



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ"

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Γ. ΤΣΑΤΙΡΗ

Ειδικευμένου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέποντες:

Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
2. Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
3. Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αναπληρωματικό μέλος:

Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Περίληψη

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Antiphospholipid syndrome - APS) είναι αυτοάνοση διαταραχή με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις, που χαρακτηρίζεται κλινικά από υποτροπιάζουσα αγγειακή θρόμβωση, στο αρτηριακό ή φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας ή/και επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης, σε συνδυασμό με την εργαστηριακά επίμονη παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) στον ορό των πασχόντων ατόμων, σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων. Διεξήχθη έρευνα στη βάση δεδομένων του Pubmed, προς αναζήτηση ιατρικής βιβλιογραφίας, σχετικά με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και τις εκδηλώσεις του συνδρόμου από την καρδιά. Από την αναζήτηση προέκυψε μεγάλος αριθμός άρθρων σχετικών με το αντικείμενο. Επιλέχθηκαν προς ανάλυση, κυρίως άρθρα ανασκόπησης ή κλινικές μελέτες, αλλά και περιγραφές περιπτώσεων με ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, στην αγγλική γλώσσα. Οι κυριότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου από την καρδιά, η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς με APS, η συσχέτισή τους με το προφίλ αντισωμάτων των ασθενών, καθώς και στοιχεία για την πρόγνωση και την θεραπεία των ασθενών, περιγράφονται λεπτομερώς στην παρούσα ανασκόπηση.

Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, καρδιά, καρδιακές εκδηλώσεις, αθηροσκλήρωση, έμφραγμα μυοκαρδίου, βαλβιδική νόσος, μυοκαρδιοπάθεια, ενδοκαρδιακός θρόμβος, πνευμονική υπέρταση, θεραπεία

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized clinically by vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity, associated with persistently elevated titers of antiphospholipid antibodies (aPL) on at least two measurements > 12 weeks apart. A Pubmed search was conducted, reviewing articles of English medical literature, either systematic reviews or clinical trials and case reports, on the topic of antiphospholipid syndrome and cardiac manifestations of the syndrome, which are not included in the criteria classification of definite APS. A great number of papers was introduced, analyzed and the characteristic cardiac manifestations of the syndrome, the estimated frequency in APS patients, their association with the cardinal clinical findings of the syndrome and aPL profile of patients, as well as prognosis and therapeutic options, are described in detail in the present study.

Key words:

Antiphospholipid syndrome, heart, cardiac manifestations, atherosclerosis, myocardial infarction, valve disease, cardiomyopathy, intracardiac thrombus, pulmonary hypertension, management

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	σελ. 6-18
1.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά δεδομένα	σελ. 6-10
1.2 Ιστορική αναδρομή	σελ. 11
1.2 Αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου	σελ. 12-16
1.3 Κλινική εικόνα	σελ. 16-18
Κεφάλαιο 2 Σκοπός - Μεθοδολογία	σελ. 19-20
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	σελ. 21-35
3.1 Βαλβιδική νόσος	σελ. 24-26
3.2 Πρόωρος αθηροσκλήρωση	σελ. 26-27
3.3 Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	σελ. 27-28
3.4 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	σελ. 28-29
3.5 Θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση	σελ. 29-30
3.6 Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι	σελ. 31
3.7 Θεραπεία	σελ. 32-35
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	σελ. 36-39
Συμπεράσματα - Σύνοψη	σελ. 40
Βιβλιογραφία	σελ. 41-47

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

APS	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
aPL	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
aCL	Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα
anti β2 GPI	Αντισώματα κατά της β2 γλυκοπρωτεΐνης I
anx A5	Αννεξίνη A5
AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
GPIIb-IIIa	Υποδοχέας γλυκοπρωτεΐνης αιμοπεταλίων
HELLP	Επιπλοκή της κύησης χαρακτηριζόμενη από αιμόλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων και θρομβοπενία
ICAM	Κυτταρικό μόριο προσκόλλησης
IUGR	Ενδομήτριος καθυστέρηση της ανάπτυξης
LA	Αντιπηκτικό του λύκου
LDL	Low density Lipoprotein
NO	Μονοξείδιο του αζώτου
NOAC	Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά
PAI-1	Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
VCAM	Μόριο προσκόλλησης αγγειακού ενδοθηλίου
VKA	Ανταγωνιστές βιταμίνης K

1. Εισαγωγή

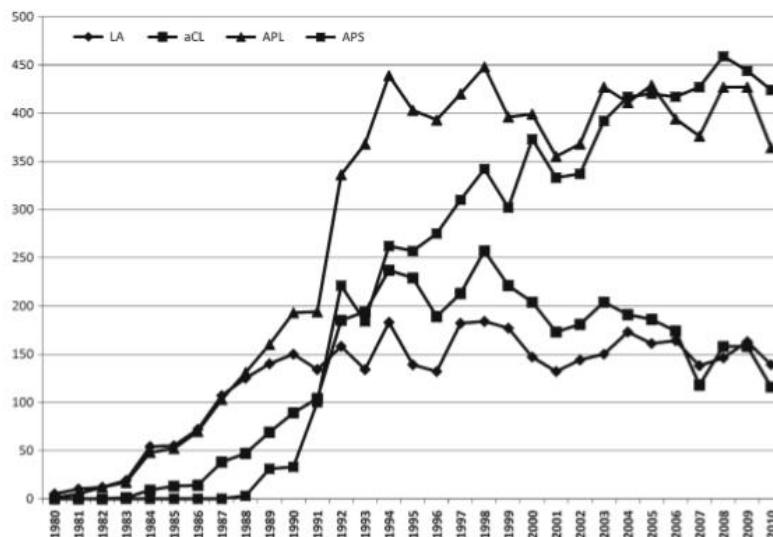
1.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά δεδομένα

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Antiphospholipid syndrome - APS) είναι αυτοάνοσο νόσημα με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις, που χαρακτηρίζεται κλινικά από υποτροπιάζουσα αγγειακή θρόμβωση, στο αρτηριακό ή φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας ή/και επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης (καθ'έξιν αποβολές, ενδομήτριος θάνατος, καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρος τοκετός) σε συνδυασμό με την εργαστηριακά επίμονη παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) στον ορό των πασχόντων ατόμων (1). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συμπεριλαμβάνουν τα αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (aCL), κατά της β2 γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GPI) και το αντιπηκτικό του λύκου (LA). Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αντισωμάτων, που αντιδρούν κατά αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων ή συμπλόκων φωσφολιπιδίων – πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ίσως αποτελεί την συχνότερη επίκτητη θρομβοφιλία, προσβάλλοντας το 2% του γενικού πληθυσμού. Διακρίνονται δύο τύποι του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, το πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, το οποίο ανευρίσκεται σε ασθενείς που δεν έχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις άλλης συστηματικής νόσου, και το δευτεροπαθές, που μπορεί να εμφανίζεται στα πλαίσια άλλης νόσου. Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι η νόσος, που συχνότερα εμφανίζεται το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ως δευτεροπαθής εκδήλωση. Ποσοστό 15-35% των ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, παρουσιάζουν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αλλά μόνο το 50% αυτών θα εμφανίσουν κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Επίσης παρατηρείται δευτεροπαθώς σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού (ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, σ. Sjogren), αγγειΐτιδες, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αιμολυτικές αναιμίες, ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, σε κακήθειες (καρκίνος πνεύμονα, ωοθηκών, υπερνέφρωμα, θύμωμα, λευχαιμία, λέμφωμα, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα), σε λοιμώδη νοσήματα (AIDS, ελονοσία, σύφιλη, βακτηριακές λοιμώξεις) ή μετά από λήψη διαφόρων φαρμάκων.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας τις τελευταίες δεκαετίες, με σημαντική αύξηση των

βιβλιογραφικών αναφορών και δημοσιεύσεων και παραγωγή σημαντικής γνώσης, αναφορικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς του συνδρόμου και την ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων και θεραπειών του συνδρόμου. Οι δημοσιεύσεις και τα άρθρα, που αφορούν στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS), τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL), το αντιπηκτικό του λύκου (LA), ή τα αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (aCL), εμφανίζουν εκθετική αύξηση από τα μέσα της δεκαετίας του '80, και προκαλεί εντύπωση η συνεχιζόμενη πλούσια παραγωγή αρθρογραφίας έως και τρεις δεκαετίες αργότερα (εικ. 1). Παρά την σημαντική πρόοδο όμως των τελευταίων δεκαετιών, παραμένουν αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την προέλευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και τους μηχανισμούς πρόκλησης του συνδρόμου.



Εικ. 1 Αριθμός δημοσιεύσεων για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (άξονας y) κατά τα έτη 1980 έως 2010 (άξονας x)
Erkan D, Pierangeli S. Antiphospholipid Syndrome Springer 2012

Η ακριβής επίπτωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Εκτιμάται περί τις 5 περιπτώσεις ανά 100000 ανθρωποέτη, ενώ ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 40-50 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα (2,3). Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 1-5%. Μόνο μία μειοψηφία όμως των ατόμων με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα θα αναπτύξουν κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (3). Η κλινική σημασία της παρουσίας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον

υγιά πληθυσμό, που δεν έχει αναπτύξει αγγειακές εκδηλώσεις, δεν είναι γνωστή. Αντιθέτως, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται στο 13% περίπου των ασθενών με ΑΕΕ, στο 11% των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου, στο 9,5% των ασθενών με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, και στο 6% των ασθενών με μαιευτικές επιπλοκές (4). Στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ανιχνεύονται συχνά τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL), με θετικοποίηση τουλάχιστον μίας δοκιμασίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), σε ποσοστό άνω του 30% των ασθενών (5). Αυξημένοι τίτλοι αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, μπορεί να παρατηρηθούν παροδικά, σε λοιμώξεις, κακοήθειες, μεγάλη ηλικία ή χρόνιες φλεγμονές και πιθανότατα δεν συσχετίζονται με κλινικά συμβάματα (6).

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι συχνότερο στους νέους και μέσης ηλικίας ενήλικες, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 31 έτη. Υπάρχουν όμως αναφορές του συνδρόμου τόσο στην παιδική ηλικία, αλλά και σε τρίτης ηλικίας άτομα. Σε μια διεθνή καταγραφή περιπτώσεων παιδιατρικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ήταν νεότεροι σε ηλικία και είχαν υψηλότερη επίπτωση συμβαμάτων αρτηριακής θρόμβωσης, ενώ οι ασθενείς με δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, συνεπεία ρευματικής νόσου (κολλαγόνου), ήταν πιο ηλικιωμένοι με υψηλότερη επίπτωση φλεβικής θρόμβωσης (7). Το θήλυ φύλο υπερέχει στην εκδήλωση του συνδρόμου, με αναλογία γυναικών προς άνδρες 5:1, που εξηγείται από την συσχέτιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και τα νοσήματα του κολλαγόνου, που υπερέχουν σε επίπτωση στα θήλα. Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, εμφανίζουν σε ποσοστό 15 – 35%, θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στον ορό τους, αλλά μόνο οι μισοί εξ αυτών, θα παρουσιάσουν κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (5). Αντιθέτως, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση του συνδρόμου με την φυλή, με αυξημένη ίσως επίπτωση αυτού στους Αφροαμερικανούς και Ισπανούς.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αποτελεί την υποκείμενη αιτία στο 20% των εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων, και είναι υπεύθυνο για ένα στα πέντε ΑΕΕ, σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών, χωρίς άλλη γνωστή αιτία. Στη Μαιευτική, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αναγνωρίζεται σήμερα ως το κυριότερο αίτιο των καθ'έξιν αποβολών. Σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών με λανθασμένη διάγνωση

