



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΣΤΟ
ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ"**

Υπό

ΤΖΑΒΕΛΛΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΣ

Παθολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική
Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων- (Επιβλέπουσα),
2. Καϊάφα Γεωργία
3. Λευκού Ελευθερία

Αναπληρωματικό μέλος:

Γκιρτοβίτης Φ.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**“CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF THROMBOSIS
IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME”**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την πολύτιμη συμβολή της και την καθοδήγησή της στη συγγραφή της παρούσης εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Περίληψη

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) ή σύνδρομο Hughes αποτελεί την πιο κοινή μορφή επίκτητης θρομβοφιλίας και εκδηλώνεται με αρτηριακή, φλεβική ή θρόμβωση των μικρών αγγείων των ιστών ή με μαιευτικές επιπλοκές. Στον ορό των ασθενών με ΑΦΣ ανιχνεύονται αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικό του λύκου-LAC, αντικαρδιολιπίνες-aCL και αντισώματα έναντι της β₂γλυκοπρωτεΐνης-αβ₂GPI), που κατευθύνονται έναντι πρωτεϊνών που συνδέονται με τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών των κυττάρων, με σπουδαιότερη τη β₂γλυκοπρωτεΐνη. Ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας αποτελούν τα αντιπηκτικά, είτε οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, είτε οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ενώ τα DOACs δεν έχει φανεί ότι έχουν θέση στη θεραπεία του ΑΦΣ. Η εργασία αυτή αποτελεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κλινικά ενδιαφερουσών περιπτώσεων ΑΦΣ. Περιγράφονται ασυνήθεις κλινικές εικόνες που αποδόθησαν σε ΑΦΣ. Με βάση την περιγραφή των περιστατικών γεννάται το ερώτημα ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την κλινική έκφραση του νοσήματος.

Λέξεις- Κλειδιά: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, θρόμβωση, αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπίνες, αντισώματα έναντι β₂GPI

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) or Hughes syndrome is the most common form of acquired thrombophilia and manifests as arterial, venous or small vessel thrombosis or obstetric complications. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and antibodies against β_2 glycoprotein are found to circulate in patients' with APS serum. Those antiphospholipid antibodies are directed against certain proteins that connect to phospholipids of cell membranes, especially β_2 glycoprotein. Anticoagulation with low molecular weight heparins and oral vitamin K antagonists consist the cornerstone of the therapeutic approach, while DOACs seem to have no place in managing APS. This study represents a review of bibliography of case reports. Unusual clinical presentations of APS are being described. On the basis of this review arises the question which factors contribute to the variety of clinical manifestations of APS.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and antibodies against β_2 glycoprotein

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	σελ. 7
Κριτήρια ταξινόμησης.....	σελ. 7
Κλινικές εκδηλώσεις.....	σελ.10
Επιδημιολογία.....	σελ.10
Το ΑΦΣ σε άλλες καταστάσεις.....	σελ.10
Καταστροφικό ΑΦΣ.....	σελ.10
Θεραπεία.....	σελ.10

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μεθοδολογία.....	σελ.13
Καρδιά.....	σελ.14
ΚΝΣ.....	σελ.17
Πνεύμονες.....	σελ.20
Νεφροί.....	σελ.21
Επινεφρίδια.....	σελ.22
Μεγάλα φλεβικά στελέχη.....	σελ.23
Πεπτικό σύστημα.....	σελ.25
Δέρμα.....	σελ.26
Μυοσκελετικό σύστημα.....	σελ. 27
Συνύπαρξη με κακοήθεια.....	σελ.28
Καταστροφικό ΑΦΣ.....	σελ.29
Συζήτηση-Συμπεράσματα	σελ.31
Βιβλιογραφία.....	σελ. 32

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή σύνδρομο Hughes είναι αυτοάνοση νόσος και θεωρείται μία από τις κυριότερες αιτίες επίκτητης υπερπηκτικότητας.(1)

Το ΑΦΣ ορίζεται ως θρομβωτικά φαινόμενα ή μαιευτικά συμβάματα που αφορούν ασθενείς με επίμονη παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στρέφονται κατά πρωτεϊνών του πλάσματος, οι οποίες συνδέονται σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες φωσφολιπιδίων. Οι θρομβώσεις μπορεί να αφορούν όλο το αγγειακό δίκτυο, δηλαδή φλέβες, αρτηρίες ή τα μικρά αγγεία των ιστών.(2)

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Τα πιο πρόσφατα κριτήρια ταξινόμησης που εφαρμόζονται στην κλινική πράξη και είναι αναθεώρηση των κριτηρίων του Sapporo (1999) είναι τα κριτήρια του Sydney. Αυτά περιλαμβάνουν κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια. Το πρώτο κλινικό κριτήριο είναι η αγγειακή θρόμβωση, είτε στο φλεβικό σκέλος (κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση- DVT ή πνευμονική εμβολή-PE), είτε στο αρτηριακό σκέλος (κυρίως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο- ΑΕΕ ή οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου-OEM) ή στη μικροκυκλοφορία (καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο-CAPS). Το δεύτερο κλινικό κριτήριο είναι οι μαιευτικές επιπλοκές με την εξής υποδιαίρεση: ανεξήγητος θάνατος εμβρύου μετά τη δέκατη εβδομάδα της κύησης (το πιο σύνηθες), διαδοχικές αποβολές πριν από τη 10η εβδομάδα ή πρόωρο τοκετό κατά ή πριν από την 34η εβδομάδα της κύησης. Εκτός από τις αποβολές μπορεί να προκληθεί πρόωρος τοκετός ή σοβαρή προεκλαμψία.(1, 3)

Τα εργαστηριακά κριτήρια περιλαμβάνουν το αντιπηκτικό του λύκου (LA) , τις αντικαρδιολιπίνες (aCL) της τάξεως IgG ή IgM και αντισώματα κατά της βήτα 2 γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GPI) IgG και IgM. Τα εργαστηριακά κριτήρια πρέπει να είναι παρόντα σε 2 μετρήσεις σε διάστημα 10 εβδομάδων και με χρονική απόσταση λιγότερη από 5 έτη πριν από την κλινική εκδήλωση της νόσου. Βέβαια, στην κλινική πράξη αρκετά συχνά μια θεραπευτική απόφαση πρέπει να ληφθεί με τιμές εργαστηριακών μιας χρονικής στιγμής, χωρίς να υπάρχει η "πολυτέλεια" δεύτερης τιμής μετά το τρίμηνο.(1)

Το πιο σημαντικό από τα αντισώματα είναι το αντιπηκτικό του λύκου καθώς έχει την πιο ισχυρή συσχέτιση με θρομβώσεις και επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Χρειάζονται 3στάδια για τη μέτρηση του αντιπηκτικού του λύκου : ανίχνευση, ανάμειξη και επιβεβαίωση. Για την ανίχνευση του LAC χρησιμοποιείται πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια. Εφαρμόζεται η DRVVT (Diluted Russel Venom Viper Time) και η μέτρηση του a-PTT. Η ανάμειξη χρησιμοποιείται για να φανεί αν η παράταση των DRVVT και APTT δεν οφείλεται σε κάποιο ανασταλτή. Τέλος, στο στάδιο της επιβεβαίωσης είναι για να δειχθεί ότι η αναστολή είναι εξαρτώμενη από φωσφολιπίδια.(1)

Οι αντικαρδιολιπίνες και τα αντι-β2GPI ανιχνεύονται με τη μέθοδο ELISA με βάση διεθνή πρότυπα προκειμένου να επιτυγχάνεται αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.(4)

Ασθενείς με τριπλή θετικότητα έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν θρομβωτικές και μαιευτικές επιπλοκές, όπως επίσης έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν θρόμβωση αν θεραπευθούν με DOACs έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης K.(5)

