



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" Η ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟ
ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ "**

υπό

ΔΡΑΓΑΝΙΓΟΥ Α. ΧΡΙΣΤΙΝΑ

Ειδικευμένης Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρού

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Μ.Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μ.Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
2. Ε. Λευκού, Ειδικός Αιματολόγος και Διδάκτορας της Ιατρικής
σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
3. Ε.Βλαχάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας –
Αιμοσφαιρινοπαθειών ΑΠΘ

Αναπληρωματικό μέλος:

1. Σ. Τσιάρα , Καθηγήτρια Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής στο
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Anticoagulation in antiphospholipid”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις επιπλέον γνώσεις που αποκόμισα , και ιδιαίτερα την κα Λευκού Ελμίνια που με καθοδήγησε στη συγγραφική μου προσπάθεια .

Ευχαριστώ θερμά τον κο Γουδέβενο Ιωάννη , (ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ) , για την στήριξη καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μου .

Για την καλλιτεχνική επιμέλεια ,ευχαριστώ θερμά τον συνάδελφό μου Καφετζή Ιάσονα .

Θέλω, επίσης , να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Ιωάννου Ιωάννη , για την άμετρη συμπαράσταση , βοήθεια και κατανόηση που δείχνει σε κάθε επιλογή μου.

Τέλος , θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Δραγανίγο Αντώνιο-Φοίβο & Αθανασοπούλου Κων/να , οι οποίοι είναι πάντα στήριγμα για εμένα και στους οποίους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου μέχρι σήμερα.

Περίληψη

Το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) ή σύνδρομο Hughes αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα, κατά το οποίο το συμπλήρωμα ενεργοποιεί τόσο τον καταρράκτη της πήξης, όσο και ποικίλες φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις. Το ΑΦΣ εκδηλώνεται με επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά φαινόμενα (φλεβικά ή/και αρτηριακά) ή/και μαιευτικές επιπλοκές (αποβολές, ενδομήτριοι θάνατοι, πρόωροι τοκετοί κλπ).

Η διάγνωση του τίθεται όταν συνυπάρχει ένα από τα παραπάνω κλινικά χαρακτηριστικά με ένα θετικό εργαστηριακό τεστ για ένα ή περισσότερα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL), δηλαδή τα αντισώματα καρδιολιπίνης (ACL), το αντιπηκτικό του Λύκου (LA) και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GP-I) στο περιφερικό αίμα. Η πρώτη αναφορά στην καρδιολιπίνη έγινε το 1906 όταν ο Wassermann περιέγραψε ένα τεστ για τον διαγνωστικό έλεγχο της σύφιλης (1). Αναφορές στο μετέπειτα χαρακτηρισμένο ως ΑΦΣ σύνδρομο ξεκινάνε ήδη από το 1714 όπου μία γυναίκα στην Αγγλία πεθαίνει σε ηλικία 49 ετών από εγκεφαλικό και έχοντας ένα πλούσιο ιατρικό ιστορικό με μία σειρά από θρομβωτικές και μαιευτικές επιπλοκές που παραπέμπουν στο ΑΦΣ (2). Το 1954 αναφέρθηκε η πιθανή σύνδεση των αποβολών με τα κυκλοφορούντα στο περιφερικό αίμα αντιπηκτικά (2). Η πρώτη αναφορά στη νόσο ως ξεχωριστή οντότητα έγινε την δεκαετία του 1980, ενώ σημαντικό ρόλο έπαιξε από την πρώτη στιγμή η σύνδεση της με τις καθ' εξίν αποβολές (2). Η παθοφυσιολογία της νόσου περιλαμβάνει μηχανισμούς που συνδέουν τον μηχανισμό της πήξης με το ανοσοποιητικό σύστημα. Το ενδοθήλιο και η παρουσία της β2-γλυκοπρωτεΐνης I αποτελούν βασικά συστατικά της ενεργοποίησης της νόσου, για την οποία έχει υιοθετηθεί ένα μοντέλο «δύο χτυπημάτων». Το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας [American College of Rheumatology (ACR)] και η Ευρωπαϊκή Συμμαχία Συλλόγων για την Ρευματολογία [European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)] δημοσίευσαν το 2023 μία νέα εργασία για την ταξινόμηση των ΑΦΣ. Στην εργασία τους κατηγοριοποιούν το APS σε 6 κλινικούς τομείς και 2 εργαστηριακούς τομείς, όπου για να τεθεί διάγνωση του συνδρόμου θα πρέπει ο ασθενής να φέρει 3 βαθμούς σε κάθε τομέα (19). Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε προσεκτική αναζήτηση της σύγχρονης κυρίως, αλλά και της παλαιότερης βιβλιογραφίας με σκοπό τη διερεύνηση νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων της νόσου. Οι νεότερες ανακαλύψεις για το βιολογικό υπόβαθρο της νόσου οδηγεί σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που αφορούν την αναστολή συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος όπως του συμπληρώματος. Παρόλα αυτά στη βασική θεραπευτική προσέγγιση παραμένουν οι αντιπηκτικοί παράγοντες.

Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο(ΑΦΣ) , αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα(aPL),καρδιολιπινικά αντισώματα (ACL) , αντιπηκτικό του Λύκου(LA) , β2GP-I, θρόμβωση , σύνδρομο Hughes , μαιευτικές επιπλοκές , προεκλαμψία , πρόωρος ενδομήτριος θάνατος , εν τω βαθει φλεβική θρόμβωση (DVT), GAPSS

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) or Hughes syndrome is an autoimmune disease in which the congestion triggers both the coagulation cascade and a variety of inflammatory and immune responses. AFS is manifested by recurrent thrombotic events (venous and/or arterial) and/or obstetric complications (miscarriages, intrauterine deaths, premature births, etc.). It is diagnosed when one of the above clinical features coexists with a positive laboratory test for one or more antiphospholipid antibodies (aPL), namely cardiolipin antibodies (ACL IgG & IgM), lupus anticoagulant (LA) and antibodies against β 2-glycoprotein I (anti- β 2GP-I) in peripheral blood. The first reference to cardiolipin was made in 1906 when Wassermann described a test for the diagnostic testing of syphilis (1). Reports of the later designated AFS syndrome date back to as early as 1714 when a woman in England died at the age of 49 from a stroke and having a rich medical history with a number of thrombotic and obstetric complications suggestive of AFS (2). In 1954 the possible association of miscarriages with circulating peripheral blood anticoagulants was reported (2). The first report of the disease as a separate entity was made in the 1980s, and the association with spontaneous abortions played an important role from the outset (2). The pathophysiology of the disease involves mechanisms linking the coagulation mechanism to the immune system. The endothelium and the presence of β 2-glycoprotein I are key components of the activation of the disease, for which a «two-hit» model has been adopted. The American College of Rheumatology (ACR) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) published in 2023 a new paper on the classification of APS. In their paper they categorise APS into 6 clinical domains and 2 laboratory domains, where the patient must have 3 points in each domain to make a diagnosis of the syndrome (19). In the present literature review, a careful search of mainly modern, but also the older literature was performed in order to investigate newer therapeutic approaches to the disease. Newer discoveries about the biological background of the disease leads to new therapeutic approaches involving the inhibition of immune system components such as complement. However, anticoagulant agents remain in the basic therapeutic approach.

Key words:

Antiphospholipid syndrome (APS), antiphospholipid antibodies (aPL), ACL, LA, β 2GP-I, thrombosis, Hughes syndrome, obstetric complications, pre-eclampsia, premature intrauterine death, deep vein thrombosis (DVT), GAPSS

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	σελ.4
Περίληψη.....	σελ.5
Abstract.....	σελ.6
Συνοτομογραφίες	σελ.9
Κεφάλαιο 1.Εισαγωγή.....	σελ.10
1. Ορισμός	σελ.10
2. Παθοφυσιολογία ΑΦΣ	σελ.11
Α. Αυτοανοσία	σελ.11
Β. Βιολογικό υπόβαθρο ΑΦΣ	σελ.12
3. Επιδημιολογία ΑΦΣ.....	σελ.16
4. Κλινικές εκδηλώσεις.....	σελ.17
Α. Συμπτωματολογία.....	σελ.17
Β. Κατηγορίες ΑΦΣ :	
α. ΚΑΦΣ	σελ.18
β. Οροαρνητικό ΑΦΣ.....	σελ.19
γ. ΑΦΣ στην εγκυμοσύνη.....	σελ.20
δ. ΑΦΣ και καρδιαγγειακή νόσος	σελ.21
ε. ΑΦΣ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα	σελ.21
5. Διαγνωστικά Κριτήρια και Ταξινόμηση.....	σελ.23
Νέα προγνωστικά κριτήρια.....	σελ.25
6. Θεραπευτικές προσεγγίσεις	σελ.26
Η αντιπηκτική αγωγή στο ΑΦΣ.....	σελ.28
❖ aGAPSS.....	σελ.27
❖ ΗΠΑΡΙΝΗ.....	σελ.32
❖ ΑΣΠΙΡΙΝΗ.....	σελ.32

❖ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ.....σελ.33	σελ.33
❖ ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗσελ.33	σελ.33
❖ Σύγκριση VKAs με NOACs.....σελ.33	σελ.33
❖ ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΦΣσελ.35	σελ.35

Κεφάλαιο 2 . Σχεδιασμός Μελέτη- Συμπεράσματα	σελ.37
--	--------

Συντομογραφίες

ΑΦΣ(αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)

ΑΦΑ(αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα)

Anti-β2-GPI (αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνη- αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι)

aCL (καρδιολιπινικά αντισώματα)

LA (αντιπηκτικό του Λύκου)

DVT (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)

ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)

ΚΑΦΣ(καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)

OEM (Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου)

ITP (αυτοάνοση Θρομβοπενία)

ΑΣΔ (αντισυλληπτικά δισκία)

ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)

ΡΑ (Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)

HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης)

ΑΣΑ (ακετυλοσαλικυλικό οξύ)

INR (International Normalized Ratio, διεθνές πηλίκο εξομάλυνσης)

NOACs (Novel oral anticoagulants – NOACs)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή

1. Ορισμός

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) ή σύνδρομο Hughes αποτελεί μια συστηματική αυτοάνοση νόσο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) στην συστηματική κυκλοφορία. Τα αντισώματα αυτά είναι τα αντισώματα καρδιολιπίνης (ACL), το αντιπηκτικό του Λύκου (LA) και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GP-I).

Η πρώτη αναφορά στη νόσο ως ξεχωριστή οντότητα έγινε την δεκαετία του 1980, ενώ σημαντικό ρόλο έπαιξε από την πρώτη στιγμή η σύνδεση της με τις καθ' εξιν αποβολές (2).

Η κλινική εκδήλωση του ΑΦΣ περιλαμβάνει αρτηριακά και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια, με συχνότερες εντοπίσεις στα κάτω άκρα (με εκδήλωση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης {DVT}) και στα ενδοκράνια αγγεία. Οι μαιευτικές επιπλοκές εκδηλώνονται με καθ' εξιν αποβολές, πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία, εμβρυικό θάνατο, καθυστερημένη ανάπτυξη ενδομητρίου κ.α.

Το 1999 θεσπίστηκαν και αναθεωρήθηκαν το 2006 τα κριτήρια SAPPORO, όπου βάσει αυτών ένα εργαστηριακό και ένα κλινικό κριτήριο αρκούν για την διάγνωση του συνδρόμου. Για να θεωρηθεί θετικό ένα εργαστηριακό εύρημα προτάθηκε πλέον **να υπάρχει επανάληψη εντός 12 εβδομάδων** από 6 εβδομάδες που προέβλεπαν τα προηγούμενα κριτήρια.

Το 2023 δημοσιεύτηκε από το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας [American College of Rheumatology (ACR)] και την Ευρωπαϊκή Συμμαχία Συλλόγων για την Ρευματολογία [European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)] μία νέα εργασία για την ταξινόμηση των ΑΦΣ, και κατέληξε σε ένα σύστημα βαθμονόμησης που συμπεριλαμβάνει έξι κλινικούς τομείς και δύο εργαστηριακούς.(19).

Η παθοφυσιολογία της νόσου περιλαμβάνει μηχανισμούς που συνδέουν τον μηχανισμό της πήξης με το ανοσοποιητικό σύστημα. Το ενδοθήλιο και η παρουσία της β2GP-I αποτελούν βασικά συστατικά ενεργοποίησης της νόσου, για την οποία έχει υιοθετηθεί ένα μοντέλο «δυο χτύπημάτων», κατά την οποία θα πρέπει να υπάρξει και δεύτερο έρεισμα για την έναρξη της θρομβογένεσης. Το «Πρώτο χτύπημα» αφορά τα κυκλοφορούντα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και τη βλάβη του ενδοθηλίου. Τα ακριβή αίτια για το «δεύτερο χτύπημα» δεν έχουν ξεκαθαριστεί ακόμα. Στα πιθανά αίτια συγκαταλέγονται φλεγμονές, λοιμώξεις, τραύμα, επεμβάσεις, υπερπηκτικές καταστάσεις, χρήση ΑΣΔ, ακινητοποίηση.

Οι νεότερες ανακαλύψεις για το βιολογικό υπόβαθρο της νόσου οδηγεί σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες αφορούν την αναστολή συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως αναστολή του συμπληρώματος. Παρόλα αυτά,

ως βασική θεραπευτική προσέγγιση παραμένει η χορήγηση αντιπηκτικών παραγόντων.

Στην παρούσα εργασία γίνεται μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το υπόβαθρο της νόσου αλλά και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται κατά περίπτωση με έμφαση στην αντιπηκτική αγωγή.

