



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία:
"ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΑ
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ"

υπό

ΑΝΤΙΓΟΝΗΣ Κ. ΣΟΥΦΛΑ

Ειδικευομένης Ρευματολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. **Τσιάρα Σταυρούλα**, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

2. **Ευθυμία Βλαχάκη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας-
Αιμοσφαιρινοπαθειών, Α.Π.Θ.

3. **Γεωργία Καϊάφα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Α.Π.Θ.

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Thrombotic events in autoimmune
rheumatic diseases

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, θα ήθελα ναευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Σταυρούλα Τσιάρα, Παθολόγο,Καθηγήτρια του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την καθοδήγηση, την υπομονή της, και την βοήθειά της στησυγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ Μιλτιάδη Ματσάγκα, Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών και Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ευκαιρία να συμμετάσχω στο ΠΜΣ, τον επιτυχή συντονισμό του προγράμματος και την παροχήεξειδικευμένων γνώσεων μέσα από το μεταπτυχιακό.

Ακόμη, θερμές ευχαριστίες σε όλους τους διδάσκοντες του ΠΜΣ, για τησυμβολή τους στην εκπαίδευσή μου.

Και τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υποστήριξη και υπομονή τους στα χρόνια της επαγγελματικής μου ζωής και εκπαίδευσης.

Περίληψη

Η ενεργός φλεγμονή αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση οποία, χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση προπηκτικών μηχανισμών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Μάλιστα αποτελεί γνωστή, η συσχέτιση μεταξύ των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και της προδιάθεσης σε φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις. Φαίνεται λοιπόν ότι τα θρομβωτικά φαινόμενα συνδέονται με τη δραστηριότητα της νόσου και/ή τη φλεγμονή σε πολλές από τις φλεγμονώδεις ρευματολογικές παθήσεις. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία ανασκόπηση όπου αναζητάμε κύρια παθογενετικά χαρακτηριστικά και κλινικές πτυχές της θρόμβωσης στα αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα, τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, την ρευματοειδή αρθρίτιδα, τις αγγειίτιδες, το σύνδρομο Sjogren και τη δερματομυοσίτιδα/ πολυμυοσίτιδα, επισημαίνοντας και τις ενδεδειγμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε κάθε περίπτωση. Προκύπτει λοιπόν ότι τα αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα συνδέονται με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο και προδιάθεση για αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, μεγαλύτερο απ' το γενικό πληθυσμό.

Λέξεις κλειδιά: θρόμβωση, θρομβωτικά επεισόδια, αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα

Abstract

Active inflammation is a prothrombotic state characterized by the activation of procoagulant mechanisms and endothelial cells. In fact, the correlation between antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome and the predisposition to venous and arterial thrombosis is known. It thus appears that thrombotic phenomena are associated with disease activity and/or inflammation in many of the inflammatory rheumatic diseases. The present study is a review where we look for main pathogenetic features and clinical aspects of thrombosis in autoimmune rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, vasculitis, Sjogren's syndrome and dermatomyositis/polymyositis, highlighting also the appropriate therapeutic approaches in each case. It therefore appears that autoimmune rheumatological diseases are associated with an increased thrombotic risk and predisposition to arterial and venous thrombosis, greater than the general population.

Key words: thrombosis, thrombotic events, arterial and venous thrombosis, autoimmune diseases, rheumatological

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	3
Περίληψη.....	4
Abstract	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1 Εισαγωγή.....	9
1.1 Μηχανισμοί που συνδέουν τη φλεγμονή και τη φλεβική θρόμβωση	9
1.1.1 Ιστικός παράγοντας (TF)	9
1.1.2 Ινοδύλωση	10
1.1.3 Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α)	10
1.2 Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ).....	11
1.3 Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS).....	13
1.3.1.1 Διαγνωστικά κριτήρια	13
1.3.1.2 Θεραπευτική προσέγγιση	14
1.4 Ρευματοειδής αρθρίτιδα	15
1.5 Αγγειίτιδες.....	16
1.5.1.1 Σύνδρομο Behçet (BS)	16
1.5.1.2 ANCA αγγειίτιδες	16
1.5.1.3 Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων (LVV)	17
1.6 Πολυμυοσίτιδα και Δερματομυοσίτιδα (PM/DM)	18
1.7 Σύνδρομο Sjögren (pSS)	18
2 Μέθοδος.....	19
2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	19
2.2 Στρατηγική αναζήτησης	19
2.3 Κριτήρια ένταξης.....	21
2.4 Περιγραφή μελετών.....	21
2.5 Χαρακτηριστικά ευρύματα επιλέξιμων ερευνών	21
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	30
3 Αποτελέσματα	30
3.1 Συστηματικός ερυθματώδης λύκος(ΣΕΛ)	30
3.1.1 Θρόμβωση στον ΣΕΛ	30
3.1.2 Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στον ΣΕΛ	30
3.1.2.1 Αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (APLAs)	30
3.1.2.2 Φλεγμονώδης δραστηριότητα νόσου- ενεργοποίηση πήξης	32
3.1.2.3 NETs.....	32

3.1.2.4	Αντισώματα έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων (AECA) και αντισώματα έναντι των ουδετεροφίλων (ANCA)	33
3.1.2.5	Πρωτεΐνη C και S	34
3.1.2.6	Επίπεδα ομοκυστεΐνης.....	35
3.1.3	Στρατηγικές θεραπείας της θρόμβωσης σε ΣΕΛ.....	35
3.1.4	Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS)	37
3.1.4.1	Επίπτωση θρομβώσεων	37
3.1.4.2	Θρομβωτικές εκδηλώσεις.....	37
3.1.4.3	Παθογένεση της θρόμβωσης	38
3.1.4.4	Θεραπευτική προσέγγιση	38
3.2	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (RA).....	39
3.2.1	Κίνδυνος VTE στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.....	39
3.2.2	Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	39
3.2.2.1	Ενδοθηλιακή βλάβη.....	39
3.2.2.2	Υπερπηκτικότητα και καταστολή ινωδόλυσης.....	40
3.2.2.3	Ιξώδες και αγγειακή στάση	40
3.2.2.4	Αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα	41
3.2.3	Θεραπεία της VTE σε ασθενή με RA	41
3.2.3.1	Φαρμακολογική προφύλαξη για VTE	42
3.2.3.2	Θεραπευτική προσέγγιση για VTE σε έδαφος RA	42
3.3	Αγγειίτιδες.....	43
3.3.1	Σύνδρομο Behçet (BS)	43
3.3.1.1	Παθογένεση της θρόμβωσης στη Behçet	43
3.3.1.1.1	Ανοσολογικής αρχής.....	43
3.3.1.1.2	Πηκτικός μηχανισμός	43
3.3.1.2	Φλεβική θρόμβωση στο σύνδρομο Behçet	44
3.3.1.3	Αρτηριακή συμμετοχή στο σύνδρομο Behçet	44
3.3.1.4	Θεραπεία.....	44
3.3.2	ANCA αγγειίτιδες.....	46
3.3.2.1	Παθογένεση θρόμβωσης στις ANCA αγγειίτιδες	46
3.3.2.1.1	Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.....	46
3.3.2.1.2	Ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων	46
3.3.2.2	Φλεβική θρόμβωση σε αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA	46
3.3.2.3	Αρτηριακή συμμετοχή σε αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA	47
3.3.2.4	Ανοσοθρόμβωση στο πλαίσιο του COVID-19 και ANCA.....	47
3.3.2.5	Θεραπεία.....	47

3.3.3	Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων.....	48
3.3.3.1	Φλεβική θρόμβωση σε αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων.....	48
3.3.3.2	Αρτηριακή θρόμβωση σε αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων.....	48
3.3.3.3	Θεραπεία.....	48
3.3.4	Οξώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN)	48
3.3.5	Πορφύρα Henoch-Schönlein.....	48
3.3.6	Νόσος Kawasaki	49
3.3.7	Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση	49
3.4	Δερματομυοσίτιδα/ Πολυμυοσίτιδα(PM/DM)	50
3.5	Σύνδρομο Sjögren (pSS)	51
3.5.1	Κίνδυνος θρόμβωσης σε pSS	51
3.5.2	Μηχανισμός.....	51
4	Συζήτηση.....	53
5	Συμπεράσματα	56
6	Σύνοψη διατριβής.....	57
	Βιβλιογραφικές αναφορές.....	58

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Εισαγωγή

1.1 Μηχανισμοί που συνδέουν τη φλεγμονή και τη φλεβική θρόμβωση

Η θρόμβωση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που οφείλεται στη συμβολή κληρονομικών, επίκτητων και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν σε ένα μέρος της τριάδας του Virchow, η οποία χρησιμοποιείται για να εξηγήσει την παθοφυσιολογία της φλεβικής θρόμβωσης. Αυτή η τριάδα αποτελείται από την αλλοίωση της ροής του αίματος (στάση), την υπερπηκτικότητα των συστατικών του αίματος και τη βλάβη του εσωτερικού τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων (ενδοθηλιακή βλάβη).⁽¹⁾

Η φλεγμονή αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για να διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της υπερπηκτικής κατάστασης ή μεταξύ της φλεγμονής και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.

Υπάρχουν τρεις βασικοί φυσικοί μηχανισμοί αντιπηξίας, συμπεριλαμβανομένου του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI), της οδού ηπαρίνης-αντιθρομβίνης III και της αντιπηκτικής οδού της πρωτεΐνης C.⁽²⁾

Αυτοί οι μηχανισμοί ασκούν ισχυρή αντιπηκτική δράση κατά τη διάρκεια φυσιολογικών συνθηκών. Ωστόσο, η φλεγμονή μπορεί να διαταράξει αυτήν την ισορροπία και να προκαλέσει μια προδιαθετική κατάσταση για θρόμβωση μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών.

1.1.1 Ιστικός παράγοντας (TF)

Ο ιστικός παράγοντας (TF), αποτελεί, μια γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στο εσωτερικό των κυττάρων που εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα (στρωματικοί ινοβλάστες και λευκοκύτταρα) και είναι υπεύθυνος για την εκκίνηση της εξωτερικής οδού πήξης. Εκφράζεται σε κύτταρα όπως τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριών. Ο εκτεθειμένος TF σχηματίζει ένα σύμπλοκο με τον παράγοντα VIIa σε μια επιφάνεια φωσφολιπιδίων και ενεργοποιεί περαιτέρω την οδό πήξης. Ο TFPI (αναστολέας του ιστικού παράγοντα) αναστέλλει ειδικά το σύμπλεγμα του παράγοντα VIIa και τον TF (TF-FVIIa).⁽²⁾

Το σύμπλεγμα του TF-FVIIa ενεργοποιεί τον παράγοντα X, ο οποίος συνδέεται με τον παράγοντα Va. Το σύμπλοκο του παράγοντα Va και του παράγοντα Xa μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μπορεί να συνδεθεί με τη θρομβομοντουλίνη, η οποία ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Αυτή η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C αυξάνεται όταν η πρωτεΐνη C συνδέεται με τον υποδοχέα πρωτεΐνης C των ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCR). Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) μπλοκάρει το σύστημα πήξης ως φυσικό αντιπηκτικό, απενεργοποιώντας τον παράγοντα Va και τον παράγοντα VIIIa και προάγοντας τον σχηματισμό θρόμβων.⁽¹⁾

1.1.2 Ινωδόλυση

Μια άλλη σημαντική οδός που συνδέει τη φλεγμονή και την πήξη είναι το ινωδολυτικό σύστημα. Το πλασμινογόνο μετατρέπεται σε πλασμίνη από ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ιστού (t-PA) ή ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (u-PA), τα οποία και τα δύο ρυθμίζονται από τον αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Η πλασμίνη αποικοδομεί το ινώδες σε διαλυτά προϊόντα αποδόμησης ινώδους (FDP). Αυτή η διαδικασία ρυθμίζεται από το α2-αντιπλασμινογόνο. Η θρομβίνη ενεργοποιεί τον ενεργοποιήσιμο από τη θρομβίνη αναστολέα ινωδόλυσης, ο οποίος αναστέλλει την ινωδόλυση.⁽³⁾

1.1.3 Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α)

Η ενεργός φλεγμονή αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανοδική ρύθμιση του παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α) και ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων. Θεωρείται ότι η ανοδική ρύθμιση του TNF-α αυξάνει τον ιστικό παράγοντα στον ορό, φυσικού προπηκτικού μηχανισμού. Επίσης, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η οποία είναι σημαντική για το σχηματισμό θρόμβων.⁽⁴⁾

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η αναστολή του TNF-α μείωσε το PAI-1 και μείωσε την αναλογία PAI-1/t-PA. Αυτό σημαίνει ότι ο TNF-α πιθανώς εμπλέκεται στην αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος μεταξύ ασθενών με χρόνιες ρευματολογικές παθήσεις.