Τα IgA aCL και αντιβ2GPI ανιχνεύονται στο ΑΦΣ, συνήθως σε συνδυασμό με άλλους ισότυπους αντισωμάτων. Παρόλο που μια αναδρομική μελέτη βρήκε ότι τα IgA είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση και ανέδειξε αιτιοπαθογένεια σε προκλινικό μοντέλο, δεν υπάρχουν οδηγίες για έλεγχο τους για να υποστηριχθεί η διάγνωση του ΑΦΣ.(5)

Υπάρχουν και αντισώματα που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια: αντισώματα έναντι της φωσφατιδυλσερίνης/προθρομβίνης, που η μέτρησή τους γίνεται με Elisa

και άρα είναι έγκυρος ο προσδιορισμός τους σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Συσχετίζονται στενά με θρομβωτικά φαινόμενα και συνυπάρχουν συχνά με το αντιπηκτικό του λύκου . Πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι πρέπει να συμπεριληφθεί στα κριτήρια ταξινόμησης.(1) Άλλα αντισώματα που έχουν αναφερθεί στο ΑΦΣ είναι τα antilysoiphosphatidic/endothelial protein C receptor antibodies, anti-β2GPI /HLA classII complex antibodies, antineutrophil extracellular trap antibodies. Ένα ερώτημα που προκύπτει εύλογα είναι αν η ποικιλία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ευθύνεται για την ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων.(5)

Στην κλινική πράξη ο έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων γίνεται σχετικά σύντομα μετά από την εκδήλωση μιας θρόμβωσης, και επαναλαμβάνεται 12 εβδομάδες αργότερα. Στην οξεία όμως φάση της θρόμβωσης η CRP, ο παράγων VIII και το ινωδογόνο μπορεί να αυξηθούν σημαντικά και με τον τρόπο αυτό να επηρεάζουν τη μέτρηση του LAC. Επιπλέον , τα οξέα συμβάματα έχει βρεθεί ότι προκαλούν αύξηση σε χαμηλούς τίτλους στα aCl.(5)

Γενικά τα κριτήρια ταξινόμησης σε αντίθεση με τα διαγνωστικά κριτήρια χρησιμοποιούνται όχι για τη διάγνωση μιας ασθένειας, αλλά για την ομαδοποίηση ομογενών πληθυσμών για κλινικούς ή ερευνητικούς σκοπούς. Γίνεται προσπάθεια σε παγκόσμιο επίπεδο να αναπτυχθούν νέα, πιο περιεκτικά κριτήρια ταξινόμησης για το ΑΦΣ, όπως έγινε και στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και του συστηματικού ερυθρεμάτου λύκου . Τα αναθεωρημένα κριτήρια χρησιμοποιούνται κυρίως ως οδηγός για τη διάγνωση, παρά σαν αυστηρή φόρμουλα.(2)

Ασθενείς που είναι θετικοί στα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικοί. Τέτοιοι ασθενείς συνήθως προκύπτουν κατά τη διερεύνηση αυτοάνοσων νοσημάτων, παρατεταμένου aPTT, ή ψευδώς θετικής δοκιμασίας για σύφιλη. Σε συμπτωματικούς, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν τις πιο συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ σε φλεβικό και αρτηριακό σκέλος αντίστοιχα. Μπορεί να υπάρξει θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις, όπως πχ στα ενδοκοιλιακά σπλάγχχνα ή στους φλεβώδεις κόλπους του εγκεφάλου. Σε μια καταγραφή ασθενών φάνηκε ότι η

υποτροπή της θρόμβωσης θα συμβεί σε αρτηρία στο 90% των ασθενών με αρτηριακή θρόμβωση και σε φλέβα στο 70% των ασθενών με πρώτη εκδήλωση φλεβική θρόμβωση. Το ποιος παράγοντας καθορίζει τη θέση υποτροπής χρειάζεται να ερευνηθεί περαιτέρω.(2)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Πραγματικά, εκτός από τις προαναφερθείσες κλινικές εκδηλώσεις υπάρχουν και άλλες που δεν περιλαμβάνονται στα κλινικά κριτήρια όπως: θρομβοπενία (από ήπια έως σοβαρή, με ή χωρίς θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια), αιμολυτική αναιμία με σχιστοκύτταρα ή χωρίς, νευρολογικά συμπτώματα (χορεία και επιμήκης μυελίτιδα, έκπτωση γνωστικών λειτουργιών), βαλβιδοπάθεια καρδιάς ,οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με νεφροπάθεια, δικτυωτή πελίδνωση, έλκη σε διάφορα σημεία του σώματος και νεκρωτική γάγγραινα.(1)

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επιδημιολογία του ΑΦΣ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Απαιτούνται μελέτες με άτομα από όλες τις ηλικιακές ομάδες και εθνότητες. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός είναι 40-50 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, με ετήσια επίπτωση 1-2 στις 100.000 πληθυσμού. Κατά κύριο λόγο διαγιγνώσκεται σε νέους, με μόνο το 12% των ασθενών να λαμβάνει τη διάγνωση μετά την ηλικία των 50 ετών.(5) Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ιδίως σε χαμηλούς τίτλους είναι κοινά στο γενικό πληθυσμό. Σε υγιείς νέους, το 1-5% μπορεί να έχει θετικό LA ή aCL. Σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας τα aCL και τα anti-β₂GPI είναι παρόντα στο 12%.(1)

ΤΟ ΑΦΣ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Πολλές ιογενείς (HIV, HBV, HCV) και βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να επάγουν την παραγωγή αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Στην περίπτωση αυτή όμως δε συσχετίζονται με θρομβωτικά φαινόμενα. Την παραγωγή αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσουν και οι κακοήθειες.(1)

Οι μισοί ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχουν δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, στα πλαίσια δηλαδή κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος, κυρίως ΣΕΛ.(1)

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ ΑΦΣ

Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (CAPS) είναι μια βαριά αλλά και σπάνια μορφή αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Συμβαίνει στο 1% των ασθενών με ΑΦΣ και έχει θνητότητα 37%. Κριτήρια για το CAPS είναι: εμπλοκή 3 ή περισσότερων συστημάτων, οι εκδηλώσεις να έχουν παρουσιαστεί εντός 1 εβδομάδος, παθολογοανατομική επιβεβαίωση απόφραξης μικρών αγγείων και θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Κατά σειρά συχνότητας προσβάλλονται τα εξής όργανα: νεφροί, πνεύμονες, εγκέφαλος, καρδιά, δέρμα.(1)

Το CAPS μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενή με ΑΦΣ ή μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Οι υποτροπές είναι σπάνιες.(1)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ θα έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, πχ αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, θα πρέπει αυτοί να αντιμετωπίζονται προκειμένου να σκορ που χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν τον κίνδυνο θρόμβωσης: GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score), Antiphospholipid Syndrome Score. Άλλες κλινικές καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης περιλαμβάνουν το χειρουργείο, εγκυμοσύνη, λοχεία, φάρμακα πχ οιστρογόνα.(1)

Πρωτογενής πρόληψη

Μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που μελέτησε σε 100 ασθενείς την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης έναντι placebo για την πρόληψη πρώτου θρομβωτικού συμβάματος σε ανθρώπους επίμονα θετικούς για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δε βρήκε καμία διαφορά μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης. Από συστηματική ανασκόπηση δεν προέκυψαν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Η απόφαση χορήγησης ασπιρίνης ή μη παραμένει μια εξατομικευμένη και θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ο συνολικός θρομβωτικός κίνδυνος.(5)

Δευτερογενής πρόληψη

Όσον αφορά τη θεραπεία της θρόμβωσης είτε φλεβική είτε αρτηριακή από το ΑΦΣ αυτή περιλαμβάνει την ηπαρίνη στην οξεία φάση. Η ηπαρίνη έχει το πλεονέκτημα εκτός από την αντιπηκτική της δράση ότι εμποδίζει την ενεργοποίηση του