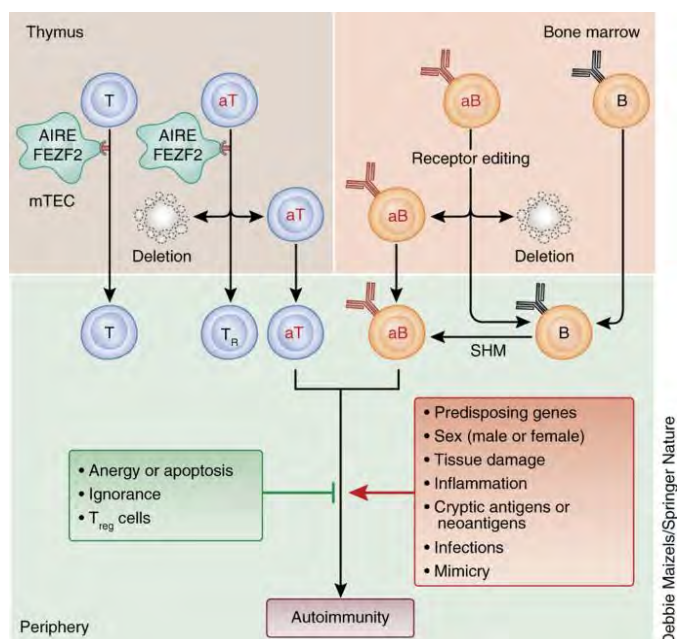
2. Παθοφυσιολογία ΑΦΣ

Α. Αυτοανοσία

Τα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα την στροφή του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στα υγιή κύτταρα και τους ιστούς του ίδιου του οργανισμού. Η κατάσταση αυτή προκύπτει όταν για κάποιο λόγο αποτυγχάνουν οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανοσιακή ανοχή. Η ανοσιακή ανοχή περιλαμβάνει τόσο την ανοχή που αναπτύσσεται στα κεντρικά λεμφικά όργανα (κεντρική ανοχή) όσο και εκείνη όπου τα λεμφοκύτταρα συναντούν εαυτά αντιγόνα στην περιφέρεια (περιφερική ανοχή). Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την εξάλειψη των T και B λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν ισχυρά εαυτά αντιγόνα αλλά και μία σειρά από τρόπους καταστολής μίας ανοσολογικής απόκρισης που ξεκινά έναντι σε ένα εαυτό αντιγόνο, όπως η δράση των κατασταλτικών T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων. Στην παρακάτω εικόνα(εικόνα 1) συνοψίζονται οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους αναπτύσσεται η αυτοανοσία (31).

Εικόνα 1. Μηχανισμοί ανάπτυξης της αυτοανοσίας.

Τα T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ισχυρά αυτοαντιγόνα εξαλείφονται στον θύμο αδέν, ενώ αντίστοιχα τα B λεμφοκύτταρα στο μυελό των οστών. Όσα βρεθούν στην περιφέρεια εξαλείφονται μέσω της δράσης των T ρυθμιστικών (Treg) λεμφοκυττάρων καθώς και της πρόκλησης ανέργειας (μη αποκκρισιμότητας) και της απόπτωσης. Από την άλλη, μια σειρά μηχανισμών επάγουν την αυτοανοσία όπως είναι η ιστική βλάβη, η φλεγμονή, η απελευθέρωση απομονωμένων αντιγόνων, οι λοιμώξεις και ο μοριακός μιμιτισμός.



B. Βιολογικό υπόβαθρο του ΑΦΣ

Από παθοφυσιολογικής πλευράς, το ΑΦΣ συνδέει τους μηχανισμούς της αυτοανοσίας με αυτούς της πήξης του αίματος και της δημιουργίας θρόμβων. Τα αυτοαντισώματα είναι κεντρικά όχι μόνο για την διάγνωση του συνδρόμου αλλά και συνολικά για την παθοφυσιολογία του (32). Για την εμφάνιση του ΑΦΣ έχει προταθεί ότι χρειάζονται δύο διαφορετικά συμβάντα. Το πρώτο αφορά τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα ενώ το δεύτερο την ανάπτυξη κάποιας φλεγμονής ή λοίμωξης που δίνει το έναυσμα για την δημιουργία των θρόμβων (32,33). Το μοντέλο των «δύο χτυπημάτων» στηρίζεται ως ένα βαθμό και στο γεγονός πως η μεταφορά αντισωμάτων από ασθενείς σε πειραματόζωα δεν ενεργοποιεί θρομβωτικά φαινόμενα (34). Επιπλέον, το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς εμφανίζονται θετικοί στα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς ωστόσο να εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα για μεγάλα χρονικά διαστήματα οδήγησε στην σκέψη ότι ένα έναυσμα απαιτείται για την ενεργοποίηση της δημιουργίας θρόμβων (35). Το έναυσμα αυτό μπορεί να είναι είτε κάποια λοίμωξη, όπως αναφέρθηκε, είτε κάποιο χειρουργείο, είτε κάποιος άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας όπως: κάποιες φαρμακευτικές αγωγές, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και άλλοι (36). Το Καταστροφικό ΑΦΣ (ΚΑΦΣ) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα, όπου συνήθως το έναυσμα είναι γνωστό για την περαιτέρω ανάπτυξη της νόσου.

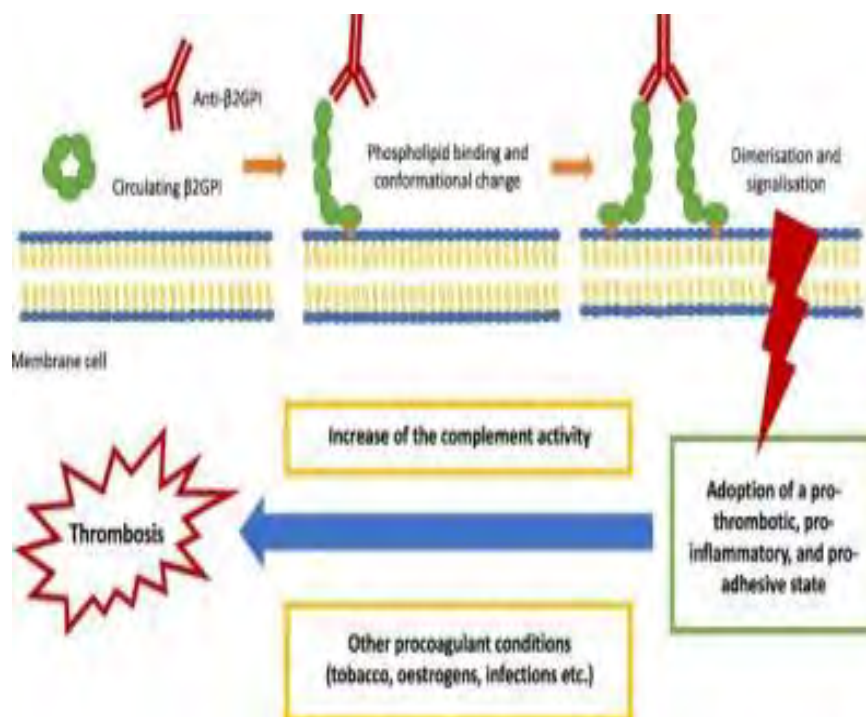
Τα αυτό-αντισώματα ενεργοποιούν μια σειρά από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, ενώ δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο πως ξεκινάει η παραγωγή τους από τα Β λεμφοκύτταρα. Παρόλο που ονομάζονται αντιφωσφολιπιδικά, δεν προσδένονται απευθείας στα φωσφολιπίδια. Στόχος τους είναι, κατά κύριο λόγο, η β2-γλυκοπρωτεΐνη-1 (β2GPI).

Η β2GPI

Η β2GPI αποτελεί μία πρωτεΐνη του πλάσματος η οποία προσδένεται στα φωσφολιπίδια (37). Η τεταρτοταγής της δομή αποτελείται από πέντε τομείς και ο πέμπτος περιέχει έναν θετικά φορτισμένο δισουλφιδικό δεσμό, οδηγώντας στην πρόσδεση των ανιονικών φωσφολιπιδίων (38). Η φυσιολογική λειτουργία της β2GPI πρωτεΐνης έχει προταθεί ότι σχετίζεται με τον έλεγχο του συμπληρώματος αλλά και με την αιμόσταση συνολικά (20). Η πρόσδεση των αυτοαντισωμάτων στην β2GPI προκαλεί ενεργοποίηση των υποδοχέων της φυσικής ανοσίας και στη συνέχεια πέρα από την υπερπλασία του ενδοθηλίου, ενεργοποιούνται τόσο τα μονοκύτταρα

προς παραγωγή κυτταροκινών, όσο και τα ουδετερόφιλα που παράγουν εξωκυττάριας παγίδες γνωστές ως NETs (neutrophil extracellular traps) που αποτελούν εξαγωγή του γενετικού υλικού του κυττάρου με ταυτόχρονη απελευθέρωση κυτταροκινών (22).

Ωστόσο, η $\beta 2$ GPI δεν μπορεί να αναγνωριστεί από τα αντισώματα όταν βρίσκεται στην διαλυτή/κυκλική της μορφή στο πλάσμα. Μόνο όταν προσδεθεί στην επιφάνεια των κυττάρων και αλλάξει η κυκλική της διάταξη είναι προσβάσιμος ο επίτοπος που αναγνωρίζουν τα αυτό-αντισώματα (39). Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (**εικόνα 2**) η αλλαγή στην διάταξη της πρωτεΐνης δίνει την δυνατότητα στα αυτοαντισώματα να προσδεθούν στους επιτόπους που αναγνωρίζουν. Οι επίτοποι αυτοί είναι κρυφοί στην κυκλική διάταξη της πρωτεΐνης.



Εικόνα 2. Η πρόσδεση των αυτοαντισωμάτων στην $\beta 2$ GPI είναι εξαρτώμενη από την διάταξη της πρωτεΐνης. Η πρόσδεση των αυτοαντισωμάτων και ο διμερισμός του συμπλόκου οδηγεί σε συνδυασμό και με άλλους παράγοντες στην ενεργοποίηση των θρομβωτικών φαινομένων.

Η ύπαρξη $\beta 2$ GPI και το ενδοθήλιο, αποτελούν τα βασικά χαρακτηριστικά ενεργοποίησης της νόσου. Η θεωρία του « Πρώτου χτυπήματος », λοιπόν, αφορά τα κυκλοφορούντα ΑΦΑ και το ενδοθήλιο. Ακολουθεί η θεωρία των «δύο

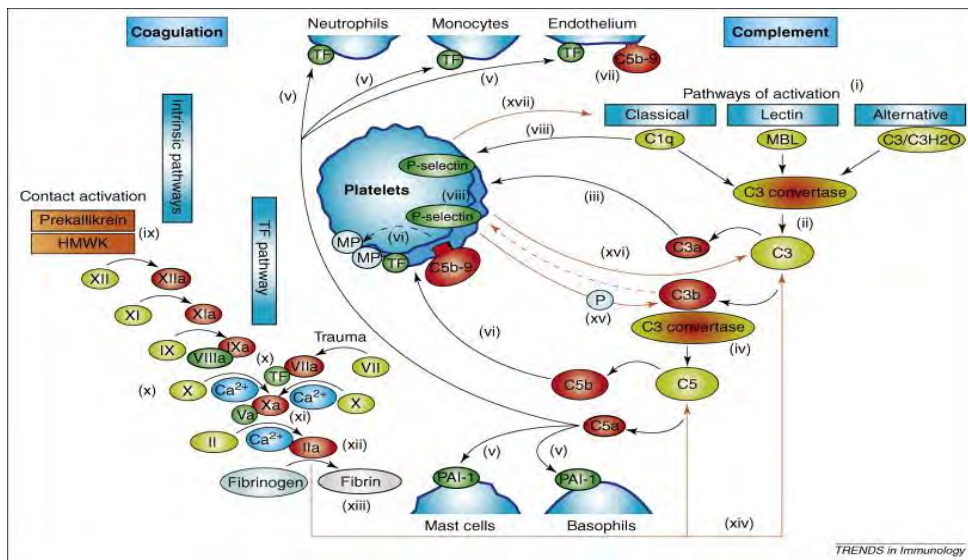
χτυπημάτων», με πιθανά αίτια φλεγμονές , υπερπηκτικές καταστάσεις , τραύμα κ.α , κατά την οποία θα πρέπει να υπάρξει και δεύτερο έρρισμα για την έναρξη της θρομβογένεσης .

Κάποια από τα κύτταρα στα οποία υπάρχουν οι υποδοχείς της είναι τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η πρόσδεση στα δύο πρώτα σε συνδυασμό με τα αυτοαντισώματα έχει φανεί ότι ενεργοποιεί προπηκτική δραστηριότητα (20,40,41), ενώ η πρόσδεση στα τελευταία είναι δυνατή λόγω της δυσλειτουργικότητας που εμφανίζει το ενδοθήλιο στους ασθενείς με ΑΦΣ (35).

-Δράση στο ενδοθήλιο: Το ενδοθήλιο εμφανίζει δυσλειτουργικότητα στο ΑΦΣ η οποία οφείλεται στην μη φυσιολογική παραγωγή του νιτρικού οξέος λόγω των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (35). Το νιτρικό οξύ είναι απαραίτητο για την φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου καθώς ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και την ομοιοστάση των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ ταυτόχρονα τα προστατεύει από τα διάφορα συστατικά του αίματος (42). Επιπλέον σε πειραματόζωα με έλλειψη της συνθετάσης του νιτρικού οξέος εμφανίζεται μη φυσιολογική συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων (35). Ο κεντρικός ρόλος του ενδοθηλίου στην ανάπτυξη του συνδρόμου αναδεικνύεται από το γεγονός ότι αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ασθενών δεν μπορούν να προκαλέσουν νόσο σε πειραματόζωα με φυσιολογικό ενδοθήλιο (35).

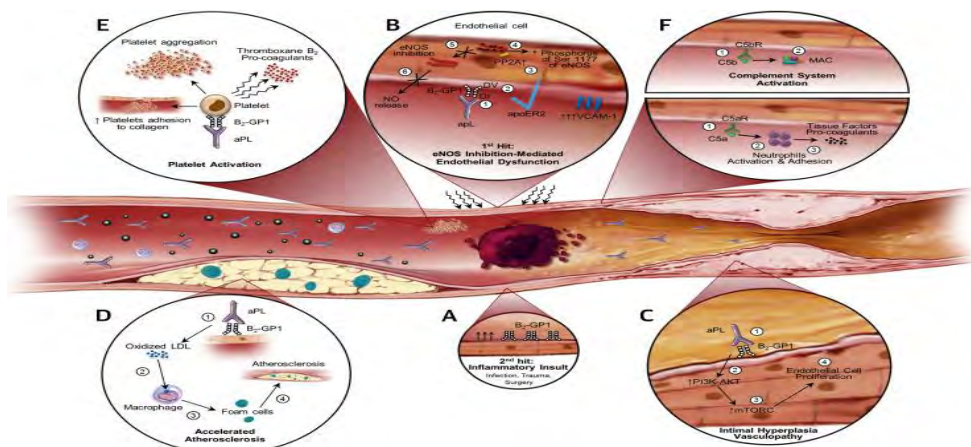
-Δράση στα αιμοπετάλια: Πολλές μελέτες είτε In vitro είτε σε πειραματόζωα έχουν αναδείξει τον ρόλο των αιμοπεταλίων καθώς και τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Έχει αναφερθεί ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου καθώς πιθανότατα προηγείται η δικιά τους ενεργοποίηση από τα αντισώματα έναντι της β2GPI, και στη συνέχεια ενεργοποιούν το ενδοθήλιο και την παραγωγή του ινώδους (43). Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ότι η πρόσδεση της β2GPI από τα αιμοπετάλια είναι εφικτή μόνο όταν τα αιμοπετάλια βρίσκονται υπό διατμητική τάση ή όταν είναι παρούσα η θρομβίνη (22). Τέλος ,το σηματοδοτικό μονοπάτι που φαίνεται να ενεργοποιείται κατά την πρόσδεση των αντί- β2GPI αντισωμάτων είναι αυτό της p38- MAPK κινάσης με επακόλουθη φωσφορυλίωση του cPLA (44).