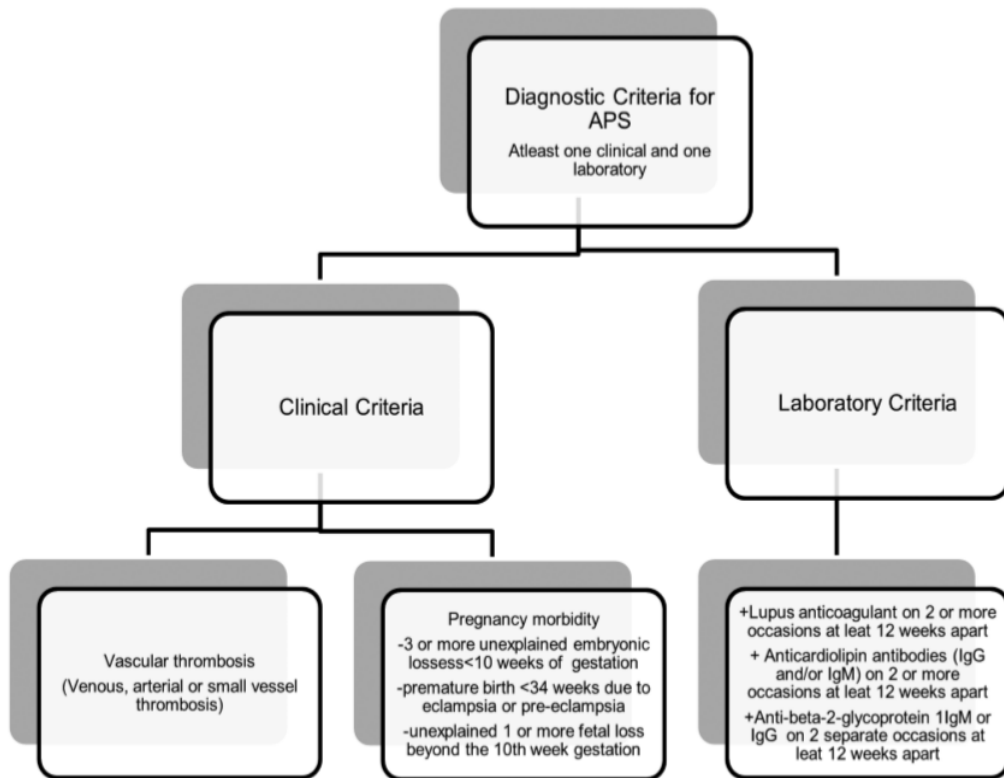
σκλήρυνση κατά πλάκας ή νόσου του Alzheimer, διαπιστώνεται το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ως κύρια νόσος.

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στην παρουσία αγγειακών θρομβώσεων ή επιπλοκών της κύησης, μαζί με την εργαστηριακή ανίχνευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή του αντιπηκτικού του λύκου στον ορό των πασχόντων. Για την οριστική διάγνωση του συνδρόμου απαιτείται να συνυπάρχει ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο (1, 17). Στα κλινικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται οι θρομβώσεις και η νοσηρότητα της κύησης. Ως αγγειακή θρόμβωση, εννοείται ένα ή περισσότερα επεισόδια αρτηριακής, ή φλεβικής θρόμβωσης ή θρόμβωσης μικρών αγγείων, που μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε όργανο, τεκμηριωμένης με απεικονιστική ή ιστοπαθολογική εξέταση. Ως νοσηρότητα της κύησης χαρακτηρίζονται, α) οι καθ'έξιν αυτόματες αποβολές του πρώτου τριμήνου (τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες, αυτόματες αποβολές πριν την 10^η εβδομάδα της κύησης), όταν έχουν αποκλεισθεί χρωμοσωμικές ή άλλες διαταραχές, β) ο πρόωρος τοκετός μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού πριν την 34^η εβδομάδα, λόγω σοβαρής προεκλαμψίας ή εκλαμψίας ή πλακουντιακής ανάρκειας, και γ) ένας ή περισσότεροι ανεξήγητοι θάνατοι ανατομικά φυσιολογικού εμβρύου, μετά την 10^η εβδομάδα της κύησης. Τα εργαστηριακά κριτήρια του συνδρόμου αφορούν την παρουσία στον ορό ή το πλάσμα των ασθενών, του αντιπηκτικού του λύκου (LA), ή μετρίου ή υψηλού τίτλου των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (IgG ή IgM), ή των anti-β2 GPI αντισωμάτων (IgG ή IgM), ή συνδυασμό αυτών, σε δύο τουλάχιστον διαδοχικές μετρήσεις, με χρονική απόσταση 12 εβδομάδων τουλάχιστον (1). Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (2006 consensus criteria), οποιαδήποτε δοκιμασία αντισωμάτων βρεθεί θετική, σε δύο τουλάχιστον εργαστηριακούς ελέγχους με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων, σε συνδυασμό με εμφάνιση θρομβωτικής εκδήλωσης ή μαιευτικής επιλοκής, οδηγεί στη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (1) (Σχ. 1).

Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (catastrophic APS), αποτελεί μία πολύ σοβαρή και σπάνια (< 1% των ασθενών με διάγνωση APS) μορφή του συνδρόμου, απειλητική για την ζωή του ανθρώπου, με θνητότητα που ξεπερνά το 50%, και οφείλεται σε πολυοργανική ανεπάρκεια, που προκαλείται από την ανάπτυξη θρομβώσεων διάχυτα στα μικρά αγγεία του σώματος. Μπορεί σπανίως να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, συνεπώς η έγκαιρη

διάγνωση - αναγνώριση και η επιθετική θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας για την αποτροπή δυσμενούς έκβασης.

Σχ. 1. Κριτήρια διάγνωσης APS



1.2 Ιστορική αναδρομή

Οι πρώτες κλινικές περιγραφές του συνδρόμου, εμφανίζονται στην βιβλιογραφία στις αρχές της δεκαετίας του '80, από τον G. RV Hughes, ρευματολόγο, με ενασχόληση τον συστηματικό λύκο. Ο G. Hughes, περιέγραψε λεπτομερώς το 1983, ένα σύμπλοκο κλινικό σύνδρομο, με χαρακτηριστικά θρομβώσεις, καθ'έξιν αποβολές, συμπτώματα νευρολογικής νόσου και παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (8). Παρότι συχνά περιπτώσεις ασθενών με παρόμοια συμπτωματολογία, αποδίδονταν προγενέστερα σε συστηματικό λύκο, ο Hughes διέβλεψε ότι πρόκειται για ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, διαφορετική του συστηματικού ερυθθηματώδους λύκου, όσον αφορά στις κλινικές εκδηλώσεις, αλλά και στον συχνά απαντώμενο οροαρνητικό έλεγχο των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (9). Εστίασε το ερευνητικό του ενδιαφέρον με την ομάδα του, στην κατανόηση των μηχανισμών του συνδρόμου, ανέπτυξε με τους συνεργάτες του, νέες τεχνικές ανοσομέτρησης των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, και εξέδωσε λεπτομερείς περιγραφές των κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου (10-14). Ολοκληρωμένη ανασκόπηση του συνδρόμου, παρουσιάστηκε στα πλαίσια του 7^{ου} διεθνούς συνεδρίου για τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, το 1996, στη Νέα Ορλεάνη των ΗΠΑ (15). Βραβεύτηκε για τη συνολική συνεισφορά του στην μελέτη του συνδρόμου με παγκόσμια διάκριση, και τιμητικά αποδόθηκε στο σύνδρομο το όνομά του (Hughes syndrome).

Η πιο σοβαρή μορφή του συνδρόμου, το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (catastrophic APS), μια ταχέως εξελισσόμενη και απειλητική για την ζωή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις στην μικροκυκλοφορία πολλαπλών οργάνων, περιγράφηκε το 1992 (16).

Η πρώτη προσπάθεια για τον καθορισμό κριτηρίων για την διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS), έλαβε χώρα στο Sapporo της Ιαπωνίας το 1999, από ομάδα ειδικών επιστημόνων (Sapporo criteria) (17). Η αναθεώρηση των κριτηρίων καθορισμού του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS), στην τελική τους μορφή που ισχύει ως σήμερα, παρουσιάστηκε το 2006 στο Sydney, με κείμενο ομοφωνίας ειδικών διεθνώς (1).

1.3 Αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αντισωμάτων με πολλαπλούς αντιγονικούς στόχους. Ο κύριος στόχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, φαίνεται να είναι η β2 GPI, της οποίας ο ρόλος στην δημιουργία συμπλεγμάτων με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης έχει αναγνωρισθεί (18). Η β2 GPI, μία πρωτεΐνη του πλάσματος, είναι μείζον αντιγόνο στους ασθενείς με APS. Αντιγονικό στόχο των παθογόνων αυτοαντισωμάτων στο APS, αποτελούν επίσης η προθρομβίνη και η αννεξίνη V. Δυνητικά αντιγόνα αποτελούν επίσης η θρομβίνη, οι πρωτεΐνες C και S, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, οι παράγοντες πήξης VII, XI, XII, στοιχεία του συμπληρώματος, η οξειδωμένη LDL, κ.τ.λ. (19). Τα κύρια αυτοαντιγόνα συνδέονται με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, που εκτίθενται σε μεγάλες ποσότητες στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, σε ειδικές καταστάσεις, όπως στην κυτταρική απόπτωση ή κατά την ενεργοποίηση κυττάρων (ενδοθηλιακών ή αιμοπεταλίων) (20). Η σύνδεση αυτή, των αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων με ποικίλες πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως την β2 GPI), οδηγεί μέσω ενεργοποίησης ενδοκυττάρων μεσολαβητών (nuclear factor kappa B, κ. ά.), στη δημιουργία συμπλόκων φωσφολιπιδίων – πρωτεϊνών, με συνέπεια την αποκάλυψη ενός νεοεπιτόπου, που γίνεται στόχος των αυτοαντισωμάτων. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμφανίζουν μία παράδοξη ιδιότητα. Ενώ *in vitro* προσκολλώνται στα φωσφολιπίδια του συμπλέγματος της προθρομβινάσης, με συνέπεια την επιβράδυνση του σχηματισμού της θρομβίνης και την παράταση του χρόνου δοκιμασιών πήξεως, *in vivo* έχουν αντίθετη δράση και οδηγούν σε συνθήκες υπερπηκτικότητας, ευνοώντας τις αγγειακές θρομβώσεις. Η προέλευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν είναι γνωστή. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες σχετικά με γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες, η πολύπλοκη αλληλεπίδραση των οποίων είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των παθογόνων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η συνύπαρξη άλλων κληρονομούμενων θρομβοφιλιών, π.χ. η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, ή οι μεταλλάξεις του γονιδίου της προθρομβίνης, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης στους ασθενείς με APS (21).

Η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη αγγειακών θρομβώσεων και μαιευτικών επιπλοκών στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η αυξημένη προδιάθεση για θρομβωτικές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα

ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων, καθώς και διαταραχών των συστημάτων πήξης και ινωδόλυσης, επαγόμενες από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (22-24). Ποικίλλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της θρομβωτικής προδιάθεσης, στους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνειά τους (ICAM, VCAM, E-Selectin) και υπερπαραγωγή του ιστικού παράγοντα, των μονοκυττάρων με την αύξηση της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυττοκινών και την αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με την αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης και αύξηση της έκφρασης υποδοχέων GPIIb-IIIa στην επιφάνειά τους, επαγόμενες όλες από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, μέσω ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης, αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου (APS). Η διαταραχή επίσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου, μέσω της προκαλούμενης από τα aPL, αναστολή της σύνθεσης του NO (endothelial NO synthase inhibition), συμβάλλει στην παθογένεση του συνδρόμου. Σημαντικός είναι και ο ρόλος των στοιχείων του συμπληρώματος (C3, C5a, C5b), στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην εμφάνιση των θρομβωτικών επιπλοκών του συνδρόμου. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης του συνδρόμου περιγράφονται περιληπτικά στον Πίν 1 και απεικονίζονται σχηματικά στην εικ. 2.