Οι υποτύποι του υποδοχέα TNF-α (TNFR) μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στη θρομβογένεση. Ο TNFR1 εκφράζεται παντού, αλλά ο TNFR2 εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ενδοθηλίου. Σε μια μελέτη με ποντίκια, ο χρόνος για την ολοκλήρωση της θρομβωτικής αρτηριακής απόφραξης που

ακολουθήθηκε από τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος επιταχύνθηκε με ποντίκια με έλλειψη TNFR1 αλλά όχι με ποντίκια με ανεπάρκεια TNFR2 ή με ανεπάρκεια TNFR1/TNFR2 όταν χορηγήθηκε TNF-α. Αυτό υποδηλώνει ότι μια επαγόμενη από TNF-α κατάσταση υπερπηκτικότητας απαιτεί την παρουσία TNFR2. (5)

Όπως αναφέρθηκε υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αναστολέων του TNF-α και της θρόμβωσης. Ο TNF-α είναι μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη που συμμετέχει στην παθογένεια διάφορων φλεγμονωδών καταστάσεων. Αν και η ακριβής σχέση μεταξύ του TNF-α και της θρόμβωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, υπάρχουν αναφορές που υποδεικνύουν ότι οι αναστολείς του TNF-α μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης σε ορισμένους ασθενείς. Επιπλέον, το σύνδρομο που μοιάζει με λύκο (lupus-like syndrome) που συνδέεται με τους αναστολείς του TNF-α αναφέρεται ως μια αναδυόμενη παθολογική κατάσταση. Αυτό το σύνδρομο παρουσιάζει ορισμένα κοινά συμπτώματα με τον ΣΕΛ. Ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του TNF-α έχουν αναφέρει την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικά αντισώματα (antinuclear antibodies), αντισώματα κατά διπλής έλικος DNA και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί κλινικές περιπτώσεις θρόμβωσης που σχετίζονται με τη χρήση αναστολέων του TNF-α και την ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Τα βασικότερα ρευματολογικά νοσήματα όπου θα αναζητήσουμε την ύπαρξη θρομβωτικών φαινομένων είναι:

1.2 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος στην οποία σχηματίζονται παθογόνα αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα που προκαλούν πολλαπλές βλάβες οργάνων και ιστών. Το παγκόσμιο ποσοστό επίπτωσης του ΣΕΛ κυμαίνεται από 1,5 έως 11 ανά 100.000 άτομα έτη, ενώ ο επιπολασμός κυμαίνεται από 13 έως 7.713,5 ανά 100.000 άτομα. (6)

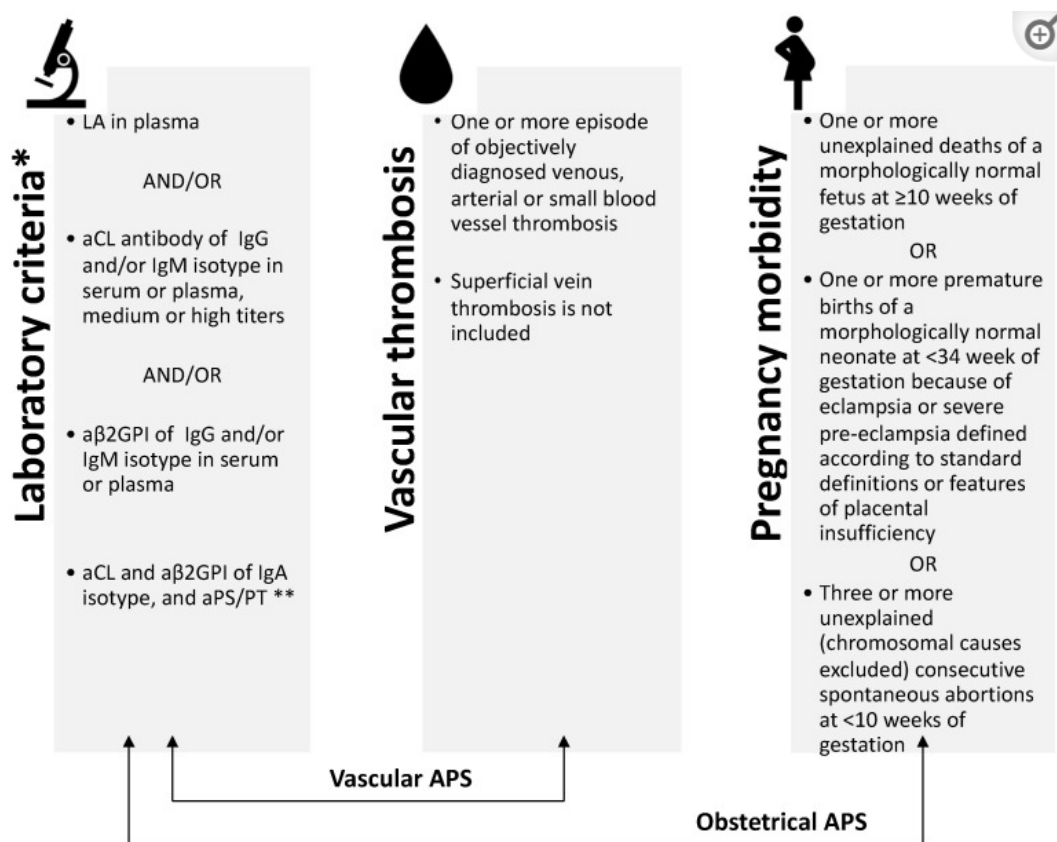
Το κάπνισμα, η ηλικία, η δραστηριότητα της νόσου, η παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου και η δόση γλυκοκορτικοειδών κατά την θεραπευτική προσέγγιση

αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) σε ασθενείς με ΣΕΛ, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το νεφρωσικό σύνδρομο και η χρόνια ιστική βλάβη σχετίζονται περισσότερο με αρτηριακές θρομβώσεις.⁽⁷⁾ Σε μία προοπτική μελέτη που περιλάμβανε 219 ασθενείς και διήρκεσε πέντε έτη παρατηρήθηκε ότι το 16% εμφάνισε θρομβωτικό επεισόδιο κατά την περίοδο της μελέτης. Αρτηριακές θρομβώσεις εμφάνισε το 3,5 και ΦΘΕΝ το 12,5%.⁽⁸⁾

Οι αρτηριακές και οι φλεβικές θρομβώσεις αποτελούν μια πολύ γνωστή κλινική εκδήλωση σε ασθενείς με ΣΕΛ. Ο επιπολασμός των κυμαίνεται >10% και δύναται να ξεπεράσει ακόμη και το 50% σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης.⁽⁹⁾

1.3 Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS)

Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή επίκτητης θρομβοφιλίας και προκαλείται από αυτοαντισώματα τα οποία στρέφονται κατά πρωτεϊνών του πλάσματος, οι οποίες συνδέονται σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες φωσfolιπιδίων. Αυτά αποτελούν τα αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης (ACA), το αντιπηκτικό του λύκου (LAC) και η αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνη I (anti-β2-GPI) και το αντιπηκτικό του λύκου (LA).⁽¹⁰⁾ Η θρόμβωση μπορεί να εντοπίζεται σε αρτηρίες, φλέβες ή μικρά αγγεία αλλά συχνότερες είναι οι εντω βάθει φλεβοθρομβώσεις των κάτω άκρων και οι θρομβώσεις των ενδοκράνιων αγγείων.



Εικόνα 1 Κριτήρια ταξινόμησης του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου. *J Clin Med.* 2022 Dec; 11(23): 6984. Published online 2022 Nov 26. doi: 10.3390/jcm11236984

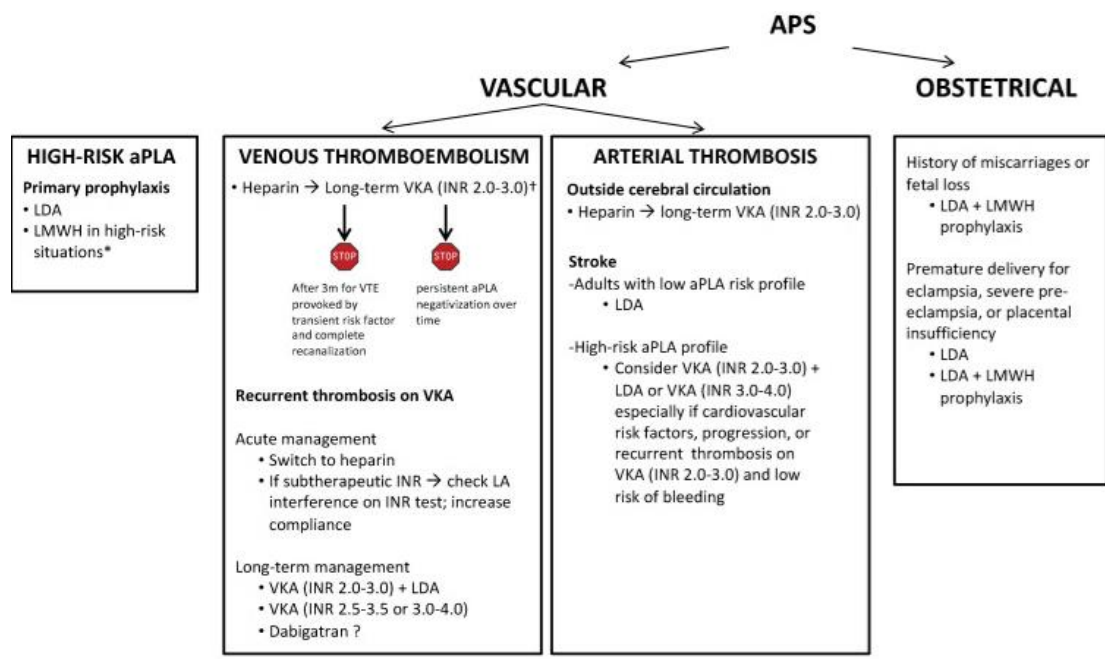
1.3.1.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Τα διαγνωστικά κριτήρια προϋποθέτουν την παρουσία ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω αντισώματα: αντιπηκτικό λύκου (LA) , έναντι β2-γλυκοπρωτεΐνης IgG ή IgM και έναντι καρδιολιπίνης IgG ή IgM. Τα αντισώματα θα πρέπει να παραμένουν θετικά σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Επιπλέον απαιτείται συνύπαρξη τουλάχιστον ενός κλινικού κριτηρίου

δηλαδή επιβεβαιωμένης θρόμβωσης ή μαιευτικής επιπλοκής, στις οποίες περιλαμβάνονται τρεις ή περισσότερες αυτόματες αποβολές σε ηλικία κύησης μικρότερη των 10 εβδομάδων, ένας ή περισσότεροι εμβρυικοί θάνατοι σε ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 10 εβδομάδων, πρόωρος τοκετός <34^η εβδομάδα κύησης οφειλόμενη σε εκλαμψία, προεκλαμψία και άλλες διαταραχές του πλακούντα⁽¹¹⁾

1.3.1.2 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση φαίνεται στον παρακατω πίνακα σε εγκατεστημένη φλεβική θρόμβωση. Μετά από φλεβική θρόμβωση, δηλαδή για τη δευτερογενή πρόληψη φάρμακο εκλογής αποτελούν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. Sintrom) με στόχο το INR να είναι 2-3. Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνει με το πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης. Χαμηλή προφυλακτική δόση ασπιρίνης συνιστάται σε: ασυμπτωματικούς με θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, σε ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς ιστορικό θρόμβωσης και σε μη-έγκυες με ιστορικό μαιευτικού APS, με την προϋπόθεση ότι σε κάθε περίπτωση υπάρχει αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος. Τα νεώτερα αντιπηκτικά αποτελούν αντικείμενο μελέτης ακόμα για το APS. Σε ασθενείς με ιστορικό μαιευτικού APS συνιστάται κατά την κύηση η χορήγηση συνδυασμού χαμηλής δόσης ασπιρίνης και προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης. Σε περιπτώσεις με υποτροπιάζουσες μαιευτικές επιπλοκές, στις επιλογές περιλαμβάνονται η αύξηση της ηπαρίνης σε θεραπευτική δόση, η προσθήκη υδροξυχλωροκίνης ή η προσθήκη χαμηλής δόσης κορτιζόνης για το πρώτο 3μηνο.⁽¹²⁾



Εικόνα 2 Συστάσεις για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής προφύλαξης και θεραπείας στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. 2019 EULAR; 2020 BSH; 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends).

1.4 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους και ο επιπολασμός της επηρεάζεται τόσο από το φύλο όσο και από την ηλικία. Ο επιπολασμός της ΡΑ εκτιμάται μεταξύ 0,5% και 1,0% στις αναπτυγμένες χώρες. Η αιτιολογία της ΡΑ είναι άγνωστη και η παθογένεια πολύπλοκη, όπου περιλαμβάνει γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Η φλεγμονή και η αυτοανοσία προκαλούν ιστική βλάβη (καταστροφή χόνδρου, διάβρωση των οστών) και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Γενικότερα οδηγεί, σε συνεχιζόμενη λειτουργική έκπτωση και αναπηρία λόγω των αλλοιώσεων των χόνδρων, οστών και αρθρώσεων. Θεραπείες που στοχεύουν στη φλεγμονή μπορούν να αποτρέψουν βλάβη ή εξέλιξη της νόσου και η φυσική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί χωρίς περαιτέρω επακόλουθα. Ως φλεγμονώδες νόσημα, προάγει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που αυξάνει τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης(DVT) και πνευμονικής εμβολής(PE). Παρομοίως, η

θνησιμότητα που συνδέεται με PA οφείλεται σε αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικής νόσου και γενικότερα των θρομβωτικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ). ⁽¹³⁾

1.5 Αγγειίτιδες

1.5.1.1 *Σύνδρομο Behçet (BS)*

Το σύνδρομο Behçet (BS) αποτελεί μια συστηματική φλεγμονώδη αγγειίτιδα άγνωστης αιτιολογίας. Παρά τον σημαντικό κλινικό πολυμορφισμό, χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα από μια συσχέτιση επαναλαμβανόμενων στοματικών και γεννητικών ελκών και οφθαλμικής φλεγμονής. Συχνά αναφέρονται εκδηλώσεις του δέρματος και των αρθρώσεων. Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και των αιμοφόρων αγγείων είναι λιγότερο συχνή αλλά συμβάλλει στη σοβαρότητα της νόσου. Το BS γενικά χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες οξείες φλεγμονώδεις προσβολές με τάση να είναι πιο ενεργές και σοβαρές κατά τα πρώτα πέντε χρόνια της εξέλιξης. ⁽¹⁴⁾

Η παθογένεση της θρόμβωσης στο σύνδρομο Behçet (BS) δεν είναι ευρέως μελετημένη αλλά ωστόσο η συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο καθώς μια γενικευμένη διαταραχή των ανοσιακών CD4+ λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, ουδετερόφιλων και η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών που συνδέονται με τα κύτταρα της Th1 απόκρισης, προάγουν τα θρομβωτικά επεισόδια στο BS. ⁽¹⁵⁾ Παράλληλα, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που προκύπτει από ανοσολογικούς και φλεγμονώδεις παράγοντες, φαίνεται ότι είναι ένα χαρακτηριστικό του BS και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των θρομβωτικών εκδηλώσεων.