-Δράση στα στοιχεία του συμπληρώματος: Το συμπλήρωμα έχει φανεί ότι ενεργοποιείται επίσης από τα αντισώματα έναντι της β2GPI. Αρχικά η συνεχής παρουσία ενεργοποιημένων στοιχείων του συμπληρώματος στους ασθενείς με ΑΦΣ οδήγησε στην υπόθεση ότι πιθανότατα και το συμπλήρωμα αποτελεί κομμάτι της παθοφυσιολογίας της νόσου (45). Ενώ, η υπερ-δραστηριότητα του συμπληρώματος έχει συνδεθεί τόσο με την τριπλή θετικότητα στα αυτοαντισώματα όσο και με τις υποτροπιάζουσες θρομβώσεις (22). Στην εργασία τους οι Durigutto P. και συνεργάτες πρότειναν ότι η λεκτίνη συνδεδεμένη με την μαννόζη (mannose-binding lectin, MBL) δεσμεύεται στην β2GPI με έναν τρόπο ο οποίος εξαρτάται τόσο από την συγκέντρωσή της όσο και από την παρουσία ιόντων ασβεστίου και ότι η δέσμευση αυτή, η αλληλεπίδραση τους οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τη δημιουργία θρομβίνης (46). Στην εικόνα (εικόνα 3) φαίνεται ο σύνθετος τρόπος με τον οποίο το συμπλήρωμα επηρεάζει και επηρεάζεται από τον καταρράκτη της θρόμβωσης.



Εικόνα 3. Η αλληλεπίδραση του συμπληρώματος με τους μηχανισμούς πήξης του αίματος. Πηγή εικόνας (47)

Στην εικόνα (**Εικόνα 4**), από το άρθρο ανασκόπησης των Michel T. Corban και συνεργατών, φαίνονται οι βασικοί μηχανισμοί ανάπτυξης θρομβώσεων με την συμμετοχή των αυτό-αντισωμάτων και του ενδοθηλίου όπως προαναφέρθηκαν.



Εικόνα 4. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην δημιουργία θρόμβων στο ΑΦΣ. (Α) Μετά το «δεύτερο συμβάν» το οποίο μπορεί να είναι μία λοίμωξη, ένας τραυματισμός ή ένα χειρουργείο, προκαλείται σημαντική αύξηση των υποδοχέων της πρωτεΐνης β2GPI. (Β) Η πρόκληση δυσλειτουργικότητας στο ενδοθήλιο ως «πρώτο συμβάν» στην ανάπτυξη του ΑΦΣ. (C,D,E,F) Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα προκαλούν με την πρόσδεση τους υπερπλασία του ενδοθηλίου, αθηροσκλήρωση καθώς και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος δημιουργώντας θρόμβους.

Άλλοι πιθανοί στόχοι των αυτοαντισωμάτων έχουν προταθεί ότι μπορεί να είναι η ίδια η προθρομβίνη, η πρωτεΐνη C αλλά και τα νουκλεοσώματα (22). Επιπλέον

έχουν ανιχνευθεί κλώνοι CD4+ T λεμφοκύτταρα ειδικών έναντι της β2GPI, οι οποίοι προάγουν την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων από τα B λεμφοκύτταρα. (48) Συνοψίζοντας, η δράση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων περιλαμβάνει: την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, την αναστολή της δράσης της πρωτεΐνης C, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος καθώς και την πρόκληση δυσλειτουργιών στα αιμοπετάλια.

3.Επιδημιολογία

Το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί μία επίκτητη νόσο. Η ακριβής επιδημιολογική επίπτωση της είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Η δυσκολία εκτίμησης έχει να κάνει τόσο με την εύρεση νέων αυτό-αντισωμάτων, με εργαστηριακές παραμέτρους, που αφορούν το επίπεδο θετικότητας των εξετάσεων, όσο και με αλλαγές στα κριτήρια διάγνωσης (3). Σε διάφορες μελέτες, η επίπτωση φαίνεται να είναι περίπου 2-5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού (3,4). Επιπλέον, μία μελέτη βασισμένη σε συγκεκριμένο πληθυσμό δεν βρήκε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα(5).

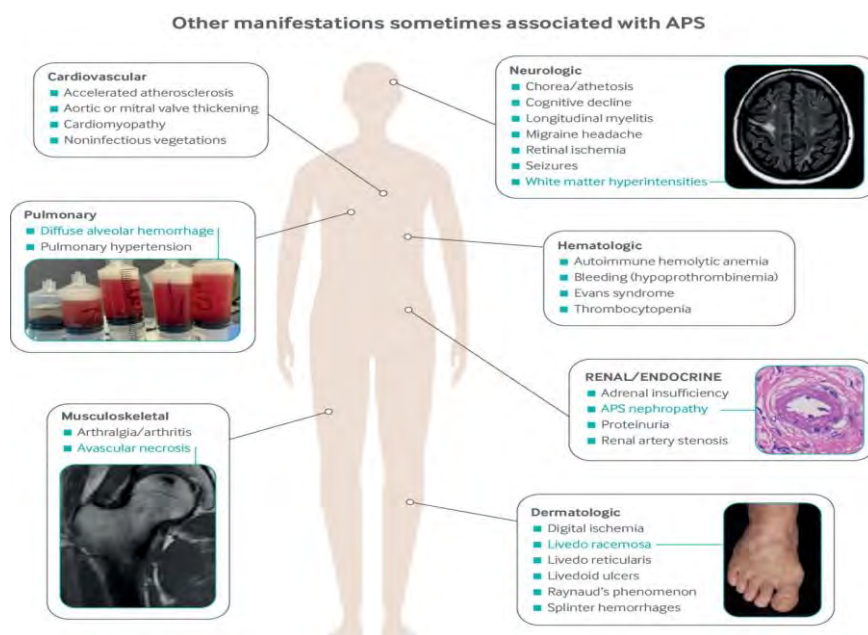
Συνοψίζοντας τα σημαντικότερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά :

- Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η φλεβική θρόμβωση.
- Η αρτηριακή θρόμβωση σχετίζεται με το αντιπηκτικό του Λύκου (LA) και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I(anti-β2GP-I).
- Τα αντισώματα σε ποσοστό 1-5% ανιχνεύονται και σε υγιή άτομα, τα οποία είναι παροδικά συνήθως και συσχετίζονται σε χαμηλό ποσοστό με το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Μπορεί η ανεύρεση αυτή να οφείλεται σε λήψη φαρμακευτικής αγωγής, σε λοιμώξεις ή κακοήθεια .
- Με το αντιπηκτικό του Λύκου (LA) καθώς και με τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I(anti-β2GP-I) συσχετίστηκαν οι αυτόματες αποβολές .
- Με τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I(anti-β2GP-I) συσχετίστηκε η προεκλαμψία και η εκλαμψία .
- Το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) μπορεί να συσχετιστεί με αυτάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερα με τον ΣΕΛ.
- Ο επιπολασμός των ΑΦΑ στους ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνεται από 12-44% για τα καρδιολιπινικά αντισώματα (aCL), από **15-34%** για το αντιπηκτικό του Λύκου (LA)και από **10-19%** για τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I(anti-β2GP-I).(97)

4.Κλινικές εκδηλώσεις

Α. Συμπτωματολογία

Το ΑΦΣ μπορεί να εκδηλώνεται πρωτοπαθώς ή να σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ, φλεγμονώδεις μυοπάθειες, σ, Sjogren). Μεταξύ θρομβώσεων οι φλεβικές θρομβώσεις υπερτερούν των αρτηριακών. Οι θρόμβοι που προκαλούνται στο ΑΦΣ μπορούν να επηρεάσουν όλα τα όργανα, έτσι έχει προταθεί πως το ΑΦΣ αποτελεί από τις βασικές αιτίες εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων σε νεαρά άτομα (20). Επιπλέον, σε μία μελέτη της L. Andreoli και συνεργατών στην οποία έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπολογίστηκαν οι συχνότητες παρουσίας του ΑΦΣ σε μια σειρά από νοσηρότητες και άρα η πιθανή αιτιώδης σχέση τους (21). Οι νοσηρότητες που μελετήθηκαν αφορούσαν νοσηρότητες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη όπου το ΑΦΣ εμφανίστηκε σε ποσοστό **6%**. Στους ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό η θετικότητα των αυτό-αντισωμάτων εμφανίστηκε σε ποσοστό **13.5%**, στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό **11%** και τέλος σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ποσοστό **9.5%** (21). Οι πιο συχνές επιπλοκές της θρόμβωσης που προκύπτουν στο ΑΦΣ περιγράφονται στην (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Εκδηλώσεις του ΑΦΣ σε διαφορετικούς ιστούς και όργανα. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι νευρολογικά (επιληπτικές κρίσεις, ημικρανίες), αιματολογικά (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αιμορραγίες), δερματολογικά, μυοσκελετικά (αρθραλγία), πνευμονολογικά (πνευμονική υπέρταση) ή να αφορούν το καρδιαγγειακό (αθηροσκλήρωση) ή το απεκκριτικό σύστημα (πρωτεϊνουρία, νεφροπάθεια σχετιζόμενη με το ΑΦΣ).- Πηγή εικόνας (22)

Το πρώτο σύμπτωμα του ΑΦΣ μπορεί για παράδειγμα, να αποτελεί μία δερματική εκδήλωση της νόσου όπως είναι: οι επώδυνοι όζοι του δέρματος, η

νεκρωτική αγγειίτιδα, οι ωχρές κηλίδες, η πορφύρα, οι εκχυμώσεις και άλλες (23). Υπολογίζεται ότι περίπου οι μισοί ασθενείς με ΑΦΣ εμφανίζουν και κάποιο δερματολογικό σύμπτωμα. Στην παρακάτω εικόνα (**εικόνα 6**) φαίνεται μία χαρακτηριστική εκδήλωση της δικτυωτής πελιδνώσης, μία αγγειακή διαταραχή που εμφανίζεται στους ασθενείς με ΑΦΣ. Μάλιστα σε μία μελέτη αναφέρεται πως το συγκεκριμένο δερματολογικό σύμπτωμα θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένες υποτροπές και θρομβωτικά γεγονότα (24).

Εικόνα 6. Χαρακτηριστική εικόνα δερματικής εκδήλωσης του ΑΦΣ. Πηγή εικόνας: <https://www.accessmedicinenetwork.com/posts/61736-atypical-wounds-antiphospholipid-syndrome>



B. Κατηγορίες ΑΦΣ

a. ΚΑΦΣ

Ξεχωριστή και ιδιαίτερη οντότητα του ΑΦΣ αποτελεί το Καταστροφικό ΑΦΣ (ΚΑΦΣ), το οποίο είναι σπάνιο, περίπου 1% των ασθενών με ΑΦΣ θα το εμφανίσουν, αλλά απειλητικό για την ζωή, καθώς η θνητότητα αυτών των ασθενών υπολογίζεται περίπου στο 30% (25). Όταν αναφέρθηκε για πρώτη φορά αυτή η ειδική κατηγορία του ΑΦΣ η θνητότητα υπολογίστηκε περίπου στο 50% των ασθενών και λόγο αυτού ονομάστηκε «καταστροφικό» (25). Το ΚΑΦΣ μπορεί να εμφανιστεί πρωτοπαθώς, δηλαδή σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη εκδήλωση ΑΦΣ, ενώ η διάγνωση του πολλές φορές είναι δύσκολη καθώς μοιράζεται χαρακτηριστικά με άλλες νόσους που σχετίζονται με θρομβωτικά φαινόμενα, όπως η αυτοάνοση θρομβοπενία

(ITP). Συχνότερα εμφανίζεται με υπέρταση, ARDS, εγκεφαλικά έμφρακτα, OEM, ενδοκοιλιακές θρομβώσεις (98)

Χαρακτηρίζεται από πολλαπλές θρομβώσεις σε διάφορα όργανα (τρία ή περισσότερα) σε σύντομο χρονικό διάστημα (μία εβδομάδα) και επίμονη θετικότητα των αυτό-αντισωμάτων (26). Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό του είναι ότι επηρεάζει κυρίως μικρά αγγεία σε αντίθεση με το παραδοσιακό ΑΦΣ που επηρεάζει τα μεγάλα, ενώ τα θρομβωτικά φαινόμενα στο ΚΑΦΣ είναι συνεχή σε αντίθεση με το ΑΦΣ που είναι σποραδικά (27).

Όσο αφορά τους δείκτες πρόγνωσης για ΚΑΦΣ, έχει βρεθεί ότι η θετικότητα στο αντιπηκτικό του λύκου (LA) μειώνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Επιπλέον σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που επιβίωσαν από το αρχικό θρομβωτικό επεισόδιο, σπάνια ξαναεμφάνιζαν τόσο έντονα συμπτώματα (υποτροπή του ΚΑΦΣ)(28). Παρακάτω, σε ξεχωριστή ενότητα, θα αναφερθεί εκτενώς η θεραπευτική προσέγγιση αυτής της σπάνιας μορφής ΑΦΣ.

b. Οροαρνητικό ΑΦΣ

Μία ακόμα ιδιαίτερη οντότητα του ΑΦΣ αποτελεί και το οροαρνητικό ΑΦΣ. Ο όρος «οροαρνητικό ΑΦΣ» αναφέρεται σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου οι ασθενείς εμφανίζουν όλες τις κλινικές εκδηλώσεις που θα παρέπεμπαν στην διάγνωση του ΑΦΣ, ωστόσο είναι **αρνητικοί** για τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (29). Η πρώτη αναφορά στην ιδιαίτερη αυτή οντότητα έγινε του 2003. Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται συνήθως με αποκλεισμό άλλων νοσημάτων που προκαλούν θρομβώσεις όπως είναι η θρομβοφιλία και ο καρκίνος, και είναι κρίσιμη για την σωστή αντιμετώπιση των ασθενών και των υποτροπών (30). Περαιτέρω μελέτη των περιστατικών αυτών ανέδειξε την παρουσία άλλων αυτοαντισωμάτων τα οποία δεν αποτελούν κομμάτι των επίσημων κριτηρίων διάγνωσης του συνδρόμου όπως αναφέρθηκαν και παραπάνω (29). Κάποια από αυτά τα αντισώματα είναι τα αντισώματα έναντι της ανεξίνης, του συμπλόκου βιμεντίνης με την καρδιολιπίνη, της φωσφατιδυλαιθανολαμίνης, του φωσφατιδικού οξέος και άλλα (30). Περαιτέρω μελέτη των αντισωμάτων αυτών καθώς και των μεθόδων που θα προτείνεται να χρησιμοποιούνται για την μέτρηση τους είναι απαραίτητη ώστε δυνητικά να προταθούν ως νέα διαγνωστικά κριτήρια στους ασθενείς αυτούς.

