



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



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **“ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΘΡΟΜΒΩΣΕΩΝ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ”**

υπό

**ΣΚΑΡΜΟΥΤΣΟΥ-ΤΣΙΜΗΡΙΚΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΑ**

Ειδικευμένου Αιματολόγου

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

Λάρισα, 2020

## **Επιβλέπων:**

A. Τσελέπης

*E. Λευκού*

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. A. Τσελέπης

2. Σ. Τσιάρα

3. Κ. Μακαρίτσης

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

*CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN ANTIPHOSPHO-  
LIPID SYNDROME*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Για την πολύτιμη συμβολή τους με τα αρχεία των ασθενών τους:

- τον κο Γκιρτοβίτη Φώτη
- την κα Λευκού Ελμίνα

Για τη στατιστική ανάλυση και την καλλιτεχνική επιμέλεια:

- την κα Καρακοπούλου Δήμητρα

*Σκαρμούτσου-Τσιμηρίκα Κωνσταντία*

## Περίληψη

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) ή σύνδρομο Hughes αποτελεί μια μορφή επίκτητης θρομβοφιλίας που χαρακτηρίζεται από την ανίχνευση στον ορό αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και εκδηλώνεται με φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση και επιπλοκές κύησης. Το ΑΦΣ συμβαίνει στα πλαίσια ενός αυτοάνοσου μηχανισμού κατά τον οποίο το συμπλήρωμα ενεργοποιεί όχι μόνο τον καταρράκτη της πήξης αλλά και ποικίλες φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις. Η ενεργοποίηση διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών οδηγεί σε μια μεγάλη κλινική ετερογένεια, με την εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων από σχεδόν όλα τα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. **ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ:** Πρόκειται για πολυπαραγοντική αναδρομική μελέτη καταγραφής στον ελληνικό χώρο, των επιδημιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και τη συσχέτιση με τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές. Επίσης έγινε προσπάθεια ανάδειξης των εκτός κριτηρίων κλινικών εκδηλώσεων και ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας για νεώτερα δεδομένα σχετικά με την παθοφυσιολογία, τα κλινικά ευρήματα και τη θεραπευτική αντιμετώπιση. **ΜΕΘΟΔΟΙ:** Έγινε αναδρομική καταγραφή 101 ασθενών για το είδος των κλινικών εκδηλώσεων, τα εργαστηριακά ευρήματα, το είδος της αντιπηκτικής αγωγής και την ενδεχόμενη ύπαρξη θρομβωτικού συμβάντος υπό αντιπηκτική αγωγή. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από τους 101 ασθενείς, οι 53 ήταν γυναίκες (52%) εκ των οποίων 10 αφορούσαν κήσεις και οι 38 ήταν άνδρες. Συχνότερη εκδήλωση ήταν οι φλεβικές θρομβώσεις. Η μέση ηλικία διάγνωσης του συνδρόμου ήταν τα 43 έτη. Μονή θετικότητα είχαν το 50,5% των ασθενών με συχνότερο το αντιπηκτικό του λύκου, διπλή θετικότητα το 30,7% και τριπλή το 17,8%. Στις κήσεις μονή θετικότητα είχαν το 50% και διπλή το υπόλοιπο μισό, με συχνότερο αντίσωμα την anti b2-GP. Συχνότερα κλινικά ευρήματα ήταν οι φλεβικές θρομβώσεις και ακολουθούσαν τα ΑΕΕ. Από τους 101 ασθενείς, οι 25

δεν πληρούσαν τα κριτήρια του Σύνδρου και τα συχνότερα κλινικά ευρήματα σε αυτούς αφορούσαν το ΚΝΣ (λιποθυμικά επεισόδια, αμαύρωση, ζάλη, κεφαλαλγίες κλπ). Συσχέτιση με αυτοάνοσα υπήρχε στο 47%, ενώ πρωτοπαθή ήταν το 53%. Το 96% λάμβανε αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και τα δύο, ενώ το 16% λάμβανε νεότερα αντιπηκτικά. Τέλος στο 14% των ασθενών χωρίς κύηση, συνέβη θρομβωτικό επεισόδιο, ενώ λάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη ήταν σύμφωνα με τα ισχύοντα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία. Είναι εξαιρετικής κλινικής σημασίας, η ταυτοποίηση ασθενών με ΑΦΣ και ειδικά αυτών που δεν εμφανίζουν τις συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις, προκειμένου να λάβουν έγκαιρα την κατάλληλη αγωγή. Επίσης, είναι αναγκαία η ανεύρεση νέων στοχευμένων ανοσορρυθμιστικών θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα καλύπτουν το ετερογενές φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων.

### **Λέξεις Κλειδιά:**

αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, b2GP, αντιπηκτικό λύκου, LA, a-CL, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, σύνδρομο Hughes, θρόμβωση, θρομβοφιλία, καθ'έξιν αποβολές, κύηση.

### **Abstract**

Antiphospholipid syndrome or Hughes syndrome is an acquired thrombophilia that is defined by the presence of positive antiphospholipid antibodies and is associated with recurrent thrombotic events and pregnancy morbidity. The syndrome occurs within an autoimmune dysregulation which leads to complement activation and is related to proinflammatory and procoagulation effects. The activation of different immune signaling pathways plays an important role in the wide spectrum of clinical manifestations, which are not

explained exclusively by hemostatic dysregulation. **OBJECTIVES:** It is about a multifactorial retrospective analysis in Greece and the aim was to reveal the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of antiphospholipid syndrome and the association with ongoing treatment choices. There is also a need to uncover the non-criteria clinical manifestations and to summarize the recent literature about pathophysiology, symptoms and treatment. **METHODS:** This is a retrospective study of 101 patients and concerns the type of clinical manifestations, the kind of antiphospholipid antibodies and other laboratory findings, antithrombotic treatment and thrombotic event during treatment. **RESULTS:** There were 101 patients, 53 women (52%) and 38 men. 10 of the women were pregnant (10%). The mean age of diagnosis was 43 years. 50,5%, 30,7% and 17,8% had respectively, single, double and triple positivity. The main clinical findings were vein thrombosis followed by ischemic strokes. The most frequent antibody was lupus anticoagulant. Between 10 pregnancies there were 50% with single and 50% with double positivity. The most frequent antibody in pregnancy was antiβ2-GP. 25 patients didn't fulfill Sydney criteria and presented commonly with neurological findings ( migrains, headaches, dizziness, fainting episodes). Correlation with autoimmune diseases was found in 47%, while primary antiphospholipid syndrome was found in 53%. 96% received anticoagulant or antiplatelet treatment or both of them. 16% were under NOACS (new oral anticoagulants) therapy. In 14% of patients without pregnancy, a thrombotic event occurred during antithrombotic treatment. **CONCLUSIONS:** The findings of the study were in concordance with already published data. It is significantly important to identify patients with antiphospholipid syndrome and notably patients with non-criteria manifestations. Recognition of these patients will give the opportunity for appropriate treatment. Recent findings of genome disorders and immune dysregulation indicate the need of new treatment approaches beyond anticoagulation.

**Keywords:**

antiphospholipid syndrome, b2-glycoprotein, lupus anticoagulant, cardiolipin antiantibodies, thrombosis, thrombophilia, recurrent miscarriages, pregnancy morbidity

## Περιεχόμενα

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	<b>iii</b>
<b>Περίληψη</b>	<b>iv</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Συνοτομογραφίες</b>	<b>1</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή</b>	<b>2</b>
1.1. Ορισμός	2
1.2. Ιστορικά στοιχεία	4
1.3. Επιδημιολογία	5
1.4. Κλινικές εκδηλώσεις	8
1.4.1. Εκδηλώσεις εκτός κριτηρίων του Sydney	11
1.4.2. Καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	15
1.4.3. Οροαρνητικό ΑΦΣ	15
1.5. Παθοφυσιολογία	15
1.5.1. β2-γλυκοπρωτεΐνη	18
1.5.2. Η θεωρία των δύο χτυπημάτων (two hits)	19
1.5.3. Προθρομβίνη	20
1.5.4. Επίδραση σε κύτταρα και πρωτεΐνες πλάσματος	20
1.6. Παθοφυσιολογία του Μαιευτικού Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου	23
1.6.1. Θρόμβωση του πλακούντα	23
1.6.2. Φλεγμονώδεις αντιδράσεις	24

1.6.3. Ελαττωματική δημιουργία του πλακούντα.....	24
1.6.4. Μηχανισμοί στα κύτταρα του ενδομητρίου .....	25
1.7. Εργαστηριακός έλεγχος.....	27
1.8. Θεραπεία	29
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Μεθοδολογία.....</b>	<b>31</b>
2.1. Σχεδιασμός της μελέτης.....	31
2.2. Σκοπός της μελέτης.....	31
2.3. Εργαστηριακά ευρήματα.....	32
2.4. Συσχέτιση με ανοσολογικές παθήσεις ή ανοσολογικούς δείκτες.....	32
2.5 Άλλοι παράγοντες κινδύνου.....	33
2.6. Κλινικές εκδηλώσεις.....	33
2.7. Επίδραση της θεραπείας .....	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αποτελέσματα .....</b>	<b>35</b>
3.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για φύλο και ηλικία.....	35
3.2. Συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων.....	36
3.3. Αντισώματα στην κύηση.....	37
3.4. Συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα και κληρονομικούς ή προδιαθεσικούς παράγοντες .....	38
3.4.1. Κληρονομικοί ή προδιαθεσικοί παράγοντες .....	38
3.4.2. Συσχέτιση με αυτοάνοσα.....	38
3.5. Ασθενείς εντός και εκτός κριτηρίων του Sydney.....	39

3.5.1 Συσχέτιση με ρευματικά νοσήματα των εκτός κριτηρίων .....	39
<b>3.6 Κύηση και αυτοάνοσα.....</b>	<b>41</b>
<b>3.7. Κλινικές εκδηλώσεις.....</b>	<b>41</b>
3.7.1. Κλινικές εκδηλώσεις εκτός κριτηρίων .....	43
3.7.2 Κλινικές εκδηλώσεις στο αντιφωσφολιπιδικό κύησης .....	44
<b>3.8 Θεραπεία.....</b>	<b>45</b>
<b>3.9. Θρομβωτικό συμβάν υπό αγωγή .....</b>	<b>46</b>
<b>3.10. Κύηση και θεραπεία .....</b>	<b>48</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Συζήτηση .....</b>	<b>49</b>
4.1. Επιδημιολογικά αποτελέσματα .....	49
4.2. Τα πολλά πρόσωπα του ΑΦΣ .....	50
4.3. Εργαστηριακός έλεγχος: «Το αγκάθι της διάγνωσης» .....	53
4.4. Θεραπεία. Ανεπαρκής η αντιπηκτική αγωγή; .....	56
4.5. Σύνοψη διπλωματικής εργασίας .....	58
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>61</b>
<b>Εικόνες</b>	<b>65</b>
<b>Πίνακες</b>	<b>66</b>

## Συντομογραφίες

ΑΣΑ (ΑκετυλοΣΑλκυλικό οξύ)

ΑΦΑ (ΑντιΦωσφολιπιδικά Αντισώματα)

ΑΦΣ (ΑντιΦωσφολιπιδικό Σύνδρομο)

ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα)

ΟΕΜ (Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου)

ΡΑ (Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)

ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος)

Anti-b2 GP (αντι β2 γλυκοπρωτεΐνη)

a-CL (αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης)

LA ή LAC (αντιπηκτικό του λύκου)

SNAPS (SeroNegative AntiPhospholipid Syndrome)

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή

## 1.1. Ορισμός

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) ή σύνδρομο Hughes είναι η συνηθέστερη μορφή επίκτητης θρομβοφιλίας και προκαλείται από αυτοάνοσα αντισώματα τα οποία στρέφονται κατά πρωτεϊνών του πλάσματος, οι οποίες συνδέονται σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες φωσφολιπιδίων. Στα αντισώματα αυτά συμπεριλαμβάνονται το αντιπηκτικό λύκου και τα IgG και IgM αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης (aCL) και της β2 γλυκοπρωτεΐνης (b2GP).

Η θρόμβωση μπορεί να εντοπίζεται σε αρτηρίες, φλέβες ή μικρά αγγεία αλλά συχνότερες είναι οι εντω βάθει φλεβοθρομβώσεις των κάτω άκρων και οι θρομβώσεις των ενδοκράνιων αγγείων. Οι επιπλοκές της κύησης αφορούν καθ'εξιν αποβολές, εμβρυικό θάνατο, ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό και άλλες επιπλοκές του πλακούντα. Τα κριτήρια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου τέθηκαν για πρώτη φορά το 1999 από το Sapporo και αναθεωρήθηκαν το 2006 σε διεθνές συνέδριο, στο Σύδνεϋ από τον Miyaki et al [20](Miyakis , et al. 2006) [Πίνακας 1].

Κλινικά κριτήρια	Εργαστηριακά κριτήρια
<p><u>Αγγειακή θρόμβωση:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Φλεβική, αρτηριακή ή των μικρών αγγείων οποιοδήποτε οργάνου ή ιστού.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Θετικό αντιπηκτικό του λύκου</li><li>Θετικά αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα, IgG ή IgM μέσου ή υψηλού τίτλου</li><li>Θετικά έναντι της β2–γλυκοπρωτεΐνης-I αντισώματα, IgG ή IgM μέσου ή υψηλού τίτλου</li></ul> <p>Τα αντισώματα αυτά θα πρέπει να εί-</p>

<p><u>Επιπλοκές κύησης:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ανεξήγητος θάνατος ενός ή περισσότερων μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων κατά ή μετά την 10η εβδομάδα της κύησης</li> <li>- 3 ή περισσότερες ανεξήγητες διαδοχικές αυτόματες αποβολές πριν από την 10η εβδομάδα της κύησης</li> <li>- Ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί εξαιτίας προεκλαμψίας ή ανεπάρκειας του πλακούντα πριν από την 34η εβδομάδα της κύησης.</li> </ul>	<p>ναι θετικά σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις οι οποίες θα απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 12 εβδομάδες</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Πίνακας 1: Κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για διάγνωση ασθενών με ΑΦΣ.**

Τα διαγνωστικά κριτήρια προϋποθέτουν την παρουσία ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω αντισώματα: αντιπηκτικό λύκου (LA) , έναντι β2-γλυκοπρωτεΐνης IgG ή IgM και έναντι καρδιολιπίνης IgG ή IgM. Τα αντισώματα θα πρέπει να παραμένουν θετικά σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Επιπλέον απαιτείται συνύπαρξη τουλάχιστον ενός κλινικού κριτηρίου δηλαδή επιβεβαιωμένης θρόμβωσης ή μαιευτικής επιπλοκής, στις οποίες περιλαμβάνονται τρεις ή περισσότερες αυτόματες αποβολές σε ηλικία κύησης μικρότερη των 10 εβδομάδων , ένας ή περισσότεροι εμβρυικοί θάνατοι σε ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 10 εβδομάδων, πρόωρος τοκετός <34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης οφειλόμενη σε εκλαμψία, προεκλαμψία και άλλες διαταραχές του πλακούντα.

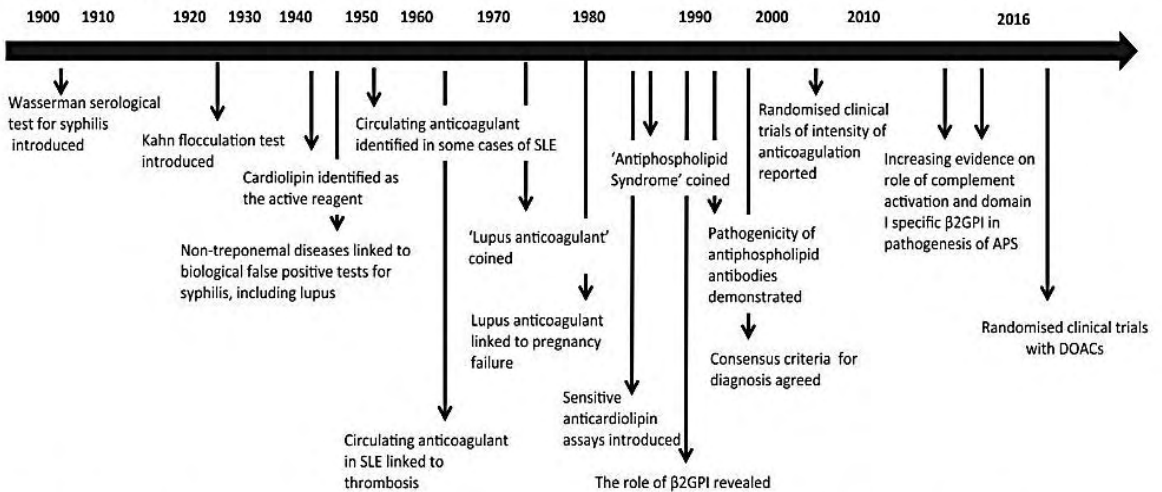
## 1.2. Ιστορικά στοιχεία

Το 1905 von Wasserman παρουσίασε την πρώτη ορολογική δοκιμασία για τη σύφιλη η οποία προκαλούσε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορισμένα άτομα που δεν νοσούσαν από σύφιλη. Κατά τη δεκαετία του 1940 οι επιστήμονες διαπίστωσαν ότι η δοκιμασία της σύφιλης ήταν θετική σε κάποιους ασθενείς που έπασχαν από συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Κατά τη διάρκεια των επόμενων ετών επιτεύχθηκε η δημιουργία ανοσολογικών μεθόδων για τη ταυτοποίηση του αντιπηκτικού του λύκου (LA) και των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων. Αρχικά το LA θεωρούνταν ότι προκαλούσε αιμορραγικές εκδηλώσεις. Λίγο αργότερα ο A.Mc Gee Harvey και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν συσχέτιση ανάμεσα στα αντισώματα αυτά και στο ΣΕΛ.