συμπληρώματος. Ωστόσο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μακροχρονίως λόγω της οστεοπενίας που προκαλεί. (1) Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Αρχικά το INR 3-4 θεωρούνταν ιδανικό σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης. Τυχαιοποιημένες δοκιμές όμως δεν ανέδειξαν καμία διαφορά στα θρομβωτικά συμβάματα με INR 3-4 σε σχέση με INR 2-3, παρά μόνο αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών. Πάντως το αν ο υψηλότερος στόχος INR αφορά όσους έχουν υποτροπιάζουσες θρομβώσεις ή αρτηριακή θρόμβωση παραμένει αμφιλεγόμενο. Πολλοί ειδικοί προτείνουν τον συνδυασμό ασπιρίνης με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ με στόχο INR 2-3 για τη δευτερογενή πρόληψη αρτηριακής θρόμβωσης.(5) Τα NOACS δε χρησιμοποιούνται εξαιτίας των απογοητευτικών αποτελεσμάτων από δύο μελέτες. Στη μελέτη TRAPS, που συμπεριέλαβε ασθενείς με τριπλή θετικότητα, όσοι ήταν στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης είχαν αυξημένο ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων. Η δεύτερη μελέτη, η Astro-APS διεκόπη πρόωμα λόγω ζητημάτων ασφάλειας: οι ασθενείς που ελάμβαναν απιξαμπάνη είχαν αυξημένο ποσοστό αρτηριακών θρομβώσεων, ακόμα και αν η δόση της απιξαμπάνης διπλασιαζόταν. Για τους λόγους αυτούς προτιμάται η βαρφαρίνη με στόχο INR 2-3. Καθώς υπάρχει μεγάλος κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης, ιδίως στο ΣΕΛ η αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται εφ' όρου ζωής (1)

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

-ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η εργασία αποτελεί ανασκόπηση βιβλιογραφίας. Έγινε αναζήτηση στο pubmed στα case reports που αφορούν την κλινική εικόνα του ΑΦΣ χρησιμοποιώντας τα εξής φίλτρα: humans above 19 years old, free full text, publication date within 10 years.

-ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη έχει σαν σκοπό την ανάδειξη της πολυσημαντότητας της κλινικής εικόνας του ΑΦΣ μέσω των περιγραφεισών κλινικών περιπτώσεων στην επιστημονική βάση δεδομένων pubmed. Οι κλινικές περιπτώσεις έχουν ομαδοποιηθεί με βάση το κύριο όργανο που προσβλήθηκε από το ΑΦΣ.

ΚΥΡΙΩΣ ΘΕΜΑ

ΚΑΡΔΙΑ

-48 ετών γυναίκα εισήχθη λόγω προοδευτικά επιδεινούμενης δύσπνοιας, ορθόπνοιας και θωρακικού άλγους από μηνός. Από τον εργαστηριακό και υπερηχογραφικό έλεγχο που έγινε η ασθενής διεγνώσθη με ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας λόγω εκβλάστησης στα πλαίσια ΑΦΣ (LA θετικό) και υπεβλήθη σε αντικατάσταση της βαλβίδας η οποία ήταν επιτυχής.(6)

Όταν το ΑΦΣ επηρεάζει την καρδιά, η πιο συνήθης εντόπιση είναι οι βαλβίδες. Για τη διάγνωση χρειάζεται να έχουν αποκλειστεί η λοιμώδης και ρευματική αιτιολογία. Κλασικά η ενδοκαρδίτιδα Libman Sacks περιγράφεται σε ασθενείς με ΣΕΛ, όμως παρόμοια εικόνα έχουμε και στο ΑΦΣ.(6)

Η επικρατούσα άποψη για την παθοφυσιολογία των βλαβών είναι πως δημιουργούνται ανοσοσυμπλέγματα που τραυματίζουν το ενδοθήλιο των βαλβίδων και προκαλούν ινωτικές αλλαγές. Όταν προσβάλλονται οι βαλβίδες στα πλαίσια ΑΦΣ υπάρχει δεκαπλάσιος κίνδυνος για ΑΕΕ. (7)

Κατά σειρά συχνότητας προσβάλλεται η μιτροειδής βαλβίδα και έπειτα η αορτική. Μπορεί να υπάρχει πάχυνση ή ανεπάρκεια της βαλβίδας, η στένωση όμως είναι σπάνια. Πρέπει να σημειωθεί ότι τέτοιου είδους βλάβες προδιαθέτουν στην ανάπτυξη λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Σε αντίθεση με τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα όπου χρειάζεται η προσβληθείσα βαλβίδα να αντικατασταθεί προκειμένου να απομακρυνθεί ο μολυσμένος ιστός, στη μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα δεν απαιτείται απαραίτητα η εκτομή αυτής.(6)

-64 ετών γυναίκα με ΑΦΣ, κίρρωση ήπατος, θρόμβωση πυλαίας φλέβας υπό αγωγή με ριβαροξαμπάνη και ενδοκαρδίτιδα από *Strept. Mitis* προσήλθε με νέες εκβλαστήσεις στη μιτροειδή βαλβίδα. Ο έλεγχος απέκλεισε τη λοιμώδη αιτιολογία και έτσι θεωρήθηκε μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα. Έγινε αλλαγή της αγωγής από ριβαροξαμπάνη σε βαρφαρίνη. Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με βαρφαρίνη οι εκβλαστήσεις είχαν υποστρέψει σχεδόν εξολοκλήρου.(8)

Εδώ φαίνεται μια σπάνια οντότητα, η μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια ή αυτοάνοση νόσο, όπως το ΑΦΣ. Σε αυτή την ασθενή η χειρουργική θεραπεία αποφεύχθηκε χάρη στη βαρφαρίνη. (8)

-51 ετών άνδρας, καπνιστής, προσήλθε με στηθάγχη και διεγνώσθη με STEMI. Λόγω παρατεταμένου APTT εξετάσθηκε το ενδεχόμενου ΑΦΣ και ανευρέθη τριπλή θετικότητα.(9)

Το ΑΦΣ δεν εκδηλώνεται συχνά σαν OEM (5,5%) και μόνο στο 2,8% των ασθενών με ΑΦΣ αποτελεί πρώτη εκδήλωση της νόσου. Το OEM στο ΑΦΣ συμβαίνει λόγω οξείας θρόμβωσης των στεφανιαίων αρτηριών και όχι λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας όπως στην ισχαιμική νόσο. Σημαντικά σημεία για τη διάγνωση είναι η νεαρή ηλικία, ιστορικό απρόκλητων θρομβώσεων, θρομβοπενία και παράταση APTT. Η κλίμακα aGAPSS είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη υποτροπής της θρόμβωσης. (9)

-52 χρονών άνδρας με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ΑΦΣ προσήλθε για τη διενέργεια στεφανιογραφίας λόγω στηθάγχης. Η στεφανιογραφία ανέδειξε αυτόματο διαχωρισμό στεφανιαίας αρτηρίας. (10)

Ο αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίας αρτηρίας αφορά κυρίως γυναίκες. Η κλινική εικόνα είναι ίδια με αυτή του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου. Δημιουργείται αιμάτωμα μέσα στο τοίχωμα της στεφανιαίας αρτηρίας, που συμπιέζει τον πραγματικό αυλό και μειώνει τη ροή του αίματος. Ο συνδυασμός της οντότητας αυτής με αυτοάνοσα νοσήματα συναντάται σε ποσοστό 1-9%.(10)

-55 ετών άνδρας εξετάσθηκε λόγω δύσπνοιας στην κόπωση και λόγω ενός προσυγκοπτικού επεισοδίου. Από τον διαθωρακικό υπέρηχο καρδιάς που έγινε διαπιστώθηκε κινητός θρόμβος εντός του δεξιού και αριστερού κόλπου διαμέσου του ανοικτού ωοειδούς τρήματος.(11)

Ο κινητός θρόμβος εντός της καρδιάς μπορεί να εκδηλωθεί με ταχυκαρδία, δύσπνοια, θωρακικό άλγος μη τυπικό στηθάγχης. Συχνά συσχετίζεται με καταστάσεις υπερπηκτικότητας. Προκαλεί πνευμονική εμβολή ή παράδοξη εμβολή.(11)