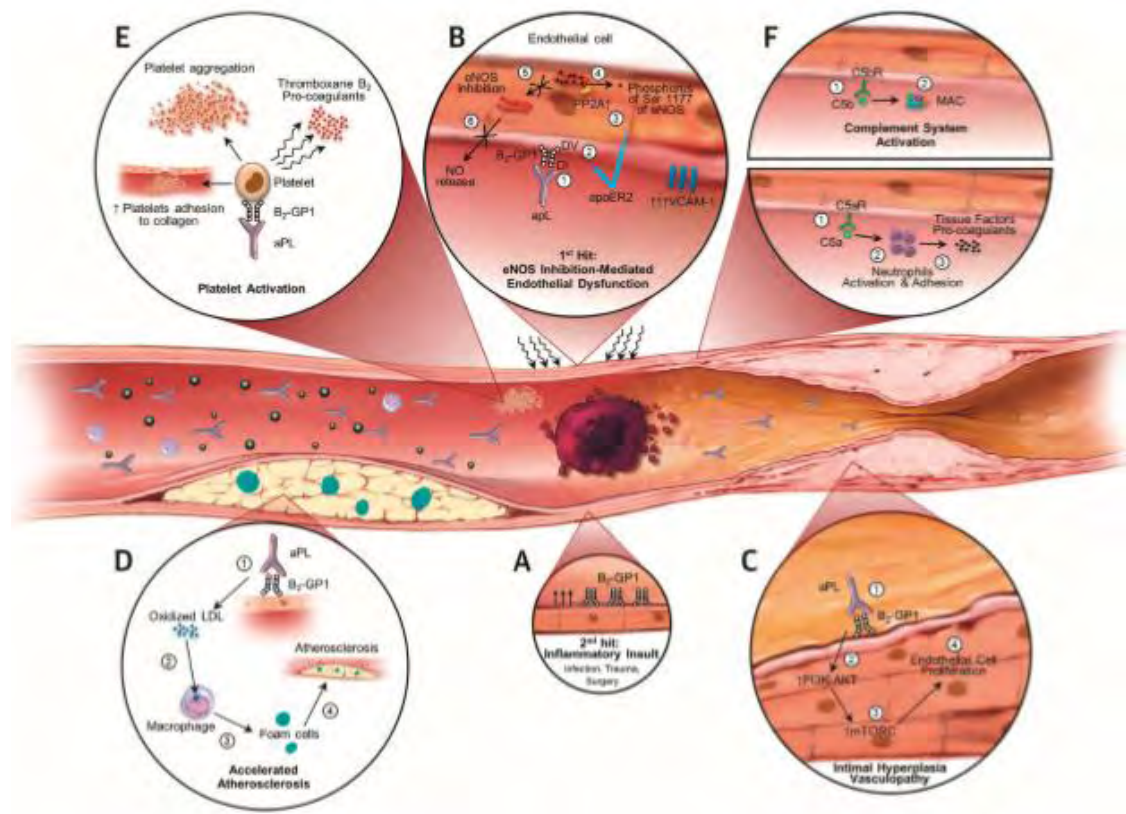
Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν συσχετισθεί με πρώιμη αθηροσκλήρωση, εγκεφαλοαγγειακή και περιφερική αρτηριακή νόσο. Παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τα μόρια της οξειδωμένης LDL (ox-LDL), και τα δημιουργούμενα ανοσοσυμπλέγματα με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, συμμετέχουν στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, μέσω της συσσώρευσης ox-LDL στα μακροφάγα κύτταρα, που μετασχηματίζονται σε λιπώδη κύτταρα και είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη του λιπιδικού πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Κεντρικό ρόλο στην δημιουργία των ανοσοσυμπλεγμάτων, διαδραματίζει η β2GPI, απαραίτητος συμπαράγοντας και κύριος αντιγονικός στόχος των αυτοαντισωμάτων του συνδρόμου, που συχνά ανιχνεύεται στο τοίχωμα των αρτηριών των ασθενών με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Μελέτες έχουν καταδείξει συσχέτιση των κυκλοφορούντων στο πλάσμα αντισωμάτων κατά της β2GPI και των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, με αυξημένη επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (25,26).

Η επίδραση συγκεκριμένων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, σε διαδικασίες του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης, έχει καταδειχθεί από ερευνητικές μελέτες. Η προθρομβίνη αποτελεί μείζον αυτοαντιγόνο για τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, με αποτέλεσμα την δέσμευση τους από τα αγγειακό ενδοθήλιο, που επάγει το σχηματισμό θρομβίνης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Παρομοίως, τα συγκεκριμένα αυτοαντισώματα μπορούν να δεσμεύουν και την θρομβίνη, και να οδηγούν στην αδρανοποίηση της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη. Ανάλογη δράση των αυτοαντισωμάτων, έχει αναφερθεί και στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC), με συνέπεια την αναστολή της αντιπηκτικής δράσης της. Στον ορό ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, έχουν ανευρεθεί αντισώματα με δραστηριότητα κατά της πλασμίνης ή/και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), που παρεμβαίνουν και παρεμποδίζουν την διαδικασία της ινωδόλυσης.

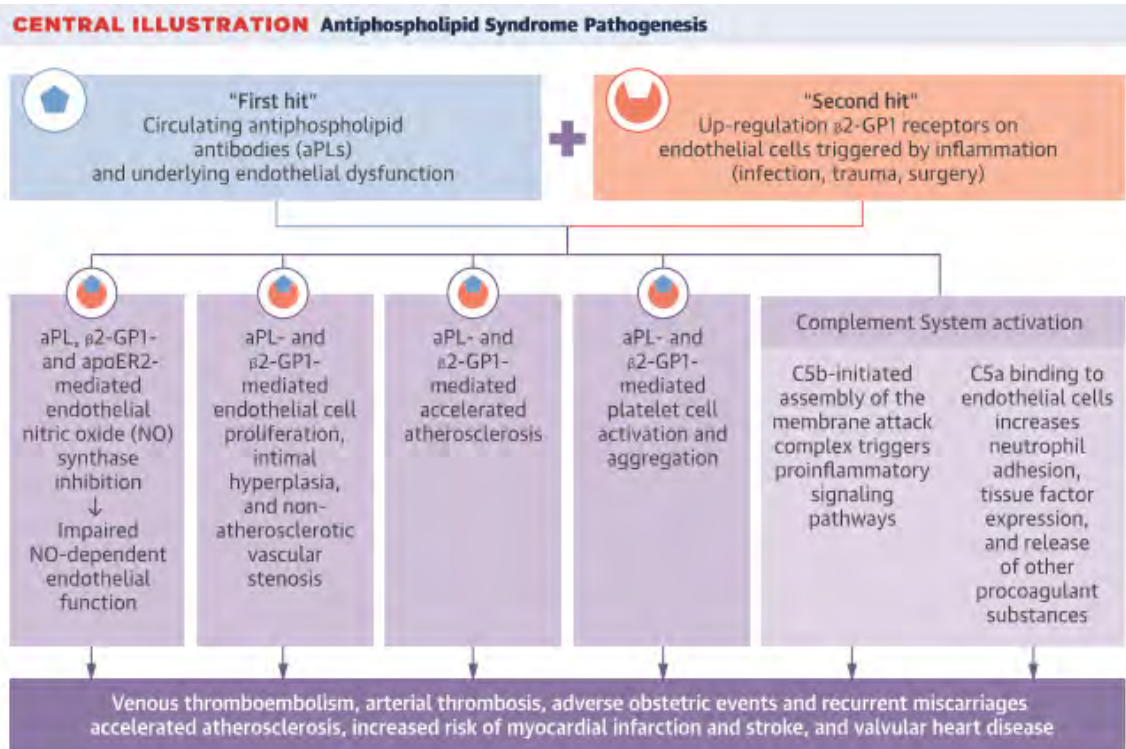
Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των μαιευτικών επιπλοκών του συνδρόμου, διαδραματίζει η πρωτεΐνη αννεξίνη A5 (anx A5) και η αλληλεπίδρασή της με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Η οικογένεια των αννεξινών, είναι μια ομάδα πρωτεϊνών, που απαντάται σε διάφορους ιστούς, με συγγένεια για τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, και ο ρόλος τους σχετίζεται με την διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η anx A5, εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα, αλλά και του αγγειακού ενδοθηλίου, και φαίνεται να διαδραματίζει αντιθρομβωτικό ρόλο στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, αποτρέποντας την έκθεση των θρομβογόνων φωσφολιπιδίων στην κυκλοφορία του αίματος. Η αντιθρομβωτική δράση της anx A5, βασίζεται στην υψηλού βαθμού συγγένεια για τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, και κυρίως για την φωσφατιδυλοσερίνη, που είναι απαραίτητα για την ολοκλήρωση των ενζυμικών αντιδράσεων της πήξεως. Η δέσμευση της anx A5, από τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, θωρακίζει την μεμβράνη των κυττάρων της συγκυτιοτροφοβλάστης από την αλληλεπίδραση με τους παράγοντες της πήξης και είναι υπεύθυνη για την ισχυρή αντιπηκτική δράση της. Στους ασθενείς με APS, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δρουν ανταγωνιστικά με την anx A5, για τις θέσεις δέσμευσης των φωσφολιπιδίων της επιφάνειας των κυτταρικών μεμβρανών, με συνέπεια την απώλεια της θωράκισης που προσφέρει η anx A5, και την επιτάχυνση των αντιδράσεων του μονοπατιού της πήξης στις κυτταρικές επιφάνειες, που οδηγεί

στην εκδήλωση των μαιευτικών επιπλοκών του συνδρόμου (αποβολές, προεκλαμμία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός).

Έχει προταθεί η θεωρία των δύο χτυπημάτων (two hit theory), για να εξηγήσει το φαινόμενο της εκδήλωσης θρομβωτικών εκδηλώσεων σε μερίδα των ασθενών με θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα. Δεν αρκεί μόνο η παρουσία των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων για την εκδήλωση της νόσου, αλλά πρέπει να συνυπάρχει και έτερος παράγοντας – πυροδότης (trigger factor), όπως είναι η ηλικία, λοιμώξεις, κύηση, λοχειά, χειρουργική επέμβαση, φλεγμονή, το κάπνισμα, ο διαβήτης κ.α.



Εικ. 2 Παθογένεση του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου



Πίν.1 Παθογένεση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου
(Corban, et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(18):2317–30)

1.4 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες αρτηριακές και/ ή φλεβικές θρομβώσεις, καθώς και επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης (κυρίως αποβολές). Η μεγάλη ποικιλομορφία στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου οφείλεται στην διαφορετική εντόπιση της αγγειακής απόφραξης, και αν αυτή αφορά σε ένα αγγείο ή προσβολή πολλών αγγείων.

Η συνηθέστερη εκδήλωση εκ του φλεβικού συστήματος είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων, με ή χωρίς πνευμονική εμβολή. Οι φλεβικές θρομβώσεις μπορεί να αφορούν σε οποιοδήποτε όργανο (θρόμβωση πυλαίας, μεσεντερίου φλέβας, θρόμβωση ενδοκρανίων φλεβών ή αμφιβληστροειδικής φλέβας κ. ά.). Εκ του αρτηριακού συστήματος της κυκλοφορίας συνήθως παρατηρούνται θρομβωτικά επεισόδια κυρίως των εγκεφαλικών αρτηριών, με συνέπεια ισχαιμικά

αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έχουν όμως περιγραφεί θρομβώσεις και στις στεφανιαίες αρτηρίες με ακόλουθο έμφραγμα μυοκαρδίου, αλλά και σε αρτηρίες άλλων οργάνων, όπως των αρτηριών των κάτω άκρων, της μεσεντερίου αρτηρίας, της σπληνικής αρτηρίας, της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, των νεφρικών αρτηριών, καθώς και γάγγραινα ακροδακτύλων ή δερματικές νεκρώσεις.