Η συσχέτιση με τη θρόμβωση είναι γνωστή από τη δεκαετία του 1960. Πρώτη δημοσίευση για την παρουσία LA σε απώλεια εμβρύου ήταν το 1975. Ανάμεσα στο 1983-1986 ο Dr Hughes και η ομάδα του περιέγραψαν για πρώτη φορά την πλήρη εικόνα του συνδρόμου, δηλαδή τη συσχέτιση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, με καθ' εξιν αποβολές, με νευρολογική νόσο, δικτυωτή πελίωση, πνευμονική υπέρταση κ.α. Ο όρος αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο τέθηκε το 1985 [17] (Lockshin and Erkan June 9, 2017) ||| [14] (Khamashta 2006).

## Key Events in Antiphospholipid Syndrome



Key events in the history of Antiphospholipid syndrome (Adapted from figure originally drawn by Prof. Mike Greaves, with permission). APS, antiphospholipid syndrome; DOACs, direct acting oral anticoagulants; SLE, systemic lupus erythematosus.

### Εικόνα 1: Σημαντικά ιστορικά γεγονότα του ΑΦΣ

Ανάμεσα στο 1987 και το 1991 περιγράφηκε ένα σύνδρομο με καταστροφικές επιπτώσεις το «καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο». Το 2006 Διεθνής Επιτροπή με επικεφαλής το Miyaki έθεσε τα κριτήρια για τον ορισμό του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου [16] (Laffan and Arachchillage 2017).

### 1.3. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται από 1-5% σε διάφορες μελέτες όπως αναφέρεται από τον Hughes [14] (Khamashta 2006). Η επίπτωση εκτιμάται περίπου σε 5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος [21] (Negrini, et al. 2017). Το 15-20% των εντω βάθει φλεβοθρομβώσεων, το 10-15% των καθ'έξιν αποβολών καθώς και το 1/3 των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών, οφείλονται στο ΑΦΣ. Οι γυναίκες με θετικά

αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν πιθανότητα 80% να υποστούν επιπλοκές κύησης όπως αποβολές, ή πρόωρο τοκετό [4] ( Remião Ugolini Lopes, et al. 2017) ||| [1] ( Fleetwood, Cantello and Comi 2018).

Η συσχέτιση του ΑΦΣ με αυτοάνοσα νοσήματα είναι ιδιαίτερα συχνή και κυρίως με το ΣΕΛ. Ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν αντισώματα σε ποσοστό 30-40% και 15% εξ' αυτών θα αναπτύξουν ΑΦΣ. Παρόλο που θεωρείται σπάνιο νόσημα η εκτιμώμενη επίπτωση είναι 5 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρώπους ανά έτος [4] ( Remião Ugolini Lopes, et al. 2017).

Στην Olmsted County study, μελέτη cohort που διενεργήθηκε μεταξύ των ετών 2000-2015 από τον Ali Duarte Garcia, σε πόλη της Minnesota, αναφέρεται ότι η ετήσια επίπτωση του ΑΦΣ σε ενήλικες άνω των 18 ετών ήταν 2,1%. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός ήταν στα 50 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού. Η επίπτωση και ο επιπολασμός βρέθηκαν σε παρόμοια ποσοστά και στα δύο φύλα με μέση ηλικία στα 54.2 έτη. Στο 18% συνυπήρχε και διάγνωση ΣΕΛ [Πίνακας 2]. Συχνότερη εντόπιση της θρόμβωσης ήταν η φλεβική. Η συνολική θνησιμότητα των ασθενών με ΑΦΣ ήταν παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού [10] (Duarte-García, et al. 2019).

Demographic and clinical characteristics of the patients with incident APS by cohort*		
	Sydney criteria cohort (n = 33)	Expanded cohort (n = 40)
Age, mean $\pm$ SD years	54.2 $\pm$ 18.5	55.7 $\pm$ 19.0
Sex, female	18 (55)	20 (50)
Race, white	32 (97)	39 (98)
Length of follow-up, mean $\pm$ SD years	8.3 $\pm$ 4.9	8.2 $\pm$ 4.7
Smoker (current or former)	13 (39)	16 (40)
SLE diagnosis	6 (18)	7 (18)
Thrombosis	33 (100)	40 (100)
DVT	14 (42)	19 (48)
PE	13 (39)	15 (38)
TIA	4 (12)	4 (10)
Stroke	11 (33)	14 (35)
MI	0	0
Peripheral arterial thrombosis	2 (6)	3 (8)
Biopsy-proven microvascular thrombosis	2 (6)	2 (5)
Pregnancy morbidity	3/18 (17)	3/20 (15)
Noncriteria manifestations	13 (39)	16 (40)
Livedo	3 (9)	3 (8)
Superficial thrombophlebitis	1 (3)	3 (8)
Chronic cutaneous ulcers	2 (6)	2 (5)
Cardiac valve disease	1 (3)	1 (3)
Pulmonary hypertension	4 (12)	5 (13)
aPL nephropathy	0	0
Thrombocytopenia (<100,000)	5 (15)	5 (13)
Other neurologic manifestations†	2 (6)	2 (5)
APS antibody profile		
Positive for LAC	24/32 (75)	27/39 (69)
Positive for aCL	23/33 (70)	24/40 (60)
IgG	13/33 (39)	13/40 (33)
IgM	14/33 (42)	15/38 (38)
Positive for anti- $\beta_2$ GPI	5/9 (56)	5/12 (42)
IgG	2/9 (22)	2/12 (17)
IgM	1/9 (11)	2/12 (8)

\* Patients were diagnosed as having antiphospholipid syndrome (APS) in Olmsted County, Minnesota from 2000 to 2015 and grouped according to those who met the Sydney criteria for classification of APS or those in the expanded cohort, in which 7 patients were included based on physician consensus diagnosis. Except where indicated otherwise, values are the number/total number assessed (%) of patients. SLE = systemic lupus erythematosus; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism; TIA = transient ischemic attack; MI = myocardial infarction; aPL = antiphospholipid antibody; LAC = lupus anticoagulant; aCL = anticardiolipin; anti- $\beta_2$ GPI = anti- $\beta_2$ -glycoprotein I.  
† Includes seizures and cognitive dysfunction.

## Πίνακας 2: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΦΣ ανά ομάδα

Σε κορεάτικη μελέτη με ανάλυση δεδομένων από το 2009-2016 συμπεριλήφθηκαν 3088 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, ανάμεσα στους οποίους 1215 ήταν άνδρες και 1873 γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 44,6 έτη με κορύφωση της επίπτωσης στις ηλικίες 30-39 και 70-79 για τις γυναίκες και 70-79 για τους άνδρες. Ο επιπολασμός για το 2016 ήταν 6,19 ανά 105 ανθρώπους και η επίπτωση 0.75 ανά 105 άτομα ετησίως. Πρωτοπαθές ΑΦΣ είχαν το 57%

και το υπόλοιπο 43% δευτεροπαθές. Το 27% ήταν σχετιζόμενο με ΣΕΛ [13] (Jae Joon Hwang, et al. 2020).

Τα σημαντικότερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, συνοψίζονται παρακάτω:

- Τα αντισώματα ανιχνεύονται σε 1-5% ασυμπτωματικών υγιών ατόμων, συνήθως είναι παροδικά, έχουν χαμηλή συσχέτιση με ΑΦΣ και μπορεί να προκαλούνται από λοιμώξεις, κακοήθειες και φάρμακα.
- Η αρτηριακή θρόμβωση αφορά συχνότερα τα εγκεφαλικά αγγεία και σχετίζεται στενά με το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντιβ2GPI.
- Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η φλεβική θρόμβωση.
- Οι αυτόματες αποβολές σχετίζονται περισσότερο με LAC και αντιβ2GPI, ενώ παρατηρήθηκε συχνότερη συσχέτιση της εκλαμψίας-προεκλαμψίας με IgG antib2GP.
- Το ΑΦΣ μπορεί να σχετίζεται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερος με ΣΕΛ. Ο επιπολασμός των ΑΦΣ αντισωμάτων στους ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνεται από 12-44 % για τα a-CL από 15-34% για το LAC και από 10-19% για το anti-b2GP. Το ΑΦΣ ενδέχεται να επιπλέξει το 50-70% των ασθενών με ΣΕΛ [7] (Biggioggero and Meroni 2010).

## 1.4. Κλινικές εκδηλώσεις

Η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σχετίζεται με πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να εμφανιστεί με πολυσυστηματική ποικιλομορφία. Από τον Huges αλλά και μεταγενέστερους ερευνητές περιγράφεται πληθώρα κλινικών συμπτωμάτων που δύνανται να εντοπιστούν σε διάφορα συστήματα του οργανισμού. Το ΑΦΣ μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή να σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα με συχνότερο το ΣΕΛ ή άλλα όπως η ΡΑ, το σύνδρομο Sjogren και οι φλεγμονώδεις μυοπάθειες.

Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν αρκεί για να συμβεί θρομβωτικό επεισόδιο. Η παρουσία των αντισωμάτων είναι απαραίτητη όχι όμως και ικανή να προκαλέσει την εκδήλωση του ΑΦΣ. Έχει υιοθετηθεί και υποστηρίζεται η θεωρία των «δύο χτύπημάτων», κατά την οποία θα πρέπει να υπάρξει και δεύτερο έρεισμα για την έναρξη της θρομβογένεσης. «Πρώτο χτύπημα» αποτελούν τα κυκλοφορούντα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και η βλάβη του ενδοθηλίου.

Οι ακριβείς αιτίες που θα δώσουν την τελική ώθηση δηλαδή το «δεύτερο χτύπημα», στη διαδικασία δεν είναι ξεκάθαρες ενοχοποιούνται όμως λοιμώξεις, φλεγμονές, υπερπηκτικές καταστάσεις, αντισυλληπτικά, ακινητοποίηση, επεμβάσεις και τραύματα. Επομένως θεωρείται πως για την εμφάνιση του πρώτου θρομβωτικού επεισοδίου ή της μαιευτικής επιπλοκής θα πρέπει να υπάρξουν και πρόσθετοι πυροδοτικοί παράγοντες.

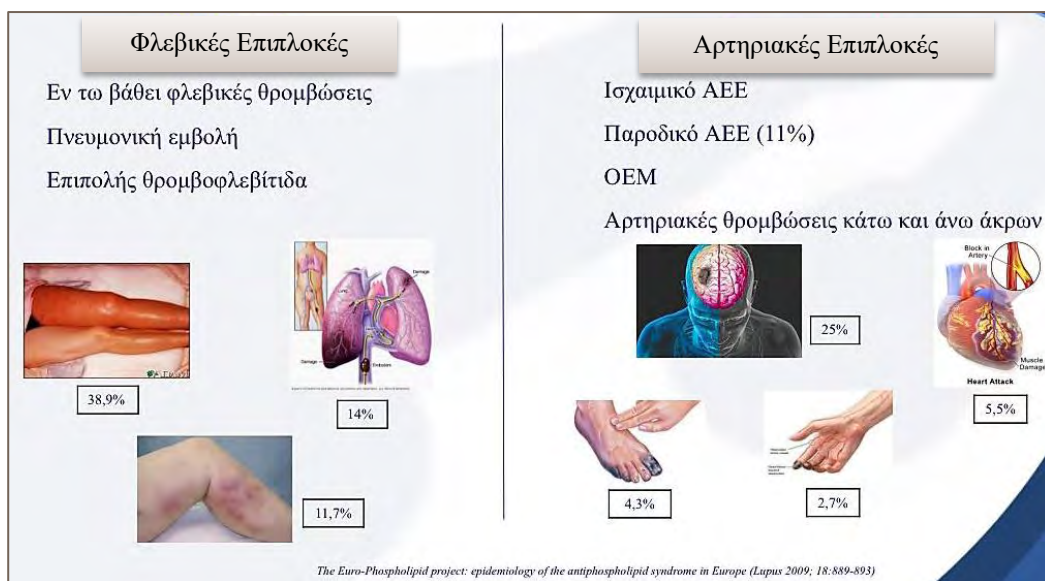
Η θεμελιώδης διαταραχή στο ΑΦΣ είναι οι αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Η διαφορά με την έλλειψη φυσικών αντιπηκτικών παραγόντων (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη ) είναι πως οι τελευταίες αφορούν κατά κανόνα φλεβικές θρομβώσεις. Όλα τα όργανα και οι ιστοί και όλα τα μεγέθη των αγγείων μικρά, μεσαία ή μεγάλα μπορεί να προσβληθούν, γι' αυτό και η εμβέλεια και ποικιλομορφία των συμπτωμάτων είναι εξαιρετικά ευρεία [14] (Khamashta 2006).

Κλασσικές εκδηλώσεις εντός των επίσημων κριτηρίων του ΑΦΣ αποτελούν τα θρομβωτικά επεισόδια και το αντιφωσφολιπιδικό κύησης:

**Θρομβωτικά επεισόδια:** Οι φλεβικές θρομβώσεις είναι συχνότερες συγκρινόμενες με τις αρτηριακές. Όσον αφορά τις τελευταίες όταν συμβούν έχουν ιδιαίτερη προτίμηση στο ΚΝΣ. Οι θρομβώσεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε όργανο, να είναι εν τω βάθει, ή επιπολής, να προσβάλλουν τα άνω ή κάτω άκρα, τους πνεύμονες ή να εντοπίζονται σε ασυνήθεις θέσεις (ενδοκοι-

λιακές, κλπ) Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι συνηθέστερες θρομβωτικές επιπλοκές [Πίνακας 3].

Ενδιαφέρον των τελευταίων ημερών αποτελεί το γεγονός της δημιουργίας αντισωμάτων στα πλαίσια ιογενούς λοίμωξης από COVID-19. Τον Απρίλιο του 2020 δημοσιεύτηκε στο NEJM άρθρο αλληλογραφίας (correspondance) στο οποίο αναφέρονται τρεις περιπτώσεις ασθενών προσβεβλημένων από COVID-19. Οι ασθενείς νοσηλεύονταν σε μονάδα εντατικής με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις και νευρολογική σημειολογία. Τα απεικονιστικά ευρήματα ανέδειξαν ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα, ενώ και στους τρεις ανιχνεύτηκαν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα [29] (Zhang, et al. 2020).



**Πίνακας 3: Οι συνηθέστερες θρομβωτικές επιπλοκές ασθενών με ΑΦΣ.**

**Μαιευτικό ΑΦΣ:** Είναι πλέον αποδεκτό ότι η ανεπάρκεια του πλακούντα, που αποτελεί το κύριο αίτιο μαιευτικού αντιφωσφολιπιδικού, σχετίζεται επίσης με μητροπλακουντιακή διαταραχή που προκαλείται από θρομβωτικές διαταραχές.

Αποτελεί μια σύνθετη κατάσταση με υψηλή νοσηρότητα και μπορεί να επηρεάσει τόσο το έμβρυο όσο και τη μητέρα καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Συχνές εκδηλώσεις είναι οι καθ' έξιν αυτόματες αποβολές που μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης, όμως συνήθως κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου. Άλλες διαταραχές περιλαμβάνουν πλακουντιακή ανεπάρκεια με καθυστέρηση στην εμβρυική ανάπτυξη, εμβρυικό θάνατο, θρομβώσεις, σύνδρομο HELLP, προεκλαμψία, εκλαμψία και πρόωρο τοκετό.

#### **1.4.1. Εκδηλώσεις εκτός κριτηρίων του Sydney**

Σε πολλές άλλες κλινικές διαταραχές δεν ανευρίσκονται θρομβώσεις ή τουλάχιστον δεν είναι δυνατό να τεκμηριωθούν απεικονιστικά μικροθρομβώσεις. Πολλά κλινικά ευρήματα διαφόρων συστημάτων έχουν σχετιστεί με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Παρότι δεν συμπεριλαμβάνεται στα απαραίτητα κριτήρια ταξινόμησης του ΑΦΣ, η θρομβοπενία αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με ΑΦΣ. Άλλες κυτταροπενίες μπορεί να παρατηρηθούν σπανιότερα και θα πρέπει να γίνει διερεύνηση αρχικά προς άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Υπάρχουν επίσης αναφορές για συσχέτιση με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και λευκοπενία [14] (Khamashta 2006).