-24 ετών γυναίκα, η οποία ελάμβανε αντισυλληπτικά, ανέφερε κόπωση και αίσθημα παλμών. Ο διαθωρακικός υπέρηχος και η MRI καρδιάς ανέδειξε την παρουσία μιας

μάζας στο δεξιό κόλπο. Η μάζα αυτή θεωρήθηκε αρχικά πως ήταν μύζωμα, καθώς όμως αφαιρέθηκε χειρουργικά η παθολογοανατομική εξέταση έδειξε πως ήταν θρόμβος. Από τον έλεγχο πηκτικότητας που έγινε, θετικό ήταν μόνο το αντίσωμα IgM έναντι φωσφατιδυλσερίνης. Η ασθενής αρνήθηκε τη λήψη αντιπηκτικών, δέχθηκε όμως να διακόψει τα αντισυλληπτικά.(12)

Οι πρωτοπαθείς όγκοι της καρδιάς είναι εξαιρετικά σπάνιοι. Η πιο συχνή ενδοκαρδιακή μάζα είναι θρόμβος, με πιο συνήθη εντόπιση την αριστερή καρδιά, και προκύπτει από κολπική μαρμαρυγή, στένωση μιτροειδούς ή διάχυτη υποκινησία του τοιχώματος. Οι θρόμβοι του δεξιού κόλπου έχουν ως αιτία την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Στην ασθενή αυτή πιστεύεται ότι ευθύνονται 2 παράγοντες: η λήψη αντιπηκτικών και το σπάνιο αντιφωσφολιπιδικό αντίσωμα (έναντι φωσφατιδυλσερίνης). Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ενδοκαρδιακοί θρόμβοι στα πλαίσια ΑΦΣ, όχι όμως θρόμβοι που να σχετίζονται με τη λήψη αντισυλληπτικών. Επιπλέον η ασθενής δεν είχε κάποια φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση. Μένει να αποδειχθεί η κλινική σημασία αυτού του αντισώματος. (12)

-40 ετών γυναίκα με ΑΦΣ και μηχανική μιτροειδή βαλβίδα λόγω ρευματικής νόσου προσήλθε με συσφιγκτικό προκάρδιο άλγος και δύσπνοια. Διαπιστώθηκε υποθεραπευτικό INR και θρόμβωση της μηχανικής βαλβίδας.(13)

Η θρόμβωση μιας μηχανικής βαλβίδας είναι σπάνια αλλά θανατηφόρα επιπλοκή. Οι παράγοντες κινδύνου έχουν να κάνουν με τα χαρακτηριστικά της βαλβίδας και το INR είναι εντός θεραπευτικού στόχου. Μια υπερπηκτική κατάσταση αυξάνει τον κίνδυνο ακόμα περισσότερο. (13)

ΚΝΣ

-22 ετών άνδρας εισήχθη με δεξιά ημιπάρεση και αφασία. Η αξονική εγκεφάλου ανέδειξε ισχαιμικό έμφρακτο αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Από το ιστορικό προέκυψε άλγος δεξιάς γαστροκνημίας και δύσπνοια μετά από πολύωρο ταξίδι. Από τον παρακλινικό έλεγχο που έγινε φάνηκε μεσοκολπική επικοινωνία, strain δεξιάς κοιλίας, πνευμονική υπέρταση και πνευμονική εμβολή άμφω, και ΕΒΦΘ δεξιού κάτω άκρου, με θετικό LA.(14)

Το έμφρακτο στον εγκέφαλο θα μπορούσε να αποδοθεί στο ΑΦΣ, αλλά λόγω των επιπρόσθετων ευρημάτων θεωρήθηκε παράδοξη εμβολή. Η παράδοξη εμβολή αναφέρεται στο φαινόμενο θρόμβος που έχει δημιουργηθεί στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας να περνά στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου ενός shunt, είτε στην καρδιά, είτε στους πνεύμονες. Συνήθης εκδήλωση της παράδοξης εμβολής είναι το ΑΕΕ. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα όσον αφορά το ΑΦΣ και την εκδήλωση ΑΕΕ σε ασθενείς με ενδοκαρδιακό shunt, ορισμένοι αμφισβητούν τη συσχέτιση και την κλινική σημασία του shunt. (14)

-42 ετών γυναίκα με γνωστό ΑΦΣ με νεφροπάθεια και τριπλή θετικότητα προσήλθε με κεφαλαλγία, ζάλη και απώλεια αισθήσεων και η αξονική εγκεφάλου ανέδειξε αιμορραγία στην παρεγκεφαλίδα χωρίς την παρουσία ανευρυσμάτων στον εγκέφαλο. Η αρτηριακή της πίεση ήταν εκσεσημασμένα υψηλή. Από τον παρακλινικό έλεγχο που έγινε διαπιστώθηκε ως τυχαίο εύρημα διαχωρισμός αορτής (Stanford typeB). Από τις εγχύσεις σκιαγραφικών η ασθενής ανέπτυξε νεφροπάθεια από σκιαγραφικό.(15)

Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης μετά από την αιμορραγία της παρεγκεφαλίδας και την έξαρση της νεφροπάθειας από το ΑΦΣ μάλλον προκάλεσαν το διαχωρισμό της αορτής, το τοίχωμα της οποίας πιθανά είχε ήδη υποστεί βλάβη από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και τη θρόμβωση των τροφοφόρων αγγείων.(15)

-21 ετών άνδρας αιτιάται προοδευτική απώλεια όρασης άμφω από μηνός συνοδευόμενη από πυρετό, κεφαλαλγία και σύγχυση. Στο παρελθόν είχε ένα επεισόδιο ΕΒΦΘ κάτω άκρου. Η οφθαλμολογική εξέταση ανέδειξε οίδημα οπτικής θηλής, ενώ η MR φλεβογραφία γνωματεύθηκε ως θρόμβωση φλεβωδών κόλπων

εγκεφάλου, με θετικά LA (δύο φορές με απόσταση 12 εβδομάδων), αντιπυρηνικά αντισώματα και anti-dsDNA.

Ο ασθενής αυτός είχε αντισώματα θετικά για ΣΕΛ, όμως δεν πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια για ΣΕΛ. Έχει κλινική σημασία η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ΑΦΣ γιατί η θεραπεία είναι διαφορετική. Ασθενείς όμως με πρωτοπαθές ΑΦΣ και αντισώματα ΣΕΛ βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΕΛ στην πορεία.

Οφθαλμικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ είναι η θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, amaurosis fugax, διπλωπία, ημιανοψία και οίδημα οπτικής θηλής. Το οίδημα οπτικής θηλής που προκύπτει από θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου προκαλείται από την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του οπτικού νεύρου και τύφλωση. Σημαντικό είναι να διενεργείται μαγνητική φλεβογραφία σε όλους τους ασθενείς με οίδημα οπτικής θηλής για τον αποκλεισμό θρόμβωσης των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, ιδίως σε εκείνους που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου για ενδοκράνια υπέρταση, όπως μη παχύσαρκοι άνδρες. (16)

-74 ετών γυναίκα με αιτία εισόδου κεφαλαλγία και πάρεση αριστερού άνω άκρου. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αξιοσημείωτη ήταν η αύξηση των d-dimers στα 2,4μg/ml (κφ 0-0,5μg/ml). Η ασθενής αντιμετωπίστηκε ως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό και έγινε θρομβόλυση. Ωστόσο, λόγω επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης με παράλληλη αύξηση των d-dimers στα 4,8μg/ml, έγινε MRI εγκεφάλου η οποία ανέδειξε θρόμβωση φλοιικών φλεβών. Για τη διερεύνηση ζητήθηκε έλεγχος υπερπηκτικότητας και ανευρέθη τριπλή θετικότητα LA, aCL IgG και IgA και αβ₂GPI IgG και IgA. Τρεις μήνες αργότερα ήταν θετικά τα aCL IgG και αβ₂GPI IgG. Το LA δε ζητήθηκε λόγω λήψης βαρφαρίνης.(17)

