



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ"

υπό

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ Ν. ΚΑΜΒΡΟΓΙΑΝΝΗ

Ειδικού Καρδιολόγου

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Τσελέπης Αλέξανδρος , *Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Αλέξανδρος Τσελέπης, *Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (Επιβλέπων)*
3. Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Antiphospholipid syndrome and cardiovascular system”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, καθώς και σε όλο το επιστημονικό δυναμικό του μεταπτυχιακού προγράμματος οι οποίοι μέσα από την ολοκληρωμένη επιστημονική τους κατάρτιση και την άρτια οργάνωση, παρείχαν σε όλους τους συμμετέχοντες την πληρότητα των γνώσεων που αρμόζουν σε τέτοιου επιπέδου μεταπτυχιακές σπουδές.

Στον Καθηγητή Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας Αλέξανδρο Τσελέπη ο οποίος ως επιβλέπων και ως διδάσκων προσέφερε τις απαραίτητες γνώσεις και τα ερεθίσματα για την εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Στην κ. Λευκού Ελμίνα, αιματολόγο η οποία με τις συμβουλές, τις γνώσεις, την εμπειρία και την καθοδήγησή της, συνέβαλε σημαντικά στην οργάνωση και ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Στη σύζυγό μου Δήμητρα η οποία αποτελεί για μένα απaráμιλλη πηγή έμπνευσης και ακλόνητο στήριγμα σε κάθε μου προσπάθεια.

Στους γονείς μου οι οποίοι πίστεψαν σε εμένα και ήταν δίπλα μου σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ. 5-6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ. 7-8
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	σελ. 9-11
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	σελ. 12
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ.....	σελ. 12-25
1.1 APS και Στεφανιαία Νόσος.....	σελ. 12-17
1.1(α) Αθηροσκλήρωση.....	σελ. 12-15
1.1(β) Έμφραγμα Μυοκαρδίου.....	σελ. 15-17
1.2 Βαλβιδοπάθειες.....	σελ. 18-20
1.3 Μυοκαρδιακή Δυσλειτουργία.....	σελ. 20-22
1.4 Χρόνια Θρομβοεμβολική Πνευμονική Υπέρταση.....	σελ. 23-24
1.5 Ενδοκαρδιακοί Θρόμβοι.....	σελ. 24-25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	σελ. 26-33
2.1 Βιοδείκτες και Θρόμβωση.....	σελ. 26-30
2.2 Πρόληψη και Θεραπευτική Προσέγγιση.....	σελ. 30-33
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	σελ. 34-35
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	σελ. 36-39

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι ένα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις που αφορούν το φλεβικό και αρτηριακό δίκτυο¹. Η συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος αντιστοιχεί σε ένα σημαντικό ποσοστό των εκδηλώσεων του APS (περισσότερο από τα 2/3 των ασθενών) το οποίο μπορεί να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα, βαλβιδοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες, ενδοκαρδιακή παρουσία θρόμβου, ενδοκαρδίτιδα (Libman-Sacks), χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση⁴. Το APS χωρίζεται σε πρωτοπαθές (PAPS) και δευτεροπαθές (SAPS), στα πλαίσια άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, με κυριότερο και συχνότερο το συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE) ή σχετιζόμενο με κακοήθειες και αιματολογικές διαταραχές¹. Ιδιαίτερα σοβαρή εκδήλωση σε ασθενείς με APS αποτελεί το καταστροφικό APS (CAPS) το οποίο εμφανίζεται σε ποσοστό <1% των νοσούντων².

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις έχει βρεθεί ότι εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 40% σε ασθενείς με APS, με μια θνητότητα όμως που κυμαίνεται από 4-6%. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος η διαχείριση και αντιμετώπιση των ασθενών με APS και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις αποτελεί αντικείμενο μελέτης και πρόκληση για την ιατρική κοινότητα, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Μέσα από την ανασκόπηση στη βιβλιογραφία γίνεται σαφής η αναγκαιότητα εξεύρεσης νέων και επιστημονικά τεκμηριωμένων θεραπειών και πρακτικών αντιμετώπισης για τη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα.

Με τη χρησιμοποίηση μηχανών αναζήτησης όπως το Pubmed, Medline, Science Direct, Google και ιστοτόπων εξειδικευμένων ιατρικών πληροφοριών όπως το Medscape, έγινε μια προσπάθεια αναζήτησης, μέσα σε ένα χρονικό διάστημα που περιέλαβε κατά κύριο λόγο τα τελευταία πέντε χρόνια, άρθρων ανασκόπησης (review articles), μελετών, μεμονομένων περιπτώσεων (case reports), κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν ως αντικείμενό τους τη συσχέτιση του APS με το καρδιαγγειακό σύστημα, τις εκδηλώσεις από αυτό, τη συχνότητα εμφάνισής τους, την πρόληψη, τον τρόπο αντιμετώπισης βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, καθώς και την επίδραση στην επιβίωση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, καρδιαγγειακές επιπλοκές, έμφραγμα μυοκαρδίου, βαλβιδοπάθειες, Libman-Sacks, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, ενδοκαρδιακός θρόμβος, αθηροθρόμβωση

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by thrombosis related to the venous and arterial net¹. The involvement of the cardiovascular system corresponds to a significant proportion of the manifestations of APS (more than 2/3 of the patients) which may be a causative agent in acute coronary syndromes, valvular diseases, cardiomyopathies, intracardiac clot presence, endocarditis (Libman-Sacks), chronic thromboembolic pulmonary hypertension⁴. APS is divided into primary (PAPS) and secondary (SAPS) in the context of other autoimmune diseases, most notably and more frequently systemic lupus erythematosus (SLE) or associated with malignancies and haematological disorders¹. A particularly severe occurrence in patients with APS is the catastrophic APS (CAPS) which occurs in <1% of patients².

Cardiovascular events have been found to occur in more than 40% in patients with APS, but a mortality of 4-6%. Due to this, the management and treatment of patients with APS and cardiovascular events is the subject of study and challenge for the medical community, as there are no documented guidelines yet. Through the review in the literature, the need to find new and scientifically documented treatments and treatment practices for this nosiological entity becomes clear.

Using search engines such as Pubmed, Medline, Science Direct, Google and specialist medical information sites such as Medscape, a search effort was made, over a period of time that has mainly included over the last five years, review articles, studies, case reports, guidelines that have as their object the association of APS with the cardiovascular system, manifestations of it, the frequency of their occurrence, prevention, how to deal with them in the short and long term, as well as the effect on survival.

KEY WORDS

Antiphospholipid syndrome, cardiovascular complications, myocardial infarction, valvular diseases, Libman-Sacks, myocardial dysfunction, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, endocardial clot, atherothrombosis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στη δεκαετία του 1980 για να περιγράψει ένα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) τα οποία συνδέονται με πρωτεΐνες (phospholipid-binding protein) του πλάσματος, αυξάνοντας τη θρομβοφιλική διάθεση του οργανισμού. Τα aPLs αποτελούν ετερογενή ομάδα αυτοαντισωμάτων και περιλαμβάνουν το αντιπηκτικό του λύκου (LAC), αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (aCL) και έναντι β2 γλυκοπρωτεΐνης (αβ2-GPI). Το APS χωρίζεται σε πρωτοπαθές (PAPS) και δευτεροπαθές (SAPS), στα πλαίσια άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, με κυριότερο και συχνότερο το συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE) ή σχετιζόμενο με κακοήθειες και αιματολογικές διαταραχές¹. Ιδιαίτερα σοβαρή εκδήλωση σε ασθενείς με APS αποτελεί το καταστροφικό APS (CAPS) το οποίο εμφανίζεται σε ποσοστό <1% των νοσούντων².

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις του APS αφορούν σε αγγειακές θρομβώσεις και επιπλοκές της κύησης. Οι αγγειακές θρομβώσεις περιλαμβάνουν τη φλεβική κυκλοφορία, με φαινότυπο όπως η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (VTE), η πνευμονική εμβολή (PE), περιφερική φλεβοθρόμβωση και την αρτηριακή κυκλοφορία, με κλινικές εκδηλώσεις όπως στεφανιαία νόσος (CAD), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσος. Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις έχει βρεθεί ότι εμφανίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 40% σε ασθενείς με APS, με μια θνητότητα όμως που κυμαίνεται από 4-6% γεγονός το οποίο προσδίδει ιδιαίτερη βαρύτητα στην αναγκαιότητα πρόληψης και αντιμετώπισής τους. Στις επιπλοκές της κύησης περιλαμβάνονται οι αυτόματες αποβολές πριν τη 10η εβδομάδα, ανεξήγητοι θάνατοι κυήματος μετά τη 10η εβδομάδα, πρόωροι τοκετοί πριν την 34η εβδομάδα λόγω εκλαμψίας, προεκλαμψίας, ανεπάρκειας του πλακούντα.

Η διάγνωση του APS απαιτεί την παρουσία ταυτόχρονα τουλάχιστον ενός κλινικού και ενός εργαστηριακού κριτηρίου το οποίο εκφράζεται με την ανίχνευση στο πλάσμα ενός ή όλων των aPLs καταμετρημένων σε διάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων μεταξύ τους (Πιν. 1) όπως έχει καθοριστεί το 2006 από τα αναθεωρημένα Sapporo APS Classification Criteria και έχει υιοθετηθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2012 του BCSH (British Committee for Standards in Haematology). Εκδηλώσεις όπως coombs-positive αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, βαλβιδοπάθεια, νεφρική μικροαγγειοπάθεια, χορεία, μυελίτιδα, παρατηρούνται συχνά σε ανθρώπους θετικούς στο APS και αποτελούν τα λεγόμενα non-criteria εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν περιλαμβάνονται στα απαραίτητα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου².

Πίνακας 1. Revised Sapporo classification criteria for the definition of antiphospholipid syndrome [1]².

Clinical criteria

Vascular thrombosis

One or more clinical episodes of arterial, venous or small vessel thrombosis in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e., unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

Pregnancy morbidity

- (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation.
- (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of eclampsia, severe preeclampsia, or recognized features of placental insufficiency.
- (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

Laboratory criteria

1. Lupus anticoagulant Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected by prolongation of a phospholipid-dependent clotting time using different testing principles (e.g., DRVVT, lupus-sensitive aPTT).
2. Anti-cardiolipin Anti-cardiolipin (ACL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e., ≥ 40 GPL or MPL, or greater than the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart measured by an ELISA-based immunologic assay.
3. Anti-b2GPI Anti-beta-2-glycoprotein I (anti-b2GPI) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (intitire greater than the 99th percentile) present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by an ELISA-based immunologic assay.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση του APS εκτιμάται κατά προσέγγιση μεταξύ 1-5% στο γενικό πληθυσμό, με μία αυξανόμενη τάση στις μεγαλύτερες ηλικίες. Η μειοψηφία αυτών των ατόμων θα αναπτύξει κλινικά συμπτώματα². Σε απόλυτους αριθμούς η επίπτωση του APS εκφράζεται σε 5 νέες περιπτώσεις ανά 100000 άτομα³. Η συνύπαρξη του APS με συνοδές φλεγμονώδεις καταστάσεις, λήψη φαρμάκων και κακοήθειες αποτελεί μια υπαρκτή αλλά όχι τόσο συχνή οντότητα. Το PAPS έχει βρεθεί ότι προκαλεί αύξηση του ετήσιου κινδύνου θρόμβωσης από 2-5% και αυξάνει σημαντικά στις περιπτώσεις ατόμων με ισχυρή θετικότητα και στα τρία αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα².

Οι κλινικές εκδηλώσεις του APS αφορούν κυρίως νεαρούς ενήλικες και μεσήλικες, ενώ το υψηλότερο ποσοστό που αγγίζει το 85% των ασθενών με APS, αφορά ηλικίες μεταξύ 15-50 ετών. Το APS παρατηρείται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, με μία αναλογία που ποικίλει από 1:3.5 (άντρες-γυναίκες) στο PAPS, σε 1-7 στο SAPS σχετιζόμενο με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE)³. Στους ασθενείς με SLE το APS μπορεί να ανιχνευτεί στο 30-50% αυτών ενώ σε ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού (συστηματικό σκληρόδερμα, σύνδρομο Sjogren, δερματομυοσίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα) κυμαίνεται από 6-15%. Συνολικά το 30-40% των ατόμων με SAPS, στα πλαίσια αυτοάνοσων νοσημάτων, θα παρουσιάσει θρομβωτικές εκδηλώσεις και περιγεννητική θνητότητα. Διάφορες λοιμώδεις καταστάσεις μεταξύ των οποίων δερματικές λοιμώξεις, HIV, HCV, μικροβιακές πνευμονίες, λοιμώξεις ουροποιητικού μπορεί να συνδυαστούν με την εμφάνιση APS στις οποίες φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο η μοριακή συγγένεια μεταξύ παθογόνων και β2GPI (Πιν. 2). Αντικείμενο μελέτης αποτελεί η οικογενής προέλευση του APS χωρίς να είναι υποχρεωτική η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων γεγονός το οποίο θέτει το ερώτημα της συσχέτισης του συνδρόμου με γονίδια².

Η συμμετοχή του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές του APS, με κυριότερο εκφραστή τις βαλβιδοπάθειες είτε λέπτυνση των πτυχών είτε εκβλαστήσεις κυρίως της μιτροειδούς και της τριγλώχινας, σε ποσοστό που αγγίζει το 30% των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων, ενώ η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα φτάνουν στο 5.5%. Άλλες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις καταλαμβάνουν το 1-5% μεταξύ των ασθενών που σύμφωνα με τα κριτήρια Sapporo είναι θετικοί στο APS⁵. Έχει παρατηρηθεί ότι η καρδιά μπορεί να εμπλακεί μέσα από ανοσολογικούς και/ή θρομβωτικούς μηχανισμούς. Γεγονός αδιαμφισβήτητο αποτελεί η αυξημένη θνητότητα που εμφανίζεται λόγω των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων στους ασθενείς με APS αν και παρουσιάζεται διαφορά μεταξύ PAPS και SAPS το οποίο διερευνάται από την επιστημονική κοινότητα.⁸ (Πιν.3)

Πίνακας 2. Clinical features of antiphospholipid syndrome (modified from previous studies [5, 103])².