Η θρομβοπενία δεν προφυλάσσει από θρομβωτικά επεισόδια. Αυτά μπορεί να συμβαίνουν με την ίδια συχνότητα σε ασθενείς με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων και σε αυτούς με μέτρια θρομβοπενία (με αριθμό μεταξύ 50.000-100.000/μl). Αντίθετα η πτώση τους κάτω από 50.000/μl φαίνεται να ελαττώνει τη συχνότητα των θρομβωτικών επιπλοκών [11] (Thrombosis and Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome (Idiopathic and Secondary to SLE): First Report From the Italian Registry. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA) 1993).

Εκτός από τις κυτταροπενίες, πολλές άλλες κλινικές εκδηλώσεις που δεν εντάσσονται στα κριτήρια του Sydney αναδεικνύονται, άλλες φορές σχετιζόμενες με θρομβωτικές καταστάσεις ή επιπλοκές κύησης και άλλοτε ως μεμονωμένες περιπτώσεις. Οι εκδηλώσεις αυτές εντοπίζονται σε όλα τα συστήματα και όργανα και ειδικότερα στο ΚΝΣ , στην καρδιά, στο δέρμα, στους νεφρούς, στους οφθαλμούς κλπ. Ενδεικτικά αναφέρονται ορισμένες όπως η βαλβιδοπάθεια, η δικτυωτή πελώση, οι γνωσιακές και ανοϊκές διαταραχές, η νεφροπάθεια, οι ημικρανίες κ.α. [Εικόνα 2] [24] (Sciascia, Amigo and Roccatel 2017).

Καρδιολογικές διαταραχές ανευρίσκονται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΑΦΣ. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν βαλβιδοπάθειες, εκπλαστήσεις, έμφραγμα μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, απόφραξη αγγειοπλαστικής κλπ.

Το ΚΝΣ αποτελεί έναν από τους πλέον επιφανείς στόχους των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Εκτός από τα φλεβικά και αρτηριακά συμβάντα που συμπεριλαμβάνονται στα επίσημα κριτήρια, περιγράφονται ποικίλες άλλες μη θρομβωτικές νευρολογικές εκδηλώσεις. Συχνότερες είναι οι κεφαλαλγίες και μπορεί να εμφανίζονται ποικιλοτρόπως, από διαλείπουσες ημικρανίες, έως συνεχείς έντονες κεφαλαλγίες που καθιστούν δύσκολη την καθημερινότητα. Συχνά μπορεί να καταστεί δυσδιάκριτο από την πολλαπλή σκλήρυνση και να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση.

Η παρουσία των ΑΦΑ έχει σχετιστεί με πολλές άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις όπως οι σπασμοί, η χορεία, το σύνδρομο Guillane-Barre, η αισθητηριακή κώφωση, τα λιποθυμικά επεισόδια, η δυστονία, οι γνωσιακές διαταραχές, η άνοια, οι ψυχιατρικές παθήσεις (κατάθλιψη, ψύχωση) κ.α.

Στον [Πίνακας 4] που ακολουθεί περιγράφονται ορισμένες από τις παθολογικές καταστάσεις οι οποίες δεν συμπεριλαμβάνονται στον επίσημο

κατάλογο του ΑΦΣ, όμως σχετίζονται έντονα με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

#### **Αιματολογικές διαταραχές:**

- Θρομβοπενία (29,6%)
- Αιμολυτική αναιμία (9,7%)
- Λευκοπενία

#### **Καρδιολογικές διαταραχές:**

- Βαλβιδοπάθειες (14,3%)
- Στηθάγχη (2,7%)
- Πνευμονική υπέρταση (2,2%)
- Επαναθρόμβωση αορτοστεφανιαίας (1,1%)
- Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι (0,4%)

#### **Δερματολογικές διαταραχές:**

- Δικτυωτή πελίωση (24,1%)
- Δερματικά έλκη (5,5%)
- Γάγγραινα (3,3%)
- Δερματικές νεκρώσεις (2,1%)
- Υπονύχιες αιμορραγίες (1%)

#### **Νευρολογικές διαταραχές:**

- Ημικρανία (20,2%)
- Επιληψία (7%)
- Πολυαγγειακή άνοια (2,5%)
- Χορεία (Parkinson like features 1,3%)
- Παροδική αμνησία (0,7%)
- Μυελοπάθεια (0,4%)

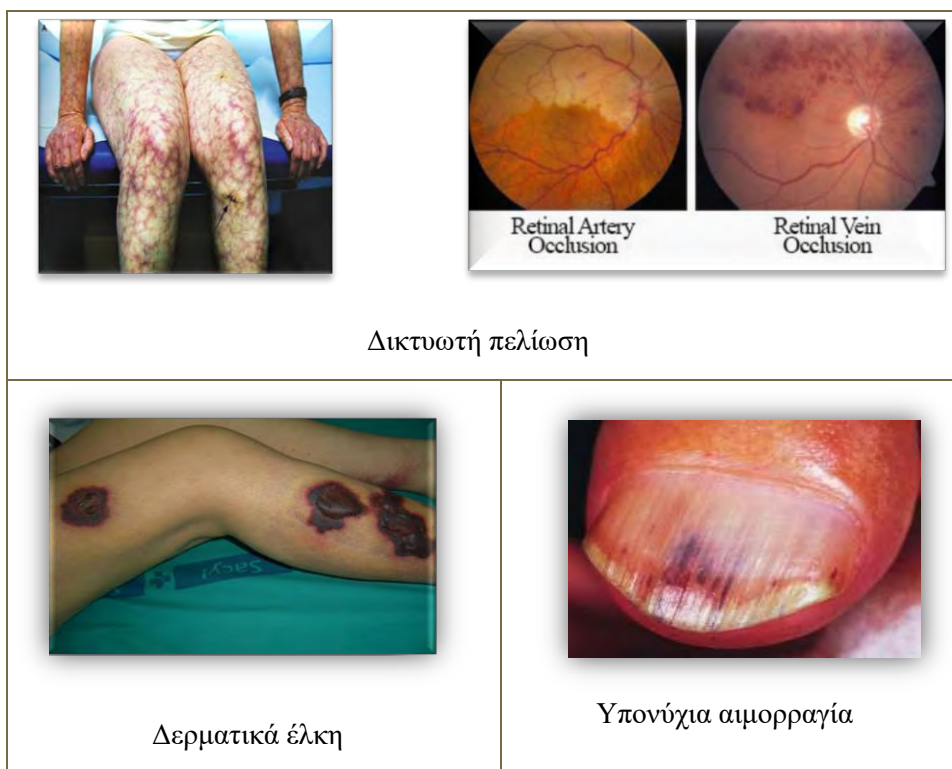
### Άλλες διαταραχές:

- Διαταραχές όρασης (5,4%)
- Οστική νέκρωση (2,1%)
- Οξεία απώλεια ακοής
- Αρθρίτιδες
- Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις:
  - νεφρικές,
  - ισχαιμία μεσεντερίου,
  - Σύνδρομο Budd Chiari,
  - Σύνδρομο Addison

Πίνακας 4: Μη συμπεριλαμβανόμενες στον επίσημο κατάλογο του ΑΦΣ παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παρουσία των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων.

[21](Negrini, et al. 2017) || [16] (Laffan and Arachchillage 2017).

Ενδεικτικά παρατίθενται σχετικές φωτογραφίες [Εικόνα 2].



Εικόνα 2: Φωτογραφίες από παρουσίαση του Γκιρτοβίτη Φώτη σχετικά με Μη-συμπεριλαμβανόμενες στον επίσημο κατάλογο του ΑΦΣ παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται έντονα με την παρουσία των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων.

### 1.4.2. Καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Αποτελεί μια σπάνια κατηγορία ΑΦΣ με δραματική κλινική εικόνα και θνητότητα που αγγίζει το 50%. Πρόκειται για θρομβωτική καταιγίδα (Thrombotic storm), η οποία μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο του σώματος και προκαλεί οξεία διάχυτη θρόμβωση των μικρών αγγείων. Συχνότερα εμφανίζεται με υπέρταση, ARDS, εγκεφαλικά έμφρακτα, OEM, ενδοκοιλιακές θροβώσεις [6] (Asherson 1992) ||| [26] (Triplett and Asherson 2000).

### 1.4.3. Οροαρνητικό ΑΦΣ

Στην κλινική πρακτική υπάρχουν ασθενείς με τυπικές εκδηλώσεις ΑΦΣ ενώ παραμένουν αρνητικοί στον εργαστηριακό έλεγχο. Η οντότητα αυτή ορίστηκε από τους Hughes και Khamastra ως οροαρνητικό ΑΦΣ (SNAPS).

Όπως ακριβώς και οι ασθενείς με κλασικό ΑΦΣ, οι ασθενείς εκδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών διαταραχών και μαιευτικών επιπλοκών. Αυτά τα επεισόδια είναι επαναλαμβανόμενα και σπανιότερα μπορούν να καταλήξουν σε απειλητική για τη ζωή θρομβωτική κατάσταση με πολυοργανική ανεπάρκεια, γνωστή ως καταστροφικό ΑΦΣ. Η ταυτοποίηση ασθενών με οροαρνητικό ΑΦΣ παραμένει κριτικής σημασίας προκειμένου αυτοί να λάβουν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή [2] (Liu, et al. 2020) ||| [23] (Pignatelli, et al. 2020).

## 1.5. Παθοφυσιολογία

Για την παθογένεση του ΑΦΣ είναι γνωστοί αρκετοί υπότυποι αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι επίσημα όμως τυποποιημένες δοκιμασίες ανιχνεύουν τρεις υπότυπους τα a-CL, anti-b2GP και LA, οι οποίοι παρουσιάζουν ήπιες διαφοροποιήσεις στην αντιγονική εξειδίκευση. Είναι γενι-

κά αποδεκτό ότι η δράση του LA πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση της προθρομβίνης και της b2-GP, ενώ τα αντικαριολιπινικά εξαρτώνται κυρίως από τη δράση της b2-GP [19] (Meroni, et al. 2011).

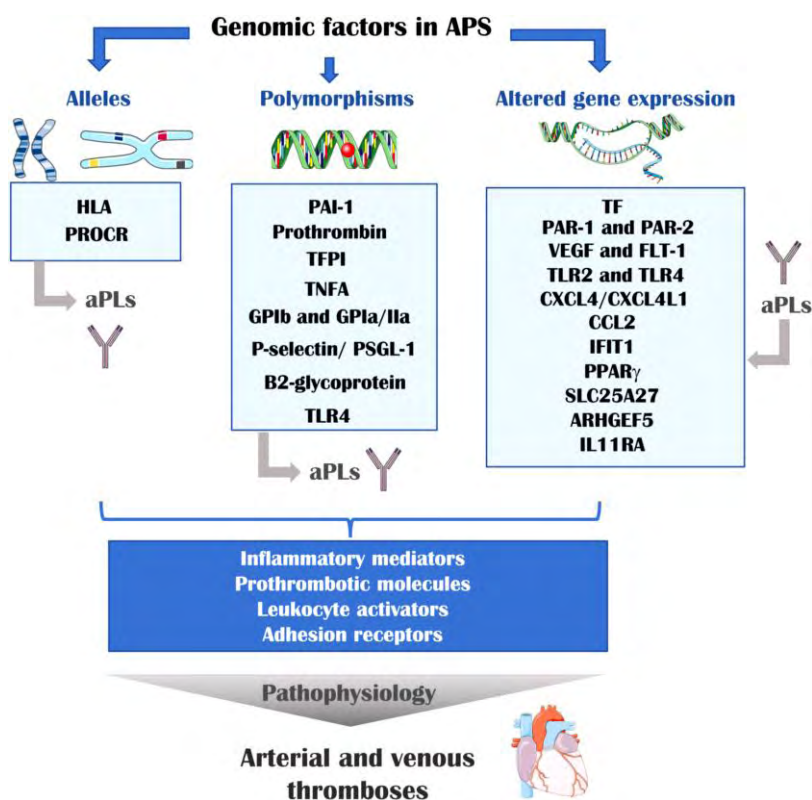
Αρχικά είχε υποθεθεί ότι τα αντισώματα αυτά στρέφονται άμεσα έναντι φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης κι έτσι χαρακτηρίστηκαν ως αντιφωσφο-λιπιδικά αντισώματα.

Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι στρέφονται εναντίον πρωτεϊνών του πλάσματος, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες φωσφολιπιδίων. Οι επιφάνειες αυτές υπάρχουν σε διάφορα κύτταρα του οργανισμού όπως τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, οι ινοβλάστες και οι τροφοβλάστες [4] ( Remião Ugolini Lopes, et al. 2017).

Πολλές πρωτεΐνες του πλάσματος αποτελούν τους αντιγονικούς στόχους των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με πρωταγωνιστικό ρόλο τη β2 – γλυκοπρωτεΐνη I. Άλλες πρωτεΐνες στόχοι των αντισωμάτων είναι η προθρομβίνη, η αννεξίνη, η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, τα υψηλού και χαμηλού μοριακού βάρους κινινογόνα, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, οι παράγοντες πήξης VIII και XII, παράγοντες του συμπληρώματος, ο παράγοντας von Willebrand κα. Παρόλο που η πλήρης παθοφυσιολογία του συνδρόμου παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη η β2 GPI φαίνεται να παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην παθογένεια του ΑΦΣ.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση σε μοριακό επίπεδο της αγγειακής δυσλειτουργίας που προκαλεί το ΑΦΣ. Είναι πλέον τεκμηριωμένη η πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένειά του και η ανάπτυξή του σε ασθενείς με γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Φαίνεται ότι μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί στα ρυθμιστικά γονίδια του συμπληρώματος σχετίζονται με θρομβώσεις στο ΑΦΣ [Πίνακας 5] ||| [8] (Chaturvedi, Braunstein, et al. 2020).

Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα προκαλούν στα εμπλεκόμενα αγγεία ένα συνωθύλευμα προπηκτικών, προφλεγμονωδών και αθηρωματικών αλλοιώσεων. Παρακάτω [Πίνακας 5] σκιαγραφούνται πολλαπλοί παράγοντες του γονιδιώματος που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης στο ΑΦΣ. Η παρουσία συγκεκριμένων αλληλίων ή πολυμορφισμών έχει σχετιστεί με αυτές τις αλλοιώσεις. Επιπλέον τα αυτοαντισώματα μπορούν να τροποποιήσουν την έκφραση σημαντικών γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν πληροφορίες σχετικά με φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, μόρια προσκόλλησης, παράγοντες πήξης και ενεργοποιητές των λευκοκυττάρων.



Πίνακας 5: Γονιδιωματικοί παράγοντες στο ΑΦΣ.

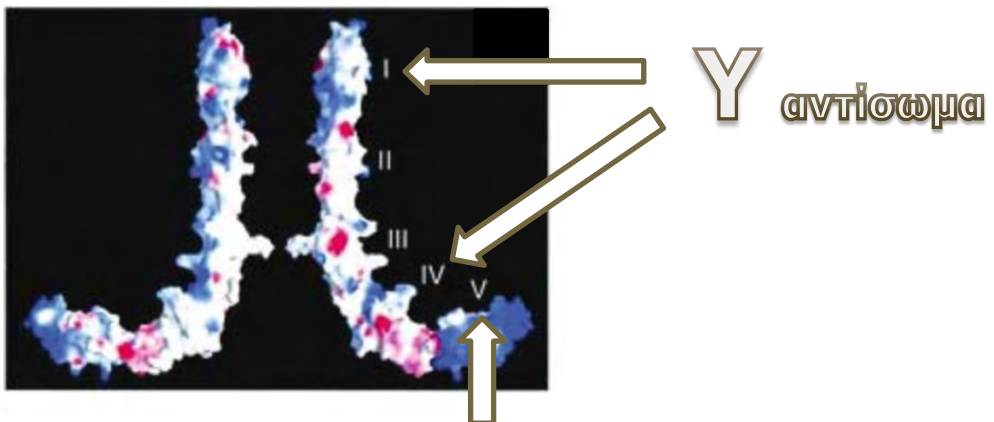
[18](Lopez-Pedra, et al. 2019).