Απαιτείται εγρήγορση του κλινικού ιατρού για την έγκαιρη διάγνωση της θρόμβωσης φλοιικών φλεβών εγκεφάλου σε ασθενείς που εμφανίζονται με αυξημένα d-dimers και εστιακό νευρολογικό έλλειμμα και σπασμούς, ιδίως νέοι ασθενείς, έγκυες και λεχωίδες. Η θρόμβωση φλοιικών φλεβών εγκεφάλου είναι ένας σπάνιος υπότυπος θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου, και το ΑΦΣ ευθύνεται για το 6-17% των περιστατικών αυτών σε μελέτες κοόρτης. Μάλιστα αξίζει να αναφερθεί ότι οι μισοί ασθενείς με ΑΦΣ που εκδηλώνουν θρόμβωση φλοιικών φλεβών εγκεφάλου είναι ήδη

υπό αντιπηκτική αγωγή, ενώ η θνητότητα όσων έχουν ΑΦΣ και θρόμβωση φλοιικών φλεβών εγκεφάλου είναι υψηλότερη (6,4-15,8%) σε σχέση με αυτούς με θρόμβωση φλοιικών φλεβών εγκεφάλου χωρίς ΑΦΣ (<5%).(17)

-37 ετών γυναίκα με ιστορικό ΣΕΛ, ΑΦΣ και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής εισήχθη σε ψυχιατρική κλινική με κατατονία . Η διαφορική διάγνωση αφορούσε εγκεφαλίτιδα λύκου, απόσυρση βενζοδιαζεπινών, delirium, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, σύνδρομο PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) και θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου. Αξονική φλεβογραφία που έγινε επιβεβαίωσε τη θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου. Με την έναρξη ηπαρίνης στάγδην, υπήρξε βελτίωση της συμπτωματολογίας εντός 24 ωρών.(18)

Δεδομένου ότι η κατατονία μπορεί σπανίως να έχει ως αιτία τη θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου, συνιστάται να γίνεται απεικόνιση εγκεφάλου, ιδίως σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα θρόμβωσης.(18)

-45 ετών άνδρας έχοντας λάβει αναστολέα της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP)- ταδαλαφίλη εισήχθη με γενικευμένους τονικοκλωνικούς σπασμούς. Από την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που έγινε ανεδείχθη θρόμβωση φλοιικών φλεβών εγκεφάλου και στα πλαίσια διερεύνησης διεγνώσθη με ΑΦΣ.(19)

Θεωρείται πιθανό ότι η ταδαλαφίλη μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου σε ασθενείς με ΑΦΣ. Προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η υπόταση μέσω αγγειοδιαστολής που προκλήθηκε από τη ταδαλαφίλη να μείωσε την εγκεφαλική ροή αίματος και να εκδηλώθηκε η θρόμβωση. Υπάρχει περιγραφή περίπτωσης ασθενή που ελάμβανε ταδαλαφίλη με ανεπάρκεια πρωτεΐνης C που εκδήλωσε πνευμονική εμβολή. Από τους συγγραφείς προτείνεται η αποφυγή λήψης ταδαλαφίλης από ασθενείς με υπερπηκτικότητα. (19)

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

-39 ετών γυναίκα με ΑΦΣ και τριπλή θετικότητα λόγω δύσπνοιας διεγνώσθη με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH) και στένωση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της στεφανιαίας αρτηρίας και υπεβλήθη σε πνευμονική ενδαρτηρεκτομή και CABG.(20)

Στεφανιογραφία θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με ΑΦΣ και CTEPH ακόμα και σε αυτούς χωρίς συμπτώματα καθώς η καθημερινή τους δραστηριότητα είναι ήδη περιορισμένη λόγω της υποξίας και έτσι δεν πιθανά δεν εκδηλώνονται στηθαγχικές ενοχλήσεις.(20)

-78 ετών άνδρας εισήχθη με αιμόπτυση και δύσπνοια και διεγνώσθη με πνευμονική εμβολή, διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και ΕΒΦΘ κάτω άκρου και ΑΦΣ και έλαβε αγωγή με ηπαρίνη. (21)

Σε αυτόν τον ασθενή οι θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές του ΑΦΣ εκδηλώθηκαν ταυτόχρονα. Για την κυψελιδική αιμορραγία, που είναι ασυνήθης κλινική εκδήλωση του ΑΦΣ πιστεύεται ότι ευθύνεται η φλεγμονή των τριχοειδικών αγγείων. Βιοπτικό υλικό έχει αναδείξει διήθηση από ουδετερόφιλα στα διαφράγματα των κυψελίδων. Η ηπαρίνη πιθανά να είχε ευεργετική επίδραση όχι μόνο στην πνευμονική εμβολή αλλά και στην αιμορραγία.(21)

ΝΕΦΡΟΙ

-34 ετών γυναίκα με ΣΕΛ και ΑΦΣ προσήλθε με επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας. Η βιοψία νεφρού ανέδειξε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια χωρίς εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, δηλαδή χωρίς νεφρίτιδα λύκου.(22)

Η πιο χαρακτηριστική βλάβη που προκαλεί το ΑΦΣ στους νεφρούς είναι η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που περιλαμβάνει οξείες θρομβώσεις και πιο χρόνιες βλάβες. Σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι σπάνιο να μη συμμετέχει ο λύκος στη νεφροπάθεια.(22)

Η βιοψία νεφρού αποτελεί τη gold standard εξέταση για τη διάγνωση, δεν είναι όμως χωρίς επιπλοκές, κυρίως αιμορραγία. Το LA, η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η μεγάλη ηλικία και η αυξημένη κρεατινίνη ορού είναι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία.(23)

-32 ετών γυναίκα με νεφρική ανεπάρκεια από ΑΦΣ σταδίου 5,αιμοκαθαιρόμενη, με θετικό LA εμφάνισε υποτροπιάζοντα επεισόδια δυσλειτουργίας της φίστουλας. Τα επεισόδια αυτά αποδόθηκαν σε θρομβώσεις λόγω του ΑΦΣ. (24) Το ΑΦΣ εμπλέκεται σε θρόμβωση νεφρικής φλέβας, στένωση νεφρικής αρτηρίας, εμβολή νεφρού. 118

Το πιο συχνό κλινικό εύρημα σε νεφροπάθεια από ΑΦΣ είναι η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία. Σπειραματοπάθειες που σχετίζονται με το ΑΦΣ είναι η μεμβρανώδης νεφροπάθεια, η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, μεσαγγειακή c3 και ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα. (24)

Ζωτικής σημασίας είναι η αγγειακή προσπέλαση για την αιμοκάθαρση, και η θρόμβωση της φίστουλας είναι η κύρια αιτία αποτυχίας. (24)

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

-64 ετών άνδρας με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προσήλθε με κόπωση, εμέτους και διάχυτο κοιλιακό άλγος και διεγνώσθη με φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Αρχικά η ανεπάρκεια αποδόθηκε σε φυματίωση και ο ασθενής έλαβε για 9 μήνες αντιφυματική αγωγή αναπτύσσοντας περιφερική νευροπάθεια. Μετά από επεισόδιο θρόμβωσης, η αξονική κοιλίας αναθεωρήθηκε και γνωματεύθηκε ως αιμορραγικά έμφρακτα στα επινεφρίδια άμφω που αποδόθηκε τελικά σε ΑΦΣ. (25)

Η επινεφριδιακή φλέβα και αρτηρία σπάνια επηρεάζονται από το ΑΦΣ. Η καταστροφή του νεφρικού φλοιού στα πλαίσια ΑΦΣ συμβαίνει πιθανά λόγω θρόμβωσης των επινεφριδιακών φλεβών που οδηγεί σε αιμορραγικά έμφρακτα.(25)