Clinical manifestation	Prevalence
Venous thromboembolism	
Deep vein thrombosis	39 %
Pulmonary embolism	14 %
Superficial thrombophlebitis	12 %
Thrombosis in various other sites	11 %
Arterial thrombosis	
Stroke	20 %
Cardiac valve thickening and/or Libman-Sacks vegetations	14 %
Transient ischaemic attack	11 %
Myocardial ischaemia and coronary bypass thrombosis	10 %
Arterial thrombosis in the extremities	7 %
Retinal artery thrombosis or amaurosis fugax	7 %
Ischaemia of visceral organs or avascular bone necrosis	6 %
Multi-infarct dementia	3 %
Obstetric manifestations	
Early miscarriage (< 10 th week of gestation)	35 %
Late fetal loss (≥ 10 th week of gestation)	17 %
Premature birth among the live births	11 %
Preeclampsia	10 %
Eclampsia	4 %
Neurologic manifestations	
Migraine	20 %
Epilepsy	7 %
Chorea	1 %
Cerebellar ataxia	1 %
Transverse myelopathy	0.5 %
Renal and adrenal manifestations	
Renal artery or renal vein or glomerular thrombosis	3 %
Bilateral adrenal haemorrhage	< 1 %
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	39 %
Arthritis	27 %
Haematologic manifestations	
Thrombocytopenia	30 %
Autoimmune hemolytic anemia	10 %
Skin manifestations	
Livedo reticularis	24 %
Leg ulcers and/or digital gangrene	9 %
Livedo reticularis	24 %

Πίνακας 3. Summary of cardiac involvement in APS and treatment recommendations⁸

Cardiac abnormality	Prevalence—PAPS	Prevalence—SAPS	Recommended management for PAPS patients
Coronary artery disease			<ol style="list-style-type: none"> 1. Aggressive control of cardiovascular risk factors 2. Consider statins, HCQ 3. In the presence of thrombosis - anticoagulation 4. Consider PCI and/or CABG
Asymptomatic atherosclerosis	15%	30-35%	
Myocardial infarction	1.2%	3.8% (in APS-SLE)	
Valvular disease	33%	40-50%	<ol style="list-style-type: none"> 1. TTE for every APS patient as initial screening 2. Asymptomatic patients: prophylactic low-dose aspirin 2. Symptomatic patients: stroke prophylaxis with anticoagulation, 3. Consider Surgical consultation
Non-bacterial thrombotic vegetations			
Valvular fibrosis and thickening			
Valvular regurgitation			
Myocardial dysfunction	No reliable data	No reliable data	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulation 2. Standard therapy for systolic heart failure
Diffuse cardiomyopathy			
Diastolic dysfunction			
Intracardiac thrombosis	No reliable data	No reliable data	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intense Anticoagulation (target INR 3-4) 2. Cardiac surgeon consultation
Pulmonary hypertension	1-5.7%	0.5-14%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulation 2. Surgical thromboendarterectomy 2. Surgical thromboendarterectomy

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό, μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων τουλάχιστον 5 ετών που περιλαμβάνει άρθρα ανασκόπησης, μελέτες παρατήρησης, δημοσιευμένα μεμονομένα περιστατικά (case reports) και βιβλία αναφοράς, να αναδείξει την διεισδυτικότητα του APS στη νοσηρότητα και πιο συγκεκριμένα τη συσχέτιση του συνδρόμου με καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Μέσα από αυτή την ανασκόπηση δίνεται βαρύτητα στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, στη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων, στις μεθόδους εντόπισής τους, στον τρόπο αντιμετώπισής τους, με απώτερο σκοπό την ευαισθητοποίηση των επιστημόνων υγείας ώστε το APS να διερευνάται ως αίτιο σε περιπτώσεις που μέχρι πρότινος δεν τίθονταν η παραμικρή υποψία καθώς και να αναδειχθεί η πρόοδος στη θεραπεία του συνδρόμου σε συνδυασμό με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Η χρησιμοποίηση ηλεκτρονικών βάσεων επιστημονικών δεδομένων, όπως Pubmed, Medline, Science Direct, Embase, Cochrane και ευρύτερου ενδιαφέροντος μηχανών αναζήτησης, όπως Google, ιστοτόπων ιατρικού περιεχομένου, όπως Medscape και ιατρικών περιοδικών, όπως New England Journal of Medicine, The Lancet, και η στοχευμένη αναζήτηση μέσα από λέξεις κλειδιά, οδήγησε στη συλλογή σημαντικού υλικού. Ακολούθησε διαχωρισμός ανάλογα με το βαθμό συσχέτισης και αξιοπιστίας, με βάση την περίληψη, το περιεχόμενο των άρθρων και τον τρόπο-μεθοδολογία οργάνωσης στην περίπτωση των μελετών. Όλα τα άρθρα ήταν δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα.

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 APS και Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος μαζί με τις βαλβιδοπάθειες συγκροτούν τις πιο συχνές καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, καθώς καλύπτουν τα 2/3 αυτών⁴.

1.1(α) Αθηροσκλήρωση

Η παθογένεση μιας πρώιμα επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης η οποία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με APS, χωρίς τη συνύπαρξη των κλασικών παραγόντων κινδύνου, έχει αποτελέσει αντικείμενο διερεύνησης πολλών μελετών⁸. Αρχικά επικράτησε η υπόθεση, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της δεκαετίας ότι κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης παίζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η παρατήρηση πως υγιή άτομα θετικά σε aPLs παρέμεναν ελεύθερα θρομβωτικών επεισοδίων για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους ενώ ταυτόχρονα τα

aPLs διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου, αποτέλεσε το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση. Έγινε ξεκάθαρη στην επιστημονική κοινότητα η αναγκαιότητα αναζήτησης διασύνδεσης των ενδοθηλιακών κυττάρων με αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις διαδικασίες οι οποίες θα μπορούσαν να προάγουν την αθηροσκλήρωση¹.

Τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (aCL) είναι μια ετερογενής ομάδα αυτοαντισωμάτων που παρουσιάζει υψηλή συγγένεια σύνδεσης με πρωτεϊνικά συμπλέγματα φωσφολιπιδίων τα οποία ανευρύσκονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και σχετίζονται με θρομβωτικά επεισόδια ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό τίτλο αυτών των αντισωμάτων, κυρίως IgG⁴. Τα αντισώματα έναντι β2-GPI (αβ2-GPI) συνδεόμενα με αντίστοιχους υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ ταυτόχρονα φλεγμονώδεις καταστάσεις που μπορεί να προκλήθουν από χειρουργικές επεμβάσεις, τραύματα, λοιμώξεις, πολλαπλασιάζουν την έκφραση των β2-GPI υποδοχέων στη μεμβράνη, διεγείροντας περαιτέρω τη θρομβογόνο διαδικασία (Εικ.1). Επίσης μία απόδειξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελεί η μείωση των επιπέδων του νιτρικού οξειδίου (NO) που ανευρύσκεται στους ασθενείς με APS εξαιτίας της επίδρασης των aPLs στην ενδοθηλιακή σύνθεση του NO (eNOS)³¹ (Εικ.1).

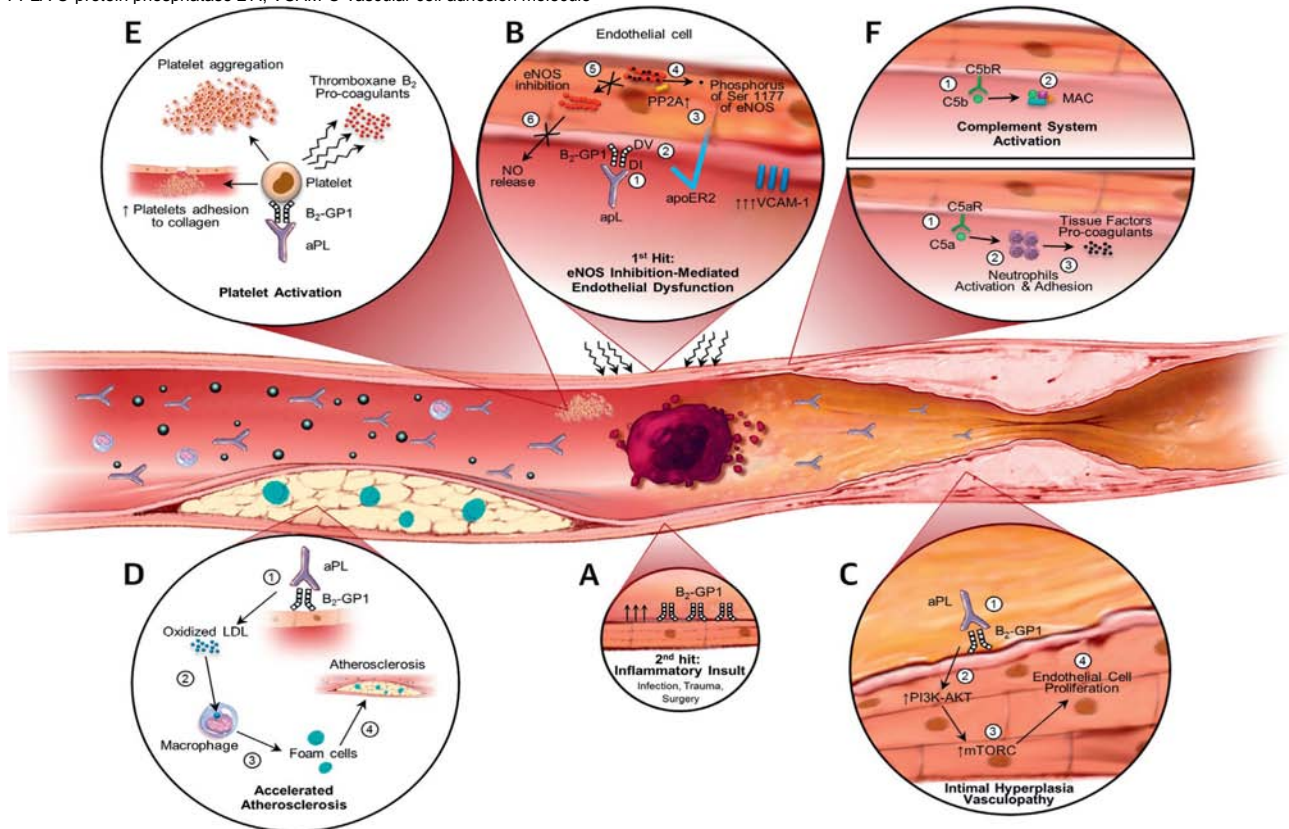
Τα κυκλοφορούντα aPLs μέσω της επίδρασης στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγούν στην αγγειοπάθεια, εκφράσεις της οποίας αποτελούν η ενδοθηλιακή υπερπλασία, πιο συγκεκριμένα του έσω χιτώνα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που οδηγούν στην επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρωση. Έχει βρεθεί σε άτομα με APS σημαντικά αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα στις καρωτίδες με συνέπεια ελάττωση της συνολικής διαμέτρου του καρωτιδικού αυλού, χωρίς την παρουσία αθηροσκληρωτικής νόσου. Ανάλογες εικόνες υπερπλασίας και ίνωσης του έσω-μέσου χιτώνα παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις νεφροπάθειας και ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με APS. Κοινός παρονομαστής σε όλες τις περιπτώσεις ήταν η σοβαρού βαθμού συγκεντρική υπερπλασία του έσω-μέσου χιτώνα και η εικόνα ίνωσης που φαίνεται να προάγονται, σύμφωνα με μελέτες του Canaud και των συνεργατών του που δημοσίευσαν το 2015, μέσω των aCLs και αβ2-GPI τα οποία ενεργοποιούν το μονοπάτι της φωσφατιδιλ 3-κινάση-AKT όπως και του συμπλέγματος mTORC. Απόδειξη για το τελευταίο σε αυτή τη μελέτη, αποτελεί η παρατήρηση ότι ο αποκλεισμός του συγκεκριμένου συμπλέγματος από έναν αναστολέα του (sirolimus), είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της αγγειοπάθειας των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεφρικών αγγείων^{1,24}.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το πρωιμότερο στάδιο της αθηροσκλήρωσης. Τα aPLs, πιο συγκεκριμένα τα aCLs και τα αβ2-GPI, επιδρούν στους υποδοχείς β2-GPI προκαλώντας την οξείδωσή τους αρχικά και στη συνέχεια την φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων και κατά συνέπεια των αθηροσκληρωτικών

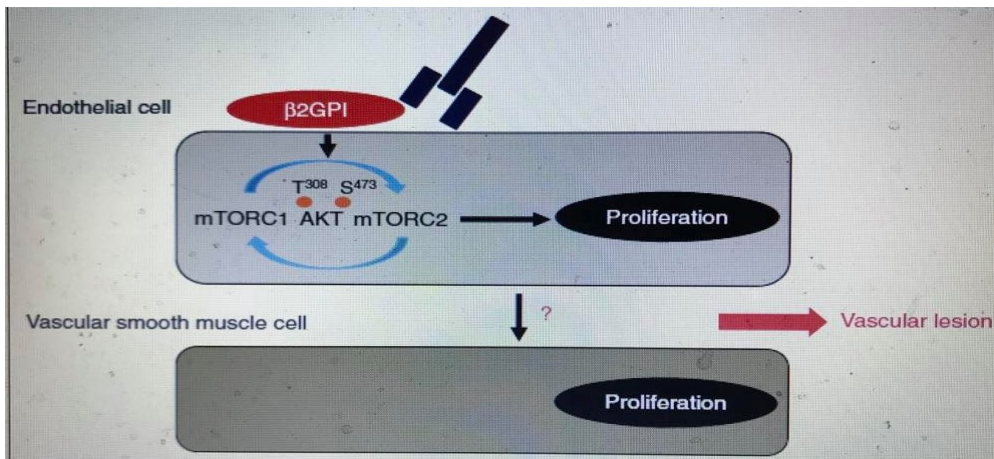
βλαβών. Όλες αυτές οι μελέτες που αποδεικνύουν το ρόλο των κυκλοφορούντων aPLs, καταλήγουν σε ένα κοινό συμπέρασμα που αφορά τη σημασία που παίζουν συνολικά στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, η εξάλειψη και ο περιορισμός των οποίων συνεχίζει να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

