparin, a to zejména v případech arteriální manifestace. Imunosupresiva jsou lékem volby i v případech, kdy se na základě klinické manifestace a/nebo zobrazovacích vyšetření předpokládá jiná nežli trombotická geneze potíží nemocného.

Příznivé ovlivnění průběhu gravidity u pacientek s APS spočívá obvykle v léčbě ASA a heparinem, resp. dnes častěji nízkomolekulárním heparinem.

Podání této léčby je individuální co do indikace, zahájení a dávkování podle dosavadního klinického průběhu a stratifikace rizika trombózy.

Závěr

S nárůstem poznatků o antifosfolipidovém syndromu se zlepšují diagnostické možnosti a tím i péče o nemocné s tímto autoimunitním onemocněním. Vzhledem k pestré symptomatologii se však pacienti s APS mohou obracet se svými potížemi na odborníky různých medicínských profesí, počínaje praktickými lékaři, gynekology, dermatovenerology,

ale také na internisty, kardiology, revmatology, alergology-imunology, hematology a někteří mohou být v péči neurologů, psychiatrů či psychologů. Z tohoto pohledu je nutné na možnost diagnózy antifosfolipidového syndromu myslet a díky široké interdisciplinární spolupráci zabezpečit našim nemocným náležitou diagnostiku a léčbu.

MUDr. Alena Buliková

Oddělení klinické hematologie, FN Brno
Jihlavská 20, Brno
e-mail: abulik@fnbrno.cz

Literatura

1. Alacrón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthr Rheumat* 1992; 21: 275–285.
2. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, et al. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation. An 8-year longitudinal comparison with valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005; 93: 694–699.
3. Buliková A, Némethová D, Penka M, et al. Ovlivňuje přítomnost lupus antikoagulantů antikoagulační léčbu u pacientů s antifosfolipidovým syndromem? *Transfúze a hematologie dnes* 2005; 11: 148–153.
4. Crowther MA, Ginsberg JS, Math JJM, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
5. Dunn AS, Kaboli P, Halfdanarson T, et al. Do patients followed in anticoagulation clinics for antiphospholipid syndrome meet criteria for the disorder? *Thromb Haemost* 2005; 94: 548–554.
6. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848–853.
7. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544–1547.
8. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827–1832.
9. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- β_2 -glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717–2722.
10. de Groot PG, Derksen RHW. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology and treatment. *Curr Opin Hematol*. 2004; 11: 165–169.
11. de Groot PG, Derksen RHW. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1854–1860.
12. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *BMJ* 1983; 287: 1088–1091.
13. Khamashta MA. Hughes syndrome: history. In Khamashta (Ed): *Hughes Syndrome*. London: Springer-Verlag 2000: 3–7.
14. de Larranga G, Forastiero R, Carreras LO, et al. Acquired hypoprothrombinemia a related to high titres of antiprotein-phospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1999; 81: 317–318.
15. Levine JS, Branch DW, Rauch JR. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763.
16. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 336: 177–178.
17. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed to a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4120–4124.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
19. de Moerloose P, Reber G. Antiphospholipid antibodies: do we still need to perform anticardiolipin ELISA assays? *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1071–1073.
20. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, et al. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 44–49.
21. Ortel TL. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2005; 462–474.
22. Sanmarco M, Bardin N, Blank M, et al. Heterogeneity of anti- β_2 -glycoprotein I antibodies. *Tromb Haemost* 2005; 93: 80–87.
23. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumat* 1999; 42: 1309–1311.