γ. ΑΦΣ στην εγκυμοσύνη

Τα θρομβωτικά φαινόμενα που δημιουργούν τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα πιστεύεται πως προκαλούν μια σειρά από νοσηρότητες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω στα διαγνωστικά κριτήρια, οι νοσηρότητες αυτές είναι πολλές φορές θνησιγόνες για το έμβρυο ή απειλητικές για την ζωή της εγκυμονούσας. Αφορούν υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ως αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής λειτουργίας του πλακούντα, αποβολή, σύνδρομο HELLP, προεκλαμψία αλλά και εκλαμψία, ολιγάμνιο και πρόωρο τοκετό⁽⁹⁾. Όσον αφορά τις καθ'έξιν αποβολές αυτές εμφανίζονται στο 1%, όχι του γενικού πληθυσμού, αλλά αυτού που προσπαθεί να κυοφορήσει, ενώ, από αυτές το 10% πιστεύεται πως οφείλεται στην ύπαρξη ΑΦΣ, ωστόσο για να τεθεί αυτή η διάγνωση θα πρέπει να έχουν προηγηθεί τρεις αποβολές χωρίς άλλη αιτία ⁽⁹⁾. Η ύπαρξη του αντισώματος έναντι της καρδιολιπίνης (aCL) σε υψηλό τίτλο καθώς και η ύπαρξη προηγούμενης αποβολής αυξάνουν ραγδαία τις πιθανότητες για ενδομήτριο θάνατο ^(9,60).

Η εμφάνιση του ΑΦΣ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να περιλαμβάνει και ιδιαίτερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που δεν εμφανίζονται σε άλλες περιπτώσεις ΑΦΣ, καθώς από μόνα τους τα θρομβωτικά φαινόμενα δεν φαίνεται να μπορούν να εξηγήσουν την κλινική εικόνα των γυναικών. Καταρχάς, η ίδια η εγκυμοσύνη και οι ορμονικές αλλαγές μπορούν από μόνες τους να αποτελέσουν το «δεύτερο χτύπημα» στο μοντέλο που περιγράφηκε παραπάνω. Αυτό συμβαίνει καθώς πέρα από τις ορμόνες και τις αλλαγές στην κυκλοφορία του αίματος, ο ίδιος ο πλακούντας φυσιολογικά εμφανίζει αυξημένη έκφραση της β2GPI πρωτεΐνης ⁽⁶¹⁾.

Ο πλακούντας όμως σε κάποιες μόνο περιπτώσεις εμφανίζει θρομβωτικά φαινόμενα. Η τροφοβλάστη μπορεί να αποτελέσει άμεσο στόχο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ⁽⁶²⁾, ενώ κι άλλοι μη θρομβωτικοί μηχανισμοί έχουν βρεθεί. Ένας τέτοιος είναι η πιθανή ενεργοποίηση του μηχανισμού του συμπληρώματος στον πλακούντα από τα σύμπλοκα της β2GPI πρωτεΐνης με το αντίσωμα. Η φλεγμονώδης αντίδραση που προκαλείται φέρεται να βλάπτει την φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα ⁽⁶¹⁾. Ένας άλλος μηχανισμός που αναφέρεται αφορά την ελαττωμένη παρουσία της ανεξίνης (Annexin V) στα κύτταρα της τροφοβλάστης. Η ανεξίνη αποτελεί μία πρωτεΐνη που είναι βασική τόσο για την φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα όσο και για την ρύθμιση της δημιουργίας θρόμβων ⁽³⁶⁾.

Άλλοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια για την παθοφυσιολογία του ΑΦΣ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αφορούν και τα ουδετερόφιλα κύτταρα με τις εξωκυττάρειες παγίδες που δημιουργούν (NETs). Σε μελέτη φάνηκαν αυξημένα επίπεδα των NETs στους πλακούντες από γυναίκες με ΣΕΛ και ΑΦΣ ⁽⁶³⁾.

d. ΑΦΣ και καρδιαγγειακή νόσος

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το κοινό παθοβιολογικό υπόβαθρο μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη περισσότερων συνδρόμων με κοινά χαρακτηριστικά. Η φλεγμονώδης απόκριση και η ενεργοποίηση τόσο των αιμοπεταλίων όσο και των πηκτικών μονοπατιών και του ενδοθηλίου στο ΑΦΣ φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς (64). Μάλιστα οι δύο παθολογικές καταστάσεις μοιράζονται τόσο κοινά χαρακτηριστικά που κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με ΑΦΣ θα πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται για όλους τους παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη καρδιοπάθειας. Τα καρδιακά συμπτώματα στους ασθενείς με ΑΦΣ ποικίλουν και περιλαμβάνουν ενδοκαρδιακούς θρόμβους, πνευμονική υπέρταση, δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, ανωμαλίες των βαλβίδων και στεφανιαία νόσο (53,54). Τα δύο τελευταία συμπτώματα είναι και τα πιο κοινά όσο αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα στο ΑΦΣ (65).

Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα των μελετών συχνά έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με το ποιός τίτλος αυτοαντισωμάτων είναι αυτός που συνδέεται με τον αυξημένο κίνδυνο. Σε μία μελέτη κοόρτης σε συγκεκριμένο πληθυσμό, δείχθηκε ότι η θετικότητα στον ισότυπο IgA των αυτοαντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης και της β2GPI πρωτεΐνης, ακόμα και σε ένα μόνο στιγματίοτυπο, σχετίζεται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακού συμβάματος (64). Στην ίδια μελέτη μάλιστα αναφέρεται ως μηχανισμός η μη φυσιολογική δράση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) όπως και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (64). Σε άλλες μελέτες έχει συσχετισθεί η παρουσία των αυτοαντισωμάτων και πιο συγκεκριμένα του αντισώματος έναντι της καρδιολιπίνης, με την αυξημένη πιθανότητα επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (67). Αντικρουόμενα είναι και τα δεδομένα που συλλέγονται σχετικά με την πρόγνωση των ασθενών με ΑΦΣ μετά από καρδιολογικό χειρουργείο. Σε κάποιες μελέτες φαίνεται πως οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη θνητότητα ή σοβαρές επιπλοκές που περιλαμβάνουν αιμορραγίες ή θρομβωτικά φαινόμενα, ενώ σε άλλες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει καμία συσχέτιση (67).

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΑΦΣ και σχετιζόμενη με καρδιακή νόσο, ποικίλει από την ύπαρξη και την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με βαλβιδοπάθεια χωρίς προηγούμενο ιστορικό θρόμβωσης συνίσταται να παίρνουν προφυλακτική αγωγή με χαμηλής δόσης ασπιρίνη. Ενώ, οι ασθενείς με δευτεροπαθή εμβολισμό να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (65).

e. ΑΦΣ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

Πέρα από τις ταξινομήσεις που έχουν προαναφερθεί, το ΑΦΣ διακρίνεται επιπλέον σε «πρωτοπαθές», όταν κατά την διάγνωση δεν υπάρχει δεύτερο σχετιζόμενο συνοδό νόσημα και σε «δευτεροπαθές» όταν προϋπάρχει άλλο αυτοάνοσο νόσημα, με πιο συχνό τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) (49).

Το 1983 αρχικά το ΑΦΣ χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς που έπασχαν από ΣΕΛ πριν ακόμα αναγνωρισθεί ως «πρωτοπαθές» σύνδρομο (50). Ο ΣΕΛ αποτελεί ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο αυτοάνοσο νόσημα το οποίο εμπλέκει πολλαπλά όργανα και ιστούς, ενώ στην παθοφυσιολογία του φαίνεται ότι ενέχει γενετικούς, επιγενετικούς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες (51).

Σε μελέτη που έγινε σε ομάδα ασθενών με ΑΦΣ βρέθηκε ότι στο 36,2% των συμμετεχόντων συνυπήρχε και ο ΣΕΛ (52). Υπολογίζετε ότι μέχρι και το 50% των ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζει θετικότητα στα αντισώματα του ΑΦΣ (53). Η συχνή συνύπαρξη των δύο νοσημάτων υπονοεί κοινούς παθοβιολογικούς μηχανισμούς, ωστόσο το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ αναπτύσσουν ΑΦΣ αλλά όχι το αντίστροφο περιπλέκει την υπόθεση αυτή (54). Στους κοινούς παθοβιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν τα δύο νοσήματα έχουν προταθεί εκτός των ενεργοποιημένων Β κυττάρων, το συμπλήρωμα, τα κυκλοφορούντα ανοσολογικά σύμπλοκα και οι εξωκυττάριας παγίδες των ουδετερόφιλων (53).

Οι ασθενείς στους οποίους τα δύο σύνδρομα συνυπάρχουν φάνηκε να έχουν πιο συχνά αρθρίτιδα και αγγειακές ανωμαλίες, όπως η δικτυωτή πελίδνωση, ενώ συχνά εμφάνιζαν θρομβοπενία και λευκοπενία (52). Σε άλλη μελέτηδείχθηκε πως οι θρομβώσεις και οι απώλειες κύησης είναι πιο συχνές στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν τα δύο σύνδρομα (55).

Επιπλέον, τα βαρύτερα χαρακτηριστικά εμφανίζονται και στους ασθενείς με ΣΕΛ που δεν έχουν ΑΦΣ όμως εμφανίζουν θετικότητα στα αυτοαντισώματα του ΑΦΣ χωρίς κλινική εικόνα. Οι γυναίκες που πάσχουν από ΣΕΛ και ταυτόχρονα έχουν ΑΦΣ ή είναι θετικές στα αυτοαντισώματα αποτελούν ομάδα αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση μαιευτικών επιπλοκών (56). Στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητος ο αυστηρός έλεγχος της νόσου πριν την εγκυμοσύνη, η προσαρμογή της θεραπείας αλλά και η αυστηρή παρακολούθηση κατά την διάρκεια της κύησης (56). Συνολικά, η συνύπαρξη του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου που επηρεάζει τις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ΑΦΣ (57). Έτσι συνυπολογίζοντας και άλλους παράγοντες, οι ασθενείς αυτοί συνήθως παίρνουν προφυλακτική αγωγή με χαμηλή δόση ασπιρίνης όπως θα αναφερθεί και παρακάτω αναλυτικότερα (58).

Ενώ η συνύπαρξη του ΑΦΣ με τον ΣΕΛ είναι αρκετά καλά χαρακτηρισμένη και έχουν γίνει αρκετές μελέτες πάνω σε αυτήν, τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα ή/και το ΑΦΣ συνυπάρχουν με μία σειρά άλλες καταστάσεις όπως κακοήθειες, φλεγμονές αλλά και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ). Δεν υπάρχουν ωστόσο πολλές μελέτες και δεν έχει δειχθεί ότι η θετικότητα στα αντισώματα έναντι των φωσfolιπιδίων έχει προγνωστική αξία για τους ασθενείς με ΡΑ (59).

5. Διαγνωστικά κριτήρια και Ταξινόμηση

Το ΑΦΣ αποτελεί μία αυτοάνοση νόσο με μεγάλη ετερογένεια ανάμεσα στους ανθρώπους που νοσούν. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από ήπια συμπτωματολογία έως επικίνδυνα για την ζωή συμβάντα. Για το λόγο αυτό ήδη από το 1992 προτάθηκαν διάφορα συστήματα ταξινόμησης.

Έτσι σε κάθε ανανεωμένη έκδοση γινόταν προσθήκη επιπλέον χαρακτηριστικών σε αυτούς τους δύο τομείς. Για παράδειγμα, αρχικά όσον αφορά την εγκυμοσύνη λαμβάνονταν υπόψη μόνον οι αποβολές, ενώ σταδιακά προστέθηκαν κι άλλες νοσηρότητες (6,7). Η νοσηρότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πέραν των αποβολών αφορά μια σειρά από καταστάσεις όπως ο πρόωρος τοκετός λόγω προεκλαμψίας, η εκλαμψία ή ανεπάρκειας του πλακούντα (8-10).

Το 1999 προτάθηκαν τα κριτήρια Sapporo, από την πόλη στην οποία είχε διεξαχθεί το διεθνές συνέδριο (7). Στη συνέχεια, η αναθεώρηση των κριτηρίων ήρθε το 2006 στο Σίδνεϋ όπου προστέθηκαν νέα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα, όπου βάσει αυτών ένα εργαστηριακό και ένα κλινικό κριτήριο αρκούν για την διάγνωση του συνδρόμου. Ενώ για να θεωρηθεί θετικό ένα εργαστηριακό εύρημα προτάθηκε πλέον να υπάρχει επανάληψη εντός 12 εβδομάδων από 6 εβδομάδες που προέβλεπαν τα προηγούμενα κριτήρια (11).

Clinical criteria
1. Vascular thrombosis: ≥ 1 arterial, venous, or small vessel thrombosis.
2. Pregnancy morbidity
a. ≥ 1 fetal death (at or beyond the 10th week of gestation)
b. ≥ 1 premature birth before the 34th week of gestation because of eclampsia, severe preeclampsia, or placental insufficiency
c. ≥ 3 consecutive (pre) embryonic losses (before the 10th week of gestation)
Laboratory criteria
1. Lupus anticoagulant positivity on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart.
2. Anticardiolipin antibody (IgG and/or IgM) in medium or high titer (i.e., >40 , or above the 99th percentile), on two or more occasions at least 12 weeks apart.
3. Anti- $\beta 2$ -glycoprotein-I antibody (IgG and/or IgM) in medium or high titer (i.e., above the 99th percentile) on two or more occasions at least 12 weeks apart.
<i>Definite APS is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met</i>

Εικόνα 7. Κριτήρια ταξινόμησης Sapporo για το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS)/Πηγή εικόνας: <https://path.upmc.edu/cases/case683/dx.html>

Η τροποποίηση αυτή καθώς και κάποιες άλλες στα αναθεωρημένα κριτήρια βοήθησαν στο να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση της νόσου που υπήρχε παλιότερα (12).