### 1.5.1. $\beta$ 2-γλυκοπρωτεΐνη

Η  $\beta$ 2GPO γνωστή και ως απολιποπρωτεΐνη Η [Εικόνα 3] είναι μία πρωτεΐνη του πλάσματος μοριακού βάρους 50-kDa, με δυνατότητα να συνδέεται σε αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και συγκέντρωση στο πλάσμα 200  $\mu$ g/ml. Έχει πέντε συνεχόμενες μικρές αλληλουχίες-περιοχές (domains) που σχηματίζουν μια ιχθύό-μορφη τρισδιάστατη δομή και συντίθεται στο ήπαρ.

Οι τέσσερις περιοχές (domain I,II,III,IV) μοιάζουν δομικά μεταξύ τους και αποτελούν σημαντικούς επιτόπους για τη σύνδεση των αντισωμάτων. Η περιοχή V περιέχει ένα θετικά φορτισμένο σύμπλεγμα λυσινών που του δίνει τη δυνατότητα να αντιδρά με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια. Η b2-GP συνδέεται επίσης και με άλλα αρνητικά φορτισμένα μόρια όπως η ηπαρίνη, το DNA, η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και αποπτωτικά σωμάτια [14] (Khamashta, 2006, p: 307 - 309).

Η σύνδεση των a-PL αντισωμάτων στη b2-GP συμβαίνει χωρίς απαραίτητα να υπάρχουν αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, τα οποία είναι απομονωμένα στην εσωτερική επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών.



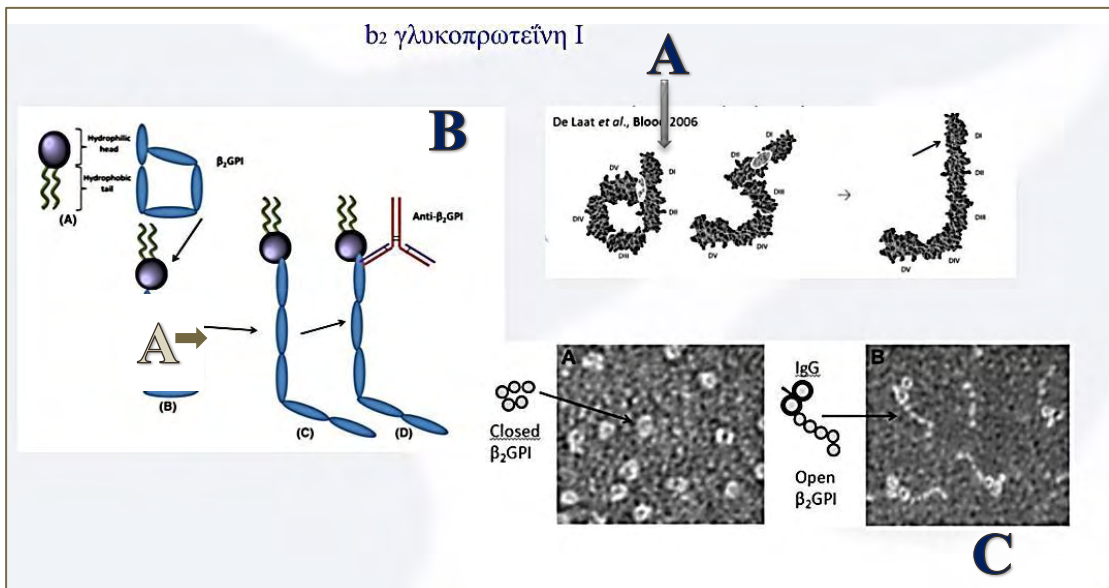
Ο επίτοπος V βοηθά στη σύνδεση με τα φωσφολιπίδια

Εικόνα 3: Οι επίτοποι της  $\beta$ 2-GP

### 1.5.2. Η θεωρία των δύο χτυπημάτων (two hits).

Για να συμβεί ένα θρομβωτικό επεισόδιο δεν αρκεί η παρουσία και μόνο των αντισωμάτων. Αναφέρθηκε από τον Hughes και ισχύει έως και σήμερα η «θεωρία των δύο χτυπημάτων». Τα συμπλέγματα αντιγόνου και αντισώματος που αποτελούν το «πρώτο χτύπημα», κυκλοφορούν στο πλάσμα και δεν οδηγούν οπωσδήποτε σε θρόμβωση. Το «δεύτερο χτύπημα», είναι οι παράγοντες που προάγουν την έκθεση των ανιοντικών επιφανειών των φωσφολιπιδίων, διευκολύνοντας τη σύνδεση με την b2-GP. Η παρουσία των αντισωμάτων ισχυροποιεί τη δομή του συμπλέγματος και τη σύνδεση με τη φωσφολιπιδική επιφάνεια.

Στο παρακάτω σχήμα [Εικόνα 4] απεικονίζεται το μοντέλο σύνδεσης. A: Η b2-GP κυκλοφορεί ελεύθερη στο πλάσμα περιστραμμένη κατά 180°. B,C: Η σύνδεση με το αντίσωμα προκαλεί το «ξεδίπλωμα» ή άνοιγμα της θετικά φορτισμένης V περιοχής με την οποία εφάπτεται επάνω στην αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια των φωσφολιπιδίων.



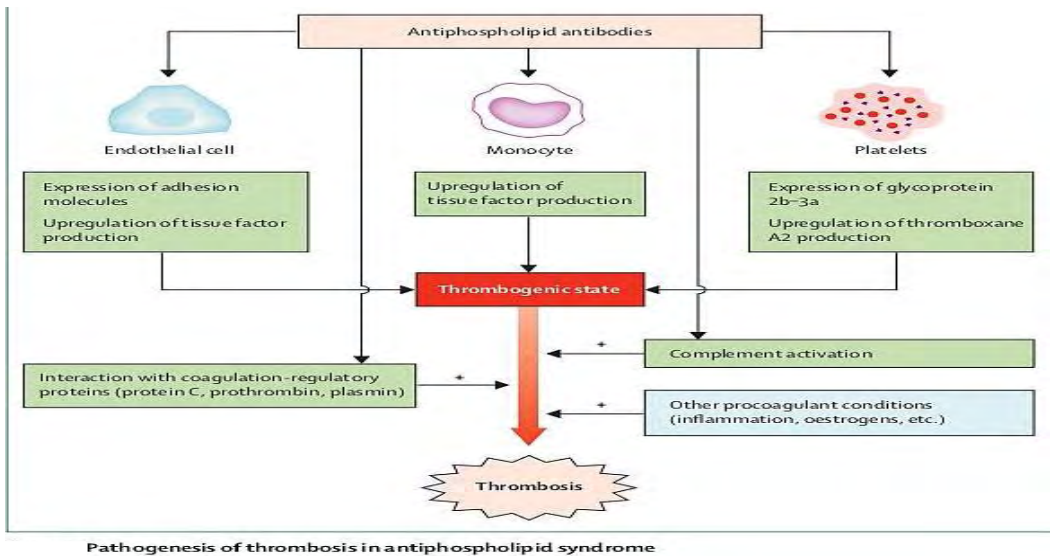
Εικόνα 4: b<sub>2</sub>-GP και η σύνδεση με τα αντισώματα και τις επιφάνειες των φωσφολιπιδίων.

### 1.5.3. Προθρομβίνη

Αποτελεί ένα σημαντικό συμπαράγοντα δράσης των a-PL αντισωμάτων και πιθανόν του αντιπηκτικού του λύκου. Τα τελευταία έτη υπάρχουν πολλές απόψεις και αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με τον έλεγχο των προθρομβινικών αντισωμάτων με ξεχωριστή ανοσολογική δοκιμασία. Δεν υπάρχουν όμως ακόμη βάσιμες μελέτες που να μπορούν να τα εντάξουν στις δοκιμασίες ρουτίνας για το ΑΦΣ [14] (Khamashta, 2006, p 319).

### 1.5.4. Επίδραση σε κύτταρα και πρωτεΐνες πλάσματος

Η σύνδεση των αντισωμάτων στις φωσφολιπιδικές επιφάνειες των κυττάρων στόχων, οδηγεί σε μία αλληλουχία διαφόρων παθογενετικών μηχανισμών που ευνοούν τη δημιουργία θρόμβωσης μέσω ποικίλων δράσεων. Οι περισσότερες μελέτες τονίζουν τη σημασία της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μονο-κυττάρων, των τροφοβλαστών, των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος και διαμέσου της αλληλεπίδρασης με τους παράγοντες πήξης οδηγούν σε μία προπηκτική κατάσταση [Εικόνα 5].



Εικόνα 5: Παθογένεια της θρόμβωσης στο ΑΦΣ

[24] (Sciascia, Amigo and Roccatel 2017).

Το σημαντικότερο από τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών με τα οποία συνδέονται τα αντισώματα είναι η φωσφατιδυλοσερίνη, η οποία βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης. Η ενεργοποίηση των κυττάρων στόχων οδηγεί στην εξωτερύκευση της φωσφατιδυλοσερίνης και στην προσκόλληση του αντιφωσφολιπιδικού συμπλέγματος.

#### **Δράση στο ενδοθήλιο:**

Η επίδραση στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων μεταβάλλει τον φυσιολογικό αντιπηκτικό φαινότυπο του ενδοθηλίου σε προπηκτικό και προφλεγμονώδη. Οι σημαντικότερες αντιδράσεις που προάγει αυτή η αλληλεπίδραση είναι:

- Έκφραση μορίων προσκόλλησης: E-σελεκτίνη, κυτταροκινών IL-1,-6,-8
- Έκφραση του ιστικού παράγοντα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα, που αποτελεί εναρκτήριο δρόμο του μηχανισμού πήξης.
- Ελάττωση του NO που αποτελεί αγγειοδιασταλτικό παράγοντα.
- Απελευθέρωση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (microparticles) και εξωσω-ματίων τα οποία εμφανίζουν προσκολλητική και προπηκτική δράση, αυξάνοντας την έκφραση της φωσφατιδυλοσερίνης και του ιστικού παράγοντα στη μεμβράνη.

#### **Δράση στα αιμοπετάλια:**

Τα a-PL αντισώματα συνδέονται με τον GPIIb ή τον PF4 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, οδηγούν σε απελευθέρωση θρομβοξάνης και PF4, αύξηση της έκφρασης της GPIIb-IIIa προάγοντας την ικανότητα να συσσωρεύονται.

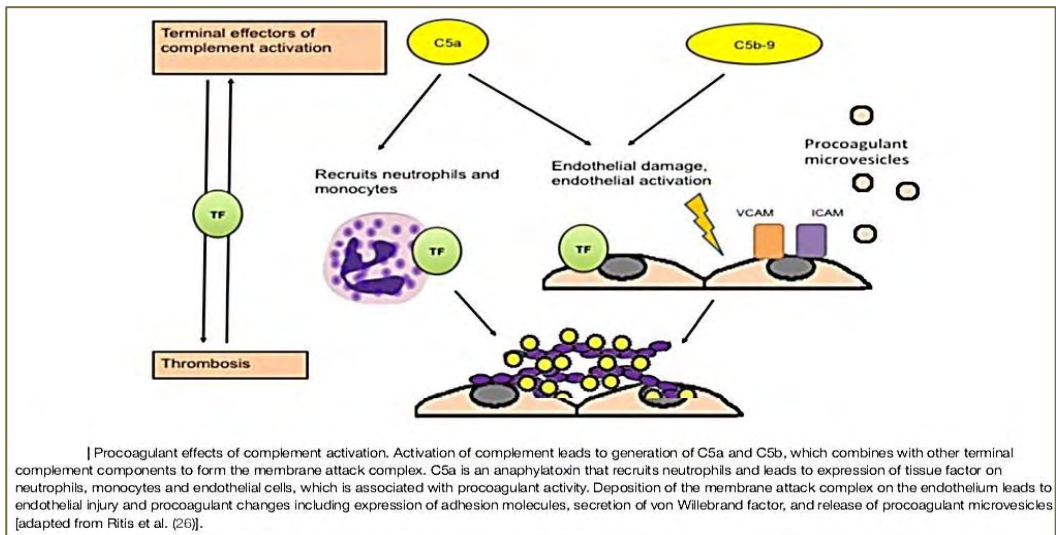
#### **Παράγοντες πήξης:**

Τα a-PL παρεμβαίνουν σε πρωτεΐνες του μηχανισμού πήξης όπως η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, ο παράγοντας X, η πλασμίνη διαταράσσοντας την ισορροπία προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων:

- Αναστέλλουν την αντιπηκτική δράση των φυσικών ανασταλτών πήξης
  - Εμποδίζουν την ινωδόλυση
  - Προκαλούν ανάσχεση της σύνδεσης του φυσικού αντιπηκτικού Ανεξίνη Α5 σε ανιονικές επιφάνειες
- [21](Negrini, et al. 2017).

## Συμπλήρωμα

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για το σχηματισμό θρόμβου. Το συμπλήρωμα αποτελείται από περισσότερες από 50 πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο αμυντικό σύστημα και δρουν με τρεις διαφορετικές οδούς, της κλασσικής οδού του συμπληρώματος, της λεκτινικής και της εναλλακτικής. Και οι τρεις δρόμοι συγκλίνουν στο επίπεδο σχηματισμού του συστατικού C3 με τελικό στόχο τη γένεση του C5a (προφλεγμονώδη κυτταροκίνη) και του C5b-9, σύμπλεγμα που προάγει την προσκόλληση στη μεμβράνη. Παρακάτω απεικονίζονται οι δράσεις των τελικών προϊόντων της οδού του συμπληρώματος.



Εικόνα 6: Προπηκτικά αποτελέσματα ενεργοποίησης συμπληρώματος

[9](Chaturvedi, Brodsky and McCra, Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome 2019)

Η σπουδαιότητα του συμπληρώματος διακρίνεται από πειράματα σε ποντίκια στα οποία τα a-PL προκάλεσαν εμβρυικές εκτρώσεις, σε αντίθεση με τα ποντίκια που παρουσίαζαν έλλειψη των C3 και C5 ή με ανασταλή του C5. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αναστολή του συμπληρώματος μπορεί να προσφέρει σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα στο ΑΦΣ [28] (Velásquez, et al. 2018) || [14] (Khamashta 2006).

## 1.6. Παθοφυσιολογία του Μαιευτικού Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου

Όλες οι μαιευτικές επιπλοκές που παρατηρούνται στο ΑΦΣ αποδίδονται σε διαταραχή της λειτουργίας του πλακούντα ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς ανάπτυξης της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας. Τα πρώιμα ιστολογικά ευρήματα από πλακούντες γυναικών με a-PL περιέγραφαν εκτεταμένες νεκρώσεις και θρομβώσεις.

Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν ότι για τις μαιευτικές επιπλοκές ευθύ-νεται ποικίλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί, όχι απαραίτητα σχετιζόμενοι με προπη-κτικές ή προφλεγμονώδεις δράσεις των a-PL και αφορούν διαταραχές που επηρεάζουν τόσο το έμβryo όσο και τη μητέρα [19] (Meroni, et al. 2011) [Εικόνα 7].

### 1.6.1. Θρόμβωση του πλακούντα

Η παθητική μεταφορά των a-PL (κυρίως antiβ2-GP) προκαλεί διαταραχή στην ανάπτυξη της τροφοβλάστης και στα κύτταρα του φθαρθού χιτώνα της μήτρας. Η σύνδεση των αντισωμάτων στα μονοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα αιμο-πετάλια και στους παράγοντες πήξης,

αποτελούν σημαντικούς προπηκτικούς παρά-γοντες για τη θρόμβωση και το εμφράκτο του πλακούντα.

Επιπλέον τα a-PL, διαρρηγνύουν τη σύνδεση της Ανεξίνης A5, με τα ενδο-θηλιακά και τα κύτταρα της τροφοβλάστης, καταστρέφοντας την ασπίδα προστασίας που ασκείται από την αντιπηκτική πρωτεΐνη.

### **1.6.2. Φλεγμονώδεις αντιδράσεις**

Διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς που προάγουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, οδηγούν σε διαταραχή της εμφύτευσης και της ομαλής προόδου της κύησης.