Η θρόμβωση είναι η πιο συχνή αγγειακή εκδήλωση σε ασθενείς με BS, ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 14% έως 39% και η φλεβική προσβολή είναι χαρακτηριστικά πιο συχνή και αποτελεί το 75% όλων των αγγειακών επιπλοκών ενώ η αρτηριακή συμμετοχή είναι παρούσα στο 1 έως 7% των ασθενών με το BS. ⁽¹⁵⁾

1.5.1.2 *ANCA αγγειίτιδες*

Οι αγγειίτιδες που συσχετίζονται με τα ANCA αυτοαντισώματα είναι συστηματικές νεκρωτικές αγγειίτιδες κατά προτίμηση των μικρών αγγείων και περιλαμβάνουν την κοκκιωμάτωση Wegener, την αγγειίτιδα Churg-Strauss και την μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Οι ANCA αγγειίτιδες συνοδεύονται από cANCA έναντι πρωτεΐνης-3 (PR3) ή pANCA έναντι μυελο-υπεροξειδάσης (MPO) που έχουν πολύ μεγάλη ειδικότητα για τις αγγειίτιδες αυτές.⁽¹⁵⁾ Αφορούν άτομα και των δύο φύλων με μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες 65-75 ετών. Τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, οι νεφροί, το δέρμα, οι οφθαλμοί και τα περιφερικά νεύρα. Χαρακτηρίζονται από υψηλό ποσοστό υποτροπών ακόμη και μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης. Η πρόγνωση καθορίζεται κυρίως από την ηλικία του ασθενούς και τη παρουσία ή μη νεφρικής προσβολής.⁽¹⁶⁾

Έχουν προκύψει στοιχεία που υποστηρίζουν μια αυξημένη συχνότητα φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων σε ANCA αγγειίτιδες με αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολής.⁽¹⁵⁾ Παράλληλα, έχουν παρατηρηθεί και αρτηριακά συμβάντα με καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε αυτό ενοχοποιείται τόσο η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ ουδετερόφιλων (ενεργοποιούμενων από TNFα και ANCA) και ενδοθηλιακών κυττάρων, με επακόλουθο μαζικό οξειδωτικό στρες να οδηγεί τελικά σε αθηροθρομβωτικές επιπλοκές.

1.5.1.3 Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων (LVV)

Η αγγειίτιδα των μεγάλων αγγείων (LVV) συνήθως περιλαμβάνει γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (GCA) και αρτηρίτιδα Takayasu (TA). Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά αυτών των δύο οντοτήτων είναι παρόμοια, ενώ διαφέρουν ουσιαστικά ως προς το ηλικιακό εύρος των προσβεβλημένων ασθενών, δεδομένου ότι η TA συνήθως επηρεάζει νέες γυναίκες και η GCA κυριαρχεί στους ηλικιωμένους.

Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι μία από τις πιθανές αγγειακές επιπλοκές είναι η ανάπτυξη ανευρυσμάτων ως συνέπεια φλεγμονώδους βλάβης. Η αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος ξεκινά από το πρόσθετο στρώμα, με ένα διήθημα που αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα Th1/Th17 που ενεργοποιούνται από μόνιμα δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα που παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως

η IL1β και η IL6. Τα μακροφάγα των εξωτερικών και μεσαίων στιβάδων είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, όπως ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια και ο VEGF, που προκαλούν υπερπλασία του έσω χιτώνα.⁽¹⁵⁾

1.6 Πολυμυοσίτιδα και Δερματομυοσίτιδα (PM/DM)

Η πολυμυοσίτιδα και η δερματομυοσίτιδα (PM/DM) είναι η κύρια φλεγμονώδης μυοσίτιδα στους ενήλικες, που χαρακτηρίζονται από χρόνια μυϊκή φλεγμονή/αδυναμία. Το PM/DM, γνωστό ως ιδιοπαθής φλεγμονώδης μυοσίτιδα, είναι χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή και επηρεάζει τους μύες, το δέρμα, τις αρθρώσεις, τον οισοφάγο, τους πνεύμονες και την καρδιά. Η πρόγνωση της PM/DM είναι εξαιρετικά κακή, με ποσοστό θνησιμότητας που φτάνει το 50%-61%. Οι ασθενείς με PM/DM έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αρκετές συννοσηρότητες, όπως η οστεοπόρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα.

Τα τελευταία χρόνια, ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με PM/DM έχει τραβήξει την προσοχή. Η VTE φαίνεται να συνδέεται με τη δραστηριότητα της νόσου σε πολλές από τις φλεγμονώδεις ρευματολογικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της PM/DM δηλαδή στην οξεία φάση της νόσου όπου το φλεγμονώδες υπόβαθρο είναι πιο έντονο παρατηρούνται και τα περισσότερα περιστατικά θρομβώσεων.⁽¹⁷⁾

1.7 Σύνδρομο Sjögren (pSS)

Το σύνδρομο Sjögren (pSS) αποτελεί ένα φλεγμονώδες αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων και επακόλουθη δυσλειτουργία των αδένων, με χαρακτηριστική περιεπιθηλιακή λεμφοκυτταρική διήθηση κυρίως από T και B λεμφοκύτταρα των εξωκρινών αδένων. Η δυσλειτουργία των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων προκαλεί ξηροφθαλμία και ξηροστομία, αντίστοιχα, και αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα του pSS. Το pSS συνίσταται τόσο μεμονωμένα, όσο και ως δευτερεύουσα οντότητα στο πλαίσιο άλλων εγκατεστημένων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) ή συστηματική σκλήρυνση (SSc).⁽¹⁸⁾

2 Μέθοδος

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η αναζήτηση των κλινικών πτυχών της θρόμβωσης στα αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα, επισημαίνοντας τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς, συχνότητα των θρομβωτικών συμβάντων και τις ενδεδειγμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε κάθε περίπτωση.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήσαμε μια βιβλιογραφική αναζήτηση αγγλόφωνων δημοσιεύσεων που σχετίζονται με θρομβωτικά φαινόμενα σε ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, αγγειίτιδες όπως Behçet, ANCA ή γιγαντοκυτταρική, σύνδρομο Sjögren, φλεγμονώδη μυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed από το 2000 έως και τον Απρίλιο του 2023. Συλλέχθηκαν όλες οι μελέτες που περιελάμβαναν θρόμβωση στο πλαίσιο αυτοάνοσων ρευματολογικών νοσημάτων.

Ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν στα αγγλικά οι όροι “thrombosis OR (thrombotic events) AND (autoimmune diseases)”, “thrombosis AND (rheumatological diseases)”, “(arterial and venous thrombosis) AND (rheumatological diseases)”, “thrombosis AND (systemic erythematous disease)”, “thrombosis AND lupus”, “thrombosis AND (rheumatoid arthritis)”, “thrombosis AND (Sjogren syndrome)”, “thrombosis AND polymyositis”, “dermatomyositis AND thrombosis”, “PE AND (systemic erythematous disease)”, “PE AND lupus”, “PE AND (rheumatoid arthritis)”, “PE AND (Sjogren syndrome)”, “PE AND polymyositis”, “PE AND dermatomyositis”, “VTE AND (systemic erythematous disease)”, “VTE AND lupus”, “VTE AND (rheumatoid arthritis)”, “VTE AND (Sjogren syndrome)”, “VTE AND polymyositis”, “VTE AND dermatomyositis”, “DVT AND (systemic erythematous disease)”, “DVT AND lupus”, “DVT AND (rheumatoid arthritis)”, “DVT AND (Sjogren syndrome)”, “DVT AND polymyositis”, “DVT AND dermatomyositis”, “thrombosis in vasculitis”, “thrombosis AND vasculitis”,

“Behçetand thrombosis”, “(ANCA-associated vasculitis) and thrombosis”, “Large vessel vasculitis and thrombosis”.

2.3 Κριτήρια ένταξης

Τα κριτήρια συμπερίληψης περιελάμβαναν άρθρα που δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά αναφορικά με θρομβωτικά φαινόμενα σε ενήλικες ασθενείς με τις προαναφερθείσες ρευματολογικές παθήσεις. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν άρθρα που αφορούν σε θρομβωτικά φαινόμενα σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη και μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Επιλέχθηκαν άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα, με ιδιαίτερη βαρύτητα στα άρθρα ανασκόπησης (review), κλινικές μελέτες ασθενών και δημοσιευμένες σειρές ασθενών με ανασκόπηση της αντίστοιχης βιβλιογραφίας. Μετά ανασκόπηση των περιλήψεων σημαντικού αριθμού άρθρων, επιλέγησαν τα πιο αντιπροσωπευτικά.

2.4 Περιγραφή μελετών

Τα δεδομένα από κάθε μελέτη εξήχθησαν από έναν ερευνητή. Εξήχθησαν συστηματικά οι ακόλουθες πληροφορίες: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, χώρα όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη, συνολικός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν (περιπτώσεις και έλεγχοι), συνολικός αριθμός θρομβωτικών συμβάντων που παρατηρήθηκαν στην κάθε εξεταζόμενη ρευματολογική νόσο και συνολικός αριθμός πληθυσμού ασθενών ελέγχου όπου είναι διαθέσιμο. Ορισμένες μελέτες περιελάμβαναν πολλαπλούς πληθυσμούς ασθενών με διάφορες ρευματολογικές παθήσεις. Επομένως, από αυτά τα άρθρα εξήχθησαν δεδομένα για κάθε ασθένεια και αναλύθηκαν ξεχωριστά.

2.5 Χαρακτηριστικά ευρύματα επιλέξιμων ερευνών

Παρακάτω κατανέμονται σε πίνακες τα βασικά χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών με βάση την πάθηση, τα συμβάντα θρόμβωσης, την χώρα και τον τύπο μελέτης.

A/A	Μελέτη	Συγγραφείς	Έτος	Αριθμός Περιστατικών	Ρευματολογική Πάθηση	Συμβάνα	Χώρα	Τύπος Μελέτης
1	Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Review Article	I. A. Al-Homood	2012	,	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	most frequent cause of death thrombosis (26.5%) with thrombosis dominating the second 5-year period of followup	-	Review
2	The Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Primary Sjögren Syndrome: A General Population-based Study	J. A. Aviña-Zubieita, J. M.	2017	11/5	Primary Sjögren Syndrome	PE 4.07 (95% CI, 2.04–8.09), DVT among SjS cases were 2.80 (95% CI, 1.27–6.17) and PE 2.92 (95% CI, 1.66–5.16)	Βρετανική Κολλομβία Καναδά	Cohort
3	Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis	A. B. Chahinez Ketfi	2020	,	Rheumatoid Arthritis	VTE and RA incidence rate 4 cases per 1000 person-years, double than general population	-	Review

4	The relationship between inflammation and venous thrombosis	E. A. Fox, S. R.	2005	562	Autoimmune diseases	A two- to six-fold increase in the risk of deep vein thrombosis (DVT) is associated with elevations in plasma levels of CRP, IL-6, IL-8, MCP-1 or TNF- α (53% (95% CI: 47%, 59%) and 85% (95% CI: 81%, 89%), respectively) between thrombosis and autoimmune diseases	-	Cohort
5	Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment	G. Emmi, E. S.	2015	-	Vasculitis	Inflammation-induced thrombosis is considered not only a feature of several autoimmune diseases, such as SLE, RA or SS, but also of systemic vasculitis.	-	Review
6	Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease	I. Ben Ghorbel, R. E.	2008	220	Behçet's Disease	Budd-Chiari syndrome in patients with Behçet's disease is 3.2%, confirming that this syndrome	Tunisia	Cohort
7	Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset	J. Romero-Díaz, I. G.-S.-G.	2009	482	Systemic Lupus Erythematosus (SLE), [rheumatoid arthritis (RA), dermatomyositis, ankylosing spondylitis	49 patients (20.3%) with SLE and 6 patients (2.5%) with other autoimmune diseases (49 thrombotic events, relative risk 9.6 (95% CI 4.1-27.4, $p < 0.0001$))	USA	Cohort

8	A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases	J. J. Lee	2014	5,273,942	Inflammatory arthritis, vasculitis and connective tissue diseases (CTDs) Systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, inflammatory myositis and systemic sclerosis (SSc)	VTE incidence of 2.18% (95% confidence interval (CI): 1.82% to 2.54%) SLE patients with VTE incidence of 7.29% (95% CI: 5.82% to 8.75%). Sjögren's syndrome VTE incidence of 2.18% (95% CI: 0.79% to 3.57%). Inflammatory myositis VTE incidence of 4.03% (95% CI: 2.38% to 5.67%). The SSc-VTE incidence of 2.18% (95% confidence interval (CI): 1.82% to 2.54%)	-	Review
9	Thrombosis warning in children suffering from Henoch-Schönlein purpura	L. Li, Z. J.	2013	1	Henoch-Schönlein Purpura	HSP is associated with thrombosis and HSP itself and some risk factors may result in thrombosis.	China	Case report

10	Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome	M. Capecci, M. A.	2022	,	APS	type of anticoagulant drug is also complex because the central pathway responsible for the development of thrombosis is so far unknown and should be carried out on an individual basis after a careful evaluation of the clinical and laboratory features of the patient.	-	Review
11	Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Rheumatoid Arthritis and Association With Disease Duration and Hospitalization	M. E. Holmqvist, M. N.-J.	2012	37,157	Rheumatoid Arthritis	Prevalent cohort: IR of VTE was 5.9/1000 person-year in RA vs 2.8/1000 person-year in non-RA, HR= 2. Incident cohort: IR of VTE was 4.5/1000 person-year in RA vs 1.6/1000 person-year in non-RA, HR= 1.6.	Sweden	Cohort
12	Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis	D. P. Misra, T. K.	2021	,	ANCA-associated vasculitis	Increased risk of venous as well as arterial thrombosis has been seen in patients with AAV, both during active disease as well as during periods of quiescence	-	Review

13	Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment	G. Emmi, E. S.	2015	,	Vasculitis	Inflammation-induced thrombosis is considered not only a feature of several autoimmune diseases, such as SLE, RA or SS, but also of systemic vasculitis.	-	Review
14	Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors	M. A. Omar, A. S.	2022	,	Rheumatoid Arthritis	increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with rheumatoid arthritis (RA), RA disease activity is associated with an increased risk of VTE.	-	Review
15	Diagnosis and classification of Kawasaki disease	J. Sanchez-Manubens, B. R.	2014	,	Kawasaki Disease	Coronary aneurysms develop in 20–25% of untreated patients and these may lead to myocardial infarction and sudden death.	-	Review
16	Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis	H. Xiao, H. P.	2016	,	ANCA-associated vasculitis	Patients with active AAV have ongoing asynchronous onsets of countless acute lesions, with each lesion evolving through stereotypical phases within 1 or 2 weeks.		Review