Τα εργαστηριακά αποτελέσματα όπως διαμορφώθηκαν μετά τις τελευταίες αναθεωρήσεις περιλαμβάνουν την ανίχνευση αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (aPL). Τέτοια αντισώματα αποτελούν το αντίσωμα έναντι της καρδιολιπίνης (aCL), το αντιπηκτικό του λύκου (LA), αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης 1 (anti-β2GP-I) είτε τύπου IgM είτε τύπου IgG (13).

Κάθε ένα από τα αυτοαντισώματα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Η θετικότητα στο αντιπηκτικό του λύκου, έχει συνδεθεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη θρόμβωσης ή την αποβολή πριν τις 12 εβδομάδες κύησης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αυτό-αντισώματα (15). Ενώ, οι ασθενείς που εμφανίζονται θετικοί και για τα τρία αντισώματα έχουν κίνδυνο εμφάνισης της πρώτης θρόμβωσης, 5,3% τον χρόνο (16).

Τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια αν και χρησιμοποιούνται ευρέως έχουν κάποιους περιορισμούς και διάφορα ερωτήματα εγείρονται τόσο για περιπτώσεις ασθενών με συμπτώματα και αρνητικά εργαστηριακά ευρήματα όσο και για την ίδια την ευαισθησία και τα εργαστηριακά πρωτόκολλα που ακολουθούνται για τον έλεγχο των αυτοαντισωμάτων (17,18).

Επιπλέον, ένας ακόμα περιοριστικός παράγοντας που υπάρχει ,αφορά την εφαρμογή των κριτηρίων σε ερευνητικά πρωτόκολλα και κλινικές μελέτες. Με τα κριτήρια Sapporo δημιουργούνται ετερογενείς ομάδες ασθενών που είναι θετικοί στα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, έχουν όμως μεγάλες αποκλίσεις στο προφίλ κινδύνου που εμφανίζουν με βάση τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά τους κάτι το οποίο δεν λαμβάνουν υπόψη τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται (19).

Έτσι το 2023 δημοσιεύτηκε από το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας [American College of Rheumatology (ACR)] και την Ευρωπαϊκή Συμμαχία Συλλόγων για την Ρευματολογία [European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)] μία νέα εργασία για την ταξινόμηση των ΑΦΣ (19). Η μελέτη αναπτύχθηκε σε τέσσερις φάσεις:(1) Φάση I, δημιουργία κριτηρίων μέσω ερευνών και ανασκόπηση βιβλιογραφίας. (2) Φάση II, μείωση κριτηρίων με τροποποιημένες ασκήσεις τεχνικής Delphi και ονομαστικής ομάδας. (3) Φάση III, ορισμός κριτηρίων, περαιτέρω μείωση με την καθοδήγηση σεναρίων ασθενών σε πραγματικό κόσμο και στάθμιση μέσω ανάλυσης πολυκριτηριακής απόφασης βάσει συναίνεσης και προσδιορισμός κατωφλίου. και (4)Φάση IV, επικύρωση χρησιμοποιώντας τη συναίνεση ανεξάρτητων κριτών ως χρυσό κανόνα, και κατέληξε σε ένα σύστημα βαθμονόμησης που συμπεριλαμβάνει έξι κλινικούς τομείς και δύο εργαστηριακούς.

Τα έξι κλινικά κριτήρια περιλαμβάνουν: τις φλεβικές θρομβώσεις (VTE), τις αρτηριακές θρομβώσεις, τις μικροαγγειακές θρομβώσεις (δικτυωτή πελιδνώση), τις μαιευτικές επιπλοκές, τις επιπλοκές που αφορούν την καρδιακή βαλβίδα (παχύνσεις ,εκπλαστήσεις) καθώς και τα αιματολογικά(θρομβοκυτταροπενία) .

Στα εργαστηριακά κριτήρια : σε ξεχωριστό κριτήριο αναφέρεται του αντιπηκτικού του λύκου (LA) ,το οποίο έχει συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβώσεων. Στο δεύτερο κριτήριο γίνεται σταδιακή βαθμολόγηση με

βάση τον τύπο του θετικού αντισώματος που ανιχνεύθηκε (IgG ή IgM) καθώς και το επίπεδο τη θετικότητας (19). Σύμφωνα με αυτό το σύστημα ένας ασθενής για να διαγνωσθεί με ΑΦΣ θα πρέπει να έχει τουλάχιστον 3 βαθμούς στον κλινικό τομέα και 3 στον εργαστηριακό (19). Στον παρακάτω πίνακα (εικόνα 8) φαίνονται συνοπτικά τα κριτήρια που προτάθηκαν.

Νέα προγνωστικά κριτήρια

Πηγή εικόνας (19)

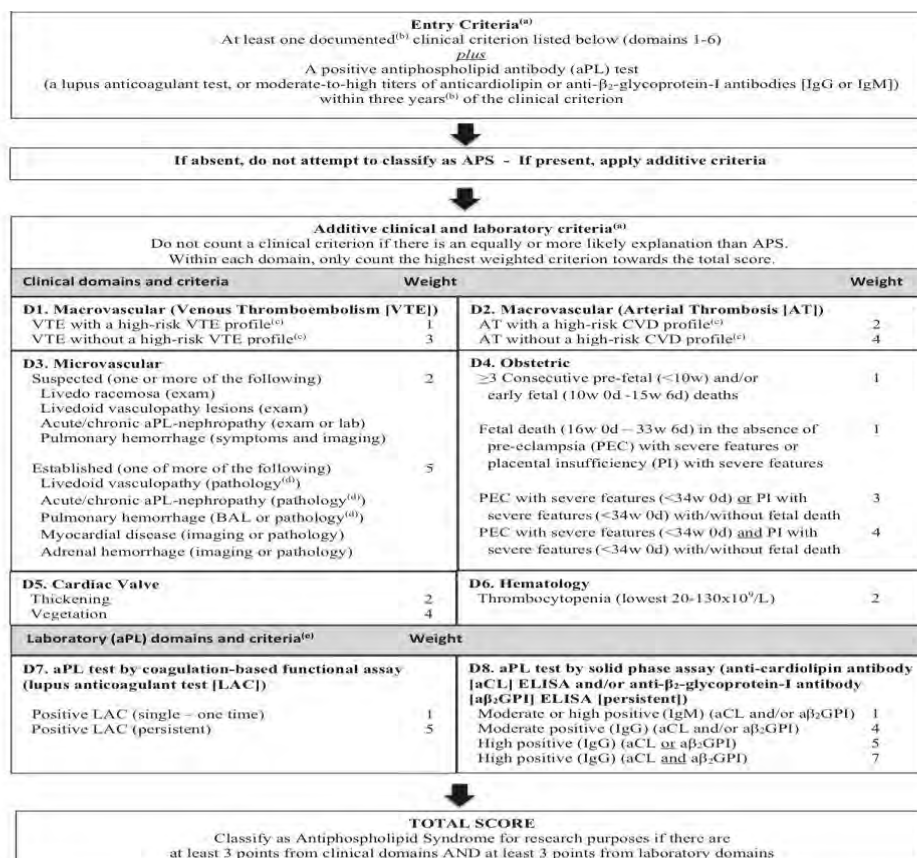


Figure 1. 2023 ACR/EULAR APS classification criteria. ^(a) Refer to Table 1 for the definitions of clinical and laboratory criteria including the moderate- and high-titer anticardiolipin antibody (aCL) IgG/IgM or anti-β₂-glycoprotein I antibody (aβ₂GPI) IgG/IgM positivity. ^(b) Antiphospholipid antibody (aPL) positivity must be confirmed within +/- three years of the documented (by medical records) clinical criterion. ^(c) Refer to Table 2 for the definitions of high-risk profiles. ^(d) Suspected microvascular definition for each corresponding item should be first fulfilled. ^(e) For the purpose of laboratory domain scoring: 1) "persistent" aPL test results (at least 12 weeks apart) should be scored based on two consecutive positive lupus anticoagulant (LAC), two consecutive highest aCL, and/or two consecutive highest aβ₂GPI results (two consecutive results with one moderate positive and one high positive aCL/aβ₂GPI should be marked as "moderate positive" if there are no additional consecutive high results available); 2) for prospective data collection, two consecutive positive aPL results are required within three years of the clinical criterion; 3) for retrospective data collection, two consecutive positive aPL results and at least one positive aPL result within three years of the clinical criterion are required; 4) if there are multiple LAC assays performed on patients receiving anticoagulants (vitamin K antagonists, heparin, direct oral anticoagulants, indirect Factor Xa inhibitor), the results of the tests performed without anticoagulants should be included in the assessment unless the results of the tests performed with anticoagulants are reviewed/confirmed by an individual who has expertise in performing/interpreting the LAC assay (refer to Table 1 for details); 5) moderate (40–79 units) and high (≥80 units) level aCL/aβ₂GPI are based on enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) (refer to Table 1 for details); and 6) for prospective studies, the most recent aPL test (LAC and/or moderate-high level aCL/aβ₂GPI) should be positive to maintain homogeneity of research cohorts. D1–D8 = domains 1–8; CVD = cardiovascular disease; BAL = bronchoalveolar lavage; Exam = physical examination; Lab = laboratory tests.

Εικόνα 8. Θετικά ΑΦΑ (aPL) πρέπει να επιβεβαιωθούν εντός +/- τριών ετών από το τεκμηριωμένο (από ιατρικά αρχεία) κλινικό κριτήριο. Για τους σκοπούς της βαθμολόγησης του εργαστηριακού τομέα: 1) τα "επίμονα" αποτελέσματα της δοκιμής aPL (με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων) θα πρέπει να βαθμολογούνται με βάση δύο διαδοχικά θετικά αντιπηκτικά λύκου (LAC), δύο διαδοχικά υψηλότερα aCL ή/και δύο διαδοχικά υψηλότερα αποτελέσματα aβ₂GPI (δύο διαδοχικά αποτελέσματα με ένα μέτριο θετικό και ένα υψηλό θετικό aCL/aβ₂GPI θα πρέπει να επισημαίνονται ως "μέτρια θετικά" εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα επιπλέον διαδοχικά υψηλά αποτελέσματα). 2) για συλλογή δεδομένων μελλοντικά,

απαιτούνται δύο διαδοχικά θετικά αποτελέσματα aPL εντός τριών ετών από το κλινικό κριτήριο. 3) για την αναδρομική συλλογή δεδομένων, απαιτούνται δύο διαδοχικά θετικά αποτελέσματα aPL και τουλάχιστον ένα θετικό αποτέλεσμα aPL εντός τριών ετών από το κλινικό κριτήριο 4) εάν πραγματοποιούνται πολλαπλές δοκιμές LAC σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά (ανταγωνιστές βιταμίνης K, ηπαρίνη, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, έμμεσος αναστολέας Παράγοντα Χα), τα αποτελέσματα των δοκιμών που πραγματοποιούνται χωρίς αντιπηκτικά πρέπει να περιλαμβάνονται στην αξιολόγηση, εκτός εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων που εκτελούνται με αντιπηκτικά ελέγχονται/επιβεβαιώνονται από άτομο που έχει εμπειρία στη διεξαγωγή/ερμηνεία της ανάλυσης LAC 5) Το μέτριο (40-79U) και το υψηλό (>80U) επίπεδο aCL/aβ₂ GPI βασίζονται σε ενζυμικές ανοσοπροσοφητικές δοκιμασίες (ELISAs) 6) για προοπτικές μελέτες, η πιο πρόσφατη δοκιμή aPL (LAC και/ή μέτριας-υψηλού επιπέδου aCL/aβ₂ GPI) θα πρέπει να είναι θετική για να διατηρηθεί η ομοιογένεια των ερευνητικών κοορτών. Αρχικά αναφέρεται μία συνθήκη (ένα κλινικό συμβάν και ένα εργαστηριακό εύρημα) ώστε να ξεκινήσει κάποιος την διερεύνηση για την διάγνωση του ΑΦΣ. Αν κάποια κλινική εκδήλωση έχει κάποια άλλη πιθανή αιτία, δίνεται η οδηγία να μην προσμετρηθεί ο βαθμός που της αντιστοιχεί με βάση τον πίνακα. Επιπλέον, σε περίπτωση ύπαρξης δύο συμπτωμάτων από τον ίδιο τομέα λαμβάνεται υπόψιν ο μεγαλύτερος από τους βαθμούς για να προστεθεί στην συνολική βαθμολογία.- Πηγή εικόνας (19)

6. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ενός ασθενούς με ΑΦΣ ποικίλει και σχετίζεται με την κλινική του κατάσταση όσο και με τον κίνδυνο που διατρέχει με βάση τις μετρήσεις των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Υψηλού κινδύνου ασθενείς για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων ή μαιευτικών επιπλοκών, θεωρούνται εκείνοι που :

- Είναι θετικοί για το αντιπηκτικό του λύκου (LA),
- οι ασθενείς που εμφανίζουν θετικότητα σε δύο αυτοαντισώματα το ένα εκ των οποίων είναι το αντιπηκτικό του λύκου, καθώς και
- οι ασθενείς που είναι θετικοί και στα τρία αυτοαντισώματα (58).

Επιπλέον παράγοντες κινδύνου θεωρούνται : η ύπαρξη άλλου αυτοάνοσου νοσήματος,(ιδίως ο ΣΕΛ), κάποια προηγούμενη κλινική εκδήλωση του συνδρόμου καθώς και η ύπαρξη των τυπικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακό (58,68).

Σε άλλες περιπτώσεις η θετικότητα στα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα γίνεται αντιληπτή στο πλαίσιο διερεύνησης κάποιας άλλης πάθησης , όπως κάποια ρευματική νόσος ή λόγω άλλων εργαστηριακών ευρημάτων, όπως η θρομβοκυτταροπενία ή ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (22).