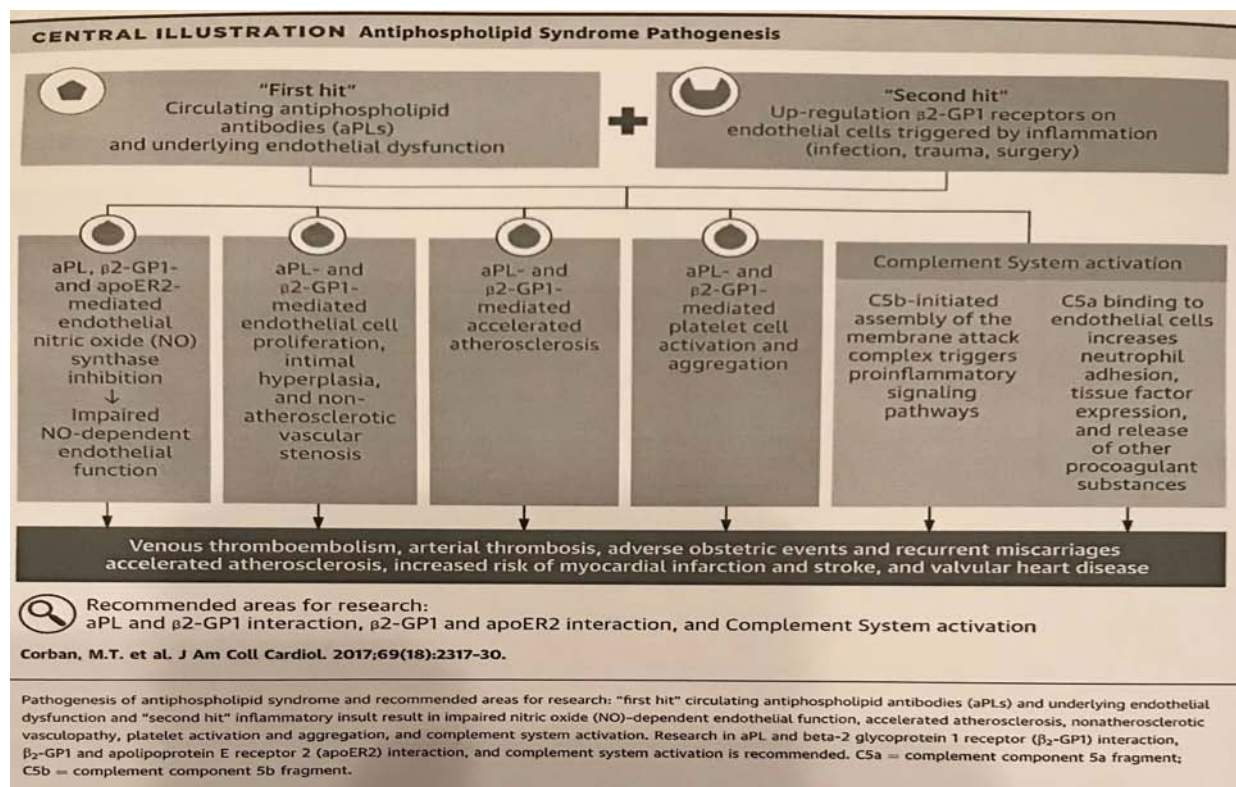
EIKONA 1 Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis¹

(A) Up-regulation of beta-2 glycoprotein 1 (β₂-GP1) receptors on endothelial cells following a “second hit” inflammatory insult. (B) Antiphospholipid antibody (aPL)–mediated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) inhibition, impaired nitric oxide (NO) production and release, and endothelial dysfunction. “First hit.” (C) aPL-mediated endothelial cell proliferation, intimal hyperplasia, and nonatherosclerotic vascular stenosis. (D) Antiphospholipid syndrome (APS)–associated accelerated atherosclerosis. (E) aPL-mediated platelet cell activation, aggregation, and thrombosis. (F) Complement system activation and thrombosis. apoER2 O apolipoprotein E receptor 2; C5a O complement component 5a fragment; C5aR O complement component 5a fragment receptor; C5b O complement component 5b fragment; C5bR O complement component 5b fragment receptor; DI O domain I of β₂-GP1 receptor; DV O domain V of β₂-GP1 receptor; LDL O low-density lipoprotein; MAC O membrane attack complex; mTORC O mammalian target of rapamycin complex; PI3K-AKT O phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway; PP2A O protein phosphatase 2 A; VCAM O vascular cell adhesion molecule



EIKONA 2. Summary of our study. Antiphospholipid antibodies recruit the AKT/mTORC pathway in endothelial cells that leads in turn to endothelial cell proliferation, synthesis of one or several mitotic factor(s) targeting the surrounding vascular smooth muscle cells²⁴





1.1(β) Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Το έμφραγμα μυοκαρδίου (MI) αποτελεί μια από τις συχνότερες εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου και μία από τις καρδιαγγειακές επιπλοκές του APS για το οποίο μπορεί να σηματοδοτεί και την πρώτη εκδήλωση. Παρόλα αυτά το APS, ακόμη και στις μέρες μας, σπάνια διερευνάται ως αίτιο του MI, με μία διαφορά κυρίως στις περιπτώσεις που μετά από στεφανιογραφικό έλεγχο δεν προκύπτει αποφρακτική νόσος. Συνολικά υπολογίζεται πως μόλις στο 3% περίπου των MI έχει ανευρεθεί ως αίτιο το APS και αυτό να καταγράφεται ως αρχική εκδήλωση, από την άλλη πλευρά όμως υπολογίζεται πως στο 11% των ασθενών με MI έχουν βρεθεί θετικά aPLs⁷. Μεγαλύτερη συχνότητα MI παρουσιάζεται σε ασθενείς με SAPS και πιο συγκεκριμένα με συνοδό SLE⁸.

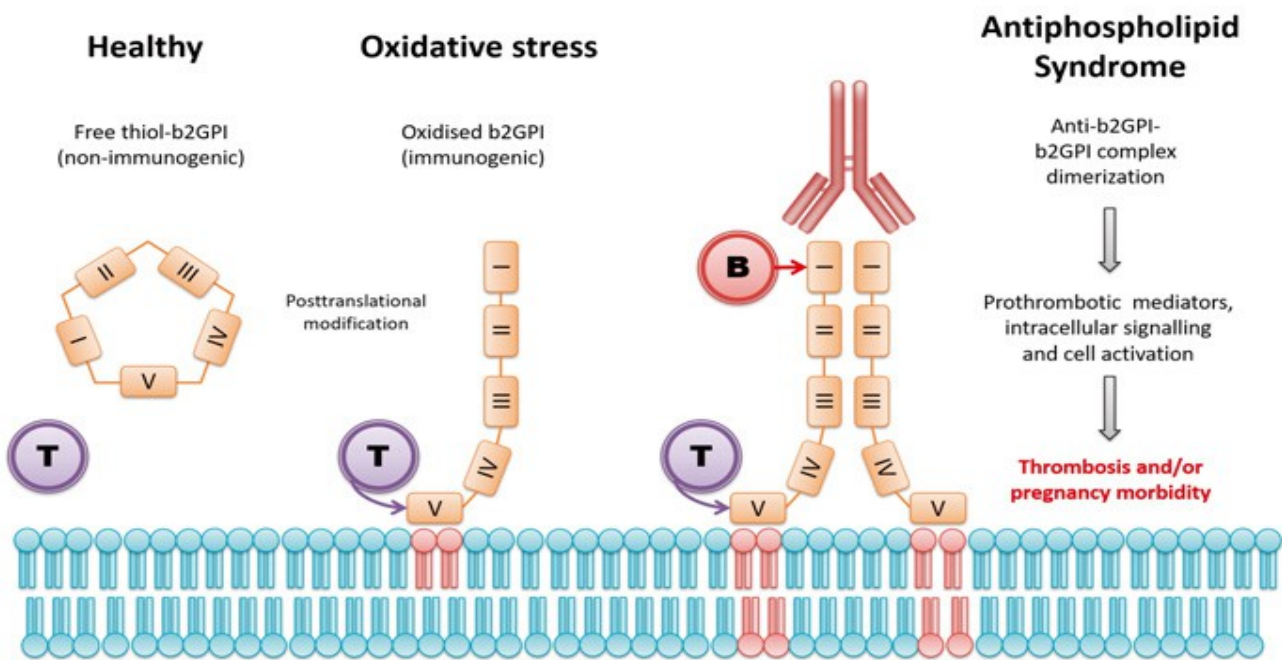
Το MI στους ασθενείς με APS εξηγείται από το συνδυασμό της θεωρίας "first hit" η οποία αναφέρεται στην επίδραση των aPLs στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας δυσλειτουργία αυτών που εκδηλώνεται ως επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρωση, μικροαγγειοπάθεια και της θεωρίας "second hit" η οποία αναφέρεται στο σχηματισμό θρόμβων, στην εμβολή των στεφανιαίων και στο τέλος στη μυοκαρδιακή ισχαιμία και νέκρωση. Η εμβολή στα στεφανιαία αγγεία είναι η συχνότερη αιτία MI στους νεότερους ασθενείς με APS. Τα αντισώματα, μεταξύ των aPLs που θεωρούνται ένοχα για το σχηματισμό θρόμβων είναι το β 2-GPI και πιο συγκεκριμένα τα IgG αντισώματα έναντι των ενδοθηλιακών υποδοχέων β 2-GPI⁷ και το aCL.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που προκαλεί τη θρόμβωση, περιλαμβάνει συνδυασμό γεγονότων, όπως ενεργοποίηση και συσώρευση αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση συμπληρώματος, διαταραχές αιμόστασης με αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα, μειωμένη ινωδολύση. Η αλληλουχία ενεργοποίησης του συμπληρώματος αποτελεί σημαντικό τελικό στοιχείο στην αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν στη θρόμβωση. Πιο συγκεκριμένα το αντιβ2-GP παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με τον υποδοχέα β2-GPI, γεγονός το οποίο προκαλεί σε πρώτη φάση μεταβολή του σχήματος του υποδοχέα (Εικ.4) και το σύμπλεγμα "υποδοχέας-αντίσωμα" ουσιαστικά απωθεί την αννεξίνη A5 από τη φωσφολιπιδική επιφάνεια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων δημιουργώντας ένα κενό στην αντιθρομβωτική προστασία της αννεξίνης, γέρνοντας την πλάστιγγα προς τη πλευρά της θρόμβωσης⁷ μέσω της αύξησης των επιπέδων της θρομβοξάνης A2, ενός ισχυρού ενεργοποιητή της συσώρευσης των αιμοπεταλίων¹. Ο ινωδολυτικός μηχανισμός επίσης επηρεάζεται από τα κυκλοφορούντα aPLs στο APS τα οποία επιδρούν άμεσα στη δραστηριότητα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), επηρεάζοντας αρνητικά την ινωδολύση, προάγοντας με τον τρόπο αυτό τη θρομβοφιλική διάθεση⁷ (Εικ.5). Έχει γίνει αντιληπτό μέσα από μελέτες προηγούμενων ετών ότι το ύψος του τίτλου των aPLs και κυρίως των αντιβ2-GPI και aCL, καθώς και η συνύπαρξή τους, αυξάνουν τα ποσοστά εμφάνισης MI κυρίως σε νεότερους ασθενείς με APS^{8,34}.

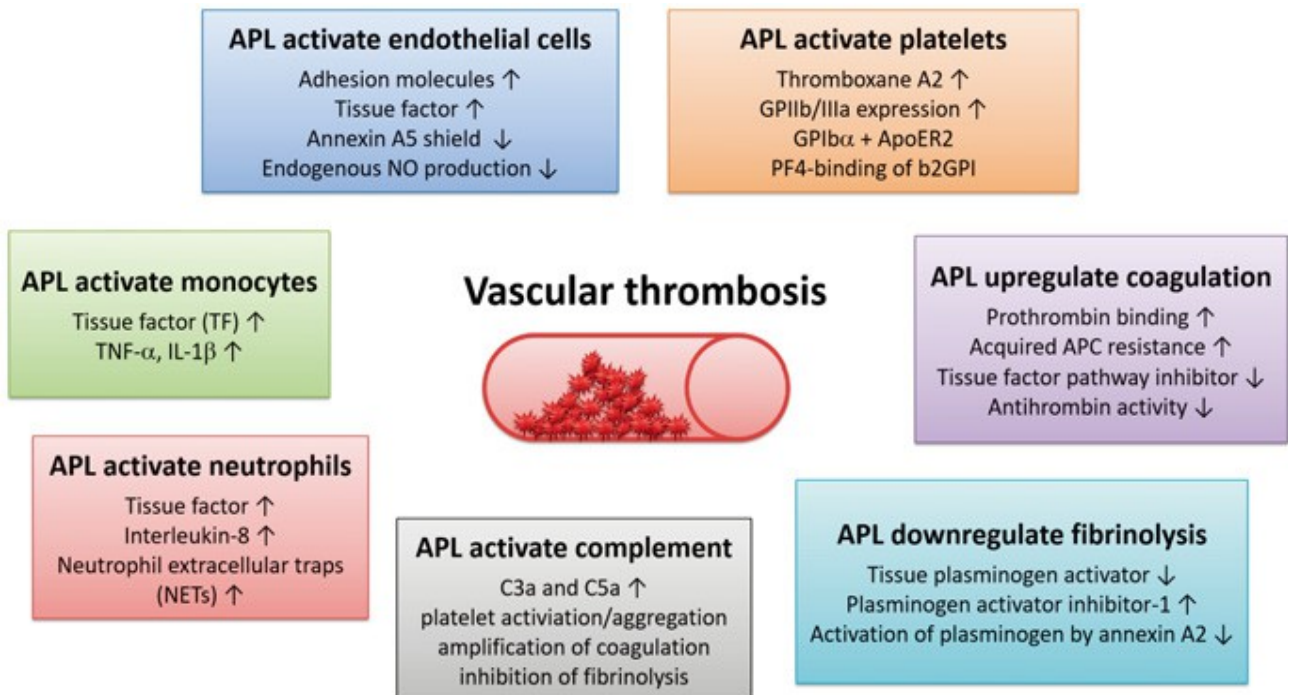
Το MI χωρίς την παρουσία κριτικών στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων (MINOCA), απαντάται σε υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των ασθενών με MI και APS. Η διάγνωσή του προϋποθέτει συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα που αντιστοιχούν σε MI σύμφωνα με τον ορισμό του²⁵, καθώς και στενώσεις των στεφανιαίων <50%⁹. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης που δημοσιεύθηκε το 2019⁷ και περιελάμβανε ουσιαστικά μεμονωμένα περιστατικά μεταξύ των ετών 2000-2019, συχνότερες αιτίες MI ήταν ο ενδοστεφανιαίος θρόμβος, ο σπασμός των στεφανιαίων και ο αυτόματος διαχωρισμός αυτών. Στις περιπτώσεις καταστροφικού APS, το MI αποτέλεσε τη συχνότερη αιτία θανάτου στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ιδιαίτερη ομάδα ασθενών αποτελούν αυτοί με MI και SAPS σε έδαφος SLE. Η επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρωση φαίνεται πως είναι η συχνότερη παθοφυσιολογική αιτία εκδήλωσης MI στους συγκεκριμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό έχουν καταγραφεί και υψηλά ποσοστά επαναστένωσης ενδοστεφανιαίων προθέσεων (stents) σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό που έχει ως συνέπεια την αύξηση της θνητότητας¹⁰.