17	Increased risk of venous thromboembolism associated with polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis	Y. Li, P. W.	2018	9045	Polymyositis, Dermatomyositis	VTE was related with PM and DM, respectively (for PM: OR =6.87, 95% CI: 4.12–11.46, P,0.001; for DM: OR =11.59, 95% CI: 6.54–20.55, P,0.001). Inflammatory myositis and risk of DVT (OR =4.85, 95% CI: 1.38–17.12, P,0.05) and PE (OR =4.74, 95% CI: 2.18–10.30, P,0.05).	-	Meta-analysis
18	Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Systemic Lupus Erythematosus	W. Yuan, G. F.	2022	-	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	219 patients with SLE demonstrated that 16% of patients had a thrombotic event during the study period, among which 3.5% had arterial thrombosis and 12.5% had venous thrombosis	-	Review

19	Thromboembolic events in ANCA-associated vasculitis: incidence and risk factors in a single-center cohort	G. Moroni, F. M.	2021	1662	ANCA-associated vasculitis	VTE in ANCA-associated vasculitis patients was 12.4% (95% CI, 8.8-17.2). Of these, 63.4% (95% CI, 57.3-69.1) had deep vein thrombosis and 26.3% (95% CI, 17.6-37.4) had pulmonary embolism. Recurrent VTE occurred in 10.0% (95% CI, 5.2-18.6).	European Population	Meta-analysis
20	Premature stroke and cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome.	Zippe CL, B. S.	2022	312	Sjogren's syndrome	At least one ischemic event, MI, stroke, or PAD, was confirmed in 28/312 (9%) patients, CNS involvement now correlated with overt ischemic events [6/28 (21.4%) vs. 23/284 (8.1%), $p = 0.021$]. In total 61/312 (19.6%) patients were identified as having some form of CVD	Germany	Cohort
21	Systematic Literature Review and Meta-analysis of Venous Thromboembolism Events in Systemic Lupus Erythematosus.	Natalia Bello, K. J.	2023	,	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	συχνότητα ΣΕΛ και θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα όπου ανευρέθη 0,13 (n/N, 95% CI 0,07–0,21) και σε ασθενείς με SLE και χωρίς θετικά APLAs ήταν 0,07 (n/N, 95% CI 0,04–0,10).	-	Review

22	Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients.	Cervera R, K. M.	2009	1000	APS	(2.4% of the total cohort), transient ischaemic attacks (2.3%), deep vein thromboses (2.1%) and pulmonary embolism (2.1%).	Spain	Cohort
23	Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study	Carruthers EC, Choi HK, Sayre EC, Aviña - Zubie ta JA	2016	752	Polymyositis, Dermatomyositis	VTE, DVT and PE in PM were 8.14 (4.62 to 13.99), 6.16 (2.50 to 13.92) and 9.42 (4.59 to 18.70), respectively. Highest IRRs for VTE, DVT and PE were observed in the first year after PM diagnosis (25.25, 9.19 and 38.74, respectively)	Βρετανική Κολομβία Κανάδα	Cohort

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3 Αποτελέσματα

3.1 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος(ΣΕΛ)

3.1.1 Θρόμβωση στον ΣΕΛ

Οι αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις αποτελούν μια πολύ γνωστή κλινική οντότητα στον ΣΕΛ, με επιπολασμό >10%. Αυτός ο επιπολασμός δύναται ακόμη και να ξεπεράσει το 50% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.⁽⁹⁾ Μια 30ετή μελέτη ασθενών με ΣΕΛ ανευρέθη ότι το 20% των ασθενών εμφάνισαν θρομβωτικά φαινόμενα κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου (20.3% 49 thrombotic events, relative risk 9.6 (95% CI 4.1-27.4, $p < 0.0001$))⁽¹⁹⁾. Η συχνότητα θρόμβωσης τείνει να αυξάνει τον πρώτο χρόνο. Πιθανοί λόγοι για αυτήν την πρώιμη υψηλότερη συχνότητα θρόμβωσης θα μπορούσαν να είναι τα υψηλά επίπεδα δραστηριότητας της νόσου και τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, τα κυτταροτοξικά αντισώματα ή η γενικότερη φλεγμονώδης κατάσταση. Σε μια 10ετή προοπτική μελέτη ασθενών με ΣΕΛ, οι πιο συχνές αιτίες θανάτου όπου ανευρέθησαν ήταν ο ενεργός ΣΕΛ (26,5%), η θρόμβωση (26,5%) και η λοίμωξη (25%), με τη θρόμβωση να κυριαρχεί τη δεύτερη 5ετή περίοδο της παρακολούθησης της νόσου.⁽²⁰⁾ Η μελέτη της Bello et al. ανέδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (RR 4,38). Μάλιστα τα περιστατικά VTE αφορούν σε νεότερους ασθενείς με σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, και η συχνότητα των επεισοδίων είναι ακόμα μεγαλύτερη επί θετικών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. (APLAs)⁽²¹⁾

3.1.2 Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στον ΣΕΛ

Παρακάτω ακολουθούν οι παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης στον ΣΕΛ, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, η φλεγμονώδης δραστηριότητα της νόσου, και άλλοι θρομβοφιλικοί παράγοντες.

3.1.2.1 Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APLAs)

Το 30% των περιστατικών ΣΕΛ, έχουν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.⁽⁷⁾ Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APLAs) συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με συγγένεια ως προς την επιφάνεια των φωσφολιπιδίων. Τα πιο σημαντικά αναγνωρισμένα αντιγόνα αποτελούν η β2-γλυκοπρωτεΐνη και η προθρομβίνη. Τα αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (ACA), το αντιπηκτικό του

λύκου (LAC) και η αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνη I (anti-β2-GPI) έχουν επιβεβαιωθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης από τις πρώτες κιόλας μελέτες πάνω στον ΣΕΛ.⁽²²⁾ Στη μελέτη της Bello, υπολογίστηκε η συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΕΛ και θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα όπου ανευρέθη 0,13 (n/N, 95% CI 0,07–0,21) και σε ασθενείς με SLE και χωρίς θετικά APLAs ήταν 0,07 (n/N, 95% CI 0,04– 0,10).⁽²¹⁾ Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να είναι παροδικά θετικά. Το 50% των ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζει θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Για να θεωρηθούν σημαντικά, θα πρέπει να είναι επίμονα θετικά σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις, με διαφορά 12 εβδομάδων. Δεν αναπτύσσουν όλοι οι ασθενείς με APLA θρόμβωση, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί από διαφορετικά φωσφολιπίδια ή διάφορες πρωτεΐνες δέσμησης. Αρκετές υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τα παθογόνα αποτελέσματα αυτών των αυτοαντισωμάτων και τον ρόλο τους στην ανάπτυξη θρόμβωσης. Προσκολλώνται στην αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια των φωσφολιπιδίων και μπορεί να προκαλέσουν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, να παρεμβαίνουν στους αναστολείς της πήξης όπως η πρωτεΐνη C, να αναστέλλουν την αντιθρομβίνη και την ινωδόλυση και στη συνέχεια να ξεκινούν το σχηματισμό θρόμβου. Μάλιστα σχετίζονται τόσο με αρτηριακές όσο και με φλεβικές θρομβώσεις. Παρόλα αυτά περίπου το 40% των ενηλίκων με ΣΕΛ που είναι όπου δεν έχουν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δύναται να εκδηλώσουν θρόμβωση. Αυτό σημαίνει ότι και οι άλλοι θρομβωτικοί παράγοντες, όπως τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, η πρωτεΐνη C και S, τα αντισώματα έναντι ουδετεροφίλων (ANCA), και οι ενδοκυττάριας παγίδες ουδετεροφίλων (NETs) παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της θρόμβωσης.⁽²⁰⁾

Ο επιπολασμός του των τίτλων αντισωμάτων του αντιπηκτικού του λύκου (LAC) και των αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης (ACA) για τον ΣΕΛ φτάνουν σε ποσοστά 28 και 42%, αντίστοιχα. Από τους παραπάνω ασθενείς, το 42% των θετικών ασθενών στο αντιπηκτικό του λύκου και το 40% των θετικών σε αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης ατόμων, είχαν ιστορικό θρόμβωσης. Αντίθετα, ο επιπολασμός της θρόμβωσης σε ασθενείς χωρίς αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή αντιπηκτικό του λύκου είναι μόνο 10-18%.⁽²⁰⁾

3.1.2.2 Φλεγμονώδης δραστηριότητα νόσου- ενεργοποίηση πήξης

Έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή προκαλεί την έκφραση ιστικών παραγόντων, ένα σημαντικό βήμα για την έναρξη της πήξης. Προκαλείται λοιπόν αγγειίτιδα μεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα και χρόνια καταστροφή των αγγείων. Συνεπώς, η φλεγμονή των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε θρόμβωση.⁽²⁰⁾ Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο αγγειακό ενδοθήλιο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκφραση του επιφανειακού παράγοντα, αυξημένη θρομβοντουλίνη και ενεργοποίηση του αναστολέα του πλασμινογόνου τύπου I. Έτσι, επακόλουθη είναι η ενεργοποίηση του μονοπατιού της πήξης. Εάν υπάρχει βλάβη αγγείου, εμφανίζεται αγγειοσυστολή ως κρίσιμη αρχική απόκριση, προκαλώντας μείωση της διαμέτρου του αγγείου και επιβραδύνοντας τη ροή του αίματος, η οποία είναι η αιμοδυναμική βάση για τις επακόλουθες διεργασίες υπερπηκτικότητας. Τα κυκλοφορούντα αιμοσφαίρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία γενικά δεν εκφράζουν TF και εκτίθενται στο αίμα μετά από αγγειακό τραυματισμό. (προαγωγέας της εξωγενούς οδού πήξης) Παράλληλα, όταν το ενδοθήλιο είναι κατεστραμμένο, το υποκείμενο κολλαγόνο εκτίθεται σε κυκλοφορούντα αιμοπετάλια, τα οποία ενεργοποιούν την ενδογενή οδό πήξης. Τα αιμοπετάλια που εκτίθενται στην κυκλοφορία του αίματος προσκολλώνται απευθείας στο κολλαγόνο μέσω των επιφανειακών υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης (GP) Ia/IIa. Αυτή η προσκόλληση ενισχύεται περαιτέρω από τον παράγοντα von Willebrand (vWF) που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ενεργοποιούν περαιτέρω τα αιμοπετάλια. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν ADP, σεροτονίνη, παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), vWF και θρομβοξάνη A2 (TXA2) στο πλάσμα, συμπληρωματικούς παράγοντες ενεργοποίησης του θρόμβου. Το ινωδογόνο συνδέεται με το GP IIb/IIIa, το οποίο συμβάλλει στη συσσώρευση γειτονικών αιμοπεταλίων, αυξάνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης.⁽⁷⁾

3.1.2.3 NETs

Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα μπορεί να απελευθερώσουν Neutrophil Extracellular Traps (NETs) κατά τη διάρκεια μιας ξεχωριστής μορφής κυτταρικού θανάτου, που ονομάζεται NETosis. Τα NET είναι πλούσια σε βιοενεργά μόρια που

προάγουν τη θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης της αθηροθρόμβωσης), τη φλεγμονή και την ίνωση. Έτσι, αν και τα ουδετερόφιλα μπορεί να μην υπάρχουν σε χρόνιες φλεγμονώδεις βλάβες, τα υπολείμματά τους μπορεί να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη απόκριση πέρα από τη σύντομη διάρκεια ζωής τους στους ιστούς.⁽²³⁾ Επομένως, τα ουδετερόφιλα μπορούν να προκαλέσουν φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση ή «ανοσοθρόμβωση» απελευθερώνοντας NETs, τα οποία είναι δίκτυα ινών χρωματίνης που απελευθερώνονται κατά τη νέκρωση των ουδετερόφιλων. Τα NET περιλαμβάνουν ιστόνες, αντιμικροβιακά πεπτίδια και οξειδωτικά ένζυμα όπως η ελαστάση των ουδετερόφιλων και η μυελοϋπεροξειδάση (MPO).⁽⁷⁾ Τα NET παγιδεύουν ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια και δεσμεύουν το ινωδογόνο, την ινωδονεκτίνη τον παράγοντα von Willebrand και τον ιστικό παράγοντα, προάγοντας το σχηματισμό και τη σταθεροποίηση του θρόμβου.⁽²³⁾ Ως εκ τούτου, τα παρεμβαίνοντα NETs θα μπορούσαν να είναι ένας πιθανός στόχος για αντιπηκτική θεραπεία.