### **1.6.3. Ελαττωματική δημιουργία του πλακούντα**

Εκτός από τη θρόμβωση, τα antiβ2-GP αντισώματα φαίνεται ότι συνδέονται στα κύτταρα της τροφοβλάστης καταλήγοντας σε αύξηση της διαπερατότητας, προκαλώντας:

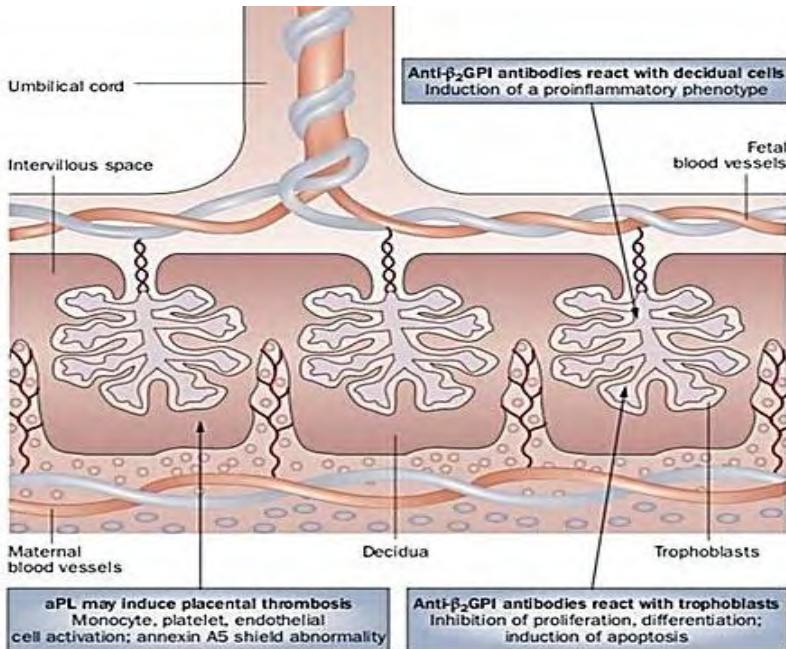
- Τραυματισμό των κυττάρων και απόπτωση.
- Αναστολή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης της συγκυτιο-τροφοβλάστης.
- Ελαττωμένη παραγωγή της χοριακής γοναδοτροφίνης.
- Ελαττωμένη έκκριση αυξητικών παραγόντων.

[16] (Laffan and Arachchillage 2017).

### 1.6.4. Μηχανισμοί στα κύτταρα του ενδομητρίου

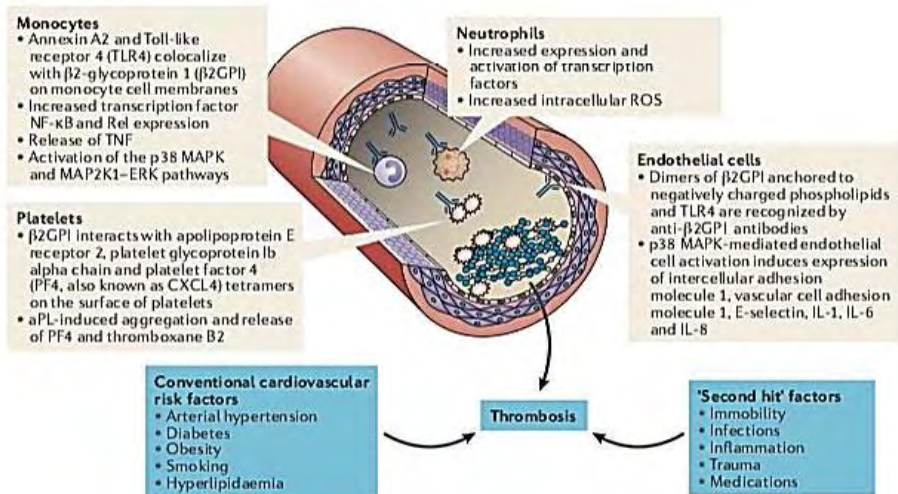
Προκαλούν:

- Αναστολή της αγγειογένεσης.
- Ελαττωμένη έκκριση VEGF.
- Αναστολή του ενεργοποιητή NFκB.



**Main effects of aPL on placenta.** Several pathogenic mechanisms mediate aPL-associated fetal loss. Placental thrombosis might be induced by aPL binding to monocytes, endothelial cells, platelets and plasma components of the coagulation cascade. Non-thrombotic mechanisms are thought to involve direct effects of anti- $\beta_2$ GPI autoantibodies on the placenta: binding of aPL to  $\beta_2$ GPI expressed on trophoblast membranes might trigger membrane perturbation, resulting in modulation of several cell biological functions, decrease of trophoblast proliferation and growth, and eventually defective placentation; preliminary evidence suggests that aPL might also affect the maternal side by reacting with endometrial cells in the decidua, inducing a pro-inflammatory phenotype that might interfere with physiological implantation. Abbreviations: aPL, anti-phospholipid autoantibodies;  $\beta_2$ GPI,  $\beta_2$  glycoprotein I.

Εικόνα 7: Ο μηχανισμός του ΑΦΣ που οδηγεί σε μαιευτικές επιπλοκές [5] (Ruiz-Irastorza, et al. 2010).



**Mechanisms of thrombogenesis induced by antiphospholipid antibodies.** The actions of antiphospholipid antibodies (aPL) encourage clot formation through interactions with endothelial cells, neutrophils, platelets and monocytes. These mechanisms contribute to a procoagulant state that is necessary but not sufficient for clotting. Clot formation seems to require two steps: the presence of aPL provides the 'first hit', which results in clotting when accompanied by another procoagulant condition, a 'second hit'. Conventional cardiovascular risk factors further contribute to thrombosis. MAP2K1-ERK, dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1-extracellular signal-regulated kinase; p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinase; Rel, proto-oncogene c-Rel; ROS, reactive oxygen species.

Εικόνα 8 : Συνολικά οι μηχανισμοί θρομβογένεσης που προκαλούνται από αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων [24](Sciascia, Amigo and Roccatel 2017).

## 1.7. Εργαστηριακός έλεγχος

Η εργαστηριακή ταυτοποίηση των αντισωμάτων απαιτεί υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, προκειμένου οι ασθενείς να διαγνωσθούν έγκαιρα και να λάβουν την κατάλληλη αγωγή. Για την ανίχνευση του LAC χρησιμοποιείται πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια. Η μέθοδος προτίμησης είναι με τη χρήση του DRVVT (Diluted Russel Venom Viper Time). Άλλη μέθοδος είναι με τη μέτρηση του a-PTT . Η διαδικασία περιλαμβάνει τρία στάδια της μέτρησης, της ανάμειξης και της επιβεβαίωσης.

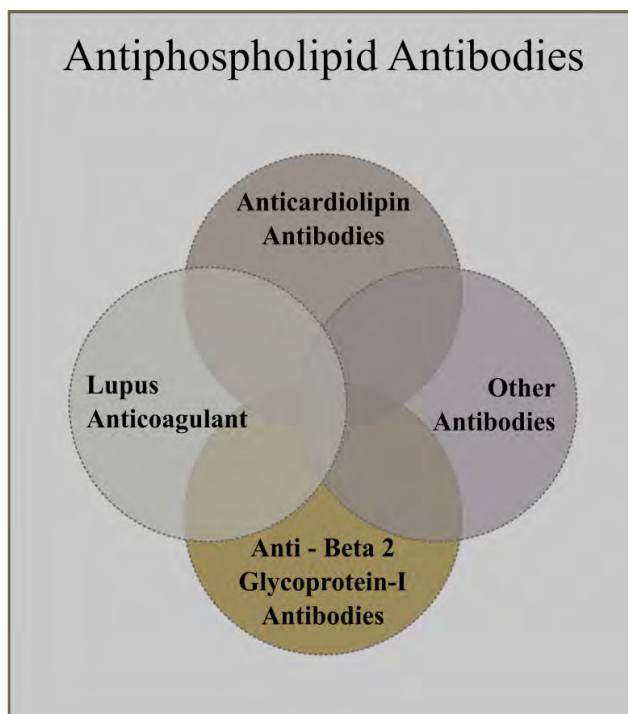
Η ανίχνευση των IgG/IgM/aCL/antib2 GP αντισωμάτων γίνεται με τη μέθοδο ELISA και τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η μεθοδολογία όπως και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων βασίζεται σε διεθνείς εργαστηριακές οδηγίες, λίαν χρήσιμες για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων [22] (Pengo, et al. 2016).

Τα αντιπηκτικά φάρμακα αλληλεπιδρούν με τις εργαστηριακές δοκιμασίες ανίχνευσης του LA με αποτέλεσμα η λήψη αντιπηκτικής αγωγής να επηρεάζει την εργαστηριακή ανίχνευση του αντιπηκτικού του λύκου και να αναδεικνύονται ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, οι ηπαρίνες (κλασσική και κλασματοποιημένη), τα νεώτερα αντιπηκτικά και άλλα, παρατείνουν τους χρόνους πήξης και αλλοιώνουν την ανίχνευση του LA. Ορισμένα εμπορικά test έχουν αδρανοποιητές της ηπαρίνης, για τα οποία όμως δεν υφίστανται ακόμη σταθερά διεθνή πρότυπα ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους [27] (Tripodì, Cohen and Devreese 2020).

Υπάρχουν πολλές αναφορές που συνδέουν την παρουσία των IgA a-CL/antib2-GP με θρομβωτικά επεισόδια, τα δεδομένα όμως είναι ακόμα ανεπαρκή για την επίσημη ένταξή τους στα κριτήρια του ΑΦΣ.

Οι IgA ισότυποι των παραπάνω αντισωμάτων δεν συμπεριλαμβάνονται στον έλεγχο ρουτίνας των ΑΦΑ. Οι τελευταίες αναφορές πάντως για τον COVID-19 κάνουν λόγο για IgA και IgG αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης και b2-GP [29] (Zhang, et al. 2020).

Επίσης αναφορές για αντισώματα έναντι της προθρομβίνης/φωσφατιδυλοσερίνης ενισχύουν τις ενδείξεις για συσχέτιση αρκετών εκτός κριτηρίων αντισωμάτων με το ΑΦΣ [3] ( Radin , et al. 2020).



Εικόνα 9: Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

## 1.8. Θεραπεία

Ενδεδειγμένη θεραπεία στις φλεβικές θρομβώσεις είναι η επ' αόριστον χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Στις αρτηριακές θρομβώσεις συστήνεται και προσθήκη ασπιρίνης [Πίνακας 6].

Για την προφυλακτική και θεραπευτική αγωγή κατά την εγκυμοσύνη χορηγείται ηπαρίνη σε συνδυασμό με ασπιρίνη [Πίνακας 7].

Σε περιπτώσεις ανθεκτικών συνδρόμων ή με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός επίσημων ενδείξεων διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Αναφέρεται συχνά η χορήγηση κορτικοειδών και σπανιότερα αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, rituximab (anti-CD20), κυκλοφωσφαμίδη κ.α. χωρίς όμως ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα. Σημαντικές αναφορές υπάρχουν για τη χορήγηση του eculizumab (μονοκλωνικό που αναστέλλει τον παράγοντα C5 του συμπληρώματος) το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις καταστροφικού ΑΦΣ, καθώς και σε μεταμόσχευση. Κανένα από τα προαναφερθέντα δεν έχει επίσημη ένδειξη για το ΑΦΣ. Υπάρχει επίσης πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων για την αντιθρομβωτική δράση της υδροξυγλωροκίνης με τη μείωση των επιπέδων των αντισωμάτων. Επίσης η χορήγηση στατινών έχει καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ενδιαφέρουσα πρόκληση αποτελεί η αντιμετώπιση ασθενών που δεν εμφανίζουν τα τυπικά κριτήρια του ΑΦΣ. Στη δημοσίευση 50 κλινικών περιπτώσεων από το Hughes και σε άλλες δημοσιεύσεις φαίνεται πως μεγάλος αριθμός ασθενών εκτός κριτηρίων ΑΦΣ, ωφελούνται σημαντικά από τη χορήγηση ασπιρίνης ή ανταγωνιστών της βιταμίνης-Κ [12] (Hughes 2009).

Secondary prophylaxis	
Patients with definite antiphospholipid syndrome and first venous event*	Indefinite anticoagulation to a target INR 2.0–3.0
Patients with definite antiphospholipid syndrome and arterial event*	Indefinite anticoagulation to a target INR 3.0–4.0 or combined antithrombotic treatment
Patients with definite antiphospholipid syndrome and recurrent events despite warfarin with a target intensity of 2.0–3.0	Indefinite anticoagulation to a target INR 3.0–4.0 or alternative therapies such as extended therapeutic dose low-molecular-weight heparin
Patients with venous thromboembolism with single positive or low-titre antiphospholipid antibodies	As per usual recommendations for deep vein thrombosis treatment
Patients with arterial thrombosis with single positive or low-titre antiphospholipid antibodies	As per usual recommendations for arterial thrombosis

INR=international normalised ratio. \*Less aggressive or long-lasting antithrombotic treatments might be appropriate in low-risk patients.

**A. Recommendations for secondary prophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies and thrombosis**

Primary thromboprophylaxis	
Patients with systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant and/or persistently positive anticardiolipin	Hydroxychloroquine and consider low-dose aspirin
Patients with obstetric antiphospholipid syndrome	Low-dose aspirin or no therapy
Asymptomatic carriers of antiphospholipid antibodies	No therapy or low-dose aspirin
All patients with antiphospholipid antibodies	Strict control of vascular risk factors
High-risk situations (surgery, post partum, long-lasting immobilisation)	Adequate thromboprophylaxis

**B. Primary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies**

**Πίνακας 6:** Α. Συστάσεις για δευτερογενή προφύλαξη σε ασθενείς με ΑΦΣ και θρόμβωση. Β. Πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με ΑΦΣ.

Regimen	
Antiphospholipid syndrome without previous thrombosis and recurrent early (pre-embryonic or embryonic) miscarriage	Low-dose aspirin alone or together with either unfractionated heparin (5000-7500 IU subcutaneously every 12 h) or LMWH (usual prophylactic doses)
Antiphospholipid syndrome without previous thrombosis and fetal death (more than 10 weeks' gestation) or previous early delivery (<34 weeks gestation) due to severe pre-eclampsia or placental insufficiency	Low-dose aspirin plus: <ul style="list-style-type: none"> <li>Unfractionated heparin (7500-10 000 IU subcutaneously every 12 h in the first trimester; 10 000 U subcutaneously every 12 h in the second and third trimesters, or every 8-12 h adjusted to maintain the mid-interval aPTT* 1.5 times the control mean)</li> <li>LMWH (usual prophylactic doses)</li> </ul>
Antiphospholipid syndrome with thrombosis	Low-dose aspirin plus: <ul style="list-style-type: none"> <li>Unfractionated heparin (subcutaneously every 8-12 h adjusted to maintain the mid-interval aPTT* or heparin concentration (anti-Xa activity)* in the therapeutic range)</li> <li>LMWH (usual therapeutic dose—eg, enoxaparin 1 mg/kg subcutaneously, or dalteparin 100 U/kg subcutaneously every 12 h, or enoxaparin 1.5 mg/kg/day subcutaneously, or dalteparin 200 U/kg/day subcutaneously)†</li> </ul>

aPTT= activated partial thromboplastin time. LMWH=low-molecular-weight heparin. \*Women without a lupus anticoagulant in whom the aPTT is normal can be monitored with the aPTT. Women with lupus anticoagulant should be monitored with anti-factor Xa activity. †Need for dose adjustments over the course of pregnancy remains controversial.†† Some experts argue that in the absence of better evidence, it is prudent to monitor anti-factor Xa LMWH concentrations 4-6 h after injection with dose adjustment to maintain a therapeutic anti-factor Xa concentration (0.6 to 1.0 U/mL if a twice-daily regimen is used, slightly higher if a once-daily regimen is chosen).

**Suggested regimens for the treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy**

**Πίνακας 7:** Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για εγκυμονούσες με ΑΦΣ.

[5]( Ruiz-Irastorza, et al. 2010).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Μεθοδολογία

### 2.1. Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη με καταγραφή δεδομένων από 101 κλινικές περιπτώσεις ασθενών (case series study). Οι 84 ασθενείς προέρχονται από τα εξωτερικά ιατρεία της μονάδας ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ του ΑΧΕΠΑ από τον κύριο Γκιρτοβίτη Φ. και οι υπόλοιποι 17 από τα ιδιωτικά ιατρεία της κυρίας Λευκού Ε. (13) και Σκαρμούτσου Κ. (4).

Τα δεδομένα αναζητήθηκαν από τους φακέλους των ασθενών που παρακολουθούνται στα προαναφερόμενα ιατρεία και στους οποίους είχαν ανιχνευτεί αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Χρονολογικά η καταγραφή αφορούσε περιπτώσεις που παρακολουθούνται από το 2008 έως και το 2020.

### 2.2. Σκοπός της μελέτης

Ο αρχικός στόχος της μελέτης ήταν μία προσέγγιση στα επιδημιολογικά στοιχεία του ΑΦΣ στην Ελλάδα. Οι στατιστικές αναλύσεις αφορούν φύλο, ηλικία, κύηση ή όχι και παρουσία μονής, διπλής ή τριπλής θετικότητας στα αντισώματα.

Στη διάρκεια της έρευνας προέκυψαν σημαντικά δεδομένα μέσα από τα οποία αναδεικνύεται η πληθωρική ποικιλομορφία των κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου, πέρα από την τυποποιημένη διάγνωση της θρόμβωσης. Η ανεύρεση διαφορετικών κλινικών συμπτωμάτων οδήγησε στην ανάγκη επισήμανσης της κλινικής ετερογένειας του συνδρόμου. Έτσι η καταγραφή των χαρακτηριστικών επεκτάθηκε και σε κλινικές εκδηλώσεις που δεν αφορούν μόνον τεκμηριωμένη θρόμβωση.