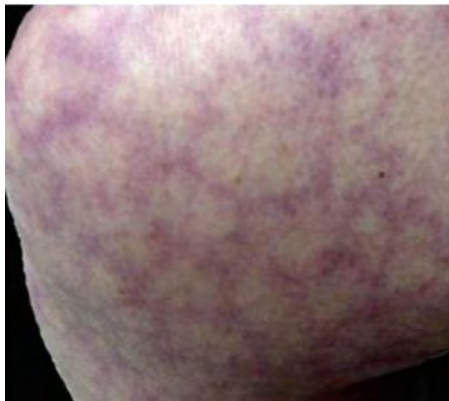
Τα θρομβωτικά επεισόδια στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι υποτροπιάζοντα και οι υποτροπές έχουν συνήθως την ίδια κατανομή με το αρχικό επεισόδιο. Έτσι ασθενείς με φλεβική θρόμβωση παρουσιάζουν υποτροπές από το φλεβικό σύστημα, ενώ ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση παρουσιάζουν υποτροπές από το αρτηριακό σύστημα της κυκλοφορίας. Η ετερογένεια στην κλινική έκφραση του συνδρόμου, οφείλεται σε συνδυασμό αγγειοαποφρακτικών συμβαμάτων από διαφορετικά όργανα στον ίδιο ασθενή, με το χρονικό παράθυρο μεταξύ των συμβαμάτων, να ποικίλλει από εβδομάδες έως μήνες ή και χρόνια (27, 28).

Οι καθ'έξιν αποβολές του πρώτου τριμήνου της κύησης, είναι χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, έχουν αυξημένη συχνότητα αποβολών πριν την 10^η εβδομάδα της κύησης. Παθογενετικά, ως πιθανότερος μηχανισμός των καθ'έξιν αποβολών, είναι η αγγειοπάθεια του πλακούντα, ως συνέπεια πολυεμφρακτικών θρομβώσεων του συνδρόμου, με αποτέλεσμα ανεπαρκή αιματική ροή του πλακούντα και υποξία που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μπορεί να ευθύνεται επίσης για καθυστερημένες αποβολές, ενδομήτριο θάνατο, καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR), αποκόλληση του πλακούντα, και μπορεί να αποτελέσει αιτία εμφάνισης προεκλαμψίας/εκλαμψίας και συνδρόμου HELLP, λόγω της προκαλούμενης αγγειακής νόσου του πλακούντα.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, που δεν εμπίπτουν στα βασικά κριτήρια διάγνωσης (non-criteria APS), είναι συχνά η δικτυωτή πελίωση (livedo reticularis) (εικ. 3), που απαντά και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, αιματολογικές διαταραχές (θρομβοπενία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία), μυελίτις, καρδιακή βαλβιδική νόσος, νεφροπάθεια και μη θρομβωτικές νευρολογικές εκδηλώσεις.

Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (catastrophic APS), αποτελεί μία ιδιαίτερη και σπάνια μορφή του συνδρόμου, απειλητική για τη ζωή, με θνητότητα που ξεπερνά το 50%, και οφείλεται σε πολυοργανική ανεπάρκεια, που αναπτύσσεται

ταυτόχρονα σε διάφορα όργανα ή εντός βραχέος χρονικού διαστήματος (ημερών ή εβδομάδων). Μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Χαρακτηρίζεται από οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, που προσβάλλει πολλαπλά όργανα διαφορετικών συστημάτων. Συχνότερα προσβάλλεται ο νεφρός, και ακολουθούν οι πνεύμονες, η καρδιά, το κεντρικό νευρικό σύστημα και το δέρμα, με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις όπως κακοήθης υπέρταση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, εγκεφαλικά και μυοκαρδιακά μικροέμφρακτα. Εργαστηριακά χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητικού τύπου αναιμία με παρουσία σχιστοκυττάρων στο αίμα, θετική άμεση Coombs και παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (συχνότερα των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και του αντιπηκτικού του λύκου). Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη αναφέρεται στο 25% των ασθενών με καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πυροδοτείται από ποικίλλους παράγοντες όπως χειρουργική επέμβαση, κύηση, τραύμα, κακοήθειες ή μικροβιακές λοιμώξεις (*Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus* κ. ά.), ή αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων. Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μπορεί να ομοιάζει κλινικά με σύνδρομα όπως η θρομβοπενία εξ ηπαρίνης, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, αγγειίτιδα ή σήψη.



Εικ. 3 Erkan et al. Antiphospholipid Syndrome. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia 2008: p:1301-1310

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας, είναι η δια της ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας, αναζήτηση των χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου από το καρδιαγγειακό σύστημα, η συχνότητα εμφάνισης αυτών, η πρόγνωση των ασθενών και η θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην βάση δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας του Pubmed, της σχετικής αρθρογραφίας, με αντικείμενο το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και τις καρδιαγγειακές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν στα αγγλικά οι όροι ‘antiphospholipid syndrome’, ‘heart’, ‘cardiac manifestations’, ‘myocardial infarction’, ‘atherosclerosis’, ‘cardiomyopathy’, ‘intracardiac thrombus’, ‘valvular disease’, ‘pulmonary hypertension’, και ‘management’. Επιλέχθηκαν άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα, με ιδιαίτερη βαρύτητα στα άρθρα ανασκόπησης (review), κλινικές μελέτες ασθενών και δημοσιευμένες σειρές ασθενών με ανασκόπηση της αντίστοιχης βιβλιογραφίας. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε δημοσιεύσεις της τελευταίας δεκαετίας, χωρίς να αποκλεισθούν όμως παλαιότερες δημοσιεύσεις με συχνές αναφορές στην βιβλιογραφία. Επιπροσθέτως, συμπεριλήφθησαν δημοσιεύσεις με αναφορές περιπτώσεων (case reports), σχετικών με το σκοπό της παρούσας έρευνας, μη καλά μελετημένων στη διεθνή βιβλιογραφία. Μετά ανασκόπηση των περιλήψεων σημαντικού αριθμού άρθρων, επιλέγησαν τα πιο αντιπροσωπευτικά.

3. Αποτελέσματα

Ανευρέθηκαν συνολικά περισσότερα από 1000 άρθρα, που αντιστοιχούσαν στις λέξεις - κλειδιά, μεταξύ των ετών 1987 έως σήμερα. Από τον περιορισμό της αναζήτησης της σχετικής αρθρογραφίας στην τελευταία δεκαετία, βρέθηκαν 136 άρθρα με αναφορά σε έμφραγμα μυοκαρδίου και APS, 72 άρθρα αναφέρονταν σε βαλβιδική νόσο επί APS, 25 αναφορές σε θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση και APS, 23 άρθρα με αναφορά σε μυοκαρδιοπάθεια και APS, 20 αναφορές σε παρουσία ενδοκαρδιακών θρόμβων και APS και 12 άρθρα με αναφορά σε πρώιμο αθηροσκλήρωση επί APS.

Η μεγαλύτερη μελέτη προοπτικής παρακολούθησης ασθενών με APS, είναι το Europhospholipid project, που μελέτησε 1000 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου APS, από 20 κέντρα αναφοράς, ανάμεσα σε 13 ευρωπαϊκές χώρες, για την χρονική περίοδο 1999-2009. Ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελούνταν από 82% γυναίκες και 18% άνδρες. Η μέση ηλικία κατά την είσοδο στην μελέτη ήταν 42 έτη. Το 53,1% του υπό μελέτη πληθυσμού εμφάνιζε πρωτοπαθές APS, ενώ σε ποσοστό 36% των ασθενών το σύνδρομο ήταν δευτεροπαθές, οφειλόμενο σε συστηματικό λύκο και στους υπόλοιπους σε άλλα νοσήματα. Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου κατά την έναρξη της μελέτης παρακολούθησης, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 2. Η συχνότερη εκδήλωση του συνδρόμου είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (38,9%), η πνευμονική εμβολή (14,1%), το ΑΕΕ (19,8%), το παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (11,1%), η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα (11,7%) και οι αποβολές του 1^{ου} τριμήνου. Εκ της καρδιάς, συχνότερα ανευρίσκεται βαλβιδική νόσος (11,6%), με πάχυνση ή/και δυσλειτουργία των βαλβίδων, με ή χωρίς παρουσία εκβλαστίσεων και εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου (5,5%). Κατά τη διάρκεια της δεκαετούς παρακολούθησης των ασθενών, η συχνότερη εκδήλωση ήταν η ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών, με συχνότερα τα ΑΕΕ, την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή. Οι ασθενείς με δευτεροπαθές APS, που σχετιζόνταν με συστηματικό λύκο, εμφάνιζαν συχνότερα αρθρίτιδα, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, δικτυωτή πελίωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθές APS. Η θνητότητα κατά την διάρκεια της δεκαετούς παρακολούθησης ήταν 9,3%, με πιθανότητα επιβίωσης 94% στην πενταετία και 91% στη δεκαετία. Οι κυριότερες αιτίες θανάτου ήταν οι θρομβωτικές επιπλοκές (36,5%

των συνολικών θανάτων) – έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, πνευμονική εμβολή – λοιμώξεις (26,9%) και αιμορραγίες (10,7%). Η επίπτωση του καταστροφικού APS, κατά την δεκαετή παρακολούθηση ήταν 0,9%, με τρομακτική θνητότητα (55,6%) (28). Θα πρέπει να σημειωθεί, πως η πλειονότητα του υπό μελέτη πληθυσμού ήταν υπό χρόνια αντιπηκτική αγωγή, με σαφή μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών της φλεβικής κυκλοφορίας, εντούτοις η αντιπηκτική αγωγή δεν φαίνεται να έχει επίδραση στην συχνότητα των αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων. Είναι ενδιαφέρον επίσης, ότι δεν αναγνωρίστηκε καμία κλινική ή εργαστηριακή παράμετρος με προγνωστική αξία για τη θνητότητα, από την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης.

Πιν. 2 Κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (Europhospholipid)

Εκδήλωση	%
Αγγειακές θρομβώσεις	
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT)	38,9
Επιτολής θρομβοφλεβίτις	11,7
Αρτηριακή θρόμβωση κάτω άκρων	4,3
Φλεβική θρόμβωση άνω άκρων	3,4
Αρτηριακή θρόμβωση άνω άκρων	2,7
Θρόμβωση υποκλειδίου φλεβός	1,8
Θρόμβωση σφαγίτιδας	0,9
Νευρολογικές εκδηλώσεις	
Ημικρανία	20,2
ΑΕΕ	19,8
Παροδικό ΑΕΕ	11,1
Επιληψία	7
Πολυεμφρακτική άνοια	2,5
Χορεία	1,3
Εκδηλώσεις εκ των πνευμόνων	
Πνευμονική εμβολή	14,1
Πνευμονική υπέρταση	2,2
Καρδιακές εκδηλώσεις	
Πάχυνση/δυσλειτουργία βαλβίδων	11,6
Έμφραγμα μυοκαρδίου	5,5
Στηθάγχη	2,7

Μυοκαρδιοπάθεια	2,9
Εκβλαστήσεις	2,7
Θρόμβωση μοσχευμάτων by – pass	1,1
Ενδοκοιλιακές επιπλοκές	
Έμφρακτα νεφρού, θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας ή φλεβός	2,7
Μεσεντέριος ισχαιμία	1,5
Σπληνικά έμφρακτα	1,1
Δερματικές εκδηλώσεις	
Δικτυωτή πελίωση	24,1
Έλκη	5,5
Γάγγραινα δακτύλων	3,3
Δερματική νέκρωση	2,1
Εκδηλώσεις εκ των αρθρώσεων	
Αρθραλγίες	38,7
Αρθρίτιδα	27,1
Οφθαλμοί	
Αμαύρωση	5,4
Θρόμβωση κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς	1,5
Αιματολογικές διαταραχές	
Θρομβοπενία	29,6
Αιμολυτική αναιμία	9,7
Μαιευτικές επιπλοκές	
Προεκλαμψία	9,5
Εκλαμψία	4,4
Ρήξη πλακούντα	2
Επιπλοκές εμβρύου	
Αποβολές (πριν 10 ^η εβδομάδα)	35,4
Αποβολή ή θάνατος(μετά την 10 ^η εβδομάδα)	16,9
Πρόωρος τοκετός	10,6