Μόλις τεθεί η διάγνωση για ΑΦΣ προτείνεται να γίνεται ενδεδεχής έλεγχος για καρδιαγγειακό νόσημα εξετάζοντας όλους τους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ακολουθούν έναν τρόπο ζωής που μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού , όπως είναι το κάπνισμα και η

παχυσαρκία. Μάλιστα σε μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε και μελετήθηκε ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με ΑΦΣ ή θετικούς στα φωσφολιπιδικά αντισώματα ανθρώπους φάνηκε πως υπάρχει μία εγγενής τάση ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης κατά την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και έτσι θα πρέπει να γίνεται στοχευμένη παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς πέρα από τους γενικούς κανονισμούς που πρέπει να ακολουθούνται (69).

Το 2013 προτάθηκε ένα σύστημα βαθμολόγησης για την κατηγοριοποίηση του ρίσκου των ασθενών με ΑΦΣ, το οποίο αφορούσε την θετικότητα στα αυτοαντισώματα καθώς και δύο παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακού : την υπερλιπιδαιμία και την αρτηριακή υπέρταση (70). Το σύστημα αυτό ονομάστηκε **GAPSS** (global APS score- διεθνές σκορ για το ΑΦΣ). Ενώ το 2018, προτάθηκε μια εξελιγμένη μορφή, το **aGAPSS** (από τους Di Minno και συνεργάτες), προσθέτοντας και νέα κλινικά κριτήρια, όπως το κάπνισμα , η παχυσαρκία και ο διαβήτης. Αυτή η βαθμολογία, δηλαδή το aGAPSS for CardioVascular Disease (aGAPSSCVD), αποδείχθηκε ότι είναι ακριβέστερη στη διαστρωμάτωση του θρομβωτικού κινδύνου από το πρότυπο aGAPSS ,επεκτείνοντας έτσι την προγνωστική ισχύ της προηγούμενης βαθμολογίας (**Εικόνα 9**).⁽⁹⁹⁾

		aGAPSS	aGAPSS _{CVD}	
aPL	aCL IgG/IgM	5	5	aGAPSS >10
	anti-β2GPI IgG/IgM	4	4	
	aPS/PT IgG/IgM	3	3	
	LA	4	4	
CV RISK FACTORS	Hyperlipidaemia	3	3	aGAPSS_{CVD} >11
	Arterial hypertension	1	1	
	Obesity	-	2	
	Diabetes	-	2	
	Smoking habit	-	1	

Εικόνα 9: Προσαρμοσμένη συνολική βαθμολογία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (aGAPSS) και προσαρμοσμένη συνολική βαθμολογία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου για καρδιαγγειακή νόσο (aGAPSSCVD). aPL: αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα- CV: καρδιαγγειακά- Ig: ανοσοσφαιρίνη- aCL: αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης- anti-β2GPI: αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης I- aPS/PT: αντισώματα κατά της φωσφατιδυλοσερίνης/προθρομβίνης- LA: αντιπηκτικό του λύκου- -: δεν ισχύει για το aGAPSS. **Πηγή εικόνας 9:** <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/122>

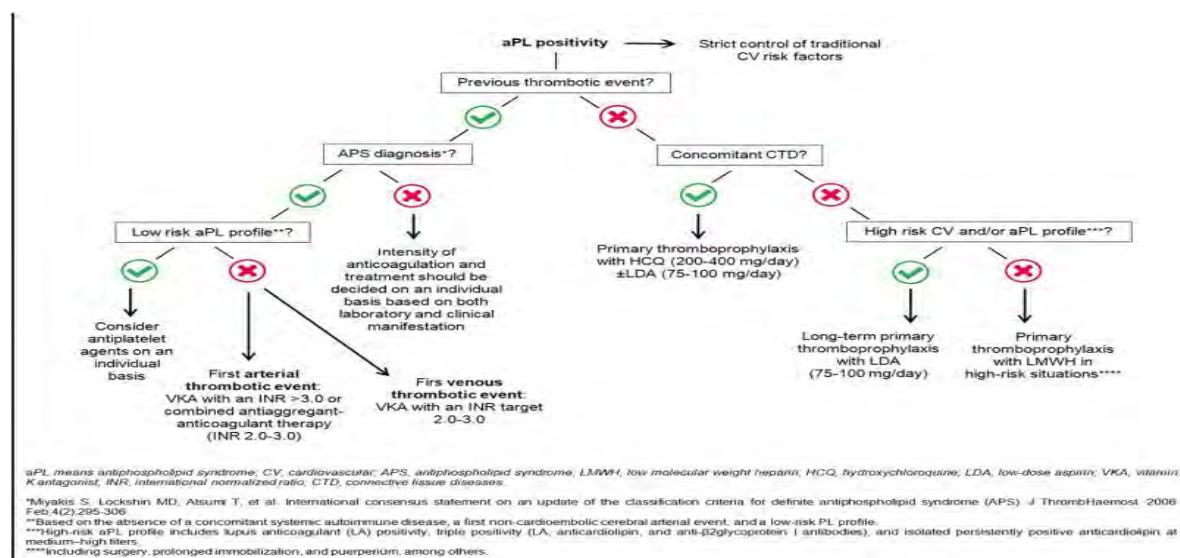
Με βάση τα παραπάνω είναι σαφές ότι ο κάθε ασθενής ανάλογα με την κλινική και εργαστηριακή του εικόνα έχει διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η θεραπεία στο ΑΦΣ αφορά κατά κύριο λόγο την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, είτε την πρωτογενή θρομβοπροφύλαξη, που αφορά ασθενείς με θετικότητα στα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα χωρίς ωστόσο προηγούμενο θρομβωτικό συμβάν, είτε στην δευτερογενή προφυλακτική θεραπεία, που αφορά ασθενείς οι οποίοι έχουν στο ιστορικό τους προηγούμενα θρομβωτικά φαινόμενα (72).

Η αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνει:

- χαμηλή δόση ηπαρίνης,
- αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, ο συνηθέστερος από τους οποίους είναι η χαμηλής δόσης ασπιρίνη,
- ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ, όπως η βαρφαρίνη,
- από του στόματος αντιπηκτικά, όπως η ριβαροξαμπάνη.

Το θεραπευτικό όφελος πολλές φορές προσδιορίζεται εργαστηριακά ανάλογα με την τιμή του δείκτη INR (International Normalized Ratio). Στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 10) συνοψίζονται τα βήματα για την χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας ανά περίπτωση.



Εικόνα 10. Ο αλγόριθμος της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ΑΦΣ (72)

Η αντιπηκτική αγωγή στο ΑΦΣ

Όπως προαναφέρθηκε η αντιπηκτική αγωγή αφορά στην πρωτογενή και την δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη, καθώς και την θεραπεία των θρομβωτικών επεισοδίων. Γίνεται εξατομίκευση, όπως θα αναλυθεί και στην συνέχεια, με βασικό κορμό να αποτελούν οι αναστολείς της βιταμίνης Κ (VKA), ενώ μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας των

αναστολέων αυτών τους με τους νεότερους από του στόματος αντιπηκτικούς παράγοντες (NOACs).

Για την πρωτογενή προφύλαξη,

- που αφορά ασθενείς με θετικότητα στα ΑΦΑ, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, (πέρα από τη σύσταση για τους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακές νόσους), προτιμάται συνήθως η χαμηλή δόση ασπιρίνης
- στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδίως σε αυτούς με ΣΕΛ προτείνεται και ο συνδυασμός της με υδροξυχλωροκίνη (59, 60).
- Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται καθώς έχει φανεί ότι ευνοεί την θρομβοπροφύλαξη χωρίς να προκαλεί αιμορραγικά επεισόδια (57), ενώ η δόση που προτείνεται είναι 75-100mg ημερησίως (58).

Η δευτερογενής προφυλακτική αγωγή διαχωρίζεται ανάλογα με το αν έχει παρουσιαστεί φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση.

- Για τους ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενο φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο, προτιμάται η **ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη** και η **βαρφαρίνη**, η οποία αποτελεί αναστολέα της βιταμίνης K, (με **στόχο στις τιμές INR μεταξύ 2 και 3 μονάδων**) (30,58).

Σε περίπτωση που υπάρξει υποτροπή κατά τη διάρκεια της χορήγησης της θεραπείας με βαρφαρίνη, τότε συστήνεται να συγχωρηθούν χαμηλής δόσης ασπιρίνη, στατίνες καθώς και υδροξυχλωροκίνη (30). Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντιπηκτικών, όπως η ριβαροξαβάνη, είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση και προτείνεται η χορήγηση τους μόνο στις περιπτώσεις που ένας ασθενής δεν είναι ανεκτικός στην θεραπεία με αναστολείς της βιταμίνης K ή δεν μπορεί να πετύχει με την θεραπεία την τιμή στόχο για το INR (22,58).

- Οι ασθενείς, που έχουν στο ιστορικό τους αρτηριακές θρομβώσεις, συστήνεται να ακολουθούν αγωγή με **αναστολείς της βιταμίνης K**, όπως η βαρφαρίνη.

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με αρτηριακές θρομβώσεις εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τους ασθενείς με φλεβικές θρομβώσεις, προτείνεται **στόχος στις τιμές INR 3-4**, ενώ όταν συνδυάζεται η βαρφαρίνη με την ασπιρίνη **ο στόχος είναι INR 2-3** (58).

Επιπλέον, οι στατίνες μπορούν επίσης να συγχωρηθούν ανά περίπτωση (30). Σε περίπτωση υποτροπής υπό θεραπεία θα μπορούσε να γίνει τροποποίηση σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Σε κάθε περίπτωση οι θεραπείες αυτές επιλέγονται με βάση το προφίλ του ασθενή και τον κίνδυνο που εμφανίζει τόσο για την ανάπτυξη θρόμβωσης όσο και για την εμφάνιση παρενεργειών, δηλαδή αιμορραγιών.

Όσων αφορά τα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα στους ασθενείς με αρτηριακές θρομβώσεις, έχει δειχθεί σε μελέτη μετα-ανάλυσης πως οι ασθενείς που επιλέγονταν για αυτήν την θεραπεία έναντι των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με αναστολείς της βιταμίνης K, είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (73,74).

Η θεραπεία του ΚΑΦΣ αποτελεί επίσης ιδιαίτερη περίπτωση. Στους ασθενείς αυτούς που η εξέλιξη τους είναι ραγδαία. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, θα πρέπει αρχικά να αντιμετωπιστεί αν είναι εφικτό η υποκείμενη αιτία εμφάνισης του συνδρόμου, η οποία για παράδειγμα μπορεί να είναι μία φλεγμονή. Στη συνέχεια έχει προταθεί η χρήση τριπλής αγωγής η οποία τυπικά περιλαμβάνει ένα αντιθρομβωτικό φάρμακο, (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ένα από του στόματος αντιπηκτικό), σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή και πλασμαφαίρεση ή ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες (73). Επιπλέον, από μελέτες μεμονωμένων περιστατικών έχει προταθεί και η χρήση του **rituximab** καθώς και αναστολέων του συμπληρώματος (**Eculizumab**) σε αυτούς τους ασθενείς (22).

Όσων αφορά τη θεραπεία στην εγκυμοσύνη, οι εγκυμονούσες γυναίκες είτε με ΑΦΣ είτε με θετικότητα στα ΑΦΑ, αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία στις συστάσεις για την θεραπευτική προσέγγιση του συνδρόμου.

Η θεραπευτική προσέγγιση αφορά την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που συνοδεύουν το νόσημα τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο (74).

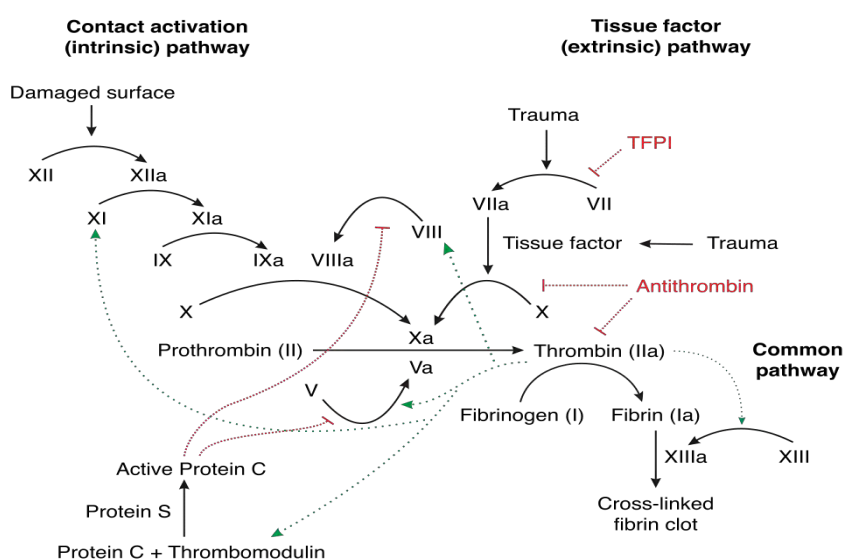
- Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει ιστορικό αποβολών, στην πρώτη εγκυμοσύνη συστήνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνη στα 75-100mg ημερησίως ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΕΛ (58).
- Αν υπάρχει ιστορικό με περισσότερες από 3 αποβολές πριν την 10^η εβδομάδα της κύησης ή/και απώλεια εμβρύου μετά την 10^η εβδομάδα της κύησης, τότε χορηγείται προφυλακτική αγωγή με ασπιρίνη σε συνδυασμό με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους από την έναρξη της κύησης και καθ' όλη την διάρκεια της (58,74).
- Η χρήση ασπιρίνης ή ασπιρίνης σε συνδυασμό με ηπαρίνη προτείνεται και για τις περιπτώσεις όπου υπάρχει ιστορικό τοκετού πριν την 34^η εβδομάδα της κύησης.

Η ηπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται και μετά τον τοκετό για να αποφευχθεί θρομβωτικό επεισόδιο της μητέρας. Επιπλέον, στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ιστορικό θρομβωτικού ΑΦΣ, η ηπαρίνη θα πρέπει να αυξάνεται σε θεραπευτικές δόσεις (30).

- Το σχήμα της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις σε συνδυασμό με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικό σε ποσοστό 70-80% των περιπτώσεων (75).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση δεδομένων που πραγματοποιήθηκε προτάθηκε η υδροξυχλωροκίνη ως επιπλέον σκέλος στην αγωγή (75). Ενώ, σε ακόμα μία μελέτη ανασκόπησης, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός της ασπιρίνης και της ηπαρίνης με άλλες θεραπείες είχε καλύτερα αποτελέσματα. Οι άλλες θεραπείες αφορούσαν τον συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης, χαμηλής δόσης στεροειδών, ανοσοσφαιρίνες που χορηγούνταν είτε ενδοφλέβια είτε παρεντερικά καθώς και πλασμαφαιρέσεις (76).