3.1.2.4 *Αντισώματα έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων (AECA) και αντισώματα έναντι των ουδετεροφίλων (ANCA)*

Τα AECA αποτελούν αντισώματα, τμήματα της ανοσοσφαιρίνης A, G ή M και συνδέονται με αντιγόνα μέσω της περιοχής F (ab). Το AECA είναι μια ετερογενής ομάδα αυτοαντισωμάτων που μπορεί να αντιδράσει με διαφορετικές αντιγονικές δομές που σχετίζονται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως ενώσεις που μοιάζουν με ηπαρίνη, σύμπλοκα DNA και DNA-ιστόνης, πρωτεΐνες ριβοσώματος PO και L6, παράγοντα επιμήκυνσης 1a, ινονεκτίνη και β2-γλυκοπρωτεΐνη I, προάγοντας έτσι την παραγωγή ιστικού παράγοντα (TF) και οδηγώντας σε αγγειακή βλάβη. Η παρουσία AECA έχει συσχετιστεί με νεφρική προσβολή, αγγειακές βλάβες, πνευμονική υπέρταση, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και θρόμβωση στον λύκο.⁽⁷⁾

Τα αντι-ουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αυτοαντισώματα (ANCA) είναι μια κατηγορία αυτοαντισωμάτων που είναι υπεύθυνα για την πρόκληση συστηματικής αγγειακής φλεγμονής δεσμεύοντας σε αντιγόνα-στόχους στα ουδετερόφιλα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ANCA μπορεί να ενεργοποιήσουν ουδετερόφιλα που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων και απελευθερώνουν αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), μονοξειδίου του αζώτου, φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1β, IL-8 και IL-12), τοξικές ουσίες (πρωτεάσες σερίνης) και NETs, που

έχουν ως αποτέλεσμα αγγειακό ενδοθηλιακό τραυματισμό σε μικρά αιμοφόρα αγγεία και την ενεργοποίηση έτσι του μονοπατιού της πήξης.⁽⁷⁾⁽¹⁶⁾

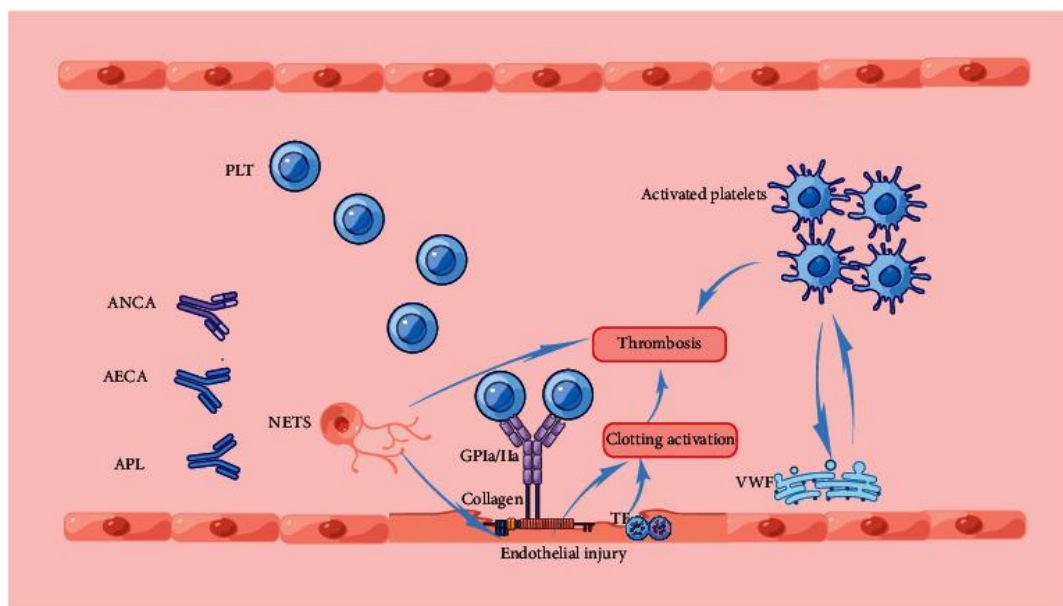


Figure 1 Όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα καταστρέφονται από αυτοαντισώματα (ANCA, AECA, APL) και εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων, το κολλαγόνο και ο TF εκτίθενται στο κυκλοφορούν αίμα, ενεργοποιώντας τον καταρράκτη της πήξης. Τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια προσκολλώνται απευθείας στο κολλαγόνο μέσω των επιφανειακών υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης Ia/IIa. Αυτή η προσκόλληση ενισχύεται περαιτέρω με την απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF) από το κατεστραμμένο αγγειακό ενδοθήλιο και τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ενεργοποιούν περαιτέρω τα αιμοπετάλια, τα οποία τελικά οδηγούν σε αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων και θρόμβωση. 2022 Jun 27. doi: 10.1155/2022/3208037

3.1.2.5 Πρωτεΐνη C και S

Οι ελλείψεις πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης είναι σπάνιες αλλά ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση.⁽²⁰⁾ Οι διαταραχές της οδού της πρωτεΐνης C στον ΣΕΛ έχουν λάβει μεγάλη προσοχή τα τελευταία χρόνια. Τα αντισώματα αντιθρομβομοντουλίνης παρεμβαίνουν στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) και τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (APLA) παρεμβαίνουν στην οδό της πρωτεΐνης C, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.⁽²⁴⁾ Το αντιπηκτικό του λύκου αυξάνει επίσης την αντίσταση στην APC. Η αντίσταση στην

ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R) ορίζεται ως μειωμένη αντιπηκτική απόκριση στην οδό της πρωτεΐνης C. Η κληρονομική APC-R που προκαλείται από τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden συνδέεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης (VTE). Αν και η αντίσταση APC αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, παραμένει ασαφές εάν αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης. ⁽⁷⁾

3.1.2.6 *Επίπεδα ομοκυστεΐνης*

Το επίπεδο της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση, αρτηριακή θρόμβωση και πιθανώς φλεβική θρόμβωση. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα ανεπάρκειας βιταμινών B12 ή B6 ή φυλλικού οξέος, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, υποθυρεοειδισμού, ορισμένων κακοηθειών, φαρμάκων και κληρονομικών ενζυμικών ανωμαλιών. Οι προθρομβωτικές δραστηριότητες μπορεί να αποδοθούν είτε σε άμεση τοξική επίδραση στο ενδοθήλιο είτε σε έμμεσες επιδράσεις. Η υπερομοκυστεϊναιμία ανιχνεύεται σε περίπου 15% των ασθενών με λύκο. Ο επιπολασμός της υπερομοκυστεϊναιμίας είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ΣΕΛ με θρόμβωση. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης καταδεικνύονται στο 27,3% των ασθενών με ΣΕΛ με θρόμβωση σε σύγκριση με 16,9% σε αυτούς χωρίς θρόμβωση. ⁽²⁰⁾

3.1.3 Στρατηγικές θεραπείας της θρόμβωσης σε ΣΕΛ

Τις τελευταίες δεκαετίες, η θεραπεία του ΣΕΛ έχει μετατοπιστεί από τη χρήση υδροξυχλωροκίνης (HCQ), γλυκοκορτικοστεροειδών και συμβατικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στους βιολογικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων το belimumab. Το belimumab είναι ο πρώτος και μοναδικός βιολογικός παράγοντας που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΕΛ μέχρι σήμερα. Λόγω της εφαρμογής βιολογικών παραγόντων, η πρόγνωση των ασθενών με ΣΕΛ έχει βελτιωθεί σημαντικά. Ωστόσο, με την παράταση της επιβίωσης των ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών όπως η θρόμβωση έχει αυξηθεί. ⁽⁷⁾ Οι στρατηγικές θεραπείας επικεντρώνονται κυρίως στον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου, ενώ ελαχιστοποιούν τη συσσώρευση της βλάβης που σχετίζεται με την ενεργό νόσο και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα φάρμακα. Τα αντιπηκτικά

χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων. Συνίσταται η ταυτόχρονη έναρξη ηπαρίνης (είτε ενδοφλέβιας ή υποδόριας) και από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. ⁽²⁰⁾ Η χορήγηση ηπαρίνης συνήθως συνεχίζεται για 3-5 ημέρες για να επιτευχθεί το ανάλογο θεραπευτικό εύρος του INR. Εάν χρησιμοποιείται ενδοφλέβια ηπαρίνη, το APTT αποτελεί οδηγό για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης για την καθιέρωση αποτελεσματικής ηπαρινοποίησης. Ωστόσο, το APTT μπορεί να παραταθεί παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου (LAC) στο αίμα. Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να καθοριστεί από την παρουσία APLA, θέση θρόμβωσης, υποτροπή, και παρουσία παραγόντων καθίζησης. Η μελέτη των Derksen οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι η πιθανότητα μη υποτροπής σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά στα οκτώ χρόνια να είναι 100%, ενώ στους ασθενείς στους οποίους διέκοπταν τα αντιπηκτικά, το ποσοστό υποτροπής ήταν 50% στα 2 χρόνια και 78% στα 8 χρόνια παρακολούθησης.⁽⁷⁾

3.1.4 Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

3.1.4.1 *Επίπτωση θρομβώσεων*

Η ακριβής επίπτωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 40-50 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα. Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1-5%. Μόνο μία μειοψηφία όμως των ατόμων με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα θα αναπτύξουν κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Η κλινική σημασία της παρουσίας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον γνήσιο πληθυσμό, που δεν έχει αναπτύξει αγγειακές εκδηλώσεις, δεν είναι γνωστή.

Στο συστηματικό ερυθριματώδη λύκο, ανιχνεύονται συχνά τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL), με θετικοποίηση τουλάχιστον μίας δοκιμασίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), σε ποσοστό άνω του 30% των ασθενών. ⁽²⁵⁾

3.1.4.2 *Θρομβωτικές εκδηλώσεις*

Οι φλεβικές θρομβώσεις είναι συχνότερες συγκριτικά με τις αρτηριακές. Αρτηριακές θρομβώσεις περιλαμβάνουν κυρίως το ΚΝΣ με εκδηλώσεις αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι θρομβώσεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε όργανο, να είναι εν τω βάθει, ή επιπολής, να προσβάλλουν τα άνω ή κάτω άκρα, τους πνεύμονες ή να εντοπίζονται σε ασυνήθεις θέσεις (ενδοκοιλιακές, κλπ).

Τα θρομβωτικά επεισόδια στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι υποτροπιάζοντα και οι υποτροπές έχουν συνήθως την ίδια κατανομή με το αρχικό επεισόδιο. Έτσι ασθενείς με φλεβική θρόμβωση παρουσιάζουν υποτροπές από το φλεβικό σύστημα, ενώ ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση παρουσιάζουν υποτροπές από το αρτηριακό σύστημα της κυκλοφορίας. Η ετερογένεια στην κλινική έκφραση του συνδρόμου, οφείλεται σε συνδυασμό αγγειοαποφρακτικών συμβαμάτων, με χαρακτηριστικά την πνευμονική εμβολή, τα αγγειακά εγκεφαλικά και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Μάλιστα, παρατηρήθηκαν συμβάματα από διαφορετικά όργανα στον ίδιο ασθενή, με το χρονικό παράθυρο μεταξύ των συμβαμάτων, να ποικίλλει από εβδομάδες έως μήνες ή και χρόνια. ⁽²⁶⁾

3.1.4.3 Παθογένεση της θρόμβωσης

Η επικρατούσα άποψη είναι ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν κύριο στόχο τη βήτα 2 γλυκοπρωτεΐνη I (β2GPI), μια πρωτεΐνη του αίματος που ενώνεται ισχυρά με τα φωσφολιπίδια στις μεμβράνες των κυττάρων. Επιπλέον, η δέσμευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στη β2GPI καταστέλλει τη δραστηριότητα του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα, μειώνει τη δραστηριότητα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα. Φαίνεται λοιπόν ότι ο τίτλος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σχετίζεται με τα θρομβωτικά συμβάντα στο APS. Η αννεξίνη A2, ένας ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου, μπορεί να είναι ένα σημαντικό μόριο για τη παθογένεση της νόσου. Η έκθεση των αιμοπεταλίων από υγιείς δότες σε αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα *in vitro* αυξάνει την έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, και τα αιμοπετάλια μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στις προθρομβωτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης τόσο του ιστικού παράγοντα όσο και της απελευθέρωσης εξωκυτταρίων παγίδων των ουδετερόφιλων (NETs) και ιντερλευκίνης-8, μπορεί είναι επίσης σημαντικό παράγοντα θρομβογένεσης στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. ⁽²⁶⁾

3.1.4.4 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στα κουμαρινικά, όπου παραμένουν η βάση της θεραπείας και της δευτερογενούς πρόληψης. Το όφελος αναδεικνύεται σε ασθενείς όπου η πτώση του INR οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων ή υποτροπή θρομβώσεων. Στην εγκυμοσύνη η επίσημη θεραπευτική τακτική επιβάλλει τη χορήγηση ηπαρίνης και ασπιρίνης. Τα τρέχοντα στοιχεία και οι κατευθυντήριες οδηγίες καταδικάζουν τη χρήση DOAC σε ασθενείς με APS. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με APS με VTE και μονή ή διπλή θετικότητα αυτοαντισωμάτων, τα DOAC μπορεί να ληφθούν υπόψη σε ατομική βάση. Παρά το γεγονός ότι τα τρέχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να γίνουν συστάσεις, εάν η επιλογή του αντιπηκτικού φαρμάκου εμπίπτει σε ένα DOAC, το dabigatran μπορεί να προτιμάται έναντι του άλλου αντι-παράγοντα Xa DOAC. ⁽²⁷⁾

3.2 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ)

3.2.1 Κίνδυνος VTE στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Σε μια σουηδική προοπτική μελέτη παρακολούθησης σε εθνικό επίπεδο ανέδειξε ότι οι Σουηδοί ασθενείς με ΡΑ είχαν έναν αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (VTE), ο οποίος, ήταν σταθερά αυξημένος για τα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση. Η συχνότητα επίπτωσης της πνευμονικής εμβολής (PE) φαίνεται να είναι 6,38 εντός του πρώτου έτους μετά τη διάγνωση της νόσου και 1,53 εντός των πρώτων 1-5 ετών παρακολούθησης, μειώνοντας στο 1,15 μετά από 5 χρόνια. Μάλιστα ο κίνδυνος θρομβοεμβολής ανευρέθη σημαντικά αυξημένος σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΡΑ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (σχετικός κίνδυνος = 2,25) και φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.⁽²⁸⁾

3.2.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ΡΑ έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία αυτοαντιδραστικών Τ και Β κυττάρων οδηγώντας σε ανοσοκαταστολή. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά των κυτρουλινωμένων πεπτιδίων και κατά της ανοσοσφαιρίνης G (ρευματοειδής παράγοντας) οδηγεί στον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και σε άφθονη ενεργοποίηση συμπληρώματος. Ένας βασικός καταρράκτης φλεγμονής είναι η υπερπαραγωγή TNF και ιντερλευκίνης (IL)-6. Ο καταρράκτης δημιουργεί περίσσεια ινικής και οι τυπικές διεργασίες της νόσου οφείλονται στην αλληλεπίδραση θρόμβων ινικής με τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Η αιτιολογία της θρομβωτικής τάσης στη ΡΑ εξακολουθεί να είναι ασαφής λόγω διαφόρων μηχανισμών και αιτιολογικών παραγόντων.⁽¹³⁾

Παρακάτω παρουσιάζονται οι παράγοντες που ενοχοποιούν τη θρομβωτική τάση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

3.2.2.1 Ενδοθηλιακή βλάβη

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας στα πρώιμα στάδια της νόσου λόγω προφλεγμονώδους κατάστασης, οδηγεί σε ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, μεταβολή της ενδοθηλιακής διαπερατότητας και αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων γεγονός που προδιαθέτει σε θρόμβωση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με φλεγμονή, καθώς αυξάνονται οι παράγοντες πήξης ενδοθηλιακής προέλευσης, ο παράγοντας von