EIKONA 4. Oxidization of beta-2-glycoprotein-I (b2GPI) results in a conformational change from the circular form to the J-form, which increases immunogenicity by exposing hidden epitopes to T cells and B cells and enables anti-b2GPI antibody binding



EIKONA 5. Haemostatic abnormalities and pathogenetic factors in APS.



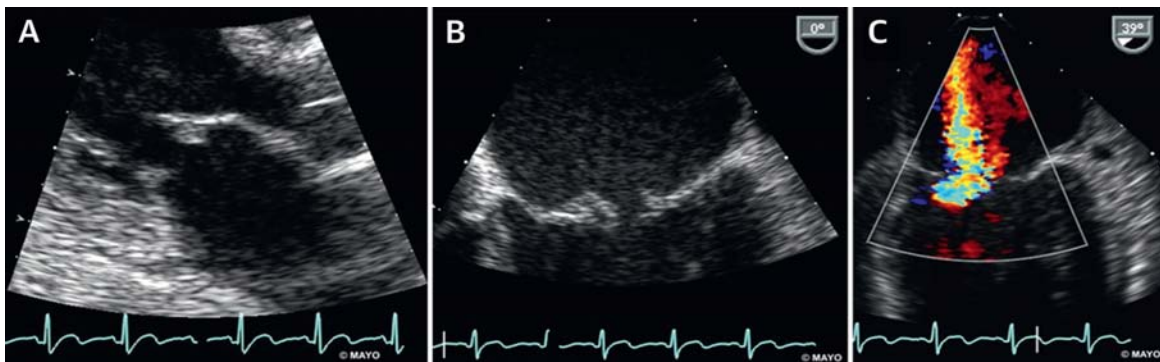
1.2 Βαλβιδοπάθειες

Οι βαλβιδοπάθειες εμφανίζονται σε ποσοστό μεταξύ 15% και 30% μεταξύ των πασχόντων από APS¹ και ορίζονται από την παρουσία βλαβών που οδηγούν σε μετρίου ή σοβαρού βαθμού δυσλειτουργία των βαλβίδων, απουσία ιστορικού ρευματικού πυρετού ή λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Προσβάλλονται κατά σειρά συχνότητας η μιτροειδής, η αορτική και σπανιότερα η τριγλώχινα βαλβίδα.

Οι βλάβες των βαλβίδων στο APS παρουσιάζονται ως πάχυνση >3mm των γλωχίνων-πτυχών που αφορούν το εγγύς ή το μέσο τμήμα αυτών, καθώς και ακανόνιστους όζους-θρόμβους στην κοιλική πλευρά της μιτροειδούς βαλβίδας ή στην αορτική βαλβίδα⁸ που μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια ή στένωση αυτών. Οι τελευταίοι αποτελούν εκδήλωση της επωνομαζόμενης Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδας ή μη βακτηριδιακής θρομβωτικής ενδοκαρδίτιδας της οποίας η επίπτωση στη δεκαετία υπολογίζεται στο 5%. Ιστολογικά οι βλάβες στην ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks είναι μικρές, στείρες, ινώδεις εκβλαστήσεις, πλούσιες σε ινοβλάστες, νεοαγγείωση και φλεγμονώδη διείσδυση από μονοκύτταρα. Σε παραμελημένες περιπτώσεις μακροσκοπικά μπορεί να εμφανιστούν πλάκες ινικής και επασβεστώσεις που προκαλούν άλλοτε άλλου βαθμού δυσλειτουργία των βαλβίδων¹.

Στην παθοφυσιολογία των βλαβών φαίνεται ότι κεντρικό ρόλο παίζουν τα κυκλοφορούντα aPLs και πιο συγκεκριμένα τα aCLs, κυρίως τα IgG και τα aβ2-GPI, σε συνδυασμό με συστατικά του συμπληρώματος. Τα aPLs προκαλούν υπενδοκαρδιακή φλεγμονή επιδρώντας στα βαλβιδικά ενδοθηλιακά κύτταρα με τρόπο ανάλογο με αυτό που ενεργούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων¹

EIKONA 6. Libman-Sacks Endocarditis¹

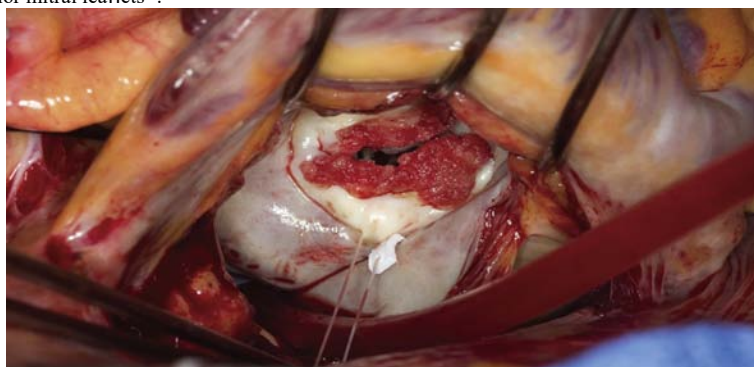


Transthoracic echocardiographic (TTE) and transesophageal echocardiographic (TEE) images of a 33-year-old woman who presented with acute-onset shortness of breath secondary to flash pulmonary edema in the setting of new diagnosis of antiphospholipid syndrome (strongly positive anticardiolipin immunoglobulin G antibody, >100 GPL), Libman-Sacks endocarditis, and moderate-to-severe mitral regurgitation. (A) TTE parasternal long-axis view of the mitral valve with thickened anterior and posterior leaflets and adherent deposits on the leaflets coaptation point. (B) TEE images demonstrating mitral valve vegetations on the atrial aspect of both leaflet tips consistent with Libman-Sacks endocarditis. (C) Moderate-to-severe mitral valve regurgitation associated with incomplete coaptation of mitral valve leaflets secondary to Libman-Sacks endocarditis lesions.

Η ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks είναι πιο συχνή στην κατηγορία ασθενών με SAPS στα πλαίσια

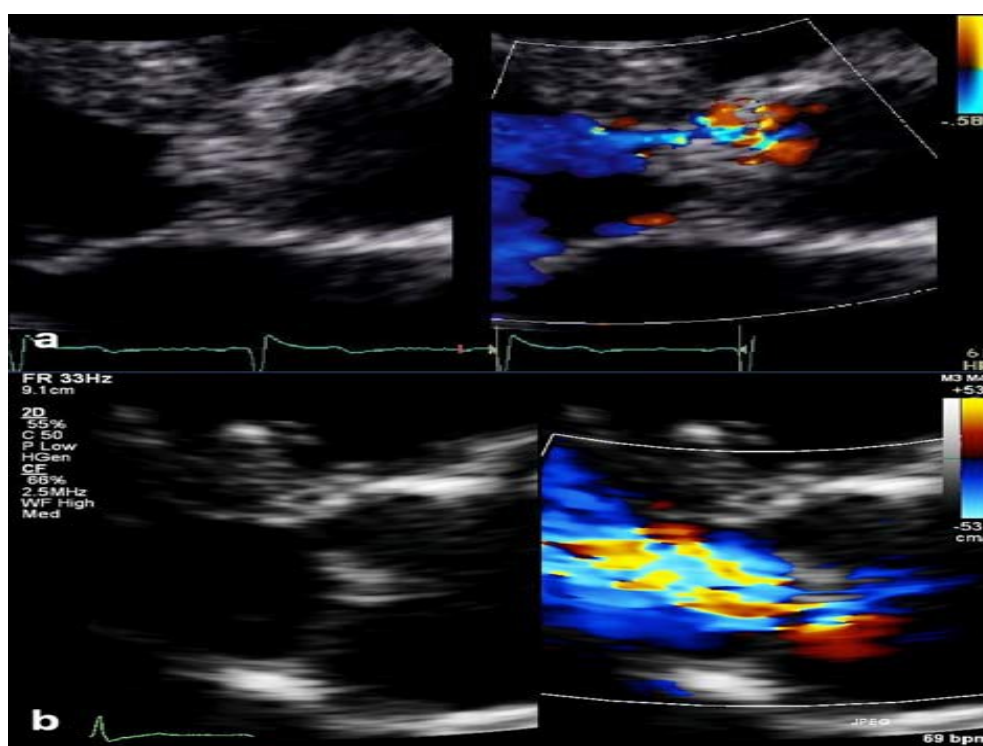
SLE και εκδηλώνεται κυρίως με νευρολογικά συμπτώματα (TIA, Stroke) λόγω αγγειακού εμβόλισμού από μικροθρόμβους στην επιφάνεια των βαλβίδων και αποκόλληση εκβλαστήσεων, αλλά και ως ανεπάρκεια των βαλβίδων. Συχνή είναι επίσης η μικροβιακή επιμόλυνση των άσηπτων εκβλαστήσεων και η μετατροπή τους σε λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα¹¹ που αποτελεί μία εξαιρετικά σοβαρή και άμεσα απειλητική για τη ζωή νοσογόνο κατάσταση. Σημαντικό ρόλο στην έκβαση της νόσου και στην αντιμετώπισή της παίζει η έγκαιρη διάγνωση αυτής στην οποία συμβάλλει τα μέγιστα η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας, διαθωρακικής ή διοισοφάγειας, όπως και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και αντικατάστασης των βαλβίδων που έχουν προσβληθεί (Εικ.6). Με τη χρήση των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία του SLE, όπου και η ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks συναντάται με μεγαλύτερη συχνότητα, έχει αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου. Αξίζει να σημειωθεί πάντως το γεγονός ότι τα δεδομένα μας για τη συγκεκριμένη νόσο σε ασθενείς με APS προκύπτουν από case reports, καθώς δεν υπάρχουν μελέτες προοπτικές. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε ένα case report που δημοσιεύθηκε το 2019 από ομάδα επιστημόνων της Σαουδικής Αραβίας και περιγράφει μία περίπτωση γυναίκας με APS, ιστορικό θρομβώσεων (VTE, PE) στο παρελθόν η οποία αρχικά σε έλεγχο υπερηχοκαρδιογραφικό διαθωρακικό λόγω αρχόμενου πνευμονικού οιδήματος διαγνώστηκε με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, σημαντική πάχυνση των πτυχών και εικόνα δίπτυχης. Έγινε έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά (στόχος INR 2.5-3.5) και ασπιρίνη 80mg για το χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε μέχρι να υποβληθεί σε χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Σε αυτό το διάστημα ανέπτυξε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οξεία ισχαιμία των κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα. Και σε νεότερο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα φάνηκε εικόνα τρίπτυχης αορτικής βαλβίδας, με σημαντική υποχώρηση της πάχυνσης των πτυχών και βελτίωση της κλίσης πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα να αναβληθεί η χειρουργική αντικατάσταση¹². Στη βιβλιογραφία αποτελεί μοναδική περίπτωση τόσο θεαματικής μεταβολής κλινικής εικόνας μετά την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (Εικ.7).

ΕΙΚΟΝΑ 6. Intraoperative photo showing a view of the left atrium with the classical wart-like vegetations of Libman-Sacks endocarditis involving both the anterior and posterior mitral leaflets¹².



Η μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα (NBTE) εμπλέκεται σε αρκετές περιπτώσεις στη διαφοροδιάγνωση με όγκους της καρδιάς, όπως είναι το μύξωμα και άλλοι όγκοι που εντοπίζονται στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και εμφανίζουν μεγαλύτερη κακοήθεια και τάση μεταστάσεων, για αυτό και η έγκαιρη διάγνωσή τους αποτελεί πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Χαρακτηριστικό είναι το περιστατικό που δημοσιεύθηκε το 2018 από ομάδα ιατρών του Πουέρτο Ρίκο, ενός άνδρα με APS και παρουσία ενδοκαρδιακής μάζας στην τριγλώχινια βαλβίδα, η εξέταση της οποίας με υπερηχοκαρδιογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία ανέδειξε χαρακτηριστικά μυξώματος. Εξαιτίας της πρωιούσας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας λόγω της εξεσημασμένης ανεπάρκειας της τριγλώχινιας, ο ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση της μάζας, η ιστολογική εικόνα της οποίας απέβη συμβατή με NBTE. Η κλινική πιθανότητα για NBTE ήταν εξαιρετικά μικρή, καθώς εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες με APS ενώ ταυτόχρονα η εντόπιση στην τριγλώχινια βαλβίδα είναι πολύ σπάνια¹³.

ΕΙΚΟΝΑ 7. Color compare, parasternal long axis view, zoomed, showing the evolution of marked aortic valve thickening and mild regurgitation (a), into mildly thickened leaflets with moderate regurgitation (b) after detachment of the nonbacterial endocarditis mass from the leaflets.



1.3 Μυοκαρδιακή Δυσλειτουργία

Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να προκληθεί από διάφορες καταστάσεις όπως σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, γεγονός το οποίο δυσκολεύει ιδιαίτερα τη διάκριση από την άμεση επίδραση των aPLs στο APS τα οποία μέσω της πρόκλησης

ενδοστεφανιαίων ή μικροαγγειακών θρομβώσεων, μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε μυοκαρδιακές βλάβες και σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου που διακρίνεται σε συστολική και διαστολική. Σε μελέτες παρατήρησης μέσω υπερηχοκαρδιογραφικών καταγραφών των παραμέτρων που αφορούν τη συστολική και διαστολική φάση, προέκυψε ότι στα άτομα με PAPS προέχει η εικόνα που αφορά διαταραχές στη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, ενώ σε άτομα με SAPS σε έδαφος κυρίως SLE, κυριαρχεί η επηρεασμένη συστολική λειτουργία⁸. Επίσης έγινε αντιληπτό ότι στους ασθενείς με PAPS επηρεάζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό η δεξιά κοιλία, χωρίς αυτό να συνδέεται με προϋπάρχουσα βαλβιδοπάθεια ή συστολική δυσλειτουργία.