Παρακάτω θα αναφερθεί συνοπτικά ο τρόπος δράσης των φαρμάκων που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο αυτό. Οι αντιπηκτικές ουσίες δρουν είτε επηρεάζοντας την λειτουργία των αιμοπεταλίων, είτε αναστέλλοντας μόρια που συμμετέχουν στον λεγόμενο «καταρράκτη της πήξης του αίματος» και ο οποίος αποτελείται από δύο βασικές οδούς, την ενδογενή και την εξωγενή, όπως φαίνεται και στην εικόνα (εικόνα 11).



Εικόνα 11. Ο καταρράκτης της πήξης του αίματος. Διακρίνεται το ενδογενές μονοπάτι (*intrinsic pathway*), το εξωγενές μονοπάτι που αφορά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου (*extrinsic pathway*) καθώς και το κοινό μονοπάτι (*common pathway*). Πηγή εικόνας: <https://teachmephysiology.com/immune-system/haematology/coagulation/>

❖ Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη αποτελεί έναν αντιθρομβωτικό παράγοντα που φυσιολογικά παράγεται από τα μαστοκύτταρα. Απαραίτητο συστατικό για την δράση της ηπαρίνης αποτελεί ο συμπαράγοντας της, η αντιθρομβίνη, η οποία αποτελεί έναν αναστολέα των πρωτεασών. Η αντιθρομβίνη αποτρέπει την δημιουργία θρόμβων δημιουργώντας σύμπλοκα με τις πρωτεάσες. Η δράση της ηπαρίνης σχετίζεται με την ταχύτητα δημιουργίας των συμπλόκων αυτών τα οποία παρουσία της δημιουργούνται έως και 2000 φορές πιο γρήγορα (77). Η διαφορά της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους με την μη κλασματοποιημένη είναι ότι η πρώτη αναστέλλει μόνο τον παράγοντα Χα ενώ η δεύτερη αναστέλλει και την θρομβίνη (78). Η αναστολή της θρομβίνης έχει ως αποτέλεσμα τόσο τον μη σχηματισμό του ινώδους όσο και την αναστολή της επαγόμενης από την θρομβίνη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (79).

❖ Ασπιρίνη – αναστολέας της δράσης των αιμοπεταλίων

Η ασπιρίνη έχει ως δραστική ουσία το ακετυλοσαλικυλικό οξύ το οποίο εμφανίζει τόσο αντιθρομβωτικές όσο και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Η αντ αιμοπεταλιακή δράση της οφείλεται στην μη αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX1) (80). Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο για την παραγωγή των πρόδρομων ουσιών της θρομβοξάνης στα αιμοπετάλια, και η αναστολή του οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση (81). Η θρομβοξάνη με την σειρά της απαιτείται για την διευκόλυνση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων καθώς και για την περαιτέρω ενεργοποίηση τους (81). Η ασπιρίνη αποτελεί κατά κανόνα την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση των αρτηριακών θρομβώσεων.

❖ Βαρφαρίνη – Αναστολέας της βιταμίνης K

Η δράση της βαρφαρίνης συνδέεται με τους παράγοντες πήξης του αίματος II, VII, IX, X, πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S. Οι παράγοντες αυτοί όταν συντίθενται αποτελούν ανενεργούς πρόδρομους οι οποίοι για να καταστούν λειτουργικοί θα πρέπει να υποστούν μία μετα-μεταφραστική τροποποίηση εξαρτώμενη από την βιταμίνη K. Η τροποποίηση αυτή αφορά τη γάμμα καρβοξυλίωση των καταλοίπων του γλουταμινικού οξέος τα οποία δεσμεύουν ιόντα ασβεστίου και είναι απαραίτητα για την αλληλεπίδραση με τα αιμοπετάλια (82). Η δράση της βαρφαρίνης έχει ως αποτέλεσμα την εξάντληση της βιταμίνης K και κατ' επέκταση την μείωση των ενεργών πηκτικών παραγόντων και άρα των θρόμβων. Η βαρφαρίνη αποτελεί παράγωγο της κουμαρίνης, η οποία αποτελεί φυσική φαρμακευτική ουσία προερχόμενη από τα φυτά (83).

❖ Ριβαροξαμπάνη

Η ριβαροξαμπάνη αποτελεί έναν από του στόματος αντιθρομβωτικό παράγοντα που αναστέλλει αποκλειστικά τον παράγοντα Χα. Ανήκει στην κατηγορία των νεότερων από του στόματος αντιθρομβωτικών παραγόντων (Novel oral anticoagulants – NOACs) (84) και βασικό του πλεονέκτημα είναι ότι στοχεύει αποκλειστικά έναν παράγοντα, σε αντίθεση με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ που η δράση τους επηρεάζει περισσότερους παράγοντες. Έτσι σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης δυνητικά προκαλεί λιγότερες παρενέργειες. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες με άμεση σύγκριση της χρήσης των NOACs με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ (85). Δεδομένου του κεντρικού ρόλου του παράγοντα Χα τον οποίο αναστέλλει η ριβαροξαμπάνη, η αναστολή του έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της θρομβίνης και την αναστολή του καταρράκτη της πήξης(85). Η αναστολή που προκαλεί είναι εξαρτώμενη από την συγκέντρωσή της και επιπλέον είναι αναστρέψιμη. Η ριβαροξαμπάνη μπορεί να προσδεθεί τόσο στον ελεύθερο όπως και τον δεσμευμένο σε θρόμβους Χα παράγοντα. Χορηγείται κυρίως για την αποτροπή και πρόληψη των φλεβικών θρομβώσεων (86). Ενώ, λόγω της έλλειψης επαρκών κλινικών δοκιμών δεν αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας για τους ασθενείς με ΑΦΣ.

Σύγκριση VKAs με NOACs

Βασικό πλεονέκτημα των NOACs είναι ότι στοχεύουν αποκλειστικά έναν παράγοντα πήξης τον Χα, σε αντίθεση με τους VKAs, (όπως η βαρφαρίνη), που η δράση τους επηρεάζει περισσότερους παράγοντες. Έτσι σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης δυνητικά προκαλούν λιγότερες παρενέργειες. Σε άλλες νόσους, όπως η κοπλική μαρμαρυγή έχειδειχθεί η ανωτερότητα των NOACs. Σε μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2016 από τους Hicks T και συνεργάτες έγινε μία ανασκόπηση 12 κλινικών μελετών που αφορούσαν ασθενείς με κοπλική μαρμαρυγή και βρέθηκε ότι η χορήγηση NOACs μείωνε τις πιθανότητες εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικών εμβολικών γεγονότων σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που λάμβανε βαρφαρίνη (87). Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες με άμεση σύγκριση της χρήσης των NOACs με τους VKAs στους ασθενείς με ΑΦΣ (84).

Σε μία μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν οι Khairani CD και συνεργάτες ερευνήθηκαν τα δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αφορούσαν συνολικά 472 ασθενείς. Στις μελέτες αυτές έγινε σύγκριση της χορήγησης VKA και DOACs (direct oral anticoagulants – απευθείας από του στόματος αντιπηκτικά) με κύριο αποτέλεσμα την πρόκληση μεγάλου βαθμού αιμορραγία. Οι ερευνητές

ανέδειξαν τον αυξημένο κίνδυνο που εμφάνισαν οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για την λήψη DOACs, για την εμφάνιση αρτηριακών θρομβώσεων και ιδιαίτερα εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της βιταμίνης Κ (88,89). Επιπλέον, οι ασθενείς που λάμβαναν DOACs είχαν αυξημένες πιθανότητες για σύνθετη αρτηριακή θρόμβωση και σύνθετη αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση. Παρόλα αυτά οι πιθανότητες επακόλουθης φλεβικής θρομβοεμβολής αλλά και αιμορραγίας μεγάλης έκτασης δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (88). Οι ερευνητές σχολίασαν επίσης, πως τα αποτελέσματα αυτά ήταν συνεπή και παρόμοια ανάμεσα στις 4 κλινικές μελέτες που ανέλυσαν προσδίδοντας μεγαλύτερη βαρύτητα στα ευρήματα τους (88).

Η μία από τις κλινικές μελέτες μάλιστα που σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με ΑΦΣ διακόπηκε πρόωρα εξαιτίας των θρομβωτικών γεγονότων ,στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης που περιλάμβαναν τέσσερις περιπτώσεις ισχαιμικών εγκεφαλικών και ακόμα τρεις περιπτώσεις με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ στο σκέλος της βαρφαρίνης με την οποία συγκρίθηκε ,δεν υπήρξε κανένα περιστατικό (90).

Σε μία άλλη από τις κλινικές μελέτες που αναλύθηκαν στην παραπάνω μετά-ανάλυση έγινε σύγκριση της δραστηριότητας της απιξαμπάνης με της βαρφαρίνης. Σε αυτήν την περίπτωση οι ερευνητές αναφέρουν πως τα αποτελέσματα τους είναι παρόμοια με τις μελέτες που είχαν γίνει για την ριβαροξαμπάνη. Αναφέρεται μάλιστα και μία πιθανή εξήγηση για τα αυξημένα αρτηριακά θρομβωτικά φαινόμενα κατά την χρήση των αναστολέων του παράγοντα Χα (91). Οι ερευνητές αναφέρουν πως τα αυξημένα αρτηριακά θρομβωτικά φαινόμενα θα μπορούσαν να οφείλονται στον μειωμένο χρόνο ημίσειας ζωής που έχουν αυτοί οι παράγοντες και αναφέρουν πως ήδη μελετάται το ενδεχόμενο τροποποίησης της δοσολογίας των NOACs (91).

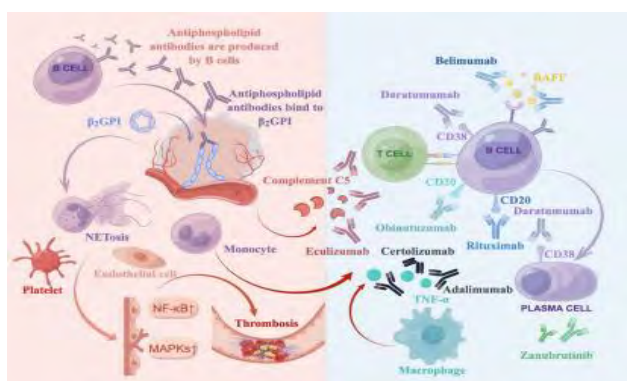
Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις γίνεται σαφές πως παρόλο που τα αρχικά αποτελέσματα για την χρήση των NOACs σε ασθενείς με ΑΦΣ και ιδιαίτερα αυτούς με αρτηριακές θρομβώσεις είναι αρνητικά, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητο να γίνουν για να διευκρινιστεί πλήρως το ζήτημα.

Νέοι παράγοντες στο ΑΦΣ

Η αντιπηκτική αγωγή, που αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή για το ΑΦΣ, αποτελεί επί της ουσίας συμπτωματική θεραπεία και προφύλαξη.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί θεραπευτικές επιλογές που αφορούν το ανοσολογικό υπόβαθρο της νόσου και άρα την αιτία που την προκαλεί. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι αρκετά περιορισμένες ωστόσο τα νέα δεδομένα που συλλέγονται στην παθοφυσιολογία της νόσου οδηγούν στην δοκιμή νέων βιολογικών παραγόντων.

Στην παρακάτω εικόνα (**Εικόνα 12**) από το άρθρο των Zelin Yun και συνεργατών αναφέρονται συνοπτικά οι μηχανισμοί ανάπτυξης του ΑΦΣ καθώς και οι νέοι παράγοντες που στοχεύουν το παθολογικό υπόβαθρο της νόσου, ως νέες πολλά υποσχόμενες θεραπείες για τους ασθενείς αυτούς.



Εικόνα 10. Η παθοφυσιολογία του ΑΦΣ και νέοι βιολογικοί παράγοντες για την θεραπευτική αντιμετώπισή του.

Κάποιοι από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να δοκιμαστούν στους ασθενείς με ΑΦΣ είναι και οι κάτωθι:

- αναστολείς του συμπληρώματος όπως το **Eculizumab**, το οποίο αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα – αναστολέα του παράγοντα C5 του συμπληρώματος. Σε δημοσίευση μεμονωμένου περιστατικού προτάθηκε η χρήση του σε ανθεκτικούς ασθενείς με ΑΦΣ (92).

- αναστολείς των B λεμφοκυττάρων όπως το **Belimumab**, το οποίο αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα, που δεσμεύεται και αναστέλλει έναν παράγοντα επιβίωσης των B λεμφοκυττάρων (BlyS). Άλλοι παράγοντες αναστολής της δράσης των B λεμφοκυττάρων είναι το **Daratumumab**, το οποίο αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται στον CD38 υποδοχέα στην επιφάνεια τόσο των B λεμφοκυττάρων όσο και των πλασματοκυττάρων, τα **Obinutuzumab** και **Rituximab**, τα οποία αποτελούν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα CD20 στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων. Για τους παραπάνω παράγοντες είτε υπάρχουν δημοσιευμένα περιστατικά με θεραπευτικό όφελος από την χρήση τους (Obinutuzumab,

Belimumab) , είτε διεξάγονται ενεργές κλινικές μελέτες για την δοκιμή τους σε ασθενείς με ΑΦΣ (Daratumumab) (95).

- αναστολείς του παράγοντα TNF α ,όπως το **Certolizumab** και το **Adalimumab**.

Ο TNF α αποτελεί μία κυτταροκίνη που παίζει κεντρικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η χρήση των παραπάνω παραγόντων στην θεραπεία των ασθενών με ΑΦΣ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς μέχρι στιγμής δεν είναι σαφή τα δεδομένα για το θεραπευτικό όφελος.

- Η Υδροξυχλωροκίνη, χρησιμοποιείται θεραπευτικά στους ασθενείς με ΑΦΣ και παρουσιάζει ποικίλες αιματολογικές δράσεις όπως η μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων , αλλά και ανοσολογικές δράσεις ,όπως η μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των ανοσολογικών συμπλόκων ενώ επηρεάζει επίσης και την λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων και των ουδετερόφιλων (96).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

• Σχεδιασμός Μελέτης

Στην παρούσα εργασία έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση των βασικών χαρακτηριστικών του ΑΦΣ, της παθοφυσιολογίας του καθώς και των θεραπευτικών προσεγγίσεων με έμφαση στην αντιθρομβωτική αγωγή.

• ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ΑΦΣ αποτελεί ένα αυτοάνοσο επίκτητο νόσημα , και παρόλο απασχολεί την ιατρική κοινότητα πολλές δεκαετίες, κομμάτια της παθοφυσιολογίας του είναι ακόμα αντικείμενο μελέτης, με το μοντέλο των «δύο χτύπημάτων» όμως να είναι αποδεκτό.

Τα ΑΦΑ, που χαρακτηρίζουν αυτό το αυτοάνοσο νόσημα ,αποτελούν κομμάτι τόσο της παθοφυσιολογίας της νόσου όσο και της διαγνωστικής αξίας , βάσει παλαιότερων και νεότερων κριτηρίων και παρόλη την ονομασία τους δεν προσδένονται απευθείας στα φωσφολιπίδια , κύριος στόχος τους είναι η β2GPI.

Τα κριτήρια SAPPORO αναφέρουν πως ένα εργαστηριακό και ένα κλινικό κριτήριο αρκούν για την διάγνωση του συνδρόμου, όμως στην αναθεωρημένη τους μορφή αναφέρουν πως για να θεωρηθεί θετικό ένα εργαστηριακό εύρημα χρήζει επανάληψης εντός 12 εβδομάδων αντί 6 εβδομάδες που ίσχυαν παλαιότερα .Παρόλα αυτά το 2023 ACR & EULAR καταλήγουν σε ένα διαφορετικό σύστημα ταξινόμησης .

Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η φλεβική θρόμβωση.

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ΑΦΣ, στα οποία δόθηκε έμφαση στην εργασία είναι τόσο το κομμάτι των μαιευτικών επιπλοκών όσο και η συνύπαρξή του με τον Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο, γεγονός που αυξάνει δραματικά τις πιθανότητες θρομβωτικών επεισοδίων ,η ίδια η εγκυμοσύνη και οι ορμονικές αλλαγές μπορούν από μόνες τους να αποτελέσουν το «δεύτερο χτύπημα».

Επισημάνθηκαν οι διαφορές μεταξύ ΚΑΦΣ και ΑΦΣ ,όπου το καταστροφικό επηρεάζει κυρίως μικρά αγγεία σε αντίθεση με το παραδοσιακό ΑΦΣ , ενώ τα θρομβωτικά φαινόμενα στο ΚΑΦΣ είναι συνεχή σε αντίθεση με το ΑΦΣ που είναι σποραδικά.

Η διάγνωση του Οροαρνητικού ΑΦΣ τίθεται συνήθως εξ αποκλεισμού άλλων νοσημάτων που προκαλούν θρομβώσεις.

Όσον αφορά την θεραπευτική προσέγγιση του συνδρόμου, είναι ακόμα αντικείμενο μελέτης διάφορα συστήματα βαθμονόμησης των ασθενών ,καθώς με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς αποφασίζεται η έναρξη ή μη της προφυλακτικής αγωγής.

Υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων ή μαιευτικών επιπλοκών, χαρακτηρίζονται όσοι ασθενείς που είναι σίγουρα θετικοί στο (LA)είτε

μόνο , ή που είναι θετικοί σε δύο αυτοαντισώματα το ένα εκ των οποίων είναι το LA, ή που είναι θετικοί και στα τρία αυτοαντισώματα .

Το 2018 ένα σύστημα βαθμολόγησης (**aGAPSSCVD**) παρουσιάζει την ακριβέστερη διαστρωμάτωση του θρομβωτικού κινδύνου.

Λόγω της φύσης του συνδρόμου οι παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακού νοσήματος αποτελούν εξίσου παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς με ΑΦΣ και θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί την βασική θεραπευτική προσέγγιση, με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ να αποτελούν τον βασικό κορμό της θεραπευτικής προσέγγισης του συνδρόμου.

Αντικείμενο μελέτης αποτελούν εναλλακτικοί από του στόματος αντιπηκτικοί παράγοντες (NOACs) ,όπως η ριβαροξαμπάνη , με τα αποτελέσματα προς το παρόν να μην έχουν αλλάξει την τρέχουσα κλινική πρακτική με την χορήγηση αναστολέων της βιταμίνης Κ ,όπως η βαρφαρίνη. Άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι οι αντιαιμοπεταλιακοί ή άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες ,όπως η ηπαρίνη.

Ξεχωριστή οντότητα θεωρείται το ΑΦΣ που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη και η θεραπευτική προσέγγιση σε αυτές τις περιπτώσεις διαφοροποιείται και προτιμάται η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους συγχρησιμοποιούμενη με την ασπιρίνη σε κάποιες περιπτώσεις.

Για την επιλογή τους ανά περίπτωση λαμβάνεται υπόψη το προφίλ του ασθενή αλλά και η κλινική εκδήλωση της νόσου με βασικό κριτήριο το αν τα θρομβωτικά φαινόμενα είναι φλεβικά ή αρτηριακά.

Τέλος, νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες προτείνονται και δοκιμάζονται σε τρέχουσες κλινικές μελέτες οι οποίοι αφορούν κυρίως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, στοχεύοντας την παθοφυσιολογία της νόσου.

“The first wealth is health.”

Εικόνα : Quote - It's about quality of Life!

Βιβλιογραφία

1. Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol*. 2008;26(1):79–88.
2. Tincani A, Fontana G, Mackworth-Young C. The history of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2023 Mar 21;74(4).
3. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(12):85.
4. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014 Feb;48–49:20–5.
5. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2019 Sep;71(9):1545–52.
6. Vandavelde A, Devreese KMJ. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *J Clin Med*. 2022 Apr 13;11(8):2164.
7. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A Review of the Sapporo and Revised Sapporo Criteria for the Classification of Antiphospholipid Syndrome. Where Do the Revised Sapporo Criteria Add Value? *J Rheumatol*.
8. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res*. 2019 Sep;181 Suppl 1:S41–6.
9. Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011;5(2):41–53.
10. 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.
11. Park SH, Jang S, Park CJ, Chi HS. Clinical Application of Revised Laboratory Classification Criteria for Antiphospholipid Antibody Syndrome: Is the Follow-Up Interval of 12 Weeks Instead of 6 Weeks Significantly Useful? *BioMed Res Int*. 2016;2016:2641526.
12. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/66/7/927>
13. Devreese KMJ, Zuily S, Meroni PL. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021 Jan 1;4:100134.
14. Gardiner C, Hills J, Machin S, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus*. 2013 Jan;22(1):18–25.
15. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1827–32.
16. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4714–8.

17. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called ‘seronegative APS’). *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb 1;71(2):242–4.
18. Willis R, Lakos G, Harris EN. Standardization of Antiphospholipid Antibody Testing—Historical Perspectives and Ongoing Initiatives. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Mar;40(02):172–7.
19. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct 1;82(10):1258–70.
20. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*. 2020 Jan 1;39:100610.
21. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, de Jesus GR, Erkan D, et al. Estimated Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Patients With Pregnancy Morbidity, Stroke, Myocardial Infarction, and Deep Vein Thrombosis: A Critical Review of the Literature. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1869–73.
22. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023 Feb 27;380:e069717.
23. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jun;36(6 Pt 1):970–82.
24. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovinsky J, et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4):499–504.
25. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018 Aug 1;92:1–11.
26. Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):305–14.
27. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R. Morbidity and Mortality in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Pathophysiology, Causes of Death, and Prognostic Factors. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Apr;34(03):290–4.
28. Bucciarelli S, Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Treatment, Prognosis, and the Risk of Relapse. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun 1;36(2):80–4.
29. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2013 Aug 1;52(8):1358–67.
30. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020 Mar 1;105(3):562–72.
31. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017 Jul;18(7):716–24.
32. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330–9.
33. Tang KT, Chen HH, Chen TT, Bracci NR, Lin CC. Dendritic Cells and Antiphospholipid Syndrome: An Updated Systematic Review. *Life Basel Switz*. 2021 Aug 9;11(8):801.

34. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2340–6.
35. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 9;69(18):2317–30.
36. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(4):3195.
37. Yun Z, Duan L, Liu X, Cai Q, Li C. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 6];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1145145>
38. Brusch A. The Significance of Anti-Beta-2-Glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome. *Antibodies*. 2016 Jun 8;5(2):16.
39. Agar C, van Os GMA, Mörgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1336–43.
40. Kolyada A, Barrios DA, Beglova N. Dimerized Domain V of Beta2-Glycoprotein I Is Sufficient to Upregulate Procoagulant Activity in PMA-Treated U937 Monocytes and Require Intact Residues in Two Phospholipid-Binding Loops. *Antibodies Basel Switz*. 2017 Jun;6(2):8.
41. van Lummel M, Pennings MTT, Derksen RHW, Urbanus RT, Lutters BCH, Kaldenhoven N, et al. The binding site in {beta}2-glycoprotein I for ApoER2' on platelets is located in domain V. *J Biol Chem*. 2005 Nov 4;280(44):36729–36.
42. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Jan;10(1):4–18.
43. Proulle V, Furie RA, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):611–22.
44. Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2911–9.
45. Breen KA, Seed P, Parmar K, Moore GW, Stuart-Smith SE, Hunt BJ. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):423–9.
46. Durigutto P, Macor P, Pozzi N, Agostinis C, Bossi F, Meroni P, et al. Complement activation and thrombin generation by MBL bound to beta2-glycoprotein I. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2020 Sep 1;205(5):1385–92.
47. Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? *Trends Immunol*. 2007 Apr 1;28(4):184–92.
48. Arai T, Yoshida K, Kaburaki J, Inoko H, Ikeda Y, Kawakami Y, et al. Autoreactive CD4+ T-cell clones to β 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1889–96.
49. Petri M. Improvements in diagnosis and risk assessment of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2019 Dec 6;2019(1):415–20.

50. Marai I, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. The systemic nature of the antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(6):365–72.
51. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022 Oct;14(10):e30330.
52. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019–27.
53. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(17):13581.
54. Meroni PL, Tsokos GC. Editorial: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 5];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00199>
55. Danowski A, de Azevedo MNL, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1195–9.
56. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):397–414.
57. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017 Jan 1;76:10–20.
58. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct 1;78(10):1296–304.
59. Jeleniewicz R, Majdan M, Targońska-Stępnik B, Dryglewska M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(10):480–6.
60. Lockshin MD, Qamar T, Druzin ML, Goei S. Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. *J Rheumatol*. 1987 Apr;14(2):259–62.
61. Meroni P, Raschi E, Grossi C, Pregnolato F, Trespidi L, Acaia B, et al. Obstetric and vascular APS: Same autoantibodies but different diseases? *Lupus*. 2012 Jun 1;21(7):708–10.
62. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliendo D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):140–50.
63. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000134.
64. Prevalence of Antiphospholipid Antibodies and Association With Incident Cardiovascular Events | Cardiology | JAMA Network Open | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2803031>
65. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 11];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00941>

66. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Aug;32(3):491–507.
67. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010 Nov 3;5(1):101.
68. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *J Autoimmun*. 2018 Jun;90:1–27.
69. Karakasis P, Lefkou E, Pamporis K, Nevras V, Bougioukas KI, Haidich AB, et al. Risk of Subclinical Atherosclerosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome and Subjects With Antiphospholipid Antibody Positivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Jun;48(6):101672.
70. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Aug;52(8):1397–403.
71. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):464–8.
72. Radin M, Cecchi I, Rubini E, Foddai SG, Barinotti A, Menegatti E, et al. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol*. 2020 Dec 1;221:108597.
73. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018 Jul 1;57(7):1264–70.
74. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):421–5.
75. Hooper A, Bacal V, Bedaiwy MA. Does adding hydroxychloroquine to empiric treatment improve the live birth rate in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome? A systematic review. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2023 Sep;90(3):e13761.
76. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost*. 2018 Apr;118(4):639–46.
77. Björk I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell Biochem*. 1982 Jan 1;48(3):161–82.
78. Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med*. 1997 Sep 4;337(10):688–98.
79. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Jul;21(7):1094–6.
80. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(4):349–56.
81. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res*. 2017 Oct 1;11(4):319–27.
82. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, Ramalingam S, Kolandaivel KP, Gunasekaran K, et al. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells*. 2021 Apr;10(4):773.

83. Lu PH, Liao TH, Chen YH, Hsu YL, Kuo CY, Chan CC, et al. Coumarin Derivatives Inhibit ADP-Induced Platelet Activation and Aggregation. *Molecules*. 2022 Jun 23;27(13):4054.
84. White CW, Thomason AR, Boyd K. Role of Novel Oral Anticoagulants in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome. *Hosp Pharm*. 2016 Oct;51(9):759–67.
85. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants. *Thromb Res*. 2011 Jun 1;127(6):497–504.
86. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz A, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Mar;30(3):376–81.
87. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1):e000279.
88. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jan 3;81(1):16–30.
89. Crowther MA, Jones AE, Witt DM. Warfarin Is the Preferred Therapy for Patients With Thrombotic APS: Back to the Future. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jan 3;81(1):31–3.
90. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365–71.
91. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022 Mar 22;6(6):1661–70.
92. Hussain H, Tarantino MD, Chaturvedi S, McCrae KR, Roberts JC. Eculizumab for refractory thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Blood Adv*. 2022 Feb 17;6(4):1271–7.
93. Kvacskay P, Merkt W, Günther J, Blank N, Lorenz HM. Obinutuzumab in connective tissue diseases after former rituximab-non-response: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2022 May 1;81(5):744–6.
94. Dong J, Zhao L, Pan L, Wang H, Wang L. Belimumab therapy for refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus patients with anti-phospholipid antibodies. *Scand J Rheumatol*. 2023 Aug 31;1–4.
95. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Targeting CD38 With Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Phase 1b Dose Escalation Safety Trial (ITN093AI) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Sep [cited 2023 Jan 1]. Report No.: NCT05671757. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05671757>
96. Petri M. Use of Hydroxychloroquine to Prevent Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus and in Antiphospholipid Antibody–Positive Patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Feb 1;13(1):77–80.
97. Biggioggero, Martina , and Pier Luigi Meroni. "The Geoepidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome." *Autoimmun Reviews*, March 2010: Vol 9(5):A299-304.
98. (Asherson 1992) ||| [26] (Triplett and Asherson 2000).
99. Di Minno, M.N.D.; Scalera, A.; Tufano, A.; Ambrosino, P.; Bettiol, A.; Silvestri, E.; Emmi, G.; Prisco, D. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis* **2018**, *278*, 60–65.