Willebrand και ο PAI-1, και μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο τόσο στην πορεία της PA όσο και στη θρόμβωση.⁽²⁹⁾ Κατά τη διαδικασία της φλεγμονής, τα μονοκύτταρα εκφράζουν μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης, τα οποία επάγονται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1β, ο TNF-α και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όχι μόνο οδηγεί σε φλεβική θρόμβωση, προάγει επίσης την αθηροσκλήρωση και προδιαθέτει σε αρτηριακούς θρόμβους.⁽³⁰⁾ Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όχι μόνο οδηγεί σε φλεβική θρόμβωση, αλλά επηρεάζει επίσης τις αρτηρίες επιταχύνοντας την αθηροσκλήρωση και προάγοντας και την αρτηριακή θρόμβωση.⁽¹³⁾

3.2.2.2 *Υπερπηκτικότητα και καταστολή ινωδόλυσης*

Η φλεγμονή ρυθμίζει τις θρομβωτικές αποκρίσεις μειώνοντας τα αντιπηκτικά και καταστέλλοντας την ινωδόλυση.⁽³⁰⁾ Τα φυσικά αντιπηκτικά μειώνουν τη θρομβωτική απόκριση αλλά μπορεί να κατασταλούν από φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται από αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και κατανέμεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελεί η θρομβομοντουλίνη η οποία συνδέεται με τη θρομβίνη και ενεργοποιεί τη πρωτεΐνη C. Οι προθρομβωτικές δραστηριότητες πιστεύεται ότι ασκούν τοξική επίδραση στο ενδοθήλιο και οδηγούν σε μειωμένη έκφραση της θρομβομοντουλίνης. Επομένως, η οδός της πρωτεΐνης C θεωρείται κύριος στόχος. Ο TNF-α μειώνει ειδικά τη θρομβομοντουλίνη και τον υποδοχέα πρωτεΐνης C των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ και τα δύο χρειάζονται για τη βέλτιστη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C. Επομένως, η μειώνεται η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και επομένως και η πρωτεΐνη S, το άλλο φυσικό αντιπηκτικό, αυξάνοντας τον κίνδυνο VTE.⁽¹³⁾

Ο ενεργοποιημένος μέσω της θρομβίνης αναστολέας ινωδόλυσης (TAFI) αποτελεί ένα προένζυμο που ενεργοποιεί το ινωδολυτικό σύστημα αφού ενεργοποιηθεί από παράγοντες όπως η θρομβίνη/πλασμίνη και η θρομβομοντουλίνη. Ο TAFI έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένος σε ασθενείς με PA σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενεργή φλεγμονή. Επομένως, υψηλότερος τίτλος TAFI μπορεί να προκαλέσει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που οδηγεί σε VTE.⁽²⁹⁾

3.2.2.3 *Ιξώδες και αγγειακή στάση*

Το υπεριξώδες του πλάσματος, το οποίο εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου των αρθρώσεων (οξεία φλεγμονή), είναι ένας κύριος προδιαθεσικός

παράγοντας για VTE. Ομοίως, η διαταραχή της φλεβικής ροής του αίματος και η στάση που προκαλείται από την ακινησία κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων δηλαδή επι ενεργής κυρίως αρθρικής νόσου προδιαθέτουν επίσης για VTE.⁽¹³⁾ Επιπλέον, ο παράγοντας πήξης VIII, το ινωδογόνο και ο παράγοντας von Willebrand, είναι σημαντικά αυξημένα σε φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις και είναι γνωστό ότι αυξάνουν το ιξώδες του πλάσματος, το οποίο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση.⁽²⁹⁾

Ως εκ τούτου, το υπεριξώδες του πλάσματος και η φλεβική στάση σε ασθενείς με PA κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής είναι σημαντικοί παράγοντες ενεργοποίησης της τριάδας του Virchow, που οδηγεί σε σχηματισμό θρόμβου.⁽¹³⁾ Παράλληλα, η ακινητοποίηση του ασθενούς που προκαλεί η αρθρική νόσος προδιαθέτει περαιτέρω σε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.⁽²⁹⁾

3.2.2.4 Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Η παρουσία θετικών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) σε ασθενείς με PA δεν συσχετίζεται με θρόμβωση ή άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS). Το αντιπηκτικό του λύκου δεν περιγράφεται επαρκώς σε ασθενείς με PA και VTE και η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη καθώς αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για VTE.⁽¹³⁾ Σε μια ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2006 από τους Olech and Merrill, ο επιπολασμός των αντισωμάτων aPL σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 22% σε δείγματα που δεν ξεπερνούσαν τους 200 ασθενείς, με μερικές μελέτες να δείχνουν κάποια σχέση, όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.⁽²⁹⁾

3.2.3 Θεραπεία της VTE σε ασθενή με PA

Ο πρώτος στόχος της θεραπείας σε ασθενείς με PA είναι η ανακούφιση του πόνου και η μείωση της φλεγμονής. Τα δραστικότερα φάρμακα αποτελούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα κορτικοστεροειδή.⁽¹³⁾

Τα γλυκοκορτικοειδή (GC) αποτελούν τη βασική αγωγή της PA. Έχουν γίνει προσπάθειες για να περιοριστεί η χρήση τους ως θεραπεία γεφύρωσης ή κατά τη διάρκεια εξάρσεων. Η χρόνια χρήση τους εξακολουθεί να είναι σημαντική αλλά μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Η χρήση τους αυξάνει τον κίνδυνο VTE 2-3 φορές σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών ενώ παράλληλα αυξάνει περαιτέρω

τον ενδοθηλιακό τραυματισμό από μείωση των επιπέδων μονοξειδίου του αζώτου και αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης.⁽²⁹⁾

3.2.3.1 *Φαρμακολογική προφύλαξη για VTE*

Παρότι οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό αυτόματης VTE σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, δεν συνιστάται μακροχρόνια συστηματική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Ωστόσο, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εκτίθενται συχνά σε καταστάσεις κινδύνου για VTE που μπορεί να απαιτούν προληπτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Οι ασθενείς με PA συχνά παραπέμπονται για ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου. Αυτή η περιεγχειρητική κατάσταση είναι κοινώς αποδεκτή ως κατάσταση υψηλού κινδύνου για VTE. Ωστόσο, οι ασθενείς με PA που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έχουν αυξημένο κίνδυνο, παρόμοιο με αυτόν του γενικού πληθυσμού.

Η χειρουργική επέμβαση είχε τον ίδιο κίνδυνο μετεγχειρητικής VTE (περίπου 1,9%). Η κατάσταση είναι διαφορετική στο νοσηλευόμενο ασθενή. Η επίγνωση του κινδύνου για VTE και η αντιπηκτική προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μεγάλο βαθμό σε αυτές τις περιπτώσεις, ακόμη και αν δεν υπάρχουν ακόμη συγκεκριμένες συστάσεις σε ασθενείς με PA για τη χορήγηση προληπτικής αντιπηκτικής αγωγής.⁽¹³⁾

3.2.3.2 *Θεραπευτική προσέγγιση για VTE σε έδαφος PA*

Η κύρια θεραπεία της VTE είναι η αντιπηκτική αγωγή. Σε ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη VTE, η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό και πριν από τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Ο κίνδυνος υποτροπής της VTE μειώνεται γρήγορα μόλις ξεκινήσει η αντιπηκτική αγωγή. Η αντιπηκτική αγωγή κατά προτίμηση ξεκινά με χρήση LMWH ή fondaparinux. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι μετά το πρώτο επεισόδιο οι ασθενείς χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής για 3 μήνες. Τα NOAC που χρησιμοποιούνται πλέον αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής καθώς δεν χρειάζεται να γίνει εργαστηριακός έλεγχος της αποτελεσματικότητάς τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα NOAC δεν έχουν ποτέ αξιολογηθεί εξειδικευμένα σε ασθενείς με PA, γι αυτό και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.⁽¹³⁾

3.3 Αγγειίτιδες

3.3.1 Σύνδρομο Behcet (BS)

3.3.1.1 Παθογένεση της θρόμβωσης στη Behcet

3.3.1.1.1 Ανοσολογικής αρχής

Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης στο σύνδρομο Behcet (BS) δεν είναι ευρέως αποδεδειγμένη, αλλά η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η φλεγμονή και η αιμόσταση συνδέονται στενά και ότι το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει ρόλο στη θρομβωτική διαδικασία. Μια γενικευμένη διαταραχή των CD4+ λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων και υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών που συνδέονται με κύτταρα Th1, όπως ιντερφερόνη-γάμμα (IFN γ), παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) α , ιντερλευκίνη (IL)1, IL6, IL8 και IL12, έχουν παρατηρηθεί στο BS. Τα κύτταρα Th17 μαζί με τις κυτοκίνες τους, IL17A, IL22, TNF α , φαίνεται επίσης να εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία, όπως και η IL21 που μπορεί να προάγει τη διαφοροποίηση Th1 και Th17 και την καταστολή των ρυθμιστικών T κυττάρων Treg (Tregulatory). Όλοι αυτοί οι προθρομβωτικοί παράγοντες προάγουν τα θρομβωτικά συμβάντα στο BS. ⁽¹⁵⁾

3.3.1.1.2 Πηκτικός μηχανισμός

Στο BS, το σύστημα πήξης μπορεί να προάγει τη φλεγμονή και τη θρόμβωση μέσω πολλαπλών παραγόντων όπως ο ιστικός παράγοντας (TF), η θρομβίνη και η πρωτεΐνη C με συνοδό διαταραχή της ινωδόλυσης. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που προκύπτει από ανοσολογικούς και φλεγμονώδεις παράγοντες, φαίνεται να είναι ένα χαρακτηριστικό χαρακτηριστικό του BS και παίζει βασικό ρόλο στην εκδήλωση των θρομβωτικών εκδηλώσεων. Παρατηρήθηκε μειωμένη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), σημαντικού δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, σε ορισμένους ασθενείς με ενεργό BS. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα άλλων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης, όπως κυκλοφορούντα παράγοντα von Willebrand και θρομβομοντουλίνης βρέθηκαν σε ασθενείς με ενεργό BS. Αυξημένα επίπεδα αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF), ο οποίος αποτελεί δείκτης αγγειογένεσης και ορισμένων μορίων προσκόλλησης όπως το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 και η E-σελεκτίνη, που παράγονται από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναφέρθηκαν επίσης σε ασθενείς με BS. ⁽¹⁵⁾

3.3.1.2 Φλεβική θρόμβωση στο σύνδρομο Behçet

Η θρόμβωση είναι η πιο συχνή αγγειακή εκδήλωση σε ασθενείς με BS, ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 14% έως 39% και η φλεβική προσβολή είναι χαρακτηριστικά πιο συχνή και αποτελεί το 75% όλων των αγγειακών επιπλοκών. Η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες με ενεργό νόσο κατά τα πρώτα χρόνια, μερικές φορές στην έναρξη της νόσου και τείνει να υποτροπιάζει. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και η επιπολής φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων είναι οι τυπικές εκδηλώσεις, αλλά η θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στο φλεβικό σύστημα και η συμμετοχή άτυπων θέσεων όπως ηπατικές φλέβες, άνω και κάτω κοίλη φλέβα και φλέβες των κόλπων του εγκεφάλου.⁽¹⁵⁾ Μάλιστα, ο επιπολασμός του συνδρόμου Budd-Chiari ως αποτέλεσμα απόφραξης των κύριων ηπατικών φλεβών, της κάτω κοίλης φλέβας ή και των δύο σε ασθενείς με νόσο Behçet είναι 3,2% στους ασθενείς με Behçet. Η θρόμβωση κάτω κοίλης φλέβας συχνά εμπλέκεται σε συνδυασμό με τη θρόμβωση των ηπατικών φλεβών.⁽³¹⁾

3.3.1.3 Αρτηριακή συμμετοχή στο σύνδρομο Behçet

Η αρτηριακή προσβολή είναι παρούσα στο 1 έως 7% των ασθενών. Οι πιο χαρακτηριστικές αρτηριακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με BS είναι τα ανευρύσματα ενώ η αρτηριακή θρόμβωση είναι λιγότερο συχνή. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικές ή να οδηγήσουν σε απειλητικά για τη ζωή συμβάματα όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση μεσεντερίων, διαλείπουσα χωλότητα ή γάγγραινα των κάτω άκρων. Αρτηριακές αποφράξεις και φλεβικές θρομβώσεις μερικές φορές συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και μπορεί να σχετίζονται με ανευρύσματα. Έτσι, η συνύπαρξη θρόμβωσης και ανευρυσμάτων είναι ένα ιδιόμορφο χαρακτηριστικό του BS.⁽¹⁵⁾

3.3.1.4 Θεραπεία

Επί του παρόντος, η διαχείριση της αγγειακής θρόμβωσης σε ασθενείς με BS βασίζεται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία για τη μείωση της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος. Οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες είναι ικανές να προάγουν την ταχεία και αποτελεσματική υποχώρηση των αγγειακών βλαβών, να αποτρέψουν την επέκταση της θρόμβωσης και την επανεμφάνισή της. Οι συστάσεις του European League Against Rheumatism (EULAR) προτείνουν

ανοσοκατασταλτική θεραπεία με παράγοντες όπως τα κορτικοστεροειδή (CS), η αζαθειοπρίνη (AZA), η κυκλοφωσφαμίδη (CYC) ή η κυκλοσπορίνη Α (CsA). Το AZA και το CsA σε συνδυασμό με χαμηλή δόση CS είναι συνήθως η πρώτη επιλογή στη θεραπεία της DVT και της επιπολής φλεβοθρόμβωσης. Η CYC είναι η συνιστώμενη θεραπεία σε ασθενείς με BS με αρτηριακή προσβολή. Συνήθως, τα αντιπηκτικά από μόνα τους δεν συνιστώνται σε ασθενείς με BS. Στην πραγματικότητα, μόνο για τη φλεβική θρόμβωση του ΚΝΣ ορισμένοι προτείνουν αντιπηκτική αγωγή, με ή χωρίς κορτικοστεροειδή. Ως γενική προσέγγιση στην καθημερινή πρακτική, οι απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως τα πνευμονικά αρτηριακά ανευρύσματα και το σύνδρομο Budd-Chiari αντιμετωπίζονται με πιο επιθετικές ιατρικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των κύκλων κυκλοφωσφαμίδης και γλυκοκορτικοειδών.⁽³²⁾