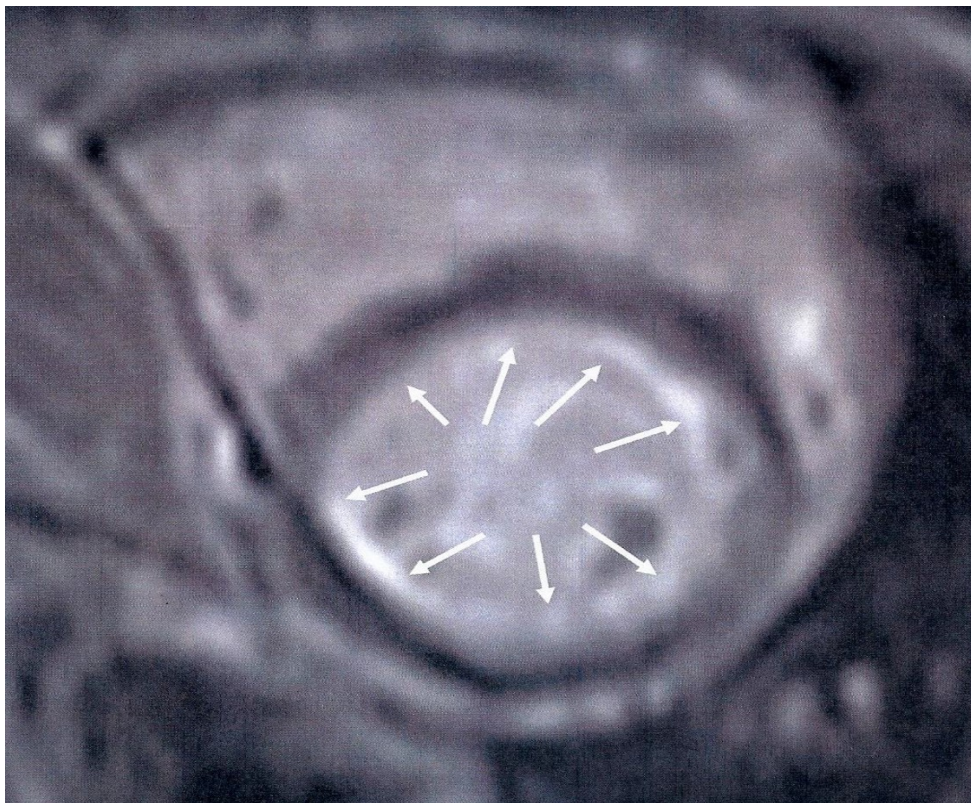
Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια παρουσιάζεται σε μικρότερο ποσοστό στα άτομα με APS και κοινός παρονομαστής σε αυτή την παθολογία όπως και στις παραπάνω, όταν απουσιάζουν οι γνωστοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, είναι η ιστοπαθολογική εικόνα μικροθρομβώσεων των μυοκαρδιακών αρτηριολίων, περιοχές μυοκαρδιακής νέκρωσης και μυοκαρδιακής ίνωσης, αποτέλεσμα της απευθείας επίδρασης των aPLs στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδομυοκαρδιακών αγγείων^{8,14}.

Σε μελέτη που διενεργήθηκε (case control study) από το Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, το Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, το Λαϊκό Νοσοκομείο και άλλα κέντρα του εξωτερικού, είχε διάρκεια παρατήρησης 12 μήνες και αφορούσε άτομα με APS σύμφωνα με τα επικαιροποιημένα κριτήρια Sapporo και απουσία καρδιοπάθειας, με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς σε φάση ηρεμίας και σε φάση stress, διαπιστώθηκε η παρουσία σιωπηρής μυοκαρδιακής ισχαιμίας καθώς και μυοκαρδιακής ίνωσης που οδηγεί μεταγενέστερα σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, χωρίς να συνοδεύεται από την παρουσία κριτικών στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων. Είναι η πρώτη μελέτη που διενεργήθηκε με τη χρήση αυτής της μεθόδου σε ασθενείς με APS η οποία ανέδειξε επίσης και σημαντική μείωση στη μάζα της αριστερής κοιλίας αυτών των ασθενών. Σηματοδοτεί σίγουρα μία αξιοσημείωτη προσπάθεια διερεύνησης κατηγορίας ασθενών με APS που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, να αναπτύξουν μελλοντικά μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, συστολική ή διαστολική, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, με τρόπο μη επεμβατικό. Επίσης αναγνωρίζει τις περιπτώσεις ασθενών που ενδεχόμενη πρόωμη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής θα μπορούσε να επιβραδύνει την εξέλιξη της μυοκαρδιοπάθειας⁵ (Εικ.8).

Table 2. Comparison of CMR findings between APS patients and matched controls.

Parameters	Descriptive Statistics (APS Patients)	Descriptive Statistics (Matched Controls)	<i>p</i> -Value
Number of participants	44	44	N/A
LVEDV (mL)	131.5 (110.0, 160.5)	140.0 (123.0, 160.0)	0.628
LVESV (mL)	47.5 (38.5, 61.5)	51.0 (44.0, 63.5)	0.517
LVEF (%)	63.5 (60.0, 67.0)	63.0 (58.0, 66.0)	0.607
LV Mass (g)	81.0 (65.5, 98.5)	121.5 (112.0, 140.0)	<0.001
RVEDV (mL)	109.0 (84.0, 126.5)	125.0 (120.0, 150.0)	<0.001
RVESV (mL)	38.5 (29.0, 48.5)	45.0 (40.0, 48.0)	0.057
RVEF (%)	64.0 (59.5, 67.0)	60.0 (58.0, 64.0)	0.079
LGE	16 (36%)	0 (0%)	<0.001
MPRI	1.5 (0.9, 1.9)	2.7 (2.2, 3.2)	<0.001

EIKONA 9. Short-axis inversion recovery sequence showing diffuse subendocardial scar (arrows) due to microvascular disease⁵



1.4 Χρόνια Θρομβοεμβολική Πνευμονική Υπέρταση

Η χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH) αποτελεί ένα διακριτό τύπο πνευμονικής υπέρτασης με κύριο χαρακτηριστικό τη μηχανική απόφραξη των πνευμονικών αρτηριών, την αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων με επακόλουθη προοδευτικά επιδεινούμενη πνευμονική υπέρταση και σταδιακή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Η διάγνωση της CTEPH τίθεται όταν μετά από 3 μήνες αντιθρομβωτικής αγωγής, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία υπολογίζεται $>25\text{mmHg}$ και η πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή $<15\text{mmHg}$, ενώ ανευρίσκεται τμηματική διαταραχή στη διάχυση κατά τη διενέργεια σπινθηρογραφήματος αερισμού/αιμάτωσης (V/Q') ή αξονικής αγγειογραφίας πνευμονικών αγγείων (CTPA)¹⁶.

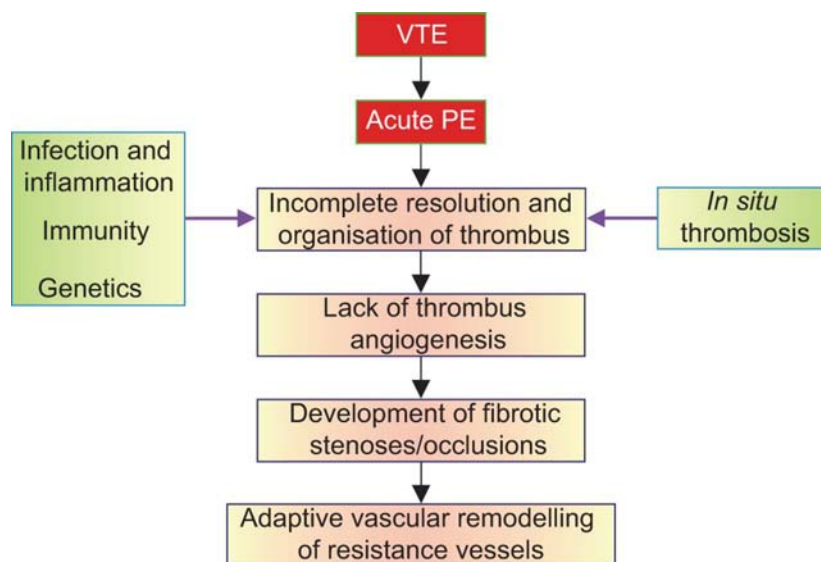
Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (VTE) και η PE βρίσκονται ανάμεσα στις πιο συχνές εκδηλώσεις του APS, καθώς εμφανίζονται σχεδόν στο 40% και 15% αντίστοιχα των ασθενών αυτών, ενώ ταυτόχρονα περισσότερο από το 60% των θανάτων στους ασθενείς με APS οφείλονται στα δύο αυτά αίτια¹⁵. Επιπλέον οι δύο αυτές καταστάσεις σε σημαντικό ποσοστό οδηγούν κάποια στιγμή σε CTEPH η οποία με τη σειρά της αποτελεί μία από τις μη βαλβιδικές καρδιαγγειακές εκδηλώσεις του APS.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της CTEPH περιλαμβάνουν τη θρομβοεμβολή από τις φλέβες των κάτω άκρων, VTE από την οποία μικροί θρόμβοι προκαλούν αποφράξεις περιφερικών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, *in situ* θρομβώσεις των πνευμονικών αγγείων, εμβολή από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και βλάβες του πνευμονικού αγγειακού δέντρου μέσω ανοσολογικού μηχανισμού που με την μεσολάβηση της ενδοθηλίνης, οδηγεί σε αναδιαμόρφωση αυτού⁸. Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία μετατροπής και οργάνωσης του θρομβοεμβολικού υλικού στο τοίχωμα των πνευμονικών αρτηριών, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω του VEGF (endothelial growth factor) και των ινοβλαστών μέσω του FGF (fibroblast growth factor). Ο θρόμβος μετατρέπεται σταδιακά σε ινώδη ιστό, με διείσδυση στον μέσο χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων, αντικατάσταση του ελαστικού ιστού με ινώδη ιστό, πρόκληση στένωσης του αυλού των αγγείων και αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Υπάρχει όμως και η απευθείας επίδραση των aPLs στα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών αγγείων και κυρίως των LAC και aCL, όπως έχει φανεί σε αναδρομικές μελέτες στις οποίες ο υψηλότερος τίτλος αυτών φαίνεται να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά CTEPH⁸.

Τα χαμηλά ποσοστά αναφοράς της CTEPH στις διάφορες μελέτες δεν αντικατοπτρίζουν την ρεαλιστική εικόνα της νόσου, γεγονός το οποίο οφείλεται είτε σε υποεκτίμηση της διάγνωσης της, ακολουθώντας και τα μικρά ποσοστά διάγνωσης της PE (αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες CTEPH), κυρίως των περιφερικών κλάδων, καθώς τα ήπια συμπτώματα ελαχιστοποιούν την

ανάγκη διερεύνησης των αιτίων, είτε σε καθυστερημένη διάγνωση λόγω των μη ειδικών, τουλάχιστον στα πρώτα στάδια, συμπτωμάτων. Η πρόωπη διάγνωση της CTEPH, ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα, συμβάλλει τα μέγιστα στην εξέλιξη της νόσου και στην έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης αγωγής ή της χειρουργικής αντιμετώπισης, ανάλογα με το στάδιο της νόσου¹⁶.

ΕΙΚΟΝΑ 10. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension¹⁷



1.5 Ενδοκαρδιακοί Θρόμβοι

Οι ενδοκαρδιακοί θρόμβοι αποτελούν μία σπάνια αλλά και εξαιρετικά σοβαρή καρδιαγγειακή εκδήλωση του APS, καθώς μπορεί να αποβεί άμεσα απειλητική για τη ζωή του ασθενούς⁸, κυρίως μέσω της πρόκλησης πνευμονικής εμβολής ή άλλων συστηματικών εμβολών¹⁸. Η αναφορά στη βιβλιογραφία αφορά μεμονωμένα περιστατικά (case reports) τα οποία στην πλειοψηφία τους αντιστοιχούν σε πρώτη εκδήλωση του APS και αιτία για διερεύνηση και διάγνωση του συνδρόμου.

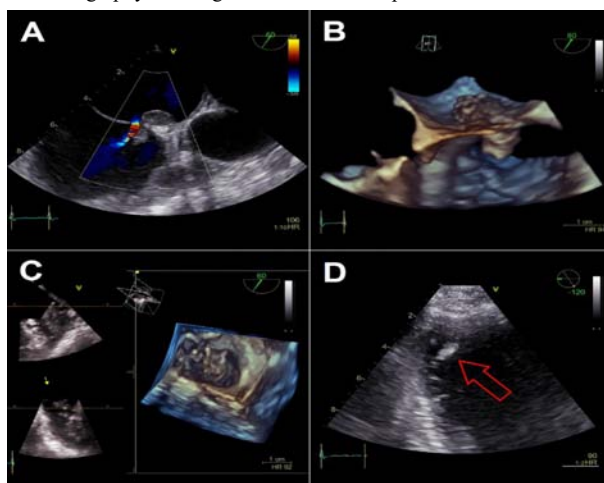
Σε μία ομάδα από 53 άτομα με PASP και SASP, μία μόνο περίπτωση ενδοκαρδιακού θρόμβου αναφέρθηκε σε ασθενή με PASP, μία αναφορά υπήρχε για θρόμβο στην αρ κοιλία σε μία νεαρή γυναίκα με SASP-SLE στην οποία ανιχνεύτηκαν υψηλοί τίτλοι aCLs, IgG και IgM. Κάποιες αναφορές περιγράφουν θρόμβους και στις τέσσερις καρδιακές κοιλότητες, όπως η περίπτωση ενός νέου άνδρα στον οποίο εντοπίστηκαν ενδοκαρδιακοί θρόμβοι ταυτόχρονα στις αριστερές και δεξιές κοιλότητες. Χαρακτηριστική ήταν και στο περιστατικό αυτό η παρουσία υψηλού τίτλου aCL⁸.

Η εύρεση θρόμβου στην αριστερή κοιλία εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα, όταν συνυπάρχουν τοιχωματικές διαταραχές κινητικότητας, όπως μετά από μεγάλο πρόσθιο έμφραγμα

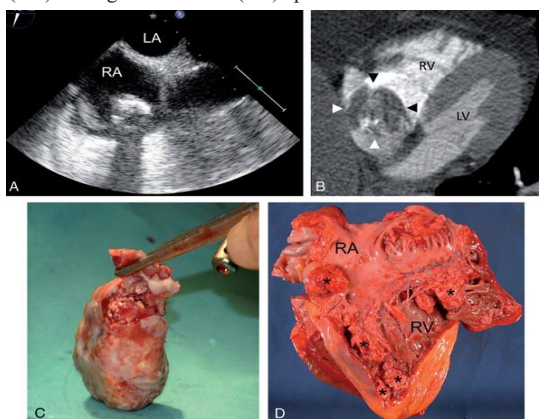
μυοκαρδίου ή στην διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, όπου έχουμε σημαντική έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας. Για το λόγο αυτό, η παρουσία θρόμβου σε μία αριστερή κοιλία χωρίς τμηματικές διαταραχές, θέτει σοβαρά την υποψία ύπαρξης του APS ως υποκείμενου νοσήματος¹⁹. Θρόμβος στο δεξιό κόλπο σε συνδυασμό με θρομβοπενία και παρατεταμένο APTT θα πρέπει να εγείρει υποψίες υποκείμενου APS. Αντίστοιχη περίπτωση δημοσιεύθηκε το 2019 από καρδιοχειρουργικό κέντρο στο Κουβέιτ, μίας 26χρονης με μάζα στο δεξιό κόλπο η οποία είχε χαρακτηριστικά μυξώματος και αποτέλεσε την πρώτη εκδήλωση του APS³².