Τέλος, στόχος ήταν η καταγραφή του είδους και της επίδρασης της αντιθρομβωτικής αγωγής.

### 2.3. Εργαστηριακά ευρήματα

Βασικό σκέλος της μελέτης ήταν η καταγραφή του είδους και του ισότυπου των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Τα αντισώματα για τα οποία έγινε καταγραφή ήταν το αντιπηκτικό του λύκου (LAC), τα IgM ή και IgG έναντι της 2-GP και τα IgM ή και IgG έναντι της καρδιολιπίνης. Η παρουσία ενός, δύο ή τριών ειδών, χαρακτηρίστηκε ως μονή, διπλή ή τριπλή θετικότητα αντίστοιχα. Καταγράφηκε και μία περίπτωση με αρνητικά αντισώματα, αλλά με κλινική και ανοσολογική εικόνα συμβατή με ΑΦΣ, η οποία επιβεβαιώθηκε καθώς ο ασθενής ωφελήθηκε από την αντιπηκτική αγωγή.

Επίσης έγινε καταγραφή για την ύπαρξη και άλλων ανοσολογικών δεικτών και συγκεκριμένα για τα αντιτυρηνικά αντισώματα (ANA), τους δείκτες C3, C4 του συμπληρώματος, τα ANCA κ.α.

### 2.4. Συσχέτιση με ανοσολογικές παθήσεις ή ανοσολογικούς δείκτες

Ως πρωτοπαθή ορίστηκαν τα επεισόδια στα οποία δεν συνυπήρχε διάγνωση αυτοάνοσου νοσήματος.

Δευτεροπαθή χαρακτηρίστηκαν όσα συνοδεύονταν από ρευματοπάθειες ή αυτοάνοσες εκδηλώσεις και ειδικότερα ΣΕΛ, ΡΑ, ψωρίαση, πολλαπλή σκλήρυνση και άλλες όπως θυρεοειδίτιδα, σύνδρομο Sjogren, συστηματική σκλήρυνση, αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα κ.α. Τέλος υπήρχαν περιπτώσεις που εμφάνιζαν κάποιον ανοσολογικό δείκτη (πχ ANA, C3,C4), αλλά δεν υπήρχε διάγνωση αυτοάνοσου νοσήματος.

## 2.5 Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Έγινε συσχέτιση με κληρονομικούς ή προδιαθεσιακούς παράγοντες που θα ευνοούσαν ένα θρομβωτικό επεισόδιο. Καταχωρήθηκαν οι παράγοντες κληρονομικής θρομβοφιλίας FVLEIDEN, προθρομβίνης (FII), αυξημένη ομοκυστεΐνη κ.α. Επίσης έγινε καταγραφή και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων δηλαδή χειρουργικές επεμβάσεις, τραύματα, ακινητοποίηση, κάπνισμα, λοιμώξεις.

## 2.6. Κλινικές εκδηλώσεις

Έχει αρχικά επισημανθεί ο ρόλος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων όχι μόνο στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων αλλά και πολλών άλλων κλινικών εκδηλώσεων χωρίς απεικονιστικά ευρήματα θρόμβωσης. Επομένως από τις 101 κλινικές περιπτώσεις καταγράφηκαν τόσο τα θρομβωτικά συμβάντα, όσο και τα κλινικά ευρήματα που δεν εντάσσονται στα επίσημα κριτήρια. Για τα θρομβωτικά σημειώθηκαν οι επιπολής και εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις άνω και κάτω άκρων και ενδοκράνιων αγγείων, η πνευμονική εμβολή, θρομβώσεις σπλαχνικών αγγείων, αρτηριακές θρόμβωσεις, ισχαιμικό ΑΕΕ, OEM, επαναθρόμβωση stent, βαλβιδοπάθειες, οστική νέκρωση και άλλες σπάνιες θρομβώσεις.

Καταγράφηκαν οι εκδηλώσεις σχετιζόμενες με κύηση όπως καθ' έξιν αποβολές, ενδομήτριος θάνατος, ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη (IUGR), εκλαμψία ή προεκλαμψία, πρόωρος τοκετός κ.α.

Καταχωρήθηκαν και άλλες κλινικές εκδηλώσεις εκτός κριτηρίων που αφορούσαν θρομβοπενία, δικτυωτή πελίωση, άλλες δερματολογικές διαταραχές, σύνδρομο Raynaud, επεισόδια αμαύρωσης, ημικρανίες, κεφαλαλγίες, επιληψία, ψυχιατρικές διαταραχές και άλλες εκδηλώσεις του ΚΝΣ.

## 2.7. Επίδραση της Θεραπείας

Όπως επισημάνθηκε, εγκεκριμένες θεραπείες για το ΑΦΣ αποτελούν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή και χαμηλή δόση ασπιρίνης (100mg). Οι θεραπείες που έπαιρναν οι 101 ασθενείς αφορούσαν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή συνδυασμό τους. Ιδιαίτερη επισήμανση έγινε στην καταγραφή αντιπηκτικής αγωγής με τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος (NOACS). Οι λόγοι για τους οποίους αρκετοί εκ των ασθενών λάμβαναν αγωγή εκτός επίσημων ενδείξεων ήταν οι ακόλουθοι:

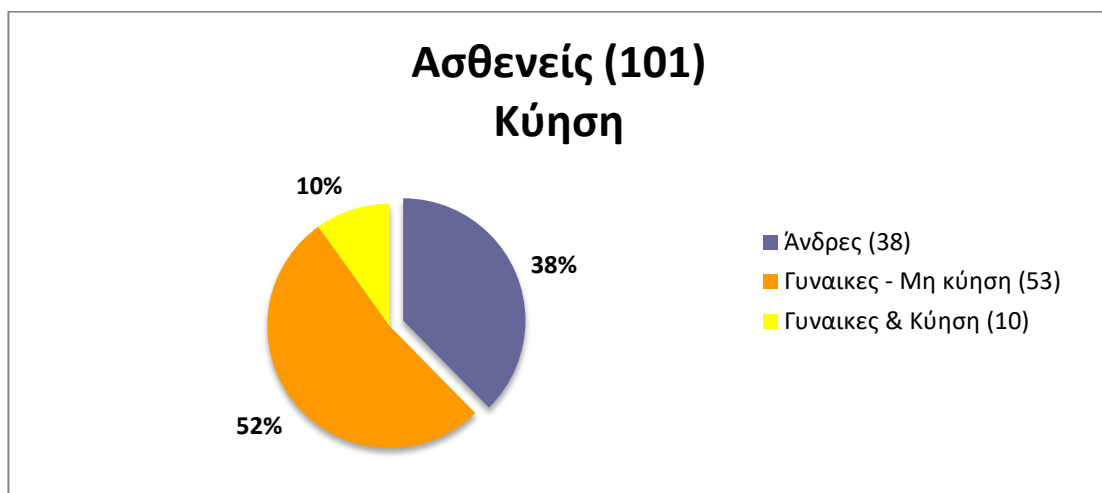
1. Αντίσταση στα κουμαρινικά αντιπηκτικά λόγω κληρονομικής γενετικής μετάλλαξης.
2. Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της αγωγής με κουμαρινικά.
3. Μη συμμόρφωση του ασθενούς ή προσωπική επιλογή του αφού προηγήθηκε ενημέρωση για τις ενδεχόμενες συνέπειες. Σημειώνεται επίσης ότι κάποιοι ασθενείς έπαιρναν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πριν από τη διάγνωση του ΑΦΣ.
4. Αλλεργικές αντιδράσεις ή έλλειψη G6PD, όπου η ασπιρίνη αποφεύγεται σε ορισμένες περιπτώσεις.

Τέλος έγινε καταγραφή για το αν υπήρξε θρομβωτικό επεισόδιο, ενώ λάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή καθώς και το είδος αυτής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αποτελέσματα

### 3.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για φύλο και ηλικία

Από τους 101 ασθενείς 63 (62%) ήταν γυναίκες και 38 (38%) άνδρες. Οι γυναίκες σε κύηση ήταν 10 (10%) [Εικόνα 10].



Εικόνα 10: Επιδημιολογικά στοιχεία έρευνας για το φύλο των ασθενών με ΑΦΣ.

Ο μέσος όρος ηλικίας διάγνωσης του συνδρόμου βρέθηκε στα 42,77 έτη, ενώ 43,68 έτη ήταν για τους άνδρες και 42,22 έτη για τις γυναίκες [Πίνακας 8].

	Μέσος όρος Ηλικίας
Γυναικών:	42,22 (17-75)
Ανδρών:	43,68 (23-67)
Συνόλου:	42,77 (17-75)
Γυναίκες με κύηση:	34,7 (29-42)
Γυναίκες χωρίς κύηση:	43,64

Πίνακας 8: Επιδημιολογικά στοιχεία έρευνας για τις ηλικιακές ομάδες με ΑΦΣ.

## 3.2. Συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων

Συνολικά το 50,50% των ασθενών εμφάνιζε μονή θετικότητα με συχνότερο αντίσωμα το αντιπηκτικό του λύκου, το 30,69% δύο διαφορετικά αντισώματα και το 17,82% τριπλή θετικότητα. Ένα ασθενής που δεν παρουσίαζε θετικά αντισώματα καταγράφηκε στα εκτός κριτηρίων [Πίνακας 9].

Πίνακας 9: Συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων στο σύνολο των ασθενών με ΑΦΣ.

Αντισώματα στο Σύνολο	Πλήθος	(%)	
PTT-LA	32	32%	Μονή θετικότητα 51 %
antiβ2GP	11	11%	
aCL	8	8%	
PTT-LA + antiβ2GP	7	7%	Διπλή θετικότητα 31 %
PTT-LA + aCL	6	6%	
antiβ2GP + aCL	18	18%	
PTT-LA + antiβ2GP + aCL2	18	18%	Τριπλή θετικότητα 18 %
Χωρίς Αντισώματα	1	1%	Εκτός κριτηρίων 1%
<b>Σύνολο</b>	<b>101</b>	<b>100%</b>	

### 3.3. Αντισώματα στην κύηση

Από τις γυναίκες που βρίσκονταν σε κύηση οι μισές εμφάνιζαν ένα μόνο αντίσωμα και οι υπόλοιπες διπλή θετικότητα. Συχνότερο αντίσωμα ήταν έναντι της b2-GP. Δεν σημειώθηκαν κήσεις με τριπλή θετικότητα [Πίνακας 10].

Πίνακας 10: Αντισώματα στην κύηση για γυναίκες με ΑΦΣ.

Αντισώματα στην κύηση	Πλήθος	(%)	
PTT-LA	2	20%	Μονή θετικότητα 50 %
antiβ2GP	1	10%	
aCL	2	20%	
PTT-LA+antiβ2GP	0	0%	Διπλή θετικότητα 50 %
PTT-LA+aCL	0	0%	
antiβ2GP+aCL	5	5%	
PTT-LA + antiβ2GP + aCL2	0	0%	Τριπλή θετικότητα 0 %
Χωρίς Αντισώματα	0	0%	Εκτός κριτηρίων 0%
<b>Σύνολο</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>	

### 3.4. Συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα και κληρονομικούς ή προδιαθεσικούς παράγοντες

#### 3.4.1. Κληρονομικοί ή προδιαθεσικοί παράγοντες

Ανάμεσα στους 91 ασθενείς χωρίς κύηση, στους 35 διαπιστώθηκε κάποια κληρονομική θρομβοφιλία (FVLeiden, FII, αυξημένη ομοκυστεΐνη) ή προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση ή άλλος προδιαθεσικός παράγοντας όπως υπερβολικό κάπνισμα, ενώ 1 ασθενής είχε ενεργό ηπατίτιδα C [Εικόνα 11].

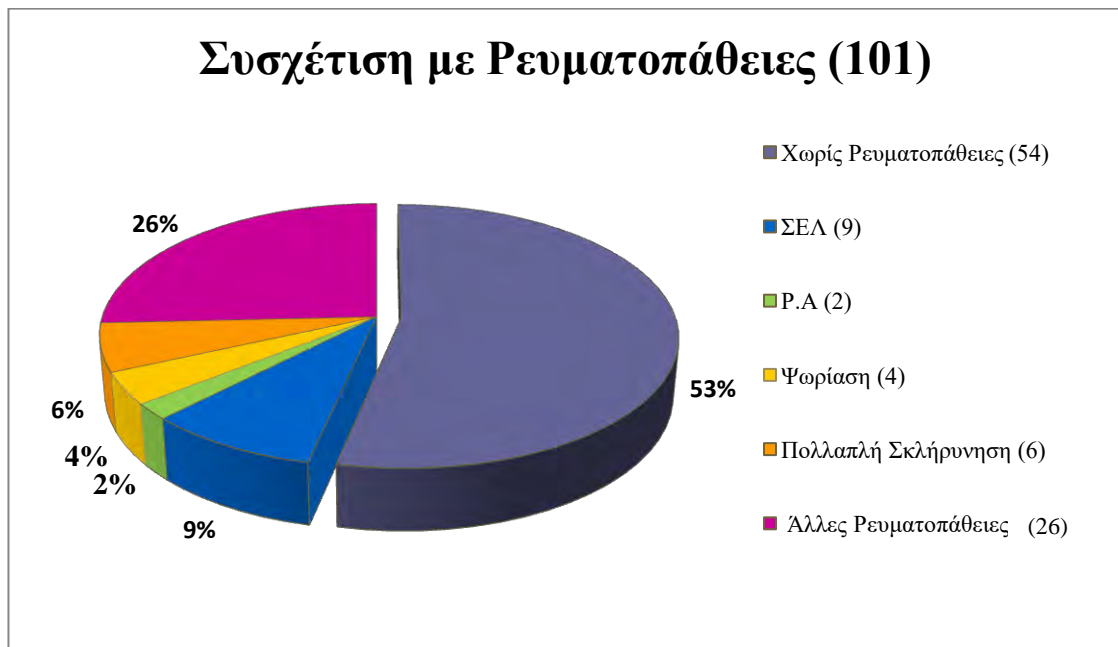


Εικόνα 11: Προδιαθεσικός παράγοντας σε ασθενείς με ΑΦΣ και χωρίς κύηση.

#### 3.4.2. Συσχέτιση με αυτοάνοσα.

Από τους 101 ασθενείς, 53 (53%) είχαν ως πρωτοπαθή εκδήλωση το ΑΦΣ, ενώ στους 48 (47%) ήταν δευτεροπαθής, οπότε συνυπήρχε κάποιο αυτοάνοσο ή συστηματικό νόσημα. Συχνότερη ήταν ο ΣΕΛ και ακολούθως η πολλαπλή σκλήρυνση. Εντοπίστηκαν ποικίλες ρευματοπάθειες όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, το σκληρόδερμα,

το σύνδρομο Sjogren καθώς και μη καθορισμένες αλληλοεπικαλυπτόμενες αυτοάνοσες διαταραχές [Εικόνα 12].



Εικόνα 12: Ρευματοπάθειες στο σύνολο όλων των ασθενών με ΑΦΣ.

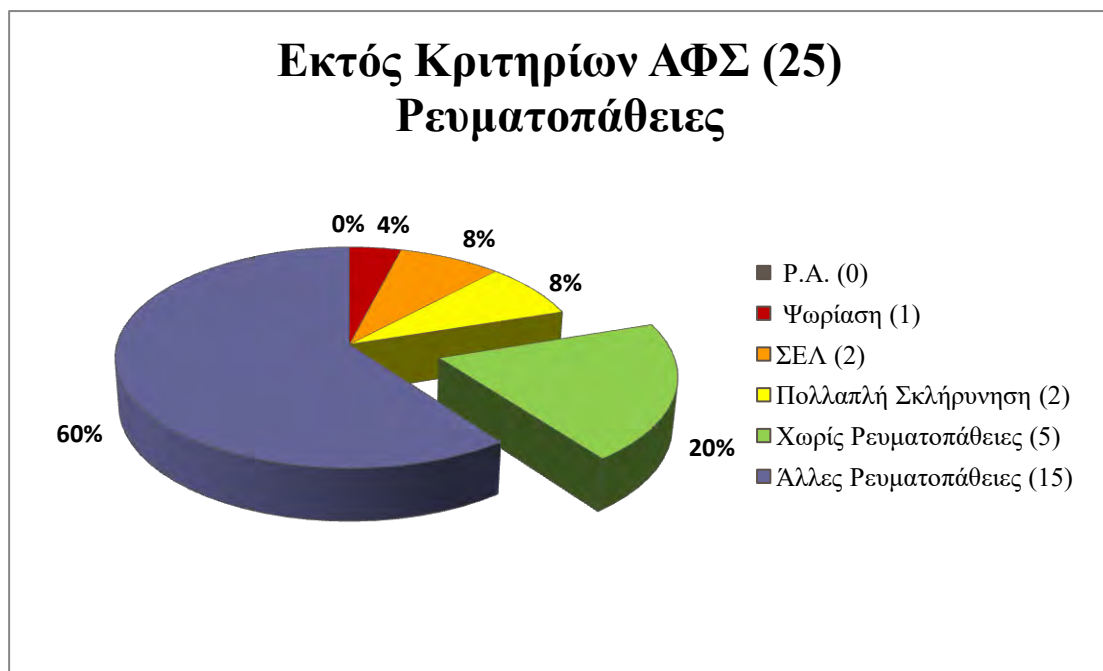
### 3.5. Ασθενείς εντός και εκτός κριτηρίων του Sydney

76 ασθενείς παρουσίαζαν τα τυπικά κριτήρια του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου και 25 δεν πληρούσαν τα κριτήρια του Σύδνεϋ και κατατάχθηκαν στους εκτός κριτηρίων (extra criteria manifestations).