3.1 Βαλβιδική νόσος

Η προσβολή των καρδιακών βαλβίδων είναι η συχνότερη εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, από την καρδιά. Ο επιπολασμός της βαλβιδικής προσβολής στο πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κυμαίνεται στο 30 – 35% των ασθενών. Περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ανιχνεύεται βαλβιδική προσβολή με την χρήση της διαθωρακικής ηχοκαρδιογραφίας, σε αντίθεση με τον υγιή πληθυσμό, στον οποίο η βαλβιδική νόσος είναι < 5% (29). Η βαλβιδική νόσος προοδεύει με την πάροδο του χρόνου, ανεξαρτήτως της λήψης αντιπηκτικής αγωγής. Παραμένει ασυμπτωματική για αρκετά χρόνια, ενώ σπανίως μπορεί να οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η βαλβιδική προσβολή χαρακτηρίζεται από δομικές βλάβες των βαλβίδων, σε συνδυασμό με διαταραχές της λειτουργικότητας αυτών, συνηθέστερα βαλβιδική ανεπάρκεια. Χαρακτηρίζεται από εντοπισμένη πάχυνση του σώματος (> 3mm στο εγγύς και μέσο τμήμα) των βαλβιδικών γλωχίνων, ή παρουσία οζίων και ανάπτυξη εκβλαστήσεων στο ελεύθερο άκρο των γλωχίνων των βαλβίδων (μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα ή Libman/Sacks ενδοκαρδίτις στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο) (30,31). Η ενδοκαρδίτις Libman/Sacks, αρχικά περιγραφείσα το 1924, από τους Emmanuel Libman και Benjamin Sacks, αφορούσε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και δευτεροπαθή βαλβιδική προσβολή, χαρακτηριζόμενη από στείρες εκβλαστήσεις ή μάζες επί των καρδιακών βαλβίδων. Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών, συσχέτισε την ενδοκαρδίτις Libman/Sacks με το APS, προκαλούμενης από την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ενοχοποιούνται αιτιοπαθογενετικά για την πρόκληση των βλαβών των καρδιακών βαλβίδων, μέσω της εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων και ανάπτυξης θρομβωτικών μαζών στην επιφάνειά τους, που οδηγεί σταδιακά σε ίνωση, ασβέστωση, με συνέπεια την σκλήρυνση και δυσκαμψία των βαλβιδικών δομών. Από νεκροτομικά παρασκευάσματα προσβεβλημένων βαλβίδων ασθενών με APS, οι βαλβιδικές βλάβες χαρακτηρίζονται από την παρουσία των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, στοιχείο που τεκμηριώνει τον ρόλο τους στην παθογένεση των βλαβών. Οι δομικές μεταβολές των βαλβίδων στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από το ρευματικό πυρετό και την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Χαρακτηριστικοί εργαστηριακοί δείκτες διαφοροδιάγνωσης είναι η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, τα επίπεδα της CRP ή οι θετικές αιμοκαλλιέργειες, επί βακτηριακής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, σε

αντίθεση με ένα υψηλό τίτλο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, που παρατηρείται στην βαλβιδική νόσο του συνδρόμου. Ηχωκαρδιογραφικά, οι εκβλαστήσεις της μη βακτηριακής – θρομβωτικής ενδοκαρδίτιδας, είναι συνήθως πολλαπλές, προσκολλημένες με ευρεία βάση στις γλωχίνες των βαλβίδων, ιδιαίτερα στο ελεύθερο άκρο αυτών, μπορεί να μην είναι κινητές, ενώ προσβάλλουν και τις δύο επιφάνειες των γλωχίνων των βαλβίδων (κολπική ή κοιλιακή επιφάνεια της μιτροειδούς, κοιλιακή και αορτική επιφάνεια της αορτικής βαλβίδας) (εικ. 4), σε αντίθεση με τις εκβλαστήσεις της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, που αφορούν την βαλβιδική επιφάνεια που αντιστοιχεί στη χαμηλότερων πιέσεων κοιλότητα (κολπική επιφάνεια μιτροειδούς, κοιλιακή επιφάνεια αορτικής βαλβίδας), παρουσιάζουν έντονη κινητικότητα, ενώ συνοδεύονται και από ιστική βλάβη του βαλβιδικού σχηματισμού και των παρακείμενων ανατομικά δομών. Συνήθως η βαλβιδική προσβολή είναι ασυμπτωματική, μπορεί όμως σε ποσοστό 4-6% να οδηγήσει σε σοβαρή βαλβιδική ανεπάρκεια, χρήζουσα χειρουργικής αντιμετώπισης (32). Η συνηθέστερα προσβαλλόμενη βαλβίδα είναι η μιτροειδής βαλβίδα, ακολουθούμενη από την αορτική βαλβίδα, διότι είναι πιο ευπαθείς σε λύση της συνέχειας του ενδοκαρδίου της επιφάνειας τους, από μικροτραυματισμούς προκαλούμενους από την πίεση και τη στροβιλώδη ροή του αίματος, στις αριστερές κοιλότητες στις καρδιάς. Η προσβολή της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας από την μη βακτηριακή - θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής. Η αναγνώριση της βαλβιδικής προσβολής στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, είναι σημαντική διότι εκτός της βαλβιδικής δυσλειτουργίας, αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής, με κλινική εικόνα αντίστοιχη του προσβεβλημένου οργάνου (33). Απαιτείται συνεπώς, υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας για την αναγνώριση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά συμβάματα. Η χρήση της ηχωκαρδιογραφίας προσφέρει έγκαιρη αντίχνευση και αναγνώριση της βαλβιδικής προσβολής. Υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα εμφανίζουν οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αντικατάστασης καρδιακών βαλβίδων, με τα θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά συμβάματα να αποτελούν τις συνηθέστερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως προκύπτει από αναδρομική μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε παρόμοιες επεμβάσεις (34). Σημαντικά μικρότερος φαίνεται να είναι και ο χρόνος ζωής των βιοπροσθετικών βαλβίδων στους ασθενείς με APS (35).



Εικ. 4 Διοισοφάγεια τομή με απεικόνιση εκβλαστήσεων στο ελεύθερο άκρο της κοιλιακής επιφάνειας αμφοτέρων των μιτροειδικών γλωχίνων Α) στη διαστολή και Β) στη συστολή.

3.2 Πρόωρος αθηροσκλήρωση

Πρόωρη αθηροσκλήρωση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με APS, παρά την παρόμοια κατανομή των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, με τον γενικό πληθυσμό (36). Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, που σχετίζονται με την προφλεγμονώδη και προπηκτική δράση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ή μέσω ανοσιακών μηχανισμών επαγόμενη θρόμβωση, εναντίον των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου (37). Η πρόωρη αθηροσκλήρωση των ασθενών με APS, έχει συσχετισθεί με αυξημένο τίτλο αντισωμάτων κυρίως αντικαρδιολιπινικών (acL), και του συμπαραγόνα β2 GPI (37). Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, της IgM τάξης, σχετίζονται με θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών, των καρωτίδων ή και περιφερικές αρτηριακές θρομβώσεις, ενώ τα IgG αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και το αντιπηκτικό του λύκου σχετίζονται με εγκεφαλοαγγειακές θρομβώσεις (38). Πειραματικές μελέτες σε ζώα, έχουν αναδείξει συσχέτιση μεταξύ της κυτταρικής ανοσιακής απάντησης κατά της β2 GPI, του κύριου αντιγονικού στόχου στο APS, και της προοδευτικής ανάπτυξης της λιπώδους γράμμωσης (fatty streak) στις αρτηρίες, που επιταχύνει την αθηρογένεση (39). Μελέτες σε ασθενείς με APS, με χρήση υποκλινικών δεικτών αθηρωμάτωσης, όπως το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων, κατέδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά την πρόωρη αθηρωμάτωση (40, 41). Από άλλη μελέτη ασθενών με APS, προέκυψε ότι σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών, συνυπήρχε υπέρταση ή υπερχοληστερολαιμία κατά την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος αρτηριακής θρόμβωσης στις ασθενείς αυτούς (42). Εξάγεται το συμπέρασμα, ότι η παρουσία των μειζόνων παραγόντων αθηρωμάτωσης, συνεισφέρει

σημαντικά στην εκδήλωση των θρομβωτικών επιπλοκών, και αλληλεπιδρά με την προθρομβωτική κατάσταση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

3.3 Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε ασθενείς με APS, από τις πρώτες κλινικές περιγραφές του συνδρόμου. Από την αναζήτηση στο Pubmed βρέθηκαν περισσότερες από 100 αναφορές περιπτώσεων με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και μία μελέτη συστηματικής ανασκόπησης του 2017 ασθενών με APS και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, ιδίως σε νέους ενήλικες (43,45). Παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες με APS συγκριτικά με μελέτες του γενικού πληθυσμού, και εμφανίζεται συνήθως περί την τέταρτη δεκαετία στις ζωής. Ποσοστό 3 – 5% των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου στους νέους, μπορεί να οφείλεται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (44). Στην μελέτη ανασκόπησης που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα έρευνα, η μέση ηλικία εμφάνισης του εμφράγματος ήταν 41 ± 13 έτη, πάνω από 80% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου οφείλονταν σε πρωτοπαθές APS, ενώ 10% περίπου ήταν στα πλαίσια δευτεροπαθούς συνδρόμου, συνεπεία αυτοάνοσου νοσήματος (συστηματικός λύκος κ. ά.). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ανάμεσα στα δύο φύλα (55% άνδρες, 45% γυναίκες). Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούσε την πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου στο 80% αυτών των περιπτώσεων. Το έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος, ήταν η συχνότερη κλινική εκδήλωση. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος των ασθενών αυτών, κατέδειξε φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες στο 75% των ασθενών, ενώ μόλις το 25% αυτών παρουσίαζε ευρήματα αποφρακτικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών (45). Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της προληπτικής μάλλον δράσης των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, παρά ενδεχόμενου ρόλου τους στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών και επιτάχυνσης της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης. Η ενδονοσοκομειακή πορεία των ασθενών αυτών, ήταν καλή με ποσοστά επιβίωσης άνω του 90%, και μόλις 3 από τους 40 ασθενείς της σειράς να πεθαίνουν κατά τη νοσηλεία τους (45). Οι ενδονοσοκομειακοί θάνατοι φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Βραχυπρόθεσμα, εντός τριμήνου από το αρχικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, ποσοστό περίπου 15% των ασθενών παρουσίασαν υποτροπή του εμφράγματος (45). Γενικά, οι ασθενείς με APS παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα, λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου. Το οξύ

έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν υπεύθυνο για 19% των θανάτων, κατά την διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης πανευρωπαϊκής μελέτης 1000 ασθενών με APS (46). Εκτός της θρόμβωσης και πρόωρης αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών, άλλοι μηχανισμοί που ευθύνονται για οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι η εμβολή των στεφανιαίων αρτηριών και η μικροαγγειακή βλάβη (βλάβη της μικροκυκλοφορίας) (47).

Υψηλοί τίτλοι διαφόρων υποομάδων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών με έμφραγμα μυοκαρδίου και APS. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων aCL και anti-β2 GPI και της επίπτωσης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Ο αυξημένος τίτλος anti-β2 GPI αντισωμάτων αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου (47). Σε μία προοπτική μελέτη πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, υγιών ανδρών μέσης ηλικίας, που διεξήχθη στη Φινλανδία (Helsinki Heart Study), ο αυξημένος τίτλος αντισωμάτων IgG – aCL, ήταν παράγοντας κινδύνου για την μελλοντική εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου (48). Σε άλλη πολυκεντρική μελέτη (case-control), που συμπεριέλαβε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών, με πρώτη εκδήλωση έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, η παρουσία αντιπηκτικού του λύκου, σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου (49). Παρά τις συσχετίσεις αυτές, η αιτώδης συνάφεια μεταξύ των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και του εμφράγματος μυοκαρδίου, παραμένει αντικείμενο διχογνωμίας, ενώ δεν έχει διαλευκανθεί και ο ειδικός ρόλος κάθε υποομάδας αυτών των αντισωμάτων.