Ιδιαίτερη αναφορά κρίνεται απαραίτητο να γίνει στο περιστατικό που δημοσιεύθηκε το 2019 από ομάδα ιατρών του νοσοκομείου της Bangkok στην Ταυλάνδη το οποίο αποτελεί αναφορά στο νεότερο άτομο (μόλις 12 έτων) με ενδοκαρδιακό θρόμβο στα πλαίσια CAPS, μία περίπτωση που μέσα από την τραγικότητα της κλινική της εικόνας, αλλά και το νεαρό της ηλικίας, αποδεικνύει τη σημαντικότητα της έγκυρης και έγκαιρης διάγνωσης του συνδρόμου

EIKONA 11. Transoesophageal echocardiography (TOE) colour doppler mode (A) and three-dimensional mode (B) of the interatrial septum showing a thrombus 'in transit' in an atrial septal defect with left to right shunt. TOE three-dimensional mode depicting a large thrombus in the left atrial appendage (C) and transthoracic echocardiography showing a thrombus in the apex of the left ventricle (D, arrow). HR, heart rate²⁶.



EIKONA 12. A) Transoesophageal echocardiography showing the right (RA) and left atrium (LA). Intracardiac mass with partial calcification was detected in the RA. Panel B) Cardiac multislice computed tomography demonstrating intra-atrial mass (arrowheads) with partial calcification and lack of contrast enhancement. Panel C) Resected right atrial thrombus. Panel D) Disseminated intracardiac thrombosis (asterisk) with extensive intracardiac thrombosis in the right atrium (RA) and right ventricular (RV) apex and destruction of the tricuspid valve with disseminated thrombosis²⁷.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Βιοδείκτες και Θρόμβωση

Η πολυπλοκότητα και οι ποικίλες εκδηλώσεις του APS, καθώς και η διαφορετική συχνότητα εμφάνισης αυτών, επιβάλλει την αναζήτηση από τους επιστήμονες βιοδεικτών που θα μπορούσαν να προσδιορίσουν ή ακόμη καλύτερα να προβλέψουν το είδος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, με σκοπό την πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπισή τους, ίσως και την αποφυγή τους. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για αυτό το λόγο, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το APS είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που αναπτύσσεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση, καθώς έχουν εντοπιστεί διαφορετικά HLA αλληλία (HLA-DR, HLA-DQ) που συσχετίζονται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) τα οποία είναι αυτά που διαμορφώνουν τον τύπο των αντισωμάτων και ουσιαστικά καθορίζουν την περαιτέρω κλινική εικόνα του APS. Ο συνδυασμός του διαφορετικού τύπου των aPLs και του πολυμορφισμού των γονιδίων που σχετίζονται με το αγγειακό δίκτυο, είναι το κλειδί στην κλινική πορεία του συνδρόμου.

Σε διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι τα aPLs επάγουν επιγενετικές (epigenetic) μεταβολές και μεταβολές γονιδιώματος (genomic), απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημιουργία ενός προθρομβωτικού περιβάλλοντος. Ένα ειδικό γονιδιακό προφίλ το οποίο μεταφράζεται σε ειδική κατηγορία μονοκυττάρων σε ασθενείς με APS και σχετίζεται με καρδιαγγειακές εκδηλώσεις σε αυτούς, όπως και η ανακάλυψη δύο συγκεκριμένων μη κωδικοποιημένων (miRNAs) τα οποία επιδρούν και τροποποιούν τη δράση του ιστικού παράγοντα (TF) και του VEGF που επάγουν τη θρομβωτική διάθεση στο APS, είναι μερικά από τα παραδείγματα των μεταβολών σε επίπεδο γονιδιώματος και επιγενετικές που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Συγκεκριμένα, η αυξημένη παρουσία του TF από τα μονοκύτταρα στους ασθενείς με APS πραγματοποιείται μέσω επαγωγής από τα aPLs υπερέκφρασης της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), ιντερλευκίνης 8 (IL-8) και της συνθετάσης του NO (iNOS) τα οποία ενεργοποιούν τη φωσφορυλίωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών στην επιφάνεια των μονοκυττάρων που σχετίζονται με την υπερέκφραση του TF. Αυξημένα επίπεδα TF και VEGF έχουν βρεθεί στο πλάσμα των ασθενών με APS και καρδιαγγειακές επιπλοκές. Τα aPLs επίσης επιδρούν απευθείας στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και πιο συγκεκριμένα ενεργοποιώντας την έκφραση των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων του ινωδογόνου (IIb/IIIa) και της θρομβοξάνης B2 (TXB2), επάγοντας έτσι τη συσσώρευσή τους και κατά συνέπεια την ανάπτυξη θρόμβου.

Σε διάφορες μελέτες σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του APS και ειδικότερα στις καρδιαγγειακές εκδηλώσεις αυτού, διαδραματίζει το οξειδωτικό stress το οποίο ανευρύσκεται στο πλάσμα αυτής της κατηγορίας ασθενών. Υψηλή παραγωγή των “reactive oxygen species” (ROS)

από τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, σε συνδυασμό με απώλεια του δυναμικού μεμβράνης των μιτοχονδρίων σε κυτταρικό επίπεδο είναι διαδικασία που πραγματοποιείται με την επίδραση των aPLs²¹.

Ένας ακόμη μηχανισμός θρόμβωσης που επάγεται από την επίδραση των aPLs και έχει μελετηθεί την τελευταία διετία, έχει να κάνει με το ρόλο των NETs (neutrophil extracellular traps) τα οποία ανιχνεύονται σε υψηλά επίπεδα στο πλάσμα ασθενών με APS και θρομβωτικές επιπλοκές²⁰. Πρόκειται για ένα σύμπλεγμα από κομμάτια κατακερματισμένου γενετικού υλικού και πρωτεϊνών προερχόμενων από τους κόκκους των ουδετερόφιλων. Η απελευθέρωσή τους προϋποθέτει κατεστραμμένα ουδετερόφιλα που προκύπτουν λόγω της άμεσης επίδρασης των aPLs και με τη διαμεσολάβηση του cAMP²¹.

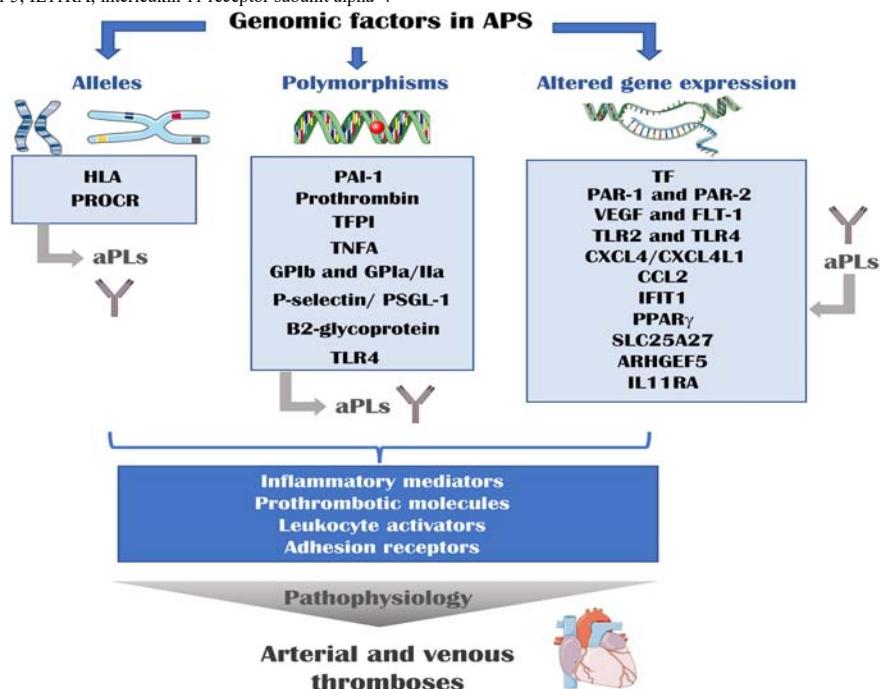
Στους γενετικούς παράγοντες (Πιν.4) που προάγουν την θρόμβωση στο APS, εκτός από το MHC, περιλαμβάνονται μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τη σύνθεση διαφόρων συστατικών σε όλα τα στάδια της αιμόστασης. Μετάλλαξη που αφορά τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα των ασθενών με APS και κυρίως σε εκείνους με υψηλό τίτλο aPLs. Επίσης μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη σύνθεση του υποδοχέα ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα να ασκείται προθρομβωτική δράση μέσω μείωσης των επιπέδων ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Τροποποίηση σε γονίδιο που επάγει τη σύνθεση του TNFα η οποία είναι μία κυτοκίνη με προφλεγμονώδη δράση σε αρτηριακό επίπεδο και με παρουσία στους ασθενείς με APS, προάγοντας τη θρόμβωση. Μία ακόμη μετάλλαξη που έχει μελετηθεί και συναντάται στα άτομα με APS και θρομβωτικά επεισόδια, είναι σε γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς γλυκοπρωτεΐνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων GP Ia/IIa και GP Ib, επιτείνοντας την συσσώρευσή τους και κατά συνέπεια ενισχύοντας τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (Εικ. 13).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Genetic Risk Factors associated with athero-thrombosis in APS²⁰

Gene	Genetic factor	Association with APS	References
MHC	HLA-DR and HLA-DQ alleles	Presence of autoantibodies aPL	(32–35)
PAI-1	675 insertion/deletion 4G/5G	Occurrence of thrombosis	(36–38)
EPCR	T6333C	Lower prevalence in APS with arterial thrombosis	(39)
Prothrombin	G20210A	Not clear relationship with thrombotic events	(40–42)
TFPI	T33C C399T	Venous thrombosis	(43)
TNFα	G238A	Arterial thrombosis	(44)
GPIa	C807T	Arterial thrombosis	(45)
GPIb-alpha	Kozak TC polymorphism		(46)
p-selectin	G1902A	Thrombotic events	(47)
PSGL-1	Tandem repeats (VNTR)	Thrombosis	(48)
B2-Glycoprotein	G796T G1004C	Production of autoantibodies	(49); (50)
TLR4	A896G C1196T	Lower prevalence in APS patients with thrombosis	(24)

MHC, major histocompatibility complex; HLA, human leukocyte antigen; PAI-1, type 1 plasminogen activator inhibitor 1; EPCR, endothelial protein C receptor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TNFα, tumor necrosis factor alpha; GPIa, glycoprotein Ia; PSGL-1, p-selectin glycoprotein ligand 1; TLR4, toll like receptor 4.

EIKONA 13. Genomic risk factors of athero-thrombosis in APS. Multiple genomic factors are involved in the pathophysiology of APS. The presence of determined alleles or polymorphisms is associated with the presence of aPLs and thrombotic events. In addition, aPLs can modulate the expression of several genes. These genes encode for inflammatory mediators, prothrombotic molecules, leukocyte activator and adhesion receptors, proteins that are directly involved in the development of thrombosis. HLA, human leukocyte antigen; PROCr, endothelial protein C receptor gene; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TNFA, tumor necrosis factor A; GP, glycoprotein; TLR, toll-like receptor; TF, tissue factor; PAR, protease activator receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; Flt-1, VEGF receptor 1; CXCL4, platelet factor 4; CXCL4L1, platelet factor variant 1; CCL2, C-C motif chemokine ligand 2; IFIT1, interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1; PPAR gamma, peroxisome proliferator-activated receptor gamma; SLC25A27, Solute Carrier Family 25 Member 27; ARHGGEF5, Rho guanine nucleotide exchange factor 5; IL11RA, interleukin 11 receptor subunit alpha²¹.



Η έκφραση των γονιδίων και η σταθερότητα στη σύνθεση διαφόρων πρωτεϊνών που συσχετίζονται με τη διαδικασία της θρόμβωσης στο APS, επηρεάζεται και από τους λεγόμενους επιγενετικούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι κληρονομικές μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων, σχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, χωρίς όμως να παρατηρείται τροποποίηση στις ακολουθίες του DNA. Σημαντική διαφορά τους από τη γονιδιακή μετάλλαξη, αποτελεί το γεγονός ότι οι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι αναστρέψιμοι και ευάλωτοι σε περιβαλλοντικές και διατροφικές επιρροές, χαρακτηριστικό το οποίο τους καθιστά πιθανούς στόχους νέων φαρμακευτικών θεραπειών. Περιλαμβάνουν τροποποιήσεις των ιστονών (πρωτεΐνες που βοηθούν στην αναδίπλωση της χρωματίνης και στην οργάνωση του DNA στον πυρήνα των κυττάρων), απευθείας του DNA ή του RNA, μέσω μεθυλίωσης, ακετυλίωσης, φωσφορυλίωσης και παρουσία microRNAs μη κωδικοποιημένων.