Τα έμφρακτα είναι συνήθως αμφοτερόπλευρα. Τα επινεφρίδια συνδυάζουν μια πλούσια αρτηριακή παροχή που όμως παροχετεύεται από μόνο μία φλέβα. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της πίεσης στο αρτηριακό σκέλος αν η φλέβα αποφραχθεί από θρόμβο. Έτσι μπορεί να συμβεί παράδοξη αιμορραγία μετά από διακοπή των αντιπηκτικών.(26)

-ΜΕΓΑΛΑ ΦΛΕΒΙΚΑ ΣΤΕΛΕΧΗ

-33 ετών γυναίκα με γνωστό ΑΦΣ αιτιόταν επί 5 χρόνια θόλωση όρασης συνοδευόμενη από κεφαλαλγία και νυσταγμό. Διακρανιακό Doppler και MRI φλεβογραφία ανέδειξαν στένωση έσω σφαγίτιδας φλέβας, χωρίς όμως την παρουσία θρόμβου εντός αυτής.(27)

Η αλληλεπίδραση μεταξύ αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και ενδοθηλιακών κυττάρων, καταρράκτη πήξης και φλεγμονωδών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, προκαλώντας έτσι θρόμβωση ή στένωση. Παρά τη λήψη αντιπηκτικών, ο κίνδυνος για τη μη θρομβωτική στένωση της έσω σφαγίτιδας εξακολουθεί να υφίσταται, πιθανά λόγω μη αναστρέψιμων βλαβών του αγγειακού ενδοθηλίου από το ΑΦΣ.(27)

-58 ετών γυναίκα εισήχθη με εικόνα ΑΕΕ αριστερής μέσης εγκεφαλικής και ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks. Λόγω αυξημένης ΤΚΕ και CRP εστάλη ανοσολογικός έλεγχος και ανευρέθη τριπλή θετικότητα για ΑΦΣ και αντισώματα θετικά για ΣΕΛ (ANA και dsDNA). 16 μήνες πριν είχε εισαχθεί με κοιλιακό άλγος και ηπατίτιδα και διεγνώσθη με Budd-Chiari σύνδρομο που αποδόθηκε σε ασβέστωση στην άνω κοίλη φλέβα. Δεν είχε γίνει τότε έλεγχος πήκτικότητας και συνεπώς η ασθενής δεν είχε τεθεί σε αγωγή με αντιπηκτικά. Να σημειωθεί ότι η ασθενής εμφάνιζε σε επανειλημμένους ελέγχους θρομβοπενία. Μετά το ΑΕΕ η ασβέστωση της άνω κοίλης φλέβας αναθεωρήθηκε και δόθηκε η διάγνωση του θρόμβου εντός αυτή στα πλαίσια ΑΦΣ και ΣΕΛ.(28)

Σε μια κοόρτη 1000 ασθενών με ΑΦΣ μόλις το 1% είχε ηπατική συμμετοχή με θρόμβωση της ηπατικής φλέβας. Το Budd-Chiari αποτελεί πολύ σπάνια εκδήλωση του ΑΦΣ. Σε μια καταγραφή 43 ασθενών με Budd-Chiari και ΑΦΣ το Budd-Chiari ήταν η αρχική εκδήλωση του ΑΦΣ στο 65% των ασθενών αυτών. (28)

-35 ετών γυναίκα εισήχθη λόγω κοιλιακού άλγους και μητρορραγίας. Από 5ετίας είχε γνωστό ΑΦΣ και προ ημερών ελάμβανε νορεθιστερόνη (σκεύασμα προγεστερόνης).

Κατά τη διάρκεια νοσηλείας ανέπτυξε θρομβοπενία, ενώ από την αξονική κοιλίας φάνηκε θρόμβωση κάτω κοίλης και λαγόνιων φλεβών.(29)

Στο ΑΦΣ μπορεί να επηρεαστεί οποιαδήποτε φλέβα, με πιο συνήθη όμως εντόπιση τις φλέβες των κάτω άκρων και την πνευμονική εμβολή. Σε αυτή την περίπτωση πιθανά η θρόμβωση προκλήθηκε από τη λήψη νορεθιστερόνης. Ελάχιστες περιπτώσεις θρόμβωσης ταυτόχρονης με αιμορραγία στα πλαίσια ΑΦΣ έχουν περιγραφεί. Η αιμορραγία αποτελεί σπάνια κλινική εκδήλωση του ΑΦΣ και μπορεί να προκύψει από σοβαρή θρομβοπενία, υπερδοσολογία αντιπηκτικών ή από επίκτητη έλλειψη προθρομβίνης. Τις περισσότερες φορές η θρομβοπενία που σχετίζεται με το ΑΦΣ είναι μετρίου βαθμού (100000-150000/μl) και δεν προκαλεί αιμορραγία, ούτε και προστατεύει από θρόμβωση. Σε σχέση με το πρωτοπαθές ΑΦΣ, η θρομβοπενία είναι πιο κοινή στο ΑΦΣ που συνδυάζεται με ΣΕΛ.(29)

ΠΕΠΤΙΚΟ

-52 ετών άνδρας εισήχθη με καταπληξία και θωρακικό άλγος, που ακολούθησαν επεισόδια εμέτου και διαρροιών. Ο ασθενής είχε υποστεί ρήξη οισοφάγου. Η ρήξη οισοφάγου υποτροπίασε μετά από 8 έτη. Μετά από θρόμβωση κεντρικού φλεβικού καθετήρα ετέθη η διάγνωση του ΑΦΣ.(30)

Το σύνδρομο Boerhaave αναπτύσσεται από οξεία αύξηση της πίεσης εντός του οισοφάγου, όπως συμβαίνει κατά τον έμετο. Θεωρήθηκε σε αυτή την περίπτωση πως το ΑΦΣ προκάλεσε την ευθραυστότητα του τοιχώματος του οισοφάγου και συνεπώς τη ρήξη του. (30)

ΔΕΡΜΑ

-42 ετών γυναίκα με ΑΦΣ προσήλθε με σοβαρό άλγος δεξιού κάτω άκρου. Η κλινική εξέταση ανέδειξε δικτυωτή πελίδνωση κάτω άκρων άμφω και ξηρά γάγγραινα των δακτύλων του δεξιού άκρου ποδός. Από το αρτηριακό Doppler φάνηκε θρόμβωση κνημιαίας και περονιαίας αρτηρίας. Η δικτυωτή πελίδνωση μπορεί να αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου και στο 40% των ασθενών μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. (31)

Άλλες εκδηλώσεις από το δέρμα περιλαμβάνουν τη νεκρωτική αγγειίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα, έλκη και υπονύχιο αιμάτωμα. (32)

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

-66 ετών γυναίκα προσήλθε με εικόνα αρθρίτιδας στην άρθρωση του αγκώνα. Υπήρχε ψυχρότητα των δακτύλων του άνω άκρου ομόπλευρα και μείωση των περιφερικών σφύξεων. Ο υπέρηχος που έγινε απέκλεισε τη φλεγμονή της άρθρωσης και ανέδειξε εικόνα θρόμβωσης της βραχιονίου αρτηρίας. Θετικό βρέθηκε το LA.(33)

Στην ασθενή δεν ήταν παρόντα τα τυπικά συμπτώματα αρτηριακής θρόμβωσης (πόνος, παραισθησίες, παράλυση, ωχρότητα, έλλειψη σφύξεων). Επιπλέον, η θρόμβωση της βραχιονίου αρτηρίας συμβαίνει αρκετά σπάνια. (33)

-23 ετών γυναίκα με ΣΕΛ και δευτεροπαθές ΑΦΣ εμφανίστηκε με οσφυαλγία από μηνός. Από την MRI ανεδείχθη θρόμβωση των επισκληριδίων φλεβών που αποδόθηκε στο ΑΦΣ. (34)

-23 ετών γυναίκα προσήλθε με μυοσκελετικά άλγη που αποδόθηκαν σε έμφρακτα οστών από ΑΦΣ. (35)

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

-53 ετών γυναίκα, μετά από δύο επεισόδια θρόμβωσης στα κάτω άκρα που αποδόθηκε σε ΑΦΣ λόγω αυξημένων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Ωστόσο, αυξημένη ήταν και η ΑΙρ και τελικά η ασθενής διεγνώσθη με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου.