3.4 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει ενοχοποιηθεί σπανίως για μυοκαρδιοπάθεια διατακτικού τύπου (50). Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια και ιστοπαθολογική συσχέτιση με παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου. Η παθολογοανατομική εξέταση αυτών των ασθενών, κατέδειξε αποφρακτικές θρομβώσεις μικρών ενδομυκαρδιακών αρτηριολίων και περιοχικές νεκρωτικές εστίες (μικροέμφρακτα μυοκαρδίου), που αφορούν στις περιοχές άρδευσης των προσβεβλημένων αγγείων, με αποτέλεσμα εκτεταμένη συνολικά μυοκαρδιακή νέκρωση (50, 51). Υποστηρίζεται η άμεση θρομβωτική δράση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων κατά του αγγειακού

ενδοθηλίου, χωρίς χαρακτηρες αγγειϊτιδας ή βλάβης του τοιχώματος του αγγείου. Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, απουσία καταστάσεων που την προκαλούν (αρτηριακή υπέρταση, σακχ. διαβήτη, στεφανιαία νόσος), αποτελεί συχνό εύρημα στους ασθενείς με APS, και ενδεχομένως αποτελεί πρόδρομο σημείο προσβολής του μυοκαρδίου και ακόλουθης ανάπτυξης συστολικής δυσλειτουργίας. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν διαστολική δυσλειτουργία δεν είναι πλήρως κατανοητός. Συγκριτικές μελέτες ηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας ασθενών με APS με υγιείς μάρτυρες, έχουν καταδείξει διαστολική δυσλειτουργία στους πρώτους (52). Από cross-sectional μελέτες ασθενών με APS, ανάλογα ευρήματα διαπιστώνονται και για την δεξιά κοιλία, με συχνότερη προσβολή της αριστεράς κοιλίας, και διαταραχές της διαστολικής και συστολικής λειτουργίας τους (53). Η ενδομυοκαρδιακή ίνωση, τύπος μυοκαρδιοπάθειας αγνώστου αρχής, με παρουσία ίνωσης υπενδοκαρδιακά, και ενοχοποίηση αυτοάνοσης απάντησης παθογενετικά, παρατηρείται σπανίως σε ασθενείς με APS. Έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ενδομυοκαρδιακή ίνωση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, που οδηγεί σε σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς με APS (54), αλλά και περίπτωση νέου ασθενούς, με δευτεροπαθές APS, παρουσία ενδομυοκαρδιακής ίνωσης, διαστολικής δυσλειτουργίας και ενδοκαρδιακών θρόμβων κορυφής αμφοτέρων των κοιλιών (55).

3.5 Θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

Η φλεβοθρόμβωση αποτελεί την συχνότερη κλινική εκδήλωση του APS, και παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Η πνευμονική εμβολή, ως συνέπεια της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με APS, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η επιπλοκή αυτή συμβαίνει στο 1 - 5% των ασθενών με πρωτοπαθές APS και στο 0,5 - 14% των ασθενών με δευτεροπαθές APS. Από αναδρομική μελέτη ασθενών με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, ποσοστό 7,7% των ασθενών παρουσίαζαν θετικά aPL, ενώ το 74% εξ αυτών είχαν τριπλή θετικότητα στις δοκιμασίες των aPL. Οι ασθενείς της ίδιας μελέτης, που είχαν APS, ήταν σημαντικά νεότεροι (μέση ηλικία 30 έτη), είχαν συχνότερα ιστορικό πνευμονικής εμβολής, και εμφάνιζαν πολύ συχνότερα υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς APS (56). Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που αναπτύσσεται στα πλαίσια θρομβοεμβολικής νόσου των πνευμόνων, οδηγεί σε

προοδευτική διάταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας που εξελίσσεται τελικά σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Στην προοπτική μελέτη κοόρτης 1000 ασθενών με APS, που παρακολούθηθηκαν για μία δεκαετία, η πνευμονική υπέρταση δεν αναφέρθηκε ως μείζονα αιτία θανάτου των ασθενών, καθώς ο αριθμός αυτών με πνευμονική υπέρταση ήταν πολύ μικρός, και ως εκ τούτου δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (28). Σε άλλη ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη 114 ασθενών με APS, με τη χρήση της ηχοκαρδιογραφίας, ανευρέθη πνευμονική υπέρταση στο 3,5% των ασθενών με πρωτοπαθές APS και 1,8% των ασθενών με δευτεροπαθές APS (57). Μία πρόσφατη μελέτη 53 ασθενών με APS (πρωτοπαθές και δευτεροπαθές), κατέδειξε με την βοήθεια της διαθωρακικής ηχοκαρδιογραφίας, την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, ως την δεύτερη συχνότερη (μετά την βαλβιδική νόσο) εκδήλωση εκ της καρδιάς, με συχνότητα 11,3% (58). Παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί για την ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς με APS, με κυριότερους τις υποτροπιάζουσες εμβολές από τις φλέβες των κάτω άκρων, *in situ* θρομβώσεις, καθώς και μέσω ανοσολογικών μηχανισμών (immune mediated) βλάβη των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας, με την επακόλουθη αναδιαμόρφωση αυτών μέσω της οδού της ενδοθηλίνης, που θα οδηγήσει τελικά στην ανάπτυξη χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (59). Η ενδοθηλίνη αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα, με καλά τεκμηριωμένη τη συμβολή της στην ανάπτυξη της πανευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Μικρός αριθμός μελετών περιγράφει συσχέτιση μεταξύ αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης. Μία αναδρομική μελέτη 24 ασθενών με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, κατέδειξε έναν τουλάχιστον θρομβοφιλικό παράγοντα στα 3/4 των ασθενών, με παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο 50% των ασθενών (60). Αντιπηκτικό του λύκου και αυξημένος τίτλος αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης ήταν τα συνηθέστερα ευρήματα. Από μία άλλη μελέτη 54 ασθενών με πνευμονική υπέρταση, ανευρέθηκε μετά πολυπαραγοντική ανάλυση, ότι ο αυξημένος τίτλος αντιπηκτικού του λύκου και IgG αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης, ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (61). Ο έλεγχος για θρομβοφιλία ή αναζήτηση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, των ασθενών με θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, καθίσταται συνεπώς απαραίτητος στην εκτίμηση των ασθενών αυτών.

3.6 Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι

Μία σπάνια αλλά δυνητικά απειλητική για την ζωή εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, είναι η δημιουργία ενδοκαρδιακών θρόμβων. Από μελέτη κούρτης 53 ασθενών με APS, μόνο σε ένα ασθενή ανευρέθη ενδοκαρδιακός θρόμβος. Στη σειρά αυτή των ασθενών, η παρουσία ενδοκαρδιακού θρόμβου ήταν 1,8%, συχνότητα παραπλήσια στις ομάδας ελέγχου. Ανευρέθηκαν 35 τουλάχιστον δημοσιευμένες περιπτώσεις ασθενών με APS και παρουσία ενδοκαρδιακού θρόμβου. Η πλειονότητα των περιστατικών ήταν στα πλαίσια πρωτοπαθούς APS, ενώ λίγες περιπτώσεις ήταν στα πλαίσια δευτεροπαθούς συνδρόμου, οφειλόμενες κυρίως σε συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι δύνανται να παρατηρηθούν σε οποιαδήποτε καρδιακή κοιλότητα, η συνηθέστερη εντόπιση όμως ήταν στο δεξιό κόλπο, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση των δημοσιευμένων περιπτώσεων (62). Σε μερικές περιπτώσεις, ο ενδοκαρδιακός θρόμβος αφορούσε τον αριστερό κόλπο ή την αριστερά κοιλία. Η πλειονότητα των περιστατικών αφορούσε γυναίκες ηλικίας 30 – 40 ετών. Συνδυαζόταν δε συχνότερα με πνευμονική θρομβοεμβολή, ως αναμενόταν λόγω εντόπισης του θρόμβου στη δεξιά κυκλοφορία. Περιγράφονται επίσης στη βιβλιογραφία μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με APS, και παρουσία θρόμβου στην κορυφή της αριστεράς κοιλίας και ακολούθως εμβολικό επεισόδιο στην εγκεφαλική κυκλοφορία, ή σπανιότερα περιπτώσεις σχηματισμού ενδοκαρδιακών θρόμβων σε όλες τις καρδιακές κοιλότητες, με δυσμενή έκβαση (63). Η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης ενδοκαρδιακών θρόμβων, ιδίως επί των δυσλειτουργούντων τμημάτων του μυοκαρδίου. Η αντιμετώπιση των ενδοκαρδιακών θρόμβων γίνεται με χειρουργική εξαίρεση ή αντιπηκτική αγωγή, με καλή συνήθως έκβαση. Ο σχηματισμός θρόμβων στις υπόλοιπες καρδιακές κοιλότητες, φαίνεται να σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ιδίως των IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, και την ενεργοποίηση των κυττάρων του ενδοθηλίου (64).

Πίν 3 Κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου από την καρδιά

	Επιπολασμός	Πρόγνωση	Προφίλ aPL
Βαλβιδική νόσος	30-35%	4-6% των ασθενών χρήζουν χειρ/κής αντιμετώπισης	aCL
Έμφραγμα μυοκαρδίου	4-7%	19% των θανάτων κατά τα 5 έτη παρακολούθησης (Europhospholipid project)	anti-β2GPI ή aCL
Μυοκαρδιοπάθεια	Μη επαρκή δεδομένα	Μη επαρκή δεδομένα	
Ενδοκαρδιακός θρόμβος	1,8%	Δυνητική αιτία συστηματικής ή πνευμονικής εμβολής	IgG aCL
Πνευμονική υπέρταση	3,5 – 11%	Κακή	LA, aCL

3.7 Θεραπεία

Η δια βίου αντιπηκτική αγωγή με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με APS και ιστορικό θρόμβωσης. Αναδρομικές μελέτες ασθενών με APS, κατά τις δεκαετίες του 80 και 90, κατέδειξαν ότι μόνο η ισχυρή αντιπηκτική αγωγή (INR > 3), ήταν αποτελεσματική στην δευτερογενή πρόληψη των υποτροπών των θρομβωτικών επεισοδίων. Ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης (φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης), σε ασθενείς με APS, που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με στόχο INR 2 – 3, εκτιμάται από κλινικές μελέτες περί 1,25 – 1,50% (65,66). Η σύγκριση της ισχυρής με μέτριας έντασης (INR 2 – 3) αντιπηκτική αγωγή, δεν συσχετίζεται με αξιόλογη μείωση των θρομβωτικών συμβαμάτων, ενώ αντιθέτως σχετίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (66). Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστούν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, με στόχο INR μεταξύ 2 – 3, για την δευτερογενή πρόληψη θρομβώσεων, σε ασθενείς με APS (67).

Τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC), έχουν μελετηθεί εκτεταμένα σε κλινικές μελέτες ασθενών, αποδεικνύοντας μη κατωτερότητα, αλλά και ανωτερότητα πολλές φορές, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά

τους, συγκριτικά με την βαρφαρίνη, σε διαφορετικές κλινικές ενδείξεις, όπως στην μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή, καθώς και στις κακοήθεις νεοπλασίες. Τα NOAC, λόγω των αδιαμφισβήτητων πλεονεκτημάτων τους συγκριτικά με στις ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως για παράδειγμα η σταθερή ημερήσια δόση, οι μειωμένες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφή, η μη αναγκαιότητα εργαστηριακού ελέγχου της αντιπηκτικής δράσης τους, χρησιμοποιούνται ευρέως σε μεγάλο αριθμό ασθενών με τις ανωτέρω ενδείξεις. Δοκιμάζονται δε, λόγω της συνολικής θετικής εμπειρίας από τη χρήση τους και σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις, όπως είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Από μία πρόσφατη ανάλυση συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, περιπτώσεων ασθενών στις οποίες υπήρξε θεραπευτική αποτυχία των νεότερων από το στόματος αντιπηκτικών, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ήταν η συνηθέστερη αιτία, στο 45% περίπου των ασθενών (68). Μία πρόσφατη μεταανάλυση διαφόρων μελετών, που περιλάμβανε 447 συνολικά ασθενείς θεραπευόμενους με NOAC (rivaroxaban και dabigatran etexilate κυρίως), κατέδειξε υποτροπή της θρόμβωσης στο 16% των ασθενών (ανεξαρτήτως φαρμακευτικού παράγοντα), με μέσο χρόνο επέλευσης της θρόμβωσης 12,5 μήνες. Η τριπλή θετικότητα στις δοκιμασίες των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σχετιζόνταν με τετραπλάσιο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης, αλλά και το ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης σχετιζόνταν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (69).