3.3.2 ANCA αγγειίτιδες

3.3.2.1 Παθογένεση θρόμβωσης στις ANCA αγγειίτιδες

3.3.2.1.1 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι χαρακτηριστική και πιθανότατα προκαλείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ ουδετερόφιλων (ενεργοποιούμενων από TNFα και ANCA) και ενδοθηλιακών κυττάρων, με επακόλουθο μαζικό οξειδωτικό στρες να οδηγεί τελικά σε αθηροθρομβωτικές επιπλοκές. Η ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων παραγόντων όπως ο παράγοντας VIII οδηγεί περαιτέρω τον καταρράκτη της πήξης. Η διάσπαση της προθρομβίνης σε θρομβίνη από τον παράγοντα Χα είναι ένα κρίσιμο βήμα που οδηγεί στη μετατροπή του ινωδογόνου του ινώδους, το οποίο σχηματίζει το μεγαλύτερο μέρος του θρόμβου. Ο σχηματισμός θρόμβου συνήθως ακολουθείται από ινωδόλυση, που οδηγείται από τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη από τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού του ενζύμου (tPA) παρουσία ινώδους γεγονός που σημαίνει αυξημένη θρομβωτική δραστηριότητα.⁽³³⁾

3.3.2.1.2 Ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων

Ένας πρόσθετος μηχανισμός ενεργοποίησης ουδετερόφιλων έχει περιγραφεί, που ονομάζεται NETosis. Τα ουδετερόφιλα είναι ικανά να απελευθερώνουν εξωκυτταρικά νουκλεϊκά οξέα που σχετίζονται με ιστόνες και κοκκώδεις πρωτεΐνες ικανές να παγιδεύουν βακτηριακούς παράγοντες. Αυτές οι εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETs) έχουν επίσης εμπλακεί σε θρομβωτικά συμβάντα και φαίνεται να αποτελούν μια πιθανή γέφυρα μεταξύ αυτοανοσίας και πήξης. Ειδικότερα, τα ουδετερόφιλα που ενεργοποιούνται από τα ANCA αποκοκκιοποιούν και απελευθερώνουν NETs, τα οποία με τη σειρά τους περιέχουν MPO και PR3, που δρουν ως αυτοαντιγόνα, δημιουργώντας έτσι μια διαδικασία αυτοενίσχυσης.⁽¹⁵⁾⁽³³⁾

3.3.2.2 Φλεβική θρόμβωση σε αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA

Τα τελευταία χρόνια, έχουν προκύψει στοιχεία που υποστηρίζουν μια αυξημένη συχνότητα φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων σε ANCA αγγειίτιδες. Ανευρέθη ότι είχαν αυξημένη συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολής, ειδικά κατά τη διάρκεια ενεργού νόσου, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από μεταγενέστερες μελέτες.⁽¹⁵⁾

3.3.2.3 *Αρτηριακή συμμετοχή σε αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA*

Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα αρτηριακών συμβαμάτων σε ANCA αγγειίτιδες. Σε σουηδική μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε άνδρες ηλικίας >50 ετών τη στιγμή της διάγνωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτός ο πληθυσμός είχε αυξημένο κίνδυνο οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων τόσο στην πρόιμη (εντός 5 ετών από τη διάγνωση) όσο και στην όψιμη (μετά από 10 χρόνια διάγνωσης) φάση της νόσου, υποδηλώνοντας ότι όχι μόνο η οξεία, αλλά και η χρόνια φλεγμονή μπορεί να είναι εμπλεκόμενα σε αυτή τη διαδικασία.

3.3.2.4 *Ανοσοθρόμβωση στο πλαίσιο του COVID-19 και ANCA*

Στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης πανδημίας της νόσου του κοροναϊού 2019 (COVID-19), οι θρομβωτικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται ως συνέπεια της ενδοθηλίτιδας έχουν συσχετιστεί με την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων με αποτέλεσμα το σχηματισμό NETs. Στη βιβλιογραφία μελετώνται ANCA αγγειίτιδες που διαγνώστηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την COVID νόσηση. ⁽³³⁾

3.3.2.5 *Θεραπεία*

Δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών/ αντιπηκτικών στη θρόμβωση στις ANCA.

3.3.3 Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων

3.3.3.1 Φλεβική θρόμβωση σε αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων

Η φλεβική θρόμβωση έχει διερευνηθεί ελάχιστα. Στην κροταφική αρτηρίτιδα(GCA) το ποσοστό επίπτωσης της φλεβικής προσβολής εκτιμάται ότι είναι 13,3/1000/έτος για VTE και 8,5/1000/έτος για DVT. Σε αναδρομική μελέτη με 909 ασθενείς, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος VTE (τόσο DVT όσο και PE) ιδιαίτερα κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση. Επίσης σε αυτόν τον πληθυσμό ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεση των αγγειακών συμβαμάτων.⁽¹⁵⁾

3.3.3.2 Αρτηριακή θρόμβωση σε αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων

Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη που αξιολογεί σχεδόν 3500 ασθενείς με GCA έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, ειδικά τον πρώτο μήνα μετά τη διάγνωση.⁽¹⁵⁾

3.3.3.3 Θεραπεία

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη ολοκληρωμένη μετα-ανάλυση έδειξε ξεκάθαρα ότι η χρήση αντιαιμοπεταλιακής/αντιπηκτικής θεραπείας δεν είναι αποτελεσματική για την πρωτογενή προφύλαξη, ενώ θα μπορούσε να είναι επωφελής ως θεραπεία συνδυασμού με κορτικοστεροειδή σε καθιερωμένη νόσο, χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.⁽¹⁵⁾

3.3.4 Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN)

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN) αποτελεί μια πολυσυστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα μεσαίου μεγέθους αρτηριών, που δεν σχετίζεται με σπειραματονεφρίτιδα, ούτε με θετικότητα ANCA. Τα αποτελέσματα σχετικά με τα θρομβωτικά συμβάντα στην PAN είναι αντικρουόμενα. Έχει αναφερθεί μία μελέτη σε 285 ασθενείς με PAN πολύ χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης VTE σε σύγκριση με τις ANCA αγγειίτιδες, ενώ μια πιο πρόσφατη σουηδική πληθυσμιακή μελέτη έχει προτείνει αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.⁽³⁴⁾

3.3.5 Πορφύρα Henoch-Schönlein

Η πορφύρα Henoch-Schönlein (HSP) είναι μια συστηματική αγγειίτιδα των μικρών αγγείων που επηρεάζει κυρίως παιδιά. Δεν υπάρχουν αρκετές αναφορές θρομβωτικών συμβάντων. ⁽³⁵⁾

3.3.6 Νόσος Kawasaki

Η νόσος Kawasaki είναι συστηματική αγγειίτιδα και αντιπροσωπεύει την πιο κοινή αιτία επίκτητης καρδιακής νόσου σε παιδική ηλικία. Μερικές φορές, παρά την κατάλληλη θεραπεία με εμφανίζονται στεφανιαία ανευρύσματα, όπου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αγγειακή απόφραξη και κατά συνέπεια έμφραγμα του μυοκαρδίου. ⁽³⁶⁾

3.3.7 Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση (RPF) είναι μια σπάνια ινο-φλεγμονώδη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία οπισθοπεριτονικής μάζας, που θα μπορούσε να είναι πρωτογενές ή δευτερογενές, κυρίως σε νεοπλασματικά ή λοιμώδη νοσήματα. Η φλεβική θρόμβωση μπορεί να είναι σύμπτωμα λόγω συμπίεσης αγγείων σε κυκλικές δομές στην λαγόνια ή κάτω κοίλη φλέβα. ⁽¹⁵⁾

3.4 Δερματομυοσίτιδα/ Πολυμυοσίτιδα(PM/DM)

Η μετα-ανάλυση του Li et al. ανέδειξε ότι η φλεγμονώδης μυοσίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο VTE. Μάλιστα, ο αυξημένος κίνδυνος VTE βρέθηκε να σχετίζεται όχι μόνο με την πολυμυοσίτιδα(PM), αλλά και με τη δερματομυοσίτιδα (DM). Η συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με PM/DM μπορεί να προκαλέσει μία κατάσταση υπερπηκτικότητας ενεργοποιώντας τον μηχανισμό της πήξης, μειώνοντας τα φυσικά αντιπηκτικά και καταστέλλοντας την ινωδόλυση, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβου. Τα ευρήματα βέβαια, είναι περιορισμένα επειδή βασίζονται σε σχετικά μικρά δείγματα. Σημαντική σχέση μεταξύ του κινδύνου PM/DM και VTE παρατηρήθηκε στους καυκάσιους. Δεν δύναται να αξιολογηθεί αυτή τη σχέση μεταξύ άλλων πληθυσμών, όπως οι Ασιάτες και οι Αφρικανοί, λόγω έλλειψης σχετικών δημοσιεύσεων σχετικά με τον κίνδυνο VTE. Χρειάζονται περισσότερες μελλοντικές μελέτες για να διασφαλιστεί εάν αυτή η συσχέτιση είναι επίσης σημαντική μεταξύ άλλων πληθυσμών διαφορετικής προέλευσης.⁽¹⁷⁾

Μια προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε στον πληθυσμό της Βρετανικής Κολομβίας ανέδειξε, μεταξύ 752 περιπτώσεων με φλεγμονώδεις μυοπάθειες αυξημένο κίνδυνο για VTE, DVT και PE σε PM και παρομοίως και σε DM (IncidenceRate 8,14 (4,62 έως 13,99), 6,16 (2,50 έως 13,92) και 9,42 (4,59 έως 18,70), αντίστοιχα) και ειδικότερα τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση της νόσου παρατηρήθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά θρομβώσεων. Υπάρχουν εύλογοι μηχανισμοί που εξηγούν τον αυξημένο κίνδυνο συμβάντων VTE. Οι φλεγμονώδεις αρθριτικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν τη φλεβική στάση μειώνοντας την κινητικότητα. Η φλεγμονή ρυθμίζει τις θρομβωτικές αποκρίσεις αυξάνοντας την έκφραση προπηκτικών παραγόντων όπως του ιστικού παράγοντα, μειώνοντας τη ρύθμιση των φυσικών αντιπηκτικών όπως οι πρωτεΐνες C και S και καταστέλλοντας την ινωδόλυση, τα οποία όλα οδηγούν σε κατάσταση υπερπηκτικότητας. Επιπλέον, η φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου τόσο στις αρτηρίες όσο και στις φλέβες και οδηγώντας σε βλάβη του τοιχώματος των αγγείων.⁽³⁷⁾

3.5 Σύνδρομο Sjögren (pSS)

3.5.1 Κίνδυνος θρόμβωσης σε pSS

Η μελέτη των Zubieta et al, 2018 επιβεβαίωσε τη σχέση του pSS σε 1175 ασθενείς και την αύξηση του κινδύνου για φλεβικές θρομβώσεις και συγκεκριμένα για PE, DVT και VTE συγκρίσει με το γενικό πληθυσμό της Βρετανικής Κόλομβίας του Καναδά με ποσοστά PE, DVT, και VTE στις περιπτώσεις SjS αντίστοιχα 4.07 (95% CI, 2.04–8.09), 2.80 (95% CI, 1.27–6.17), και 2.92 (95% CI, 1.66–5.16).⁽¹⁸⁾

Σε μία άλλη μελέτη η οποία διενεργήθηκε από την ιατρική σχολή του Ανόβερου της Γερμανίας μελετήθηκε ο κίνδυνος καρδιολογικών συμβαμάτων και αγγειακών συμβάντων σε 312 διεγνωσμένους ασθενείς με pSS. Αρχικά ανευρέθη ότι το 1/10 (28/312 δηλ 9%) των ασθενών εμφάνισε ένα τουλάχιστον επεισόδιο είτε μυοκαρδιακής ισχαιμίας, είτε αγγειακού εγκεφαλικού είτε περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ανευρέθη ότι οι ασθενείς με pSS με θρομβωτικές επιπλοκές με σημειολογία από το ΚΝΣ ήταν νεότεροι από το αναμενόμενο σε σχέση με τη μέση ηλικία εμφάνισης επεισοδίων στο γερμανικό πληθυσμό και μάλιστα από το σύνολο των ισχαιμικών συμβάντων το 21% των περιστατικών αυτών είχε εμφανή σημειολογία ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού (δηλαδή από το 9% του συνόλου των ασθενών με pSS) που περιλαμβάνουν συμμετοχή του ΚΝΣ σε σχέση με 6/28 (21.4%) vs. 23/284 (8.1%), $p = 0.021$) Επιπλέον, σχεδόν το ένα πέμπτο των ασθενών με pSS (συγκεκριμένα 61/312 περιστατικά (19.6%)) επηρεάστηκε από καρδιολογικά συμβάντα καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης μυοκαρδιακής ισχαιμίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος.⁽³⁸⁾

3.5.2 Μηχανισμός

Ο πιθανότερος μηχανισμός αποτελεί ότι η φλεγμονή που προκαλείται λόγω της λεμφοκυτταρικής διήθησης συμβάλει στην ανάπτυξη της VTE επειδή ενεργοποιεί προπηκτικούς μηχανισμούς, μειώνει τη δραστηριότητα των φυσικών αντιπηκτικών μηχανισμών, και βλάπτει το ινωδολυτικό σύστημα. Αυτό συμφωνεί και με το γεγονός ότι ο κίνδυνος ανευρέθη υψηλότερος κατά τη διάρκεια της περιόδου όπου η νόσος είναι πιο ενεργή και η φλεγμονή λιγότερο ελεγχόμενη δηλαδή, αμέσως μετά τη διάγνωση.⁽¹⁸⁾

Παράλληλα έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη συγκεντρωση αυτοαντισωμάτων για υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού εμφράκτου και φλεβικής θρομβοεμβολής σε

ασθενείς με pSS οι οποίοι φέρουν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων anti-SSA/Ro και anti-SSB/La. Παρατηρήσαμε υψηλότερο επιπολασμό θετικότητας anti-SSB/La σε ασθενείς με pSS με MI ($p = 0,017$). Παρόλα αυτά η συσχέτιση των θρομβωτικών φαινομένων με το pSS είναι ενδεικτική, καθώς δεν αναζητήθηκε η συσχέτιση με την κοιλιακή μαρμαρυγή ή άλλους παράγοντες κινδύνου. Η γνώση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να εντοπίσουν ασθενείς με pSS που διατρέχουν κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. ⁽³⁸⁾