#### 3.5.1 Συσχέτιση με ρευματικά νοσήματα των εκτός κριτηρίων

Το μεγαλύτερο ποσοστό των εκτός κριτηρίων ασθενών (80%) είναι δευτερο-παθές και εμφανίζει άλλες σπανιότερες ρευματοπάθειες. Μόνο 8% συσχετίστηκαν με ΣΕΛ. Οι αυτοάνοσες διαταραχές που εντοπίζονται σε αυτούς

τους ασθενείς είναι διαφορετικές από τις κλασσικές ρευματοπάθειες, όπως ο ΣΕΛ που ανευρίσκονται στους ασθενείς με τυπικά κριτήρια [Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.].



Εικόνα 13: Ασθενείς εκτός κριτηρίων με ΑΦΣ και Ρευματοπάθειες.

### 3.6 Κύηση και αυτοάνοσα

Στις 7/10 κύησεις δεν συνηπήρχε αυτοάνοσο νόσημα και μόνο 3 ήταν δευτεροπαθείς [Εικόνα 14].



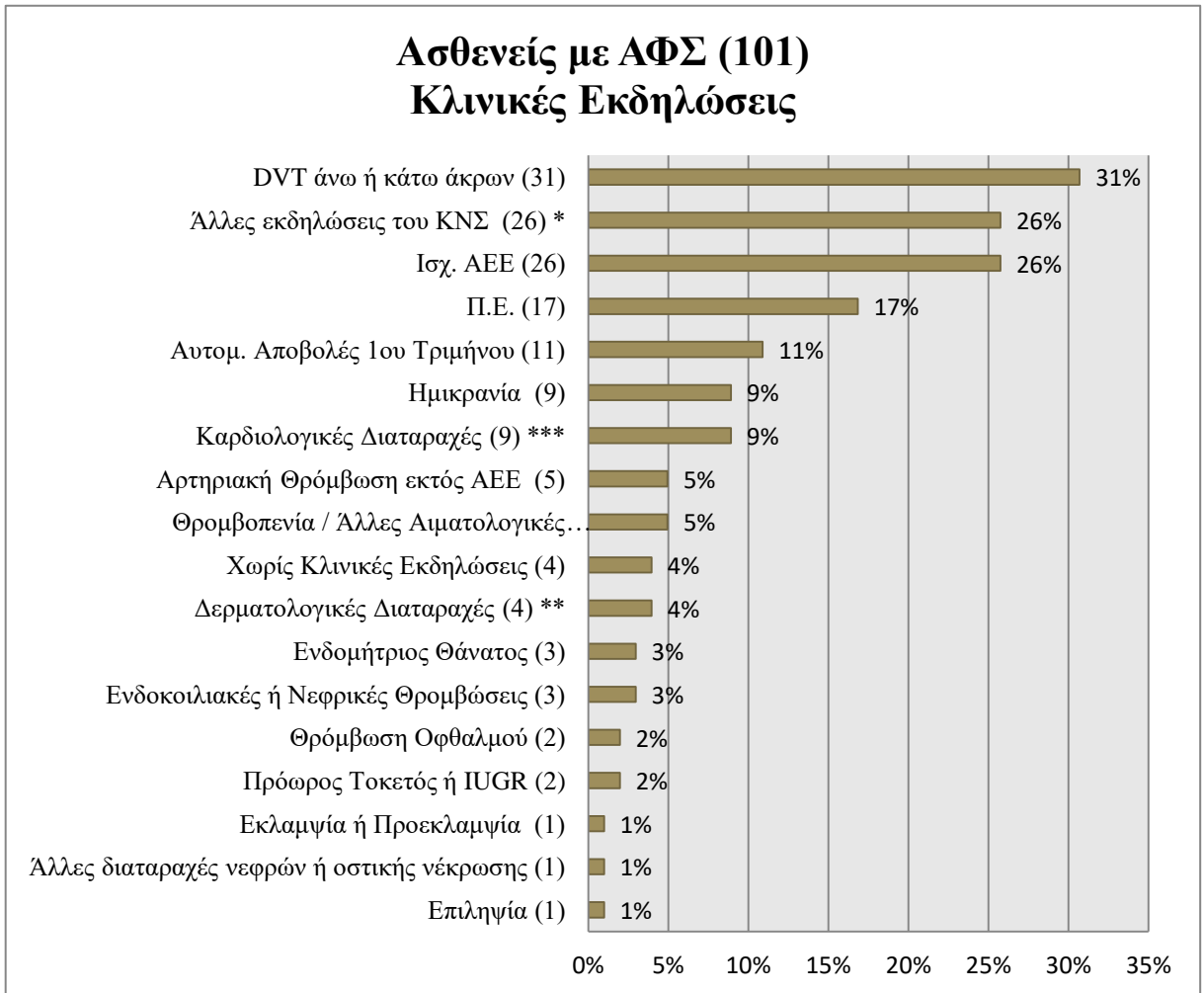
Εικόνα 14: Γυναίκες σε κύηση με ΑΦΣ και Ρευματοπάθειες.

### 3.7. Κλινικές εκδηλώσεις

Συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις αποτελούσαν οι επιπολής και εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις των άνω και κάτω άκρων και συνέβησαν στο 31%. Δεύτερη σειρά συχνότητας κατέχουν τα ΑΕΕ με ποσοστό 26%, ίδιο με όλες τις υπόλοιπες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ. Πνευμονική εμβολή συνέβη στο 17%. 11% εμφάνισε αποβολές 1<sup>ου</sup> τριμήνου και 5% αρτηριακές θρομβώσεις εκτός του ΑΕΕ [Εικόνα 15].

Ως άλλες εκδηλώσεις ΚΝΣ θεωρούνται ζάλη, παροδική κώφωση, αμαύρωση, διαταραχές συμπεριφοράς, ψυχιατρικές εκδηλώσεις, παροδική απώλεια μνήμης, παροδική δυσαρθρία, κ.α.

Αρκετοί εκ των ασθενών εμφάνισαν περισσότερες από μία από τις αναφερόμενες κλινικές διαταραχές.

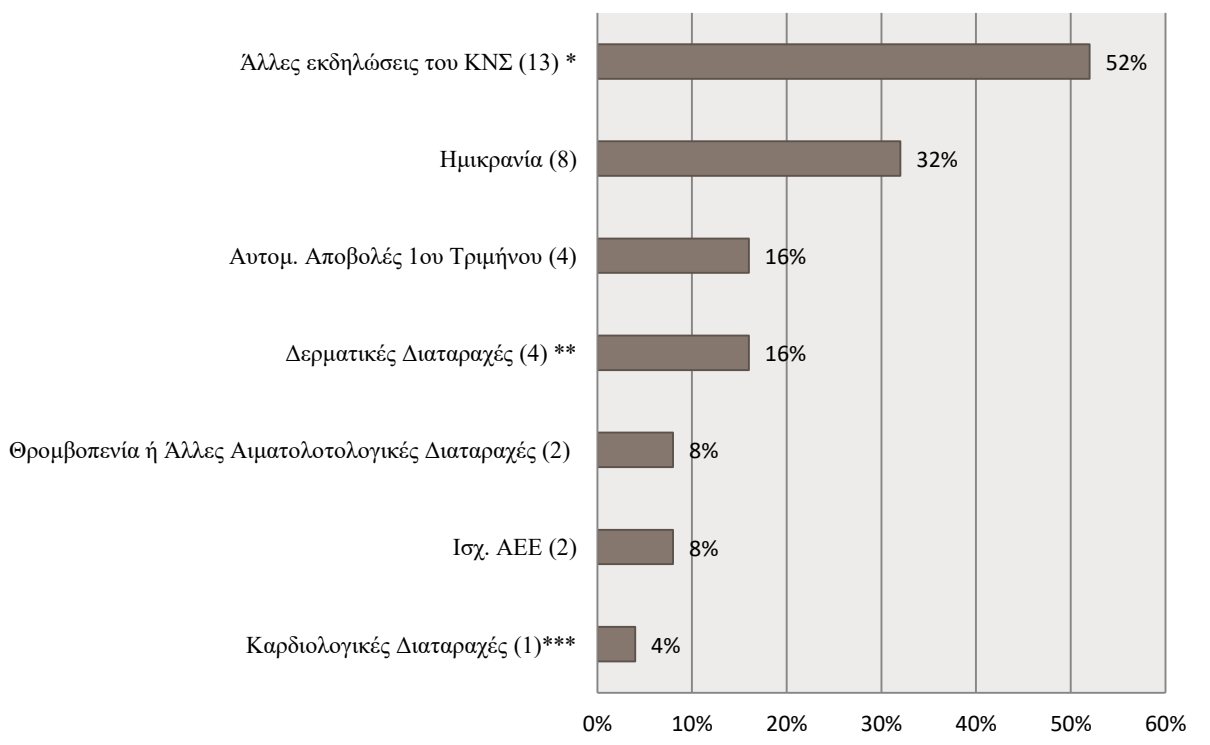


Εικόνα 15: Κλινικές εκδηλώσεις στο σύνολο των ασθενών με ΑΦΣ.

### 3.7.1. Κλινικές εκδηλώσεις εκτός κριτηρίων

Στους ασθενείς εκτός κριτηρίων πρώτη θέση κατέχει η συμπτωματολογία από το ΚΝΣ με ποικίλες εκδηλώσεις όπως λιποθυμικά επεισόδια, κώφωση, ζάλη, αμαύρωση. Η ημικρανία καταγράφηκε ξεχωριστά και αφορά ποσοστό 32% [Εικόνα 16].

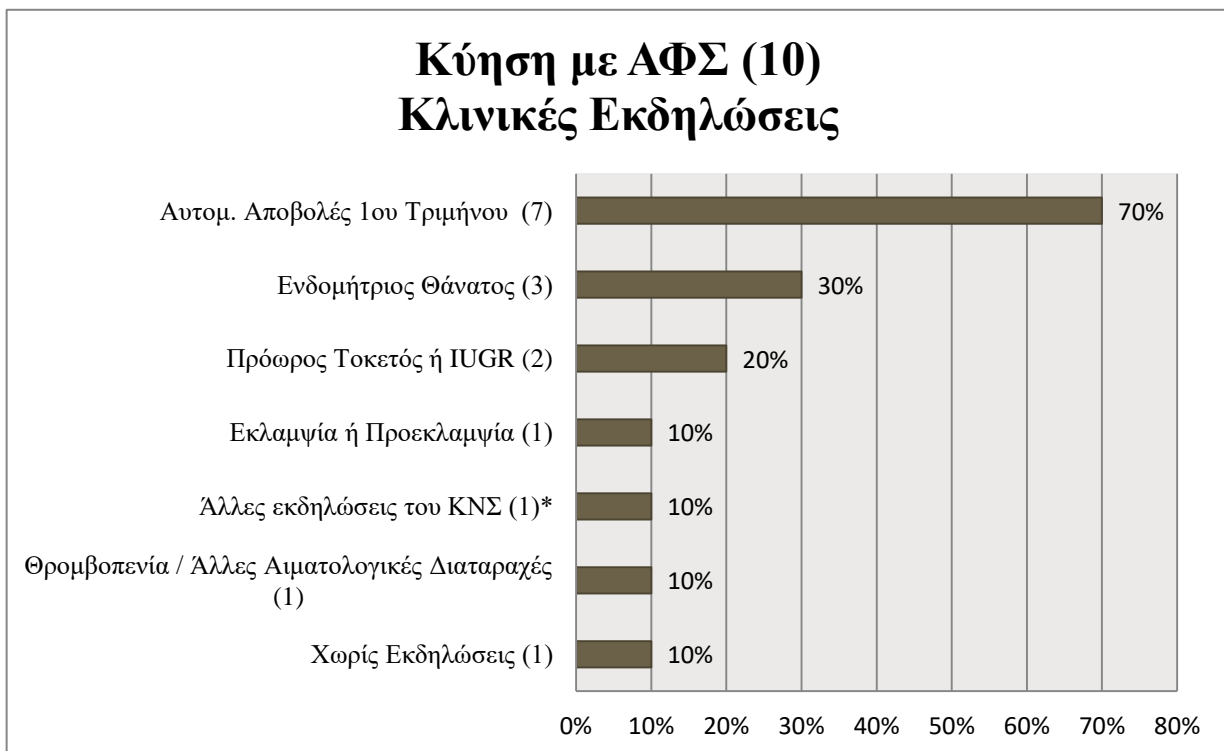
#### Εκτός Κριτηρίων ΑΦΣ (25) Κλινικές Εκδηλώσεις



Εικόνα 16: Κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς εκτός κριτηρίων με ΑΦΣ.

### 3.7.2 Κλινικές εκδηλώσεις στο αντιφωσφολιπιδικό κύησης

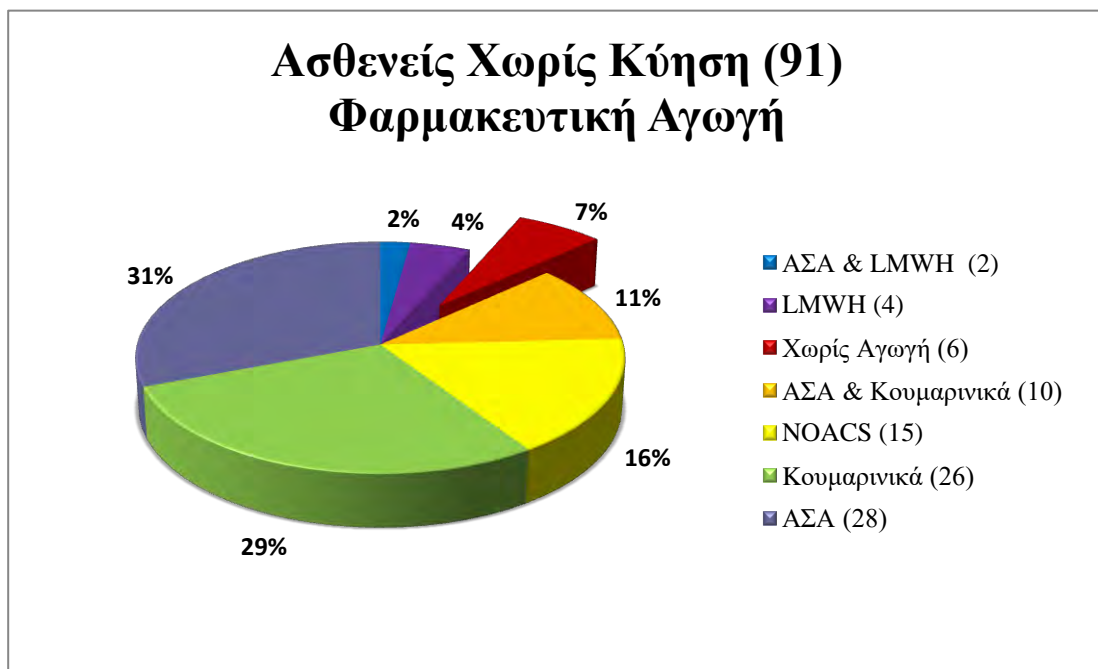
Το αντιφωσφολιπιδικό κύησης σχετίστηκε συχνότερα με καθ' έξιν αποβολές (70%) και 30% με ενδομήτριο θάνατο [Εικόνα 17].