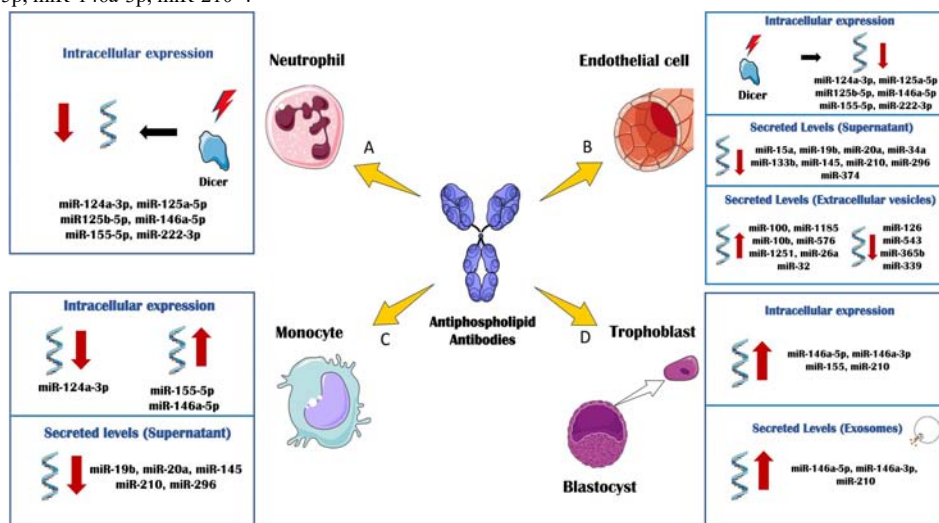
Τα κωδικοποιημένα microRNAs επιδρούν στη φάση της μεταγραφής των γονιδίων και ελέγχουν ένα μεγάλο μέρος πολλών φυσιολογικών διαδικασιών, ενώ η παρουσία μη κωδικοποιημένων microRNAs (Πιν.5) έχει συσχετιστεί με την παθογένεση πολλών νοσημάτων, καθώς και με τη θρομβοφιλική κατάσταση που δημιουργεί το APS, με πρώτη αναφορά σε μελέτη το 2011 που παρακολούθησε την υπερέκφραση του TF σε ασθενείς με APS και θρομβωτικές εκδηλώσεις μέσω

της επίδρασης μη κωδικοποιημένων microRNAs. Ακολούθησαν πολλές μελέτες οι οποίες ανέδειξαν μία πλιάδα από μη κωδικοποιημένα microRNAs, μεταξύ των οποίων και κάποια που εκφράζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με APS και καρδιαγγειακές επιπλοκές^{21,30} (Εικ.14).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. microRNAs differentially expressed in APS patients²⁰

microRNA	Alteration	Source	Technique	References
miR-19b, miR-20a	Reduced	Monocytes	RT-PCR	(88)
miR-124a-3p, miR-125a-5p, miR-125b-5p, miR-146a-5p, miR-155-5p, miR-222-3p	Reduced	Neutrophils	RT-PCR	(89)
miR-124a-3p, miR-125a-5p	Reduced	Monocytes	RT-PCR	
miR-155-5p, miR-146a-5p	Increased	Monocytes	RT-PCR	(90)
miR-146a-3p	Increased	Exosomes (plasma)	RT-PCR	
miR-299-3p, miR-579, miR-494, miR-221-3p, miR-4516, miR-145-5p, miR-146b-5p, miR-371a-3p, miR-78a-5p, miR-26a-5p, miR-199a-5p, miR-376c, miR-126-3p, miR-7f-5p, miR-30b-5p, miR-106a-5p	Reduced	Monocytes	Nanostring	(91)
miR-29a-3p, miR-451a	Increased	Monocytes	Nanostring	
miR-150-5p	Increased	Plasma	RT-PCR	(92)
miR-19b/miR-34a, miR-19b/miR-15a, miR-19b/miR-124, miR-19b/miR-145, miR-20a/miR-145, miR-20a/miR-374a, miR-20a/miR-210, miR-20a/miR-133b, miR-206/miR-34a	Reduced	Plasma	PCR-Array	
miR-124/miR-296	Reduced	Plasmacytoid dendritic cells	Open-Array	(93)
miR-125b, miR-99a, miR-99b, miR-127, miR-181a, miR-590-3p, miR-744, miR-27a, miR-30a-5p, miR-126, miR-30e-3p, miR-335, miR-27b, miR-20a, miR-29a, miR-942, let-7c, let-7f, let-7g, let-7e, let-7a				

EIKONA 14. In vitro effects of antiphospholipid antibodies (aPL) through miRNA biology. The in vitro treatment of several immune and vascular cells with aPL, has allowed delineating the regulation of cellular and extracellular levels of miRNAs associated to the APS pathology. (A) aPL- IgG treatment of neutrophils purified from healthy donors promoted the down-regulation of DICER and other related miRNA biogenesis proteins. Accordingly, the intracellular levels of several miRNAs, including miR-124a-3p, miR-125a-5p, miR-125b-5p, miR-146a-5p, miR-155-5p, and miR-222-3p were also reduced. (B) Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) cultured in the presence of aPL-IgGs, showed a downregulation of DICER and miRNA biogenesis proteins along with the intracellular levels of miR-124a-3p, miR-125a-5p, miR-125b-5p, miR-146a-5p, miR-155-5p, and miR-222-3p. aPLs also induced effect through the circulating miRNA profile. The secreted levels of miR-15a, miR-19b, miR-20a, miR-34a, miR-133b, miR-145, miR-210, miR-296, and miR-374 were found reduced in the supernatant of HUVECs treated with aPL-IgGs compared to IgG control. The treatment of HUVECs with β 2GPI antibodies promoted the secretion of extracellular vesicles whose miRNA profile was increased in miR-100, miR-1185, miR-10b, miR-576, miR-1251, miR-26a and miR-32, and reduced in miR-126, miR-543, miR-365b and miR-339, in relation to the IgG-control treatment. (C) aPL-IgGs treatment on monocytes isolated from healthy donors, promoted the reduction of the intracellular levels of miR-124a-3p while the levels of miR-155-5p and miR-146a-5p were up-regulated. The secreted levels of miR-19b, miR-20a, miR-145, miR-210 and miR-296 were reduced in the supernatant of healthy monocytes treated with aPL-IgGs purified from APS patients compared to the control-IgGs treatment. (D) The culture of human first trimester trophoblast cell line, HTR8, in the presence of β 2-GPI antibodies elevated the intracellular levels of miR-146a-5p, miR-146a-3p, miR-155 and miR-210. In parallel, secreted exosomes derived of the β 2GPI antibodies treatment on these cells, showed augmented levels of miR-146a-5p, miR-146a-3p, miR-210²¹.



Η απομόνωση και παρατήρηση κυκλοφορούντων συγκεκριμένων μη κωδικοποιημένων microRNAs, όπως τα microRNA-133 και microRNA-145, σε ασθενείς με πρώιμη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων, οξεία στεφανιαία σύνδρομα και η ταυτόχρονη παρουσία τους και σε ασθενείς με APS και ανάλογες καρδιαγγειακές επιπλοκές, αναδεικνύει την πιθανότητα χρήσης τους ως δυναμικών βιοδεικτών και για τις δύο νοσηρότητες. Ο ρόλος που διαδραματίζουν αυτά τα microRNAs έχει να κάνει με την αγγειογένεση, το ενδοθήλιο, την απόπτωση και τη διαφοροποίηση των λείων μυικών κυττάρων και των μυοκαρδιακών κυττάρων. Γίνεται σαφές ότι τα μη κωδικοποιημένα microRNAs μπορούν να συμβάλλουν καθοριστικά στην έγκαιρη πρόληψη και θεραπεία του APS και των επιπλοκών του²¹.

2.2 Πρόληψη και Θεραπευτική Προσέγγιση

Η επικινδυνότητα των ασθενών με APS ορίζεται με βάση τον τίτλο των aPLs και διαμορφώνεται σε χαμηλού, μέσου και υψηλού βαθμού (Πιν.6).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Risk assessment according to the antiphospholipid antibody (APL) profile of patients with the antiphospholipid syndrome modified according to Garcia and Erkan⁶

Risk profile	Laboratory findings
High risk	<ul style="list-style-type: none"> • Triple positive APL (LA, ACA, and β2GPIA) • Positive LA with or without ACA or β2GPIA (single or double positivity with LA)
Moderate risk	Negative LA and moderate to high titer of ACA and/or β 2GPIA (single or double positivity without LA)
Low risk	Negative LA and low titer of ACA and/or β 2GPIA (single or double positivity without LA)

Abbreviations: β 2GPIA, β 2-glycoprotein I antibodies; APL, antiphospholipid antibodies; ACA, anticardiolipin antibodies; LA, lupus anticoagulant.

Σε μία προσπάθεια καλύτερης κατάταξης κινδύνου των ασθενών με APS, δημιουργήθηκε το GAPSS (global APS score) (Πιν.7) το οποίο περιλαμβάνει, εκτός από τα aPLs, το λόγο aPS/PT (anti-phosphatidylserine complex/anti-prothrombin IgG/IgM) και δύο καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση) και τελευταία, το διορθωμένο GAPSS (aGAPSS) στο οποίο δεν περιλαμβάνεται ο λόγος aPS/aPL, αλλά είναι ακόμη σε διαδικασία αξιολόγησης. Σε

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. The Global APS Score

	Factor	Point value ^a
aPL ^a	Anticardiolipin IgG/IgM	5
	Anti- β 2-glycoprotein IgG/IgM	4
	Lupus anticoagulant	4
	Anti-prothrombin/phosphatidylserine complex (aPS/PT) IgG/IgM	3
Cardiovascular risk factors	Hyperlipidemia ^b	3
	Arterial hypertension ^c	1

μία αναδρομική μελέτη του 2017 χρησιμοποιήθηκε το aGAPSS για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ανάπτυξης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς μικρότερους των 50 ετών με APS και έδειξε ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα ποσοτικό score πρόβλεψης οξέων στεφανιαίων επεισοδίων²⁹. Σημαντική παράμετρος στο APS αποτελεί η πρωτογενής πρόληψη η οποία αφορά την προστασία από θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασυμπτωματικά άτομα, με θετικό τίτλο aPLs. Στην περίπτωση αυτή, η προφυλακτική δόση ασπιρίνης συνιστάται στους μέσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς, με επιπλέον αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Πιν.8).

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Primary thromboprophylaxis in APL-positive subjects without clinical symptoms of the antiphospholipid syndrome⁶

Risk profile	Treatment	Additional therapy
Asymptomatic patients with high or moderate risk APL profile	Low-dose aspirin (75–100 mg). Consider thromboprophylaxis with NMH or DOAC in risk situations (i.e., long-distance flights, immobilization, operation, etc.)	Minimize vascular risk factors ^a
Asymptomatic patients with low risk APL profile	Low-dose aspirin (75–100 mg) may or may not be considered	Minimize vascular risk factors ^a
Asymptomatic SLE patients with positive APL profile	Low-dose aspirin (75–100 mg) and hydroxychloroquine. ³⁴ Consider thromboprophylaxis with NMH or DOAC in risk situations (i.e., long-distance flight, immobilization, operation, etc.)	Minimize vascular risk factors ^a

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει άτομα που έχουν στο ιστορικό τους κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο το οποίο μπορεί να αφορά το φλεβικό ή το αρτηριακό δίκτυο, βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά και ασπιρίνη ή αντιαιμοπεταλιακά, στην περίπτωση αρτηριακής θρόμβωσης, με σκοπό την αποφυγή υποτροπής θρόμβωσης. Ασθενείς με APS και επεισόδιο μη προκλητής VTE, θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά. Δεδομένα από διάφορες μελέτες, δεν έδειξαν όφελος στην προστασία από θρομβοεμβολικά επεισόδια, με την αύξηση του στόχου του INR από 2-3 σε 3-4. Επίσης στην περίπτωση APS με θετικό τίτλο LA αντισώματος συνιστάται η μέτρηση δραστηριότητας του παράγοντα X και όχι το INR, καθώς επηρεάζεται ο υπολογισμός του από την παρουσία του LA, με αποτέλεσμα να υπερεκτιμάται⁶ (Πιν.9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Secondary prevention after venous thromboembolism⁶

Clinical and laboratory findings	Therapy	Duration of therapy	Additional therapy (to prevent occurrence of arterial thrombosis)
First VTE and high-risk APL profile (triple positivity or positive LA)	VKA (INR: 2–3)	As long as APL persist ^a	Minimize vascular risk factors ^b
First VTE and low-to-moderate risk APL profile (negative LA, ACA, and/or β2GPIA)	VKA (INR: 2–3) or DOAC	As long as APL persist ^a	Minimize vascular risk factors ^b
Recurrent VTE while on DOAC	VKA (INR: 2–3)	As long as APL persist ^a	Minimize vascular risk factors ^b
Recurrent VTE while on VKA	VKA (INR: 3–4) if recurrence occurred despite an INR of 2–3 ^c	As long as APL persist ^a	

Στην περίπτωση της δευτερογενούς πρόληψης του APS μετά από αρτηριακή θρόμβωση η οποία περιλαμβάνει μεταξύ των άλλων το έμφραγμα μυοκαρδίου και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τον ενδοκαρδιακό θρόμβο, η κύρια θεραπεία είναι τα κουμαρινικά αντιπηκτικά με ή χωρίς αντιαμοπεταλιακά, με INR 2-3, εκτός από τους ασθενείς με επαναλαμβανόμενες αρτηριακές θρομβώσεις, όπου συνιστάται INR 3-4 και επιπρόσθετα εξετάζεται η έναρξη υδροξυχλωροκίνης⁶. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη επίδρασης στη θρομβοπροφύλαξη με τη χορήγηση υδροξυχλωροκίνης, καθώς και στα επίπεδα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, σε άτομα με PAPS και δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2020. Η προσθήκη υδροξυχλωροκίνης επιπρόσθετα στη συμβατική αγωγή, έδειξε μακροπρόθεσμα όφελος στην αντιθρομβωτική προστασία μέσω της μείωσης του τίτλου των aPLs, εκτός από τα aCL-IgM²⁸. Στους ασθενείς με ενδοκαρδιακό θρόμβο, συνιστάται εντονότερη αντιπηκτική αγωγή με INR 3-4 και καρδιοχειρουργική καθοδήγηση όπου απαιτείται. Κριτήριο στη σωστή επιλογή του θεραπευτικού ή προφυλακτικού σχήματος σε κάθε περίπτωση εκτός από την εντόπιση της θρόμβωσης, πρέπει να αποτελεί και ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10 . Secondary prevention after arterial thrombosis⁶

Clinical and laboratory findings	Therapy	Duration of therapy	Additional therapy
Arterial thrombosis and APL (moderate and high risk)	VKA (INR: 2–3) additional low-dose aspirin (75–100 mg) can be considered	As long as APL persist ^a	Statins/minimize vascular risk factors ^b
Arterial thrombosis and low risk APL profile or patients with high bleeding risk	Consider low-dose aspirin (75–100 mg) alone	As long as APL persist ^a	Statins/minimize vascular risk factors ^b
APL and recurrent arterial thrombosis ^c	VKA (INR: 2–3) and platelet inhibitors, i.e., ADP receptor inhibitor or VKA (INR: 3–4)	As long as APL persist ^a	Statins/minimize vascular risk factors ^b Consider hydroxychloroquine

Η έρευνα το τελευταίο διάστημα έχει επικεντρωθεί στην αναζήτηση παραγόντων οι οποίοι είτε με άμεσο είτε με έμμεσο τρόπο θα στοχοποιούν το αβ2GPI ή τον υποδοχέα β2GPI. Παράδειγμα τέτοιου παράγοντα με έμμεση δράση, αποτελεί το eculizumab, ενός αναστολέα του C5 που μπλοκάρει την επίδραση του αβ2GPI στα αιμοπετάλια διαμέσου της ενεργοποίησης του συμπληρώματος, προκαλώντας θρομβοπενία. Παράγοντας με άμεση επίδραση στον β2GPI δοκιμάστηκε ένα πεπτίδιο επονομαζόμενο A1-A1 το οποίο σε ποντίκια απέδειξε ισχυρή σύνδεση με τον υποδοχέα και αποτρέπει την επίδραση των αβ2GPI. Χρειάζονται αρκετές μελέτες και τροποποίηση της βιοχημικής του μορφής, ώστε να χρησιμοποιηθεί σε ανθρώπους. Επίσης ένας ακόμη άμεσος παράγοντας που εξετάστηκε είναι ένα πεπτίδιο από την κάψα του κυτταρομεγαλοϊού, γνωστό ως TIFI το οποίο δοκιμαζόμενο σε ποντίκια έδειξε σημαντικού βαθμού

αποτροπή της θρομβογόνου δράσης των IgG αβ2GPI συνδεδεμένο με τον υποδοχέα β2GPI. Όλα τα παραπάνω ανήκουν ακόμη στο κομμάτι της έρευνας, αλλά συνιστούν ένα ελπιδοφόρο μήνυμα στη προσπάθεια ανεύρεσης νέων θεραπειών ιδιαίτερα για τις περιπτώσεις που η συμβατική θεραπεία δεν αποδίδει.