Στη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη TRAPS (Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with Antiphospholipid syndrome), συγκρίθηκε η ριβαροξαμπάνη στη δοσολογία των 20mg (15mg σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) με την βαρφαρίνη (στόχος INR 2,5), στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, των μειζόνων αιμορραγιών και του αγγειακού θανάτου, σε ασθενείς με APS. Μόνο ασθενείς με τριπλή θετικότητα στις δοκιμασίες των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, που έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης πρώτου θρομβωτικού συμβάματος, αλλά και υψηλό κίνδυνο υποτροπής παρά την αντιθρομβωτική αγωγή, συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Η μελέτη TRAPS, ήταν μία προοπτική, φάσης III μελέτη, που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης, σε ασθενείς με APS και ιστορικό φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης. Διεξήχθη σε 14 κέντρα στην Ιταλία, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 120 ασθενείς, και παρακολούθηθηκαν για 569 ημέρες. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα, λόγω

αυξημένου αριθμού συμβαμάτων στην αρτηριακή κυκλοφορία (4 ασθενείς με ΑΕΕ, 3 ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου) στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης, σε αντίθεση με το σκέλος της βαρφαρίνης, που δεν υπήρχε κανένα θρομβωτικό σύμβαμα (70).

Η προγενέστερη μελέτη RAPS (Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome), ήταν μία τυχαιοποιημένη μελέτη μικρού αριθμού ασθενών (n = 116), μη κατωτερότητας, που συνέκρινε την ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης (με στόχο INR 2,5), σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν εργαστηριακή παράμετρος, που εκτιμούσε την εκατοστιαία μεταβολή του δυναμικού ενδογενούς θρομβίνης στα δύο σκέλη. Επιπλέον παράμετροι των δοκιμασιών της πήξεως μελετήθηκαν επίσης. Αν και η ριβαροξαμπάνη ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης, στην ένταση της αντιπηκτικής δράσης, δεν παρατηρήθηκαν νέα θρομβωτικά συμβάματα στα δύο σκέλη της μελέτης, κατά την διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης της μελέτης.

Η μελέτη ASTRO-APS (Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome) έχει σχεδιαστεί ως προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της απιξαμπάνης με την βαρφαρίνη, στην δευτερογενή πρόληψη των υποτροπών της θρόμβωσης σε ασθενείς με APS. Στα κριτήρια εισόδου της μελέτης, συμπεριλαμβάνεται κάθε ασθενής με διάγνωση APS, που λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή για δευτερογενή πρόληψη της θρόμβωσης. Το πρωτόκολλο της μελέτης τροποποιήθηκε, αποκλείοντας τους ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έχουν ακόμη ανακοινωθεί. Η αποτυχία των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών στις μελέτες των ασθενών με APS, πιθανόν να σχετίζεται με την αναστολή ενός μόνο παράγοντα πήξης (anti-Xa ή αναστολή της θρομβίνης) από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες, σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA), που ασκούν την ανασταλτική δράση τους σε πολλαπλούς παράγοντες του μοναπατιού της πήξης. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, κατ'ακολουθία των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών, εξέδωσε προειδοποιητική οδηγία για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, να μην χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με APS και ιστορικό θρόμβωσης, γιατί μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών εκδηλώσεων, σε σύγκριση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς με APS, με διαφορετικά αποτελέσματα. Η υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil) είναι ανθελονοσιακό φάρμακο, που χρησιμοποιείται ευρέως στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο και την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις, αναστέλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ίσως μειώνει τον τίτλο των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων. Υπάρχουν ενδείξεις από πειραματικές μελέτες, ότι μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο και τα θρομβωτικά συμβάματα, του φλεβικού και αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας, σε ασθενείς με δευτεροπαθές APS οφειλόμενο σε συστηματικό λύκο (71). Οι έρευνες για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και ενδεχόμενη καρδιοπροστατευτική δράση στο πρωτοπαθές APS συνεχίζονται.

Οι στατίνες ως θεραπευτική κατηγορία έχουν πλειοτροπικές δράσεις, ενώ η αντιφλεγμονώδης δράση τους είναι καλά τεκμηριωμένη. Μελετάται η αποτελεσματικότητά τους σε κλινικές μελέτες ασθενών με APS.

Η rituximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον υποδοχέων των Β-λεμφοκυττάρων, στοχεύει στην μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων. Έχει αναφερθεί ευνοϊκή δράση αυτής στην θρομβοπενία και την αυτοάνοση αναιμία των ασθενών με APS. Στη μελέτη μικρού αριθμού ασθενών RITAPS (RITuximab in APS), η rituximab δεν είχε επίδραση στο προφίλ των αντισωμάτων των ασθενών, ενώ δεν ήταν αποτελεσματική στην υποστρόφη των αλλοιώσεων των καρδιακών βαλβίδων των ασθενών, παρά μόνο στις νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου και στη θρομβοπενία. Νεότερα φάρμακα, που στοχεύουν στοιχεία του συμπληρώματος, του οποίου ο ρόλος είναι σημαντικός στις θρομβωτικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, ερευνώνται σε σχεδιαζόμενες μελέτες.

4. Συζήτηση

Η προσβολή της καρδιάς και οι περιγραφείσες κλινικές εκδηλώσεις εκ του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι συχνό εύρημα στους ασθενείς με APS. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα του συνδρόμου είναι αιτιοπαθογενετικώς υπεύθυνα για την καρδιακή νοσηρότητα, μέσω άμεσης δράσης στις καρδιακές δομές και ιδιαίτερα στην πρόκληση της βαλβιδικής νόσου, που αποτελεί την συχνότερη εκδήλωση του APS από την καρδιά. Η βαλβιδική προσβολή απαντά στο 1/3 των ασθενών με APS, και η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία μαζί με την πιο ευαίσθητη διοισοφάγεια, αποτελούν την κυριότερη διαγνωστική μέθοδο για την αποκάλυψη των δομικών βλαβών των βαλβίδων. Η βαλβιδική προσβολή είναι συνήθως ασυμπτωματική, μπορεί όπως να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόκληση καρδιοεμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρά την αυξημένη συχνότητα βαλβιδικής νόσου στους ασθενείς με APS, δεν αποτελεί κριτήριο για την οριστική διάγνωση του συνδρόμου. Η βαλβιδική νόσος μπορεί να διαλάθει ασυμπτωματική για πολλά έτη, γι' αυτό προτείνεται από ειδικούς η ετήσια ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με APS για την ανίχνευση των βαλβιδικών βλαβών. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής (με κουμαρινικά αντιπηκτικά), στην υποστροφή των βλαβών των βαλβίδων.

Αντίθετα με τις συγγενείς θρομβοφιλίες που εμφανίζουν θρομβωτικά συμβάματα από το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ως επίκτητη θρομβοφιλία, μπορεί να προκαλεί θρομβώσεις και στο αρτηριακό και στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μαζί με το ΑΕΕ, αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με APS. Υπολογίζεται ότι το 17% των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και το 11% των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ηλικίας < 50 ετών, έχουν APS ως υποκείμενη διαταραχή. Ο κίνδυνος του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι σημαντικά μικρότερος συγκριτικά με τις φλεβικές θρομβώσεις και το εγκεφαλικό επεισόδιο, στους ασθενείς με APS. Είναι όμως υπαρκτός και το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση του συνδρόμου. Νέοι ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας < 50 ετών, χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (χωρίς αθηροσκληρωτικές βλάβες) και υποτροπιάζοντα συμβάματα (οξεία στεφανιαία σύνδρομα, έμφραγμα μυοκαρδίου), θα

πρέπει να ελέγχονται μεταξύ άλλων για παρουσία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Η θρόμβωση του stent, αν και αποτελεί σπάνια επιπλοκή της αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αρτηριών, μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή, αφού οδηγεί σε έμφραγμα μυοκαρδίου ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία περιπτώσεις ασθενών με APS και υποτροπιάζουσα θρόμβωση του stent, καθώς και αυξημένη επίπτωση μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων μετά από στεφανιαία αγγειοπλαστική σε ασθενείς με APS, που είχαν ανάγκη επαναιμάτωσης (72). Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Η εμπειρική χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K (με στόχο INR 2-3) είναι γενικότερα αποδεκτή, με ενίσχυση όμως της αντιπηξίας με στόχο INR > 3 ή επιπλέον προσθήκη αντιαιμοπεταλικού παράγοντα, σε περιπτώσεις υποτροπής της θρόμβωσης, παρά την αντιπηκτική αγωγή. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην ψευδή παράταση του INR, που προκαλείται κυρίως από την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου (LA) στους ασθενείς αυτούς, και δυσχεραίνει την θεραπευτική διαχείριση τους.

Η πλειοψηφία (έως 70%) των ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αναπτύσσει φλεβική θρόμβωση, με την μορφή της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής, της επιπολής θρομβοφλεβίτιδας, ή θρόμβωσης σε ασυνήθεις θέσεις (θρόμβωση πυλαίας φλέβας, εγκεφαλικών φλεβών, μεσεντερίου φλέβας κτλ). Η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι η μακρόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, διότι ο κίνδυνος υποτροπής, μετά το πρώτο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης, παραμένει υψηλός. Περίπου 10% των ασθενών με APS και 30% αυτών με τριπλή θετικότητα στις δοκιμασίες των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, εμφανίζουν υποτροπή της θρόμβωσης, στο αρτηριακό ή φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας, σε πενταετές follow – up, παρά την αγωγή με VKA (στόχος INR 2,5) (73). Η ισχυρή αντιπηκτική αγωγή (INR > 3) κρίνεται απαραίτητη και στις περιπτώσεις των ασθενών με ενδοκαρδιακούς θρόμβους και ενδεχομένως καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση επί εμμονής των ευρημάτων.

Η αναγνώριση των υψηλού κινδύνου ασθενών με APS, είναι κλινικά χρήσιμη για την αποτροπή των θρομβωτικών συμβαμάτων. Ιδιαίτερα αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου, είναι οι ασθενείς με τριπλή θετικότητα στις δοκιμασίες των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (θετικοί για αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα κατά της β2-GPI), όσοι είναι θετικοί για το αντιπηκτικό του λύκου μόνο ή σε συνδυασμό με μία από τις υπόλοιπες

δοκιμασίες αντισωμάτων, όσοι παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα πλασμινογόνου, και αυξημένα επίπεδα PAI-1. Έχουν προταθεί διάφορα υποσχόμενα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου, όπως το Global APS score, που λαμβάνει υπόψιν για την εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου, εκτός από το προφίλ των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, την υπέρταση, το διαβήτη, την δυσλιπιδαιμία, καθώς και την παρουσία άλλων αυτοαντισωμάτων (73). Προτείνεται ο αυστηρός έλεγχος των κλασικών παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης, στους ασθενείς με APS, με την χρήση στατινών για την διόρθωση της δυσλιπιδαιμίας, τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης, την απώλεια βάρους επί παχυσαρκίας, την διακοπή του καπνίσματος, φαρμακευτική αντιμετώπιση του διαβήτη και την θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, σε καταστάσεις όπως η λοχεία, χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη ακινησία κ.λ.π. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία (75-100mg), σε ασθενείς με μέτριο – υψηλό τίτλο aPL αντισωμάτων, για την πρωτογενή πρόληψη των θρομβωτικών συμβάντων (67). Η σύσταση αυτή δεν είναι ισχυρή, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων από προοπτικές μελέτες που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα αυτής της στρατηγικής.