Εικόνα 17: Κλινικές εκδηλώσεις σε γυναίκες με κύηση και ΑΦΣ

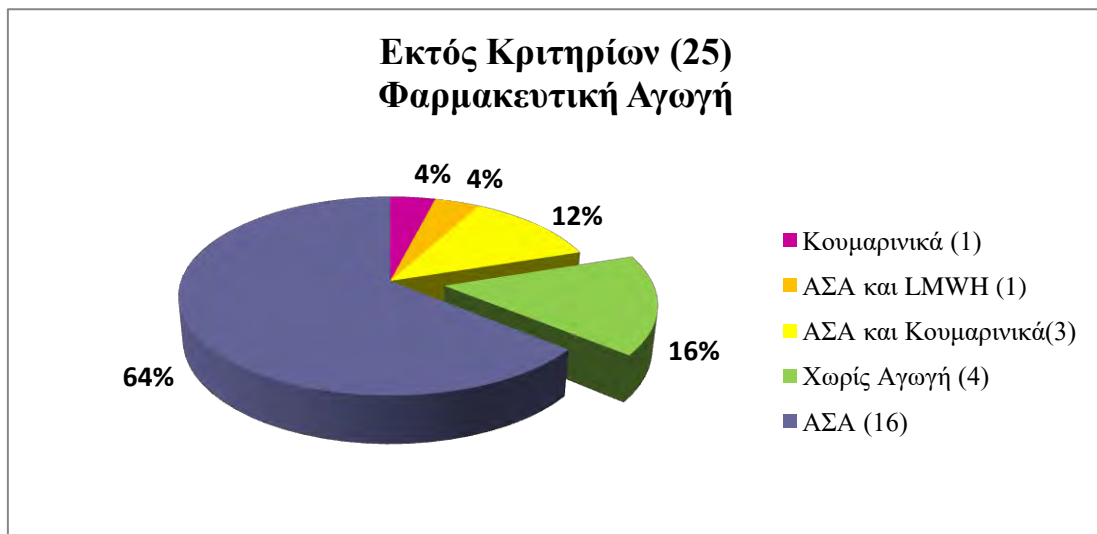
### 3.8 Θεραπεία

Από το σύνολο των ασθενών (91) που δεν ήταν σε κήση οι 85 είχαν ανάγκη λήψης φαρμακευτικής αγωγής. Το 29% λάμβαναν κουμαρινικά , 31% ΑΣΑ και 11% κουμαρινικά και ΑΣΑ. Ποσοστό 16% λάμβανε NOACS. Χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή ήταν το 7% (6 ασθενείς) [Εικόνα 18].



Εικόνα 18: Φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς χωρίς κήση με ΑΦΣ.

Στους εκτός κριτηρίων το μεγαλύτερο ποσοστό λάμβανε ΑΣΑ (64%) και 1 ασθενής κουμαρινικά (4%). Χωρίς αγωγή ήταν 4 ασθενείς από τους 25 [Εικόνα 19].



Εικόνα 19: Φαρμακευτική Αγωγή σε ασθενείς εκτός κριτηρίων ΑΦΣ.

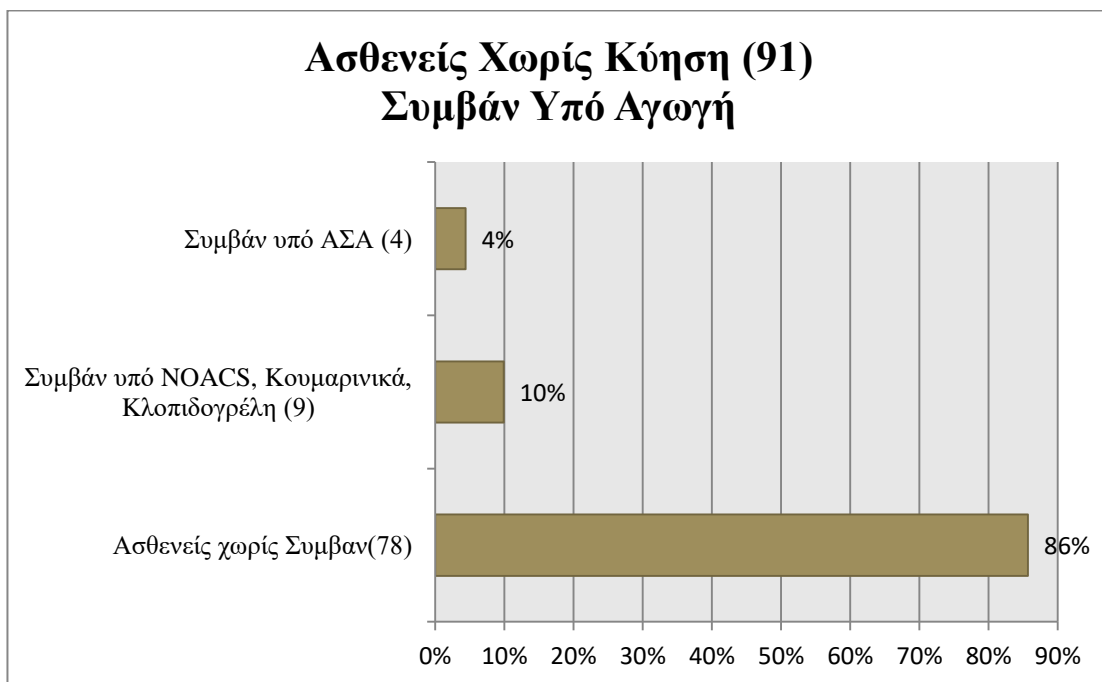
### 3.9. Θρομβωτικό συμβάν υπό αγωγή

Συνολικά 13 (14%) από τους 91 ασθενείς υπέστησαν θρομβωτικό επεισόδιο (συμβάν), ενώ λάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή [Εικόνα 20].



Εικόνα 20: Συμβάν και χωρίς συμβάν υπό αγωγή σε ασθενείς με ΑΦΣ και χωρίς κύηση.

Οι 4 από αυτούς έπαιρναν ΑΣΑ και 9 άλλου είδους αντιπηκτική ή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή (NOACS, Κουμαρινικά, Κλοπιδογρέλη) [Εικόνα 21].



Εικόνα 21: Συμβάν υπό αγωγή σε ασθενείς με ΑΦΣ και χωρίς κύηση.

### 3.10. Κύηση και θεραπεία

Οι περισσότερες εγκυμονούσες (7) λάμβαναν ΑΣΑ και LMWH, 2 μόνον LMWH και 1 μόνο ΑΣΑ [Εικόνα 22].



Εικόνα 22: Φαρμακευτική αγωγή σε γυναίκες με κύηση και ΑΦΣ.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Συζήτηση

### 4.1. Επιδημιολογικά αποτελέσματα

Η μέση ηλικία διάγνωσης του συνδρόμου ήταν πρώιμα στα 43 έτη και συμφωνεί με την κορεάτικη μελέτη στα 44 έτη, σε αντιδιαστολή με τη μελέτη του Ali Duarte Garcia στη Μινεσότα όπου η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 54 έτη. Οι γυναίκες νοσούν συχνότερα από τους άνδρες, όπως αποδεικνύεται από όλες τις μελέτες και η συσχέτιση με τα αυτοάνοσα νοσήματα πλησιάζει στο 50%.

Επιβεβαιώθηκε ότι οι φλεβικές θρομβώσεις είναι συχνότερες από τις αρτηριακές και ακολουθούν τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Επίσης, επαληθεύτηκε η κλινική ετερογένεια και ποικιλομορφία του συνδρόμου, με την εμφάνιση διαφόρων εκδηλώσεων ταυτόχρονα με τις θρομβώσεις ή μεμονωμένων συστηματικών συμπτωμάτων ανεξάρτητων από τα θρομβωτικά επεισόδια. Στις κυήσεις, η συσχέτιση με αυτοάνοσα είναι σπανιότερη, μόλις 30%, ενώ τα αντισώματα δεν ανιχνεύονται στις περισσότερες περιπτώσεις μετά το πέρας της εγκυμοσύνης.

Όλοι οι ασθενείς με επιβεβαιωμένο τυπικό ΑΦΣ, λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και τα δύο. Μόλις 4 ασθενείς με άτυπο ΑΦΣ δεν λαμβάνουν κανένα είδος αντιθρομβωτικής αγωγής.

Αξιοσημείωτο είναι το ποσοστό των ασθενών (16%) που λαμβάνει κάποιο από τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος. Παρόλο που τα νεότερα αντιπηκτικά δεν έχουν επίσημη ένδειξη στο ΑΦΣ, σε πολλές περιπτώσεις είναι αναπόφευκτα. Οι λόγοι που οδήγησαν στην χορήγησή τους, περιγράφηκαν παραπάνω και αφορούσαν περισσότερο διαταραχές ρύθμισης του INR, αιμορραγικές διαταραχές, αλλά και προσωπική επιλογή των ασθενών. Σχεδόν

όλοι λαμβάνουν NOACS για μικρό χρονικό διάστημα, οπότε είναι επισφαλές να γίνει καταγραφή της αποτελεσματικότητάς τους .

## 4.2. Τα πολλά πρόσωπα του ΑΦΣ

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η ανάπτυξη θρόμβωσης στο ΑΦΣ , προκύπτει από τη συνεργική δράση προπηκτικών και προφλεγμονωδών παραγόντων. Ασθενείς με αυτοαντισώματα έχουν αυξημένη επίπτωση αγγειακής βλάβης λόγω της εμπλοκής και της αλληλεπίδρασης παραγόντων πήξης, μορίων προσκόλλησης, φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, οξειδωτικού στρες και ενεργοποίησης ενδοκυττάρων μορίων σηματοδότησης.

Η πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια είναι αλληλένδετη με την κλινική ποικιλομορφία. Στο τυπικό ΑΦΣ συχνότερα ευρήματα ήταν οι εν τω βάθει και επιπολής φλεβικές θρομβώσεις άνω και κάτω άκρων και στη συνέχεια τα ισχαιμικά ΑΕΕ. Η προτίμηση των αντισωμάτων στο ΚΝΣ είναι ιδιαίτερα εμφανής στους ασθενείς με συμπτώματα εκτός κριτηρίων όπου οι ποικίλες νευρολογικές εκδηλώσεις και η ημικρανία εντοπίστηκαν στη μεγαλύτερη συχνότητα.

Νέοι ασθενείς με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, που υφίστανται OEM, ισχαιμικό ΑΕΕ, ή θρόμβωση έχουν υψηλό κίνδυνο να επανεμφανίσουν υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια ακόμη και υπό αντιπηκτική αγωγή. Υποτροπιάζοντα επεισόδια συμβαίνουν στο 10-20% των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και στο 25-50% στους ασθενείς χωρίς αγωγή. [McCrae KR Blood 2010]. 14% στο σύνολο των ασθενών της μελέτης εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο, ενώ λάμβαναν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Φαίνεται ότι ακόμη και τα κουμαρινικά δεν προστατεύουν πλήρως από τα θρομβωτικά συμβάντα, είτε γιατί δεν υπάρχει υποθεραπευτική

ρύθμιση του INR, είτε γιατί υπάρχει ανάγκη ευρύτερης αντιμετώπισης πέραν της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Η νοσηρότητα στην κύηση περιλαμβάνει επίσης ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων όπως οι καθ' ἑξίν αποβολές, ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος, η ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη (IUGR), η υπέρταση κύησης, η εκλαμψία και προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP.

Η θρόμβωση αποτελεί το κυρίαρχο χαρακτηριστικό του ΑΦΣ, δεν αρκεί όμως να αιτιολογήσει τις πολυποικίλες μορφές του. Σε πολλές περιπτώσεις συνυπάρχουν διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις, θρομβωτικές και μη και μπορεί να εμφανίζονται ταυτοχρόνως ή η μία να διαδέχεται την άλλη..

Η κυκλοφορία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν σημαίνει απαραίτητα θρόμβωση. Πολλοί ασθενείς έχουν αυτοαντισώματα για πολλά έτη και παραμένουν ασυμπτωματικοί ή αναπτύσσουν θρομβωτικά επεισόδια κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Για το λόγο αυτό έχει υιοθετηθεί η θεωρία των δύο χτυπημάτων κατά την οποία για την εκδήλωση θρόμβωσης θα πρέπει να υπάρξει και δεύτερο χτύπημα (second hit). Στους 47 από τους 101 ασθενείς συνυπήρχε αυτοάνοσο νόσημα και σε 38% κάποιος κληρονομικός ή προδιαθεσικός παράγοντας. Η κύηση, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η κληρονομική θρομβοφιλία, τα χειρουργικά τραύματα, το κάπνισμα, οι λοιμώξεις, θα μπορούσαν να ταυτιστούν με την κινητήρια δύναμη του δεύτερου χτυπήματος.

Στο 35% παραμένει αδιευκρίνιστο το εκλυτικό αίτιο. Μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθές νόσημα υπήρχαν καταγραφές για εμφάνιση ανοσολογικών δεικτών κυρίως χαμηλό τίτλο αντιτυρηνικών αντισωμάτων, παρ' όλα αυτά δεν θεωρήθηκαν δευτεροπαθείς. Η παρουσία αυτών των δεικτών ενδεχομένως υποδεικνύει λανθάνουσα ή ακαθόριστη ρευματοπάθεια, η οποία χρήζει αναλυτικότερης διερεύνησης και θα ενίσχυε το ποσοστό των δευτεροπαθών συνδρόμων.

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυτοάνοσο νόσημα αρκετούς μήνες ή και έτη μετά την εμφάνιση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Σύμφωνα με πολλές μελέτες, ασθενείς με a-PL έχουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης αυτοάνοσου νοσήματος μελλοντικά, κάτι που εξηγεί την προϋπαρξη των αντιπυρηνικών αντισωμάτων, πριν την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων στο ΣΕΛ. Πολλές μελέτες θεωρούν ότι η ανοσορυθμιστική διαταραχή, προϋπάρχει των συμπτωμάτων και τα εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν προάγγελο μιας ρευματοπάθειας.

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, ο έλεγχος των a-PL αντισωμάτων σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα, τείνει να καθιερωθεί ως έλεγχος ρουτίνας. Αυτό αφορά κυρίως ασθενείς με ΣΕΛ και σύνδρομο Sjogren καθώς ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων είναι αρκετά υψηλός σε αυτά τα νοσήματα. Η έγκαιρη ανίχνευση των αντισωμάτων στις περιπτώσεις αυτές, ενδεχομένως έχει αξιοσημείωτα αποτελέσματα στην έκβαση της νόσου και την πρόβλεψη και πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων.

Η έγκαιρη αναγνώριση του εκτός κριτηρίων ΑΦΣ είναι κριτικής σημασίας για την πρόληψη και αντιμετώπιση των εν δυνάμει θρομβωτικών ή μαιευτικών επεισοδίων. Στους εκτός κριτηρίων ασθενείς η ύπαρξη των αυτοαντισωμάτων συνοδεύεται από άλλου είδους κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες δεν αιτιολογούνται απλώς από την ενεργοποίηση του μηχανισμού αιμόστασης. Υπάρχει πλήθος μελετών που αποδεικνύει τη δράση των a-PLs όχι μόνο στα αιμοπετάλια αλλά και στα λευκά αιμοσφαίρια, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα της τροφοβλάστης [15] (Lackner, Manukyan and Müller-Calleja 2017).

Όλοι οι ασθενείς με ΑΦΣ υφίστανται αγγειακή δυσλειτουργία. Μηχανικά, οι αγγειακές αλλοιώσεις, η ενδοθηλιακή υπερπλασία, η παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων οδηγούν σε αγγειακή στένωση ή απόφραξη, η οποία ξεκινά με τη σύνδεση των αντισωμάτων στο ενδοθήλιο. Η βασική αυτή

αρχή θα μπορούσε να αιτιολογήσει τις συστηματικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ [28] (Velásquez, et al. 2018).

### 4.3. Εργαστηριακός έλεγχος: «Το αγκάθι της διάγνωσης»

Είναι σημαντικές οι πληροφορίες για τις ιδιότητες και τη δομή της β2-GP , τη σύνδεση των φωσφολιπιδικών επιφανειών με τα αντισώματα και τις συνδεόμενες πρωτεΐνες-συμπαράγοντες όπως η προθρομβίνη, το ρόλο πρωτεϊνών της αιμόστασης όπως της πλασμίνης και του TFPI ,το ρόλο του συμπληρώματος.

Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν τεχνολογίες αλληλουχιών νέα γενεάς (next generation sequencing NGS), οι οποίες ερευνούν το γονιδιακό πορτρέτο και το συνολικό γονιδίωμα, για να εξιχνιάσουν μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς, αλλαγές στις μετα-μεταγραφικές διαδικασίες και στη γονιδιακή έκφραση συγκριτικά με υγιείς πληθυσμούς ελέγχου. Επιπλέον επιγενετικές μελέτες που αφορούν τις αλλοιώσεις των ιστονών, τη μεθυλίωση του DNA και τα miRNA, θα βοηθήσουν στην ταυτοποίηση των ρυθμιστικών μηχανισμών που επηρεάζουν την ανώμαλη έκφραση των γονιδίων και οδηγούν στη φλεγμονή, τη θρόμβωση και την αγγειακή δυσλειτουργία.

Είναι ακόμη ακατανόητοι οι υποκείμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα αυτοαντισώματα προκαλούν τόσο ευρεία συμπτωματολογία. Σύμφωνα με το Lackner η κλινική ετερογένεια, σχετίζεται με το είδος των αντισωμάτων. Υπάρχουν τρεις τύποι: ο πρώτος, ο οποίος