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές περιπτώσεις ασθενών με ΑΦΣ, θρόμβωση και κακοήθεια μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα, ωοθηκών, non-Hodgkin λέμφωμα. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να αυξηθούν λόγω ανοσοθεραπείας του καρκίνου ή λόγω ανοσολογικής απόκρισης στα αντιγόνα του όγκου. Τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εκκρίνουν αντικαρδιολιπίνες, ενώ μπορεί να παράγονται μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες με δράση LA και aCL.(36)

-56 ετών γυναίκα έχοντας στο ιστορικό δύο αποβολές περί τη 12^η εβδομάδα κύησης, διεγνώσθη με πολλαπλό μυέλωμα. Μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας με θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη υπέστη πνευμονική εμβολή και διεγνώσθη ΑΦΣ με θετικό LA.(37)

Παρόλο που οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΕΒΦΘ και ΠΕ λόγω αύξησης γλοιότητας του αίματος από τις μονοκλωνικές παραπρωτείνες και τη λήψη θαλιδομίδης, θα πρέπει να αναζητούνται και άλλοι παράγοντες στους ασθενείς με μείζονα θρομβωτικά συμβάματα. (37)

CAPS

-Γυναίκα 25 ετών που ελάμβανε αντισυλληπτικά εμφανίστηκε με δύσπνοια και πλευριτικό άλγος και βρέθηκε να έχει πνευμονική εμβολή, θρόμβο στην κάτω κοίλη φλέβα, έμφρακτο εγκεφάλου, έλκη άνω και κάτω άκρων. Από τη βιοψία δέρματος ανεδείχθη θρόμβωση τριχοειδών σε όλες τις στοιβάδες του δέρματος. Από τον γενετικό έλεγχο που έγινε η ασθενής βρέθηκε θετική για παράγοντα V Leiden και prothrombin mutation. Θετικό μόνο το LA σε τίτλους 1,74 και 1,6 (3 μήνες αργότερα).(38)

Ο σχετικός κίνδυνος θρόμβωσης σε γυναίκες που παίρνουν συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια είναι 3-5 φορές μεγαλύτερος. Αυτός αυξάνει ακόμα περισσότερο σε γυναίκες με θρομβοφιλία (πχ 35 φορές σε FVL) και το ΑΦΣ είναι απόλυτη αντένδειξη για λήψη. Ετερόζυγοι φορείς FVL ή PTGM έχουν 5πλάσιο και 3πλάσιο κίνδυνο, όμως αν είναι διπλά ετερόζυγοι ο κίνδυνος αυξάνει κατά 20 φορές.(38)

-Σε ασθενή 40 ετών που προσήλθε λόγω κοιλιακού άλγους ανευρέθη νέκρωση λεπτού εντέρου λόγω θρόμβωσης άνω μεσεντέριας αρτηρίας, όπως επίσης θρομβώσεις σπλαγγικών φλεβών, έμφρακτα σπληνός. Και σε αυτή την περίπτωση θετικό μόνο το LA σε 3 μετρήσεις, στους 0, 4, και 12 μήνες.(39)

Σε αυτόν τον ασθενή η εκτεταμένη εκτομή του λεπτού εντέρου δεν επέτρεψε τη μακρόχρονη λήψη ασενοκουμαρόλης καθώς δεν ήταν δυνατό να επιτευχθεί ο στόχος INR . Οι ανταγωνιστές βιταμίνης K απορροφώνται από το λεπτό έντερο, ενώ τα DOACS που προτιμήθηκαν σε αυτόν τον ασθενή απορροφώνται στο στόμαχο, κάτι που τα καθιστά χρήσιμη εναλλακτική σε ανάλογες περιπτώσεις.(39)

-Εγκυμονούσα 31 ετών στην 28⁵ εβδομάδα κύησης εμφάνισε προεκλαμψία και οδηγήθηκε σε επείγουσα καισαρική τομή. Την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα διεγνώσθησαν ηπατικά αποστήματα, ενώ τη 10η ημέρα η ασθενής εμφάνισε δύσπνοια και πλευρικό άλγος και από τον έλεγχο που έγινε βρέθηκε πνευμονική εμβολή, θρόμβωση σπληνικών αγγείων, έμφρακτα στον εγκέφαλο. Από τη βιοψία του

πλακούντα φάνηκαν έμφρακτα. Η ασθενής είχε τριπλή θετικότητα στους 0 και 6 μήνες.(40)

Πρωταρχικής σημασίας στην εγκυμοσύνη και στη λοχεία είναι να προλαμβάνονται και να θεραπεύονται παράγοντες που θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν την εκδήλωση CAPS, πχ λοίμωξη.(40)

-Ασθενής 38 ετών με γνωστό ΑΦΣ (τριπλή θετικότητα) και ΕΒΦΘ υπό αντιπηκτική αγωγή προσήλθε με εμέτους και εμπύρετο. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψε νεφρική ανεπάρκεια, αύξηση μυοκαρδιακών ενζύμων και τρανσαμινασών, ενώ τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας μετά από εκδήλωση ημιπληγίας αριστερά, η αξονική εγκεφάλου ανέδειξε υπαραχνοειδή και ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία εγκεφάλου. Μετά το εξιτήριο της ασθενούς θετικοποιήθηκε το IgM για CM.(41)

Στην περίπτωση αυτή θεωρήθηκε πως εκλυτικός παράγοντας για την εκδήλωση του CAPS ήταν η CMV λοίμωξη. Υπάρχουν πάνω από 10 περιστατικά στη βιβλιογραφία ΑΦΣ που σχετίζονται με CMV λοίμωξη, με πιθανό μηχανισμό τη μοριακή μίμηση.(41)

Σε ανασκόπηση 250 ασθενών με CAPS μόνο οι 4 εκδήλωσαν εγκεφαλική αιμορραγία. Γενικά η αιμορραγική διάθεση δεν είναι συνήθης στο ΑΦΣ, συμβαίνει μόνο στο 10% των ασθενών. Η αιμορραγία αφορά κυρίως όσους είναι υπό αγωγή με αντιπηκτικά, έχουν σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, θρομβοπενία, ή αντισώματα έναντι προθρομβίνης. Οι ασθενείς με αιμορραγία συνιστούν θεραπευτική πρόκληση, καθώς τα αντιπηκτικά έχουν κύρια θέση στη θεραπεία του CAPS.(41)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα ερώτημα που γεννάται από την ανασκόπηση κλινικά ενδιαφέρουσων περιπτώσεων είναι το πώς μπορεί να εξηγηθεί η ετερογένεια της κλινικής εικόνας στο ΑΦΣ. Επηρεάζεται από την ποικιλία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή από άλλους ενδογενείς παράγοντες; Θα γίνει εφικτή στο μέλλον η αντικατάσταση του λειτουργικού LA test με μια πιο σταθερή μέθοδο με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα όπως η ELISA; Είναι δυστυχώς σύνηθες το ΑΦΣ να υποδιαγιγνώσκεται λόγω των ποικιλόμορφων εκδηλώσεων, ενώ από την άλλη μπορεί να υπερδιαγιγνώσκεται από τη λανθασμένη ερμηνεία των ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων.