Η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση στην δευτερογενή πρόληψη των θρομβωτικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, είναι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Αντικείμενο διχογνωμίας αποτελεί η ένταση της αντιπηξίας, με παλαιότερες μελέτες να υποστηρίζουν την ισχυρή αντιπηκτική αγωγή (INR > 3), στην πρόληψη των υποτροπών της θρόμβωσης, ιδιαίτερα του αρτηριακού σκέλους. Η αποτελεσματικότητα των VKA επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (δίαιτα) και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Επίσης, οι ασθενείς με APS και θετικό αντιπηκτικό του λύκου, εμφανίζουν παράταση INR και των δοκιμασιών πήξεως, που αποτελεί εμπόδιο στο θεραπευτικό monitoring των ασθενών αυτών. Υποτροπή της θρόμβωσης, παρά την αντιπηκτική αγωγή με VKA, παρατηρείται σε ποσοστό 5-20% των ασθενών με APS μετά μακρόχρονη παρακολούθηση. Η μετάβαση σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ή η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα προτείνεται σε αυτές τις καταστάσεις, ενώ πρόσθετη αγωγή με υδροξυχλωροκίνη ίσως ωφελεί, παρά την έλλειψη επαρκούς τεκμηρίωσης. Τα NOAC δεν έχουν ένδειξη στο APS και η χρήση τους θα πρέπει να αποφεύγεται, ιδίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί με τριπλή θετικότητα στις δοκιμασίες των αντισωμάτων, με ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης ή μικροαγγειακής θρόμβωσης.

Έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις ασθενών με APS, που εμφάνισαν υποτροπή της θρόμβωσης, ή και καταστροφικό APS, μετά την μετάβαση της θεραπείας από VKA σε NOAC. Ενδεχομένως, τα NOAC θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μεμονωμένα, σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, με δυσανεξία στους VKA, ή ασταθές INR.

Η υψηλή επίπτωση της καρδιακής προσβολής στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, απαιτεί έγκαιρη διάγνωση για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών. Οι απεικονιστικές τεχνικές, όπως η ηχοκαρδιογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η αξονική τομογραφία είναι πολύτιμες για την αρχική εκτίμηση και διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών με APS. Η ηχοκαρδιογραφία είναι η ιδανική μέθοδος για την εκτίμηση της βαλβιδικής προσβολής, που αποτελεί και την συχνότερη καρδιακή εκδήλωση του συνδρόμου, αλλά και την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των κοιλιών, της διαστολικής λειτουργίας και της αναίμακτης εκτίμησης των ενδοκαρδιακών πιέσεων. Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει επιπρόσθετες ανατομολειτουργικές πληροφορίες και στοιχεία για την αιμάτωση, την φλεγμονή και την ίνωση του μυοκαρδίου, με σκοπό την ολοκληρωμένη αξιολόγηση και διαχείριση των ασθενών.

Η προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος στο APS αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς αυτούς. Η έγκαιρη ανίχνευση των καρδιακών εκδηλώσεων του συνδρόμου είναι πολύτιμη για την πρόληψη και καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Ισχυρή κλινική υποψία για την παρουσία του συνδρόμου, πρέπει να υπάρχει σε κάθε περίπτωση απρόκλητης θρόμβωσης του φλεβικού ή του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας, ιδιαίτερα σε νεαρής ηλικίας άτομα. Η μελλοντική έρευνα ενδεχομένως δώσει απαντήσεις σε ζητήματα που αποτελούν αντικείμενο διχογνωμίας, όπως ο ρόλος της αντιπηκτικής αγωγής, της αντιφλεγμονώδους ή ανοσοκατασταλτικής αγωγής στην εξέλιξη των καρδιακών εκδηλώσεων του συνδρόμου.

5. Συμπέρασμα

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο περιλαμβάνει ευρύ φάσμα θρομβωτικών και μη θρομβωτικών εκδηλώσεων εκ του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση είναι καθοριστική για την αναγνώριση των υψηλού κινδύνου ασθενών και την επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής, με σκοπό την μείωση του θρομβωτικού φορτίου των ασθενών αυτών και τη βελτίωση της πρόγνωσης. Η καρδιαγγειακή απεικόνιση έχει εξέχοντα ρόλο στην ανίχνευση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης των αγγείων, των ανωμαλιών των βαλβιδικών δομών, της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και των θρομβοεμβολών. Η πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση και περιλαμβάνει τον αυστηρό έλεγχο των κλασικών παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης και την μακρόχρονη αντιπηκτική αγωγή με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, ως την πλέον τεκμηριωμένη στρατηγική δευτερογενούς πρόληψης των επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης. Η συνεχιζόμενη έρευνα στο πεδίο των παθογενετικών μηχανισμών του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, θα συμβάλει στην καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και στην ανάπτυξη νέων μοριακών θεραπειών του συνδρόμου.

Βιβλιογραφία

1. **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) 4:295–306.
2. **Gómez-Puerta JA, Cervera R.** Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar. 48-49:20-5
3. **Durcan L, Petri M.** Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa, Khamashta MA (eds), *Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases*, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 2016; 17–30.
4. **Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D.** 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 (Hoboken)* 2013; 65: 1869–73.
5. **Vikerfors A, Johansson AB, Gustafsson JT et al.** Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. *Rheumatology* 2013; 52: 501–9.
6. **Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145–51.
7. **Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al.** Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics.* 2008 Nov. 122(5):e1100-7
8. **Hughes GR.** Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J.* 1983 Oct15;287(6399):1088–1089.
9. **Edwards CJ, Hughes GR.** Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old. *Mod Rheumatol.* 2008;18(2):119–124
10. **Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, Hughes GRV.** Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin test. *Arch Intern Med* 1996; 146: 2153-2156.

11. **Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hughes GRV.** Pulmonary hypertension in SLE. *Br Med J* 1983; 287: 1024-1025.
12. **Asherson RA, Hughes GRV.** Antiphospholipid antibodies and chorea. *J Rheumatol* 1987; 15: 377-379.
13. **Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, Hughes GRV.** Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231-234.
14. **Asherson RA, Mercy D, Phillips G, Hughes GRV.** Recurrent stroke and multi-infarct dementia in SLE associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 605.
15. **Gharavi AE, Wilson WA.** The syndrome of thrombosis, thrombocytopenia and recurrent abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes' Syndrome. *Lupus* 1996; 5: 343-344.
16. **Asherson RA.** The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508–12.
17. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–11
18. **Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al.** Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990;335:1544–7.
19. **Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, 42erbian PG.** Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993, 81:2618-25.
20. **Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T:** Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003, 102:2717-23.
21. **Castro-Marrero J, Balada E, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J.** Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2009;147:289–96.

22. **Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al.** Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun.* 2000;15:237–40
23. **Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG.** Platelets and the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2008;17:888–94
24. **Krone KA, Allen KL, McCrae KR.** Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:53–7.
25. **Shoenfeld Y, Sherer Y, George J, Harats D.** Autoantibodies associated with atherosclerosis. *Ann Med.* 2000;32 Suppl 1:37–40.
26. **Vaarala O.** Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Lupus.* 1996;5:442–7.
27. **Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428–32.
28. **Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011–1018.
29. **Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, Furie RA.** Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J.* (1992) 124:1331–38.
30. **Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD.** Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* (2006) 32:491–507.
31. **Silbiger JJ.** The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr.* (2009) 22:1100–8.
32. **Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS.** Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* (1997) 27:27–35.
33. **Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Avegliano G, Cortés-Hernández J, Balada E, Evangelista A, et al.** Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular

- disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus*. (2010) 19:575–82.
34. **Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, et al.** Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64:1256–60.
 35. **Saito S, Ikeguchi H, Yamamoto H, Koike A, Yamaguchi K, Takeuchi E.** Does antiphospholipid antibody syndrome affect bioprosthetic heart valve? Midterm echocardiographic report. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53:36–8.
 36. **Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al.** Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. (2005) 112:3337–47.
 37. **Bilora F, Boccioletti V, Girolami B, Zanon E, Armani M, Petrobelli F, et al.** Are antiphospholipid antibodies an independent risk factor for atherosclerosis? *Clin Appl Thromb Hemost*. (2002) 8:103–13
 38. **Soltesz P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G.** Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 12, 302–307 (2003).
 39. **George J, Harats D, Gilburd B, et al.** Adoptive transfer of beta (2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 102(15), 1822–1827 (2000).
 40. **Ames PRJ, Margarita A, Alves JD, Tommasino C, Iannaccone L, Brancaccio V.** Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus*. (2002) 11:208–14.
 41. **Medina G, Casaos D, Jara LJ, Vera-Lastra O, Fuentes M, Barile L, et al.** Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. (2003) 62:607–10.
 42. **Giron-Gonzales JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A.** Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J. Rheumatol* 31, 1560–1567 (2004).

43. **Font J, Cervera R.** Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, editor. *Hughes Syndrome*. 2nd ed. Singapore: Springer (2006). P. 41–53.
44. **Osula S, Bell GM, Hornung RS.** Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J.* (2002) 78:27–30.
45. **Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A.** Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis.* (2017) 28:332–5.
46. **Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* (2009) 68:1428–1432
47. **Gualtierotti R, Biggioggero M, Meroni PL.** Cutting-edge issues in coronary disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2013) 44:51–6.
48. **Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, et al.** Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation.* (1995) 91:23– 7.
49. **Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al.** Beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. *Stroke.* (2001) 32:1701–6.
50. **Vaccaro F, Caccavo D, Roumpedaki E, De Vincentis G, Di Gioia CRT, Gallo P, et al.** Dilated cardiomyopathy due to thrombotic microangiopathy as the only manifestation of antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* (2008) 21:237–41.
51. **Murphy JJ, Leach IH.** Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J.* (1989) 62:61–4.
52. **Hasnie AMA, Stoddard MF, Gleason CB, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, et al.** Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J.* (1995) 129:1009–13
53. **Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moysakis I, Boki KA, Vassiliou V, Vlachoyiannopoulos PG, et al.** Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* (2001) 60:43–8.

54. **Azeem T, Vassallo M, Samani NJ.** Images in cardiology. Endomyocardial fibrosis associated with antiphospholipid syndrome. *Heart.* (2000) 84:156.
55. **Gonçalves LF, Souto FM, Faro FN, Oliveira JL, Barreto-Filho JA, Sousa AC.** Biventricular Thrombus and Endomyocardial Fibrosis in Antiphospholipid Syndrome *Arq Bras Cardiol.* 2012 Nov;99(5):e162-5.
56. **Jiang X, Du Y, Cheng CY, et al.** Antiphospholipid syndrome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a well-defined subgroup of patients. *Thromb Haemost* 2019;119(09): 1403–1408
57. **Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al.** Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med.* (1994) 96:3–9.
58. **Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A, Vilardell M, Ordi-Ros J.** Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. *Int J Rheum Dis.* 2015 Jan;18(1):76-83.
59. **Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T.** The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *ERJ.* (1996) 9:356–63.
60. **Colorio CC, Martinuzzo ME, Forastiero RR, Pombo G, Adameczuk Y, Carreras LO.** Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension . *Blood Coagul Fibrinol.* (2001) 12:427–32.
61. **MartinuzzoME, PomboG, ForastieroRR, CerratoGS, ColorioCC, Carreras LO.** Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin, and anti-beta2glycoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* (1998) 25:1313–9.
62. **Dhibar DP et al.** Intra-cardiac thrombus in antiphospholipid antibody syndrome: An unusual cause of fever of unknown origin with review of literature. *Journal of Cardiology Cases.* 2016;14(5):153-156
63. **Abanador-Kamper N, Wolfertz J, Kamper L, Haage P, Seyfarth M.** Disseminated intracardiac thrombosis: a rare manifestation of antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* (2012) 13:537.
64. **Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D.** Association between cardiac manifestations and

- antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *IMAJ*.(2014)16:162-67.
65. **Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al.** A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848-853.
66. **Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al.** A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1133-1138.
67. **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al.** Evidence based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-218.
68. **Kajj M, Mathew A, Ramappa P.** Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants [published online ahead of print, 2019 Oct 9]. *Am J Ther*. 2019
69. **Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al.** Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17(10):1011–1021
70. **Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al.** Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365 – 1371
71. **Jung H, Bobba R, Su J, et al.** The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:863-8.
72. **Weissman A, Coplan NL, et al.** Antiphospholipid antibody syndrome and acute stent thrombosis. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:244-6
73. **Radin M, Sciascia S, Erkan D, et al; APS ACTION.** The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(03):464–468