4 Συζήτηση

Οι ασθενείς με φλεγμονώδεις ρευματολογικές παθήσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικών κυρίως αλλά και αρτηριακών θρομβώσεων. Όσον αφορά τον ΣΕΛ, αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις αποτελούν μια πολύ γνωστή κλινική οντότητα στον ΣΕΛ, με επιπολασμό >10% και μάλιστα ο κίνδυνος θρομβώσεων αυξάνεται μεταξύ των ασθενών με υψηλότερο τίτλο αντιπηκτικού του λύκου, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η φλεγμονώδης δραστηριότητα της νόσου, και η ενεργοποίηση των NETs από τα ουδετερόφιλα προάγουν περαιτέρω τη θρόμβωση. Στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο οι φλεβικές θρομβώσεις είναι συχνότερες συγκριτικά με τις αρτηριακές. Αρτηριακές θρομβώσεις περιλαμβάνουν κυρίως το ΚΝΣ με εκδηλώσεις αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι θρομβώσεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε όργανο, να είναι εν τω βάθει, ή επιπολής, να προσβάλλουν τα άνω ή κάτω άκρα, τους πνεύμονες ή να εντοπίζονται σε ασυνήθεις θέσεις (ενδοκοιλιακές, κλπ).⁽²⁰⁾⁽⁹⁾⁽²²⁾⁽²⁴⁾

Όσον αφορά τον κίνδυνο θρομβοεμβολής, φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με ΣΕΛ και αγγειίτιδα που σχετίζεται με τα ANCA, σε σύγκριση με τους άλλους πληθυσμούς ασθενειών. Οι λόγοι που οι ANCA αγγειίτιδες σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολής οφείλεται είτε στην ίδια την αγγειίτιδα μέσω τραυματισμού του αγγείου, είτε λόγω μεγαλύτερου τοπικού οιδήματος και αγγειακής στένωσης στο έδαφος της αγγειακής φλεγμονής. Όσον αφορά τον αυξημένο κίνδυνο στον ΣΕΛ, και πάλι είναι πιθανό ένα πολυπαραγοντικό ζήτημα, αποκλείοντας τη νεφρική προσβολή (όπως το νεφρωσικό σύνδρομο, που μπορεί να αυξήσει την υπερπηκτικότητα λόγω ανισορροπίας στην απέκκριση αντιθρομβωτικών παραγόντων), αυξημένης συγκέντρωσης αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και συνολικής φλεγμονώδους κατάστασης, όπως και σε όλες τις άλλες αυτοφλεγμονώδεις νόσους.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα φαίνεται να προδιαθέτει για αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή λόγω διαταραχής της ενδοθηλιακής λειτουργίας στα πρώιμα στάδια της νόσου λόγω προφλεγμονώδους κατάστασης, αύξηση του ιξώδους, αγγειακής στάσης και διαταραχής της ινωδόλυσης, ενώ οι αρτηριακές θρομβώσεις δεν έχουν παρατηρηθεί.⁽²⁹⁾⁽¹³⁾

Όσον αφορά στο Σύνδρομο Sjögren ανευρέθησαν υψηλά ποσοστά τόσο φλεβικών θρομβωτικών φαινομένων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με διπλάσια συχνότητα PE, DVT, και VTE σε ασθενείς με Sjögren απ' τον γενικό πληθυσμό,όσο και αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων δηλαδή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, μυοκαρδιακής ισχαιμίας και περιφερικής αρτηριακής νόσου.⁽³⁸⁾⁽¹⁸⁾

Η δερματομυσίτιδα/ πολυμυοσίτιδα εμφανίζει υψηλό κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή ιδίως τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση της νόσου.⁽³⁷⁾

Η μετανάλυση των Lee et al, ανέδειξε αρκετά αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα ιδίως στον πρώτο χρόνο εκδήλωσης της νόσου.⁽⁴⁾ Παρόλα αυτά, τα αληθινά ποσοστά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στα ρευματικά νοσήματα, και στις εξεταζόμενες μελέτες μπορεί να υποτιμώνται. Τα συμπτώματα που αναφέρονται από τον ασθενή μπορεί να είναι ασαφή και μπορεί ακόμη και να αποδοθούν λάθος στη ρευματολογική διαταραχή.

Οι λόγοι που οδηγούν στον αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο αποτελεί η αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα των ρευματικών νοσημάτων. Έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή προκαλεί την έκφραση ιστικών παραγόντων, ένα σημαντικό βήμα για την έναρξη της πήξης. Προκαλείται λοιπόν αγγειίτιδα μεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα και χρόνια καταστροφή των αγγείων.⁽²⁰⁾ Παράλληλα, η ενεργοποίηση των NET(neutrophil extracellular traps), πλούσια σε βιοενεργά μόρια, προάγουν τη θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης της αθηροθρόμβωσης), τη φλεγμονή και την ίνωση. Έτσι, αν και τα ουδετερόφιλα μπορεί να μην υπάρχουν σε χρόνιες φλεγμονώδεις βλάβες, τα υπολείμματά τους μπορεί να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη απόκριση πέρα από τη σύντομη διάρκεια ζωής τους στους ιστούς.⁽²³⁾ Ιδιαίτερα, όσον αφορά στις φλεγμονώδεις νόσους των αρθρώσεων, η ακινητοποίηση που προκαλείται λόγω της φλεγμονής και η ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης, όπως αρthroπλαστικής, αυξάνει τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.⁽¹³⁾

Τα θρομβωτικά φαινόμενα σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα είναι πεδίο υπό διερεύνηση. Η μελέτη του Ramagopalan et al. αναζήτησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε άτομα που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με ιστορικό αυτοάνοσων ρευματολογικών νοσημάτων, χρησιμοποιώντας το πλήρες σύνολο δεδομένων των στατιστικών επεισοδίων του Εθνικού Νοσοκομείου Αγγλίας από το

1999 έως το 2008. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, οι ασθενείς με διάφορες αυτοάνοσες ρευματολογικές καταστάσεις έδειξαν στατιστικά υψηλότερο ποσοστό θρομβοεμβολής. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά που συγκεντρώθηκαν ήταν, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) 3,71 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 3,43–4,02, $P<0,001$], το σύνδρομο Sjögren 2,02 [95% CI 1,80–2,26, $P<0,001$], η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) 1,75 [95% CI 1,70–1,80, $P<0,001$], η οξώδης πολυαρθρίτιδα 3,53 [95% CI 2,76–4,44, $P<0,0001$, $P<0,001$] και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα 1,93 [95% CI 1,74–2,14, $P<0,0001$].⁽³⁹⁾

Η Σουηδική μελέτη του Zöller et al εξέτασε τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα από τη Σουηδία. Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων MigMed2 που περιείχε πληροφορίες για όλους τους εγγεγραμμένους κατοίκους της Σουηδίας από το 1964–2008. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των ρευματολογικών παθήσεων, ιδιαίτερα της οξώδους πολυαρθρίτιδας (SIR 13,26, 95% CI; 9,33–18,29), πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα (SIR 16,44, 95% CI; 11,57–22,69) και SLE (SIR 13,4% , 23,29% , 23,29% CI) συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής.⁽³⁴⁾

Παρατηρείται στη παρούσα μελέτη ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος θρομβώσεων στα αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα, ιδίως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και κυρίως στο πρώτο χρόνο εμφάνισης της νόσου όπου η φλεγμονώδης δραστηριότητα είναι ιδιαίτερα έντονη. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και πιο εκτεταμένες μελέτες ώστε να μπορούν να υπάρχουν και οι ανάλογες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων στα ρευματολογικά νοσήματα.

5 Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με φλεγμονώδεις ρευματολογικές παθήσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων. Οι αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις είναι συχνές κλινικές οντότητες στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), και στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και σχετίζονται με υψηλούς τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα φαίνεται να προδιαθέτει για αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή ενώ στο Σύνδρομο Sjögren κυριαρχούν φλεβικές θρομβώσεις. Επιπρόσθετα, στη δερματομυσίτιδα/ πολυμυοσίτιδα παρατηρείται υψηλό κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή,. Τα φαινόμενα αυτά παρατηρούνται στο πρώτο χρόνο εμφάνισης της νόσου όπου η φλεγμονώδης διεργασία είναι πιο έντονη. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και πιο εκτεταμένες μελέτες ώστε να μπορούν να υπάρχουν και οι ανάλογες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβωτικών επεισοδίων στα ρευματολογικά νοσήματα.

6 Σύνοψη διατριβής

Σε αυτή τη μελέτη, αναζητήσαμε τον κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα, ο οποίος είναι αυξημένος και κυρίως στον πρώτο χρόνο διάγνωσης της νόσου με υψηλά ποσοστά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης αλλά και άλλων φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Khasnis HTaA. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: A narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides. *Vascular Medicine*. 2015;; Volume 20, Issue 4, Pages 369-376.
2. CT E. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;; 131: 417–430.
3. Rijken DC LH. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system.. *J Thromb Haemost*. 2009;; 7: 4–13.
4. Lee JJ,&PJE. A meta-analysis of the risk of venoust hromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;; 1-8.doi:10.1186/s13075-014-0435-y.
5. Pircher J et al. Prothrombotic effects of tumor necrosis factor alpha in vivo are amplified by the absence of TNF-alpha receptor subtype 1 and require TNF-alpha receptor subtype 2.. *Arthritis Res Ther*. 2012;; 14: R225.
6. Barber M. R. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*.. 2021;; ;17:515–532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1..
7. Yuan W GF. Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune*. 2022;; doi: 10.1155/2022/3208037. PMID: 35795725; PMCID: PMC9252713.
8. Klein A,&MY. Hematological Manifestations among rheumatic diseases. *Acta Haematologica*. 2020;; 144(4), 403–412. doi:10.1159/000511759.
9. A. Afeltra Cea. “Thrombosis systemic lupus erythematosus; congenital and acquired risk factors. *Arthritis Care and Research*. 2005;; vol. 53, no. 3, pp. 452–459.
10. Βριτσάλη Ε. Η παθογένεια του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου. *Ελληνική Ρευματολογία*. 2006;; 17(3):212-226.
11. Miyakis Sea. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;; 4(2):295-306..
12. Tektonidou MG et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. 2019.
13. Chahinez Ketfi et al. Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*. 2020;; 1-29, doi:https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.10512.

14. Z Tazi Mezalek. Les complications vasculaires de la maladie de Behçet [Vascular manifestations of Behcet's disease]. *Rev Med Interne*. 2023;; 44(2):72-78. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.11.011. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36564248.
15. Giacomo Emmi. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thrombosis Journal*. 2015;; 13:15 DOI 10.1186/s12959-015-0047-z.
16. Xiao H et al. Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Disease*. 2016;; 1:205–215. doi: 10.1159/000442323.
17. Yanqing Li et al. Increased risk of venous thromboembolism associated with polymyositis and dermatomyositis:a meta-analysis. *herapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;; 14 157–16.
18. Aviña-Zubieta et al. The Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Primary Sjögren Syndrome: A General Population-based Study. *J Rheumatol*. 2017;; 44(8):1184-1189. doi: 10.3899/jrheum.160185. Epub 2017 Mar 15. PMIPMID: 28298559; PMCID: PMC5587200.
19. Juanita Romero-Díaz et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *The Journal of Rheumatology*. 2009;; 36 (1) 68-75; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.071244>.
20. Al-Homood IA. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Review Article. *ISRN Rheumatology*. 2012;; 1-6.
21. Natalia Bello et al. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Venous Thromboembolism Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2023;; 10(1): 7–34. doi: 10.1007/s40744-022-00513-1.
22. Santoro et al. Antiphospholipid antibodies:anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupuserythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Annals of Internal Medicine*. 1990;; Vol.112, no9, 682-698.
23. Eleni Frangou et al. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmunity Reviews*. 2019;; Volume 18, Issue 8, Pages 751-760.
24. Urbanus R. T. dLB. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus*. 2010;; Vol 19, pages 394-399 doi: 10.1177/0961203309360841.
25. Ruiz-Irastorza et al. "Antiphospholipid Syndrome." *Lancet*. 2010;; 376(9751):1498-509.
26. Cervera R et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients.. *Ann Rheum Dis*. 2009;; 68:1428–32.

27. Marco Capecchi et al. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Clinical medicine*. 2022;; 11(23): 6984. doi: 10.3390/jcm11236984.
28. Marie E. Holmqvist et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Rheumatoid Arthritis and Association With Disease Duration and Hospitalization. *American Medical Association*. 2012;; Vol 308, No. 13 pg.1350-1356, doi:10.1001/2012.jama.11741.
29. Omair MA et al. Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors. *Open Access Rheumatol*. 2022;; 14:231-242<https://doi.org/10.2147/OARRR.S284757>.
30. Eric A. Fox SRK. The relationship between inflammation and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;; 94(02): 362-365.
31. I Ben Ghorbel et al. Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 ;; 32(3):316-20. doi: 10.1016/j.gcb.2007.12.022. Epub 2008 Apr 9.
32. Alibaz-Oner F DH. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. *Curr Rheumatol*. 2021 ;; 3(6):47. doi: 10.1007/s11926-021-01011-z. PMID: 34014377; PMCID: PMC8136102.
33. Misra DP et al. Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*.. 2021;; 40(12):4807-4815. doi: 10.1007/s10067-021-05790-9. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34109491; PMCID: PMC8189705.
34. Zoller B LXSJSK. Risk of pulmonary embolism inpatients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012;; 379:244–9.
35. Li L et al. Thrombosis warning in children suffering from henoch-schonlein purpura. *Indian J Dermatol*.. 2013;; 58:409.
36. Sanchez-Manubens J BRAJ. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun*.. 2014;; 48–49:113–7.
37. Carruthers EC et al. Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study.. *Ann Rheum Dis*.. 2016 ;; 75(1):110-6. doi: 10.1136/annrheumdis.
38. Zippel CL et al. Premature stroke and cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome. *Front Cardiovasc Med*.. 2022 ;; 14;9:1048684. doi: 10.3389/fcvm.2022.1048684. PMID: 36588566; PMCID: PMC9794609.
39. Ramagopalan SV et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study.. *BMC Med*. 2011.

40. Santoro et al. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Annals of Internal Medicine*. 1990;; vol.112, no. 9, pp. 682–698.
41. Ruiz-Irastorza et al. Evidence based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies.. 2011; 20(2).