Δίχως αμφισβήτηση, πέρα από την επιστημονική έρευνα και συνεργασία με ασθενείς που πάσχουν από ΑΦΣ, οι οποίοι θα μπορούν να δια φωτίσουν την επιστημονική κοινότητα για τις πολυσήμαντες κλινικές εκδηλώσεις, την επίπτωσή τους στη ποιότητα ζωής, το ρίσκος και το όφελος των θεραπειών που εφαρμόζονται. Παρόλο που οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν νοσηρότητα μπορεί να αποκαλύψει νέους θεραπευτικούς στόχους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res* 2020;225:70-81.
2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(13):1290.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
4. Pengo V, Banzato A, Bison E, Denas G, Zoppellaro G, Bracco A, et al. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol* 2016;38 Suppl 1:27-31.
5. Knight JS, Branch DW. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. 2023;380:e069717.
6. Le Ho Y, Ahmad Zaidi NA, Salleh A, Abdul Kareem BA. Aortic valve surgery for aortic regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis in a patient with primary antiphospholipid syndrome: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2021;16(1):92.
7. Endara SA, Dávalos GA, Fierro CH, Ullauri VE, Molina GA. Antiphospholipid syndrome and valvular heart disease, a complex scenario of thrombotic events, a case report. *J Cardiothorac Surg* 2020;15(1):275.
8. Shipman J, Agasthi P, Majdalany D, Mookadam F, Arsanjani R. Near complete resolution of nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Anatol J Cardiol* 2020;24(2):E5-e7.
9. Prandi FR, Milite M, Celotto R, Lecis D, Marchei M, Romeo F, et al. Antithrombotic therapy management in a man with ST elevation myocardial infarction and triple positive antiphospholipid syndrome: case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(3):755-758.
10. Chongprasertpon N, Ibrahim A. Chronic spontaneous coronary artery dissection in association with antiphospholipid syndrome presenting as stable angina. 2019;12(3).

11. Hirai T, Henry C, Phan BA. Thrombus-in-transit entrapped in a patent foramen ovale and related to underlying antiphospholipid syndrome. *Tex Heart Inst J* 2015;42(3):296-7.
12. Hashmath Z, Bose A, Thabet R, Mishra AK, Kranis M. Right Atrial Thrombus Mimicking a Myxoma: Synergism of Hormonal Contraceptives and Antiphospholipid Antibodies. *Tex Heart Inst J* 2022;49(4).
13. Ikram S, Pant S, Hussain Z, Brown L. Fluoroscopy-guided thrombolysis of mechanical mitral valve thrombosis in a young female with antiphospholipid antibody syndrome. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
14. Campbell A, Kanodia AK, Gingles CR, Chandrashekar H. Antiphospholipid syndrome leading to paradoxical embolus and stroke via secundum atrial septal defect. *BMJ Case Rep* 2021;14(3).
15. Tatsuoka Y, Mano Y, Ishikawa S, Shinozaki S. Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome Complicated with Cerebellar Hemorrhage and Aortic Dissection: A Case Report. *Am J Case Rep* 2019;20:1852-1856.
16. Kim HS, Lee ES, Shin BS, Kang HG. Recurrent Cerebral Artery Dissection Associated with Seronegative Antiphospholipid Antibody Syndrome. *2022;8(2):754-759.*
17. Shen J, Tao Z, Chen W, Sun J, Li Y, Fu F. Malignant Isolated Cortical Vein Thrombosis as the Initial Manifestation of Primary Antiphospholipid Syndrome: Lessons on Diagnosis and Management From a Case Report. *Front Immunol* 2022;13:882032.
18. Butala J, Swanson G, Chopra A. Catatonia as a Manifestation of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018;20(1).
19. Numata K, Shimoda K, Shibata Y, Shioya A, Tokuda Y. The Development of Cerebral Venous Thrombosis after Tadalafil Ingestion in a Patient with Antiphospholipid Syndrome. *Intern Med* 2017;56(10):1235-1237.
20. Sugiyama K, Suzuki S, Koizumi N, Ogino H. Antiphospholipid syndrome with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and coronary artery disease: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2020;15(1):225.
21. Isshiki T, Sugino K, Gocho K, Furuya K, Shimizu H, Sekiya M, et al. Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Thromboembolism. *Intern Med* 2015;54(16):2029-33.

22. Horita S, Zoshima T, Hara S, Koichi M, Hirayama S, Suzuki K, et al. Antiphospholipid antibody syndrome-associated renal thrombotic microangiopathy improved not with rivaroxaban but with warfarin in a systemic lupus erythematosus patient without lupus nephritis. 2021;10(3):409-413.
23. Upendran B, Kumar VR, Thomas P. Primary Anti-phospholipid Antibody Syndrome Presenting as Acute Nephritic Syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl 2020;31(4):860-864.
24. Gjorgjievski N, Dzekova-Vidimliski P. Primary antiphospholipid syndrome in a hemodialysis patient with recurrent thrombosis of arteriovenous fistulas. J Bras Nefrol 2019;42(2):259-263.
25. Warriach SA, Mustafa M. Unusual case of antiphospholipid syndrome presenting as adrenal insufficiency. 2020;13(3).
26. Aldajani H, Albahrani S, Saleh K, Alghanim K. Bilateral adrenal hemorrhage in antiphospholipid syndrome. Anticoagulation for the treatment of hemorrhage. Saudi Med J 2018;39(8):829-833.
27. Song SY, Rajah G, Ding YC, Ji XM, Meng R. The antiphospholipid syndrome may induce non-thrombotic internal jugular vein stenosis: two cases report. BMC Neurol 2021;21(1):9.
28. Goldhar HA, O'Meara P, Castellucci LA. A case of antiphospholipid syndrome presenting cryptogenically as Budd-Chiari syndrome, then fulminantly as Libman-Sacks endocarditis. BMJ Case Rep 2019;12(5).
29. Al Abdulhai SA, El-Ali MW, El-Dahshan Mel S. Bleeding and thrombosis in a patient with primary antiphospholipid syndrome using norethisterone: a case report. J Med Case Rep 2015;9:87.
30. Naitoh H, Fukuchi M, Kiriyama S, Fukasawa T, Tabe Y, Yamauchi H, et al. Recurrent, spontaneous esophageal ruptures associated with antiphospholipid antibody syndrome: report of a case. Int Surg 2014;99(6):842-5.
31. Freire de Carvalho J, Shoenfeld Y. Gangrene and Livedo Reticularis in Antiphospholipid Syndrome. Isr Med Assoc J 2021;23(9):601-602.
32. Caporuscio S, Sorgi ML, Nisticò S, Pranteda G, Bottoni U, Carboni I, et al. Cutaneous manifestations in antiphospholipid syndrome. Int J Immunopathol Pharmacol 2015;28(2):270-3.
33. Feced Olmos CM, Alegre Sancho JJ, Ivorra Cortés J, Zaragoza García JM. Humeral artery thrombosis simulating an elbow monoarthritis in a woman with

- primary antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Reumatol Clin* 2014;10(2):135-6.
34. Kim JY, Lee S, Choi YY, Bae SC. Atypical bone change of spine caused by epidural venous thrombosis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Korean J Intern Med* 2017;32(3):573-574.
35. Sundaram PS, Padma S. Hughes syndrome with cerebral, skeletal infarction & retinal vein thrombosis. *Indian J Med Res* 2015;141(2):249-50.
36. Shayestehpour M, Ehsani M, Dadkhah D, Zamani B. A Case of Antiphospholipid Syndrome Following Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma. *Am J Case Rep* 2020;21:e919037.
37. Valizadeh N, Norozi S. Massive pulmonary thrombo-embolism in a case of multiple myeloma and concurrent anti-phospholipid syndrome. *Indian J Cancer* 2016;53(1):42-3.
38. McRae HL, Yang AH, Kruzer K, Scott GA, Refaai MA. A rare case of catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by estrogen-containing oral contraceptives in a patient with double heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Am J Hematol* 2022;97(2):239-242.
39. Dinh NH, Cheanh Beaupha SM. Successful secondary thromboprophylaxis with direct oral anticoagulants for a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(26):e20811.
40. Collicot M, Sciberras Buhagiar W, Mercieca C, Thake J. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: a life-threatening condition. *BMJ Case Rep* 2019;12(9).
41. Adhikari A, Chisti MM. Rare case of catastrophic antiphospholipid syndrome with spontaneous intracranial haemorrhage. 2019;12(3).