Ιδιαίτερο βάρος απαιτείται να δίνεται στη ρύθμιση και τροποποίηση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με αρτηριακές θρομβώσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία με λήψη αγωγής όπου είναι αναγκαίο, καθώς και στην υιοθέτηση καθημερινής άσκησης με σκοπό τη διατήρηση σωστής φυσικής κατάστασης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το APS είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από θρομβοφιλική διάθεση, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων που αφορούν το φλεβικό δίκτυο, αλλά και το αρτηριακό, με σημαντικό ποσοστό να περιλαμβάνει τις καρδιαγγειακές επιπλοκές οι οποίες αυξάνουν τη θνητότητα και κυρίως σε νεότερες ηλικιακές ομάδες. Συγκριτικά με τις φλεβικές θρομβώσεις και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το MI που είναι μία από τις συχνότερες αρτηριακές θρομβώσεις, ανήκει στις επιπλοκές του APS με τα μικρότερα ποσοστά εμφάνισης, αλλά συναντάται σε νεότερες ηλικίες και συνδέεται με υψηλό κίνδυνο επαναλαμβανόμενων θρομβώσεων.

Μέσα από την ανασκόπηση των μελετών, καθίσταται σαφές ότι η πιθανότητα εμφάνισης των επιπλοκών του APS συνδέεται άμεσα με τα κυκλοφορούντα aPLs και την επίδρασή τους με τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο υψηλός τίτλος των aPLs και η πολλαπλή θετικότητα τους (τριπλή θετικότητα) καθιστά το αντίστοιχο προφίλ ασθενούς με APS ομάδα υψηλής επικινδυνότητας για κάθε είδους θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Στην περίπτωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, η επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρωση, αποτέλεσμα της δράσης των aPLs στα ενδοθηλιακά κύτταρα, είναι το βασικό αίτιο. Οι εκδηλώσεις που αφορούν την καρδιά δεν εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα στο PAPS και SAPS, με κλασικό παράδειγμα την προσβολή των καρδιακών βαλβίδων που παρατηρείται περισσότερο στο SAPS-SLE. Ο έλεγχος για συνυπάρχον SLE στους ασθενείς με APS και υποκείμενη βαλβιδοπάθεια η οποία προκύπτει μετά από διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, είναι ένας τρόπος εντοπισμού αυτών των ατόμων. Σημαντικό σημείο το οποίο πρέπει να τονιστεί και είναι ξεκάθαρο σε όλες τις μελέτες που σχετίζονται με τις καρδιαγγειακές συνέπειες του APS, είναι η ανάγκη να γίνει αντιληπτό στην ιατρική κοινότητα ότι οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε νέα άτομα, χωρίς κριτικές στενώσεις στα στεφανιαία αγγεία, θα πρέπει να διερευνάται για APS. Μη επεμβατική μέθοδος αναγνώρισης σε πρώιμο στάδιο σιωπηρής ισχαιμίας του μυοκαρδίου και ίνωσης αυτού σε νέα άτομα, εύκολη, αναπαραγώγιμη και ασφαλής, είναι η μαγνητική τομογραφία καρδιάς σε ηρεμία και σε stress, με υψηλή διαγνωστική αξία, όπως φάνηκε σε πρόσφατη μελέτη από έλληνες συναδέλφους.

Το APS είναι ένα πολυοργανικό σύνδρομο η διάγνωση και η αντιμετώπιση του οποίου απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων. Το γεγονός αυτό έχει δυσκολέψει αρκετά την ιατρική κοινότητα ώστε να καταλήξει σε συγκεκριμένα κριτήρια και κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη διάγνωση και θεραπεία του. Ακόμη και ο προσδιορισμός του τίτλου των aPLs ποικίλει ανάλογα με το εργαστήριο και τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιεί. Η έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών αποτελεί ένα μεγάλο εμπόδιο στη χάραξη κοινής στρατηγικής, καθώς οι γνώσεις μας βασίζονται κυρίως σε μεμονωμένα περιστατικά (case reports) από διάφορα κέντρα του κόσμου τα

οποία καταγράφουν την εμπειρία τους, χωρίς όμως αυτή να έχει τη δυναμική κατευθυντήριας οδηγίας.

Εξαιρετική προσπάθεια έχει γίνει την τελευταία διετία απο ομάδα επιστημόνων της Ισπανίας, σε γονιδιακό και κυτταρικό επίπεδο με την ανίχνευση μη κωδικοποιημένων microRNAs μέσω των οποίων φαίνεται να δρουν τα aPLs και οι μελέτες δείχνουν ότι μπορούν να βοηθήσουν στην κατεύθυνση πρόβλεψης των επιπλοκών του APS καθώς και στη θεραπεία του, ανήκοντας στους στόχους δράσης μελλοντικών φαρμακευτικών ουσιών. Το APS ανήκει σίγουρα σε μια από τις πολλές προκλήσεις για την ιατρικό κόσμο και κυρίως τον τομέα της έρευνας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michel T. Corban, Ali Duarte-Garcia, Robert D. McBane, Eric L. Matteson, Lilach O. Lerman, Amir Lerman, **Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics**, Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 18, 2017
2. **Antiphospholipid syndrome-an update**, Birgit Linnemann Vasa 2018 47:6, 451-464
3. Riva, Nicoletta & Gatt, Alex. (2019). **Update on the diagnosis and anticoagulant treatment of the antiphospholipid syndrome**. EMJ Rheumatol. 2019;6[1]:101-111.
4. 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;5:101.
5. Mavrogeni, S.I.; Markousis-Mavrogenis, G.; Karapanagiotou, O.; Toutouzas, K.; Argyriou, P.; Velitsista, S.; Kanoupakis, G.; Apostolou, D.; Hautemann, D.; Sfikakis, P.P.; Tektonidou, M.G. **Silent Myocardial Perfusion Abnormalities Detected by Stress Cardiovascular Magnetic Resonance in Antiphospholipid Syndrome: A Case-Control Study**. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1084.
6. Hamostaseologie 2020 Feb;40(1):31-37. **Treatment of Vascular Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: An Update**. Kalmanti L, Lindhoff-Last E.
7. Lóczi L, Kappelmayer J, Tarr T, Bagoly Z. **Antiphospholipid syndrome and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties**. *Kardiol Pol.* 2020; 78: 6-14. doi:10.33963/KP.15090
8. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. **Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form**. *Front Immunol.* 2019;10:941.
9. Himali Gandhi, Navid Ahmed, Daniel M. Spevack, **Prevalence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) amongst acute coronary syndrome in patients with antiphospholipid syndrome**, IJC Heart & Vasculature, Volume 22, 2019, Pages 148-149
10. Bundhun PK, Boodhoo KD, Long MY, Chen MH. **Impact of Antiphospholipid Syndrome and/or Systemic Lupus Erythematosus on the Long-term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis**. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12)
11. Mohammadi Kebar Y, Avesta L, Habibzadeh A, Hemmati M. **Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome**. *Caspian J Intern Med.* 2019;10(3):339–342.

12. Youssef, Ali & Alrefae, Mustafa & Abouelsoud, Sayed. (2019). **Spontaneous regression of severe aortic stenosis after massive embolization in a patient with antiphospholipid syndrome.** *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 25. 4-8.
13. Yordan-Lopez NM, Hernandez-Suarez DF, Marshall-Perez L, Marrero-Ortiz W, Sánchez-Pérez B, Lopez-Candales A. **Nonbacterial Thrombotic Endocarditis of the Tricuspid Valve in a Male Patient with Antiphospholipid Syndrome.** *Cureus*. 2018;10(5):e2695.
14. Antonella Tufano, Maria Lembo, Matteo Nicola Di Minno, Assunta Nardo, Roberta Esposito, Ciro Santoro, Agostino Buonauro, Anna Maria Cerbone, Giovanni Di Minno, Maurizio Galderisi, **Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study, International Journal of Cardiology,** Volume 271, 2018, Pages 366-370.
15. Touman, Abdelfattah. (2018). **Massive pulmonary embolism as first presentation of primary antiphospholipid syndrome: a case report and literature review.** 10.4103/ejcdt.ejcdt_30_18.
16. **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity** Irene Lang *European Respiratory Review* Jun 2015, 24 (136) 246-252.
17. **Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding** Irene M. Lang, Raffaele Pesavento, Diana Bonderman, Jason X-J. Yuan *European Respiratory Journal* Feb 2013, 41 (2) 462-468.
18. **Antiphospholipid syndrome presenting as intracardiac thrombus with pulmonary embolism** Ye Z.-X., Yu W.-C., Hsueh C.-M., Leu H.-B., Chen J.-W., Lin S.-J. (2005) *Circulation Journal*, 69 (10), pp. 1290-1292.
19. Kota Suzuki, Toshinori Totsugawa, Arudo Hiraoka, Kentaro Tamura, Genta Chikazawa, Atsuhisa Ishida, Taichi Sakaguchi, Hidenori Yoshitaka, **A Left Ventricular Thrombus in a Patient With Primary Antiphospholipid Syndrome Removed Under Thoracoscopic Support,** *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 102, Issue 2, 2016, Pages e109-e111.
20. Waisayarat J, Plumworasawat S, Vilaiyuk S, Sirachainan N. **Intracardiac thrombus in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: an autopsy case report and review of the literature.** *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:253–258.
21. Lopez-Pedrerera C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM, Collantes E, Aguirre MA, Perez-Sanchez C. **New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Genomics and Epigenetics Approaches.** *Front Immunol.* 2019;10:764.
22. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. **Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome.** *Nat Commun.* 2019;10(1):1916.

23. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, *et al* **EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults** *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;**78**:1296-1304.
24. Canaud, Guillaume & Legendre, C & Terzi, Fabiola. (2015). **AKT/mTORC pathway in antiphospholipid-related vasculopathy: A new player in the game.** *Lupus*. 24. 10.1177/0961203315569336.
25. [Circulation Vol. 138, No. 20 Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction \(2018\)](#)
26. Müggler SA, Kool N, Winter K **Triple intracardiac thrombus** *BMJ Case Reports CP* 2020;13:e234475.
27. Nadine Abanador-Kamper, Judith Wolfertz, Lars Kamper, Patrick Haage, Melchior Seyfarth, **Disseminated intracardiac thrombosis: a rare manifestation of antiphospholipid syndrome,** *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 13, Issue 6, June 2012, Page 537.
28. Evrydiki Kravvariti, Alexandra Koutsogianni, Evangelia Samoli, Petros P. Sfikakis, Maria G. Tektonidou, **The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study,** *Autoimmunity Reviews*, Volume 19, Issue 4, 2020.
29. M. Radin, K. Schreiber, P. Costanzo, I. Cecchi, D. Roccatello, S. Baldovino, M. Bazzan, M.J. Cuadrado, S. Sciascia, **The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction,** *International Journal of Cardiology*, Volume 240, 2017, Pages 72-77.
30. **Circulating microRNAs as biomarkers of disease and typification of the atherothrombotic status in antiphospholipid syndrome** Carlos Pérez-Sánchez, Iván Arias-de la Rosa, María Ángeles Aguirre, María Luque-Tévar, Patricia Ruiz-Limón, Nuria Barbarroja, Yolanda Jiménez-Gómez, María Carmen Ábalos-Aguilera, Eduardo Collantes-Estévez, Pedro Seguí, Francisco Velasco, María Teresa Herranz, Jesús Lozano-Herrero, María Julia Hernandez-Vidal, Constantino Martínez, Rocío González-Conejero, Massimo Radin, Savino Sciascia, Irene Cecchi, María José Cuadrado, Chary López-Pedraera *Haematologica* May 2018, 103 (5) 908-918.
31. Velásquez M, Rojas M, Abrahams VM, Escudero C, Cadavid ÁP. **Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations.** *Front Physiol.* 2018;9:1840.
32. Al-Sarraf N, Abdelmoaty A, Abu Alam S, Al-Fadhli J. **Right Atrial Mass Mimicking a Myxoma as a First Presentation of Antiphospholipid Syndrome.** *Heart Surg Forum.* 2019;22(6):E445–E447.
33. Thomas McDonnell, Chris Wincup, Ina Buchholz, Charis Pericleous, Ian Giles, Vera Ripoll,

Hannah Cohen, Mihaela Delcea, Anisur Rahman, **The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS**, Blood Reviews, Volume 39, 2020.

34. Pérez Méndez, Dolores & Stojanovich, Ljudmila & Stanisavljevic, Natasa & Bogdanovic, Gordana & Serrano Blanco, Manuel & Serrano, Antonio. (2018). **Presence of Immune Complexes of IgG/IgM Bound to B2-glycoprotein I Is Associated With Non-criteria Clinical Manifestations in Patients With Antiphospholipid Syndrome**. 10.3389/fimmu.2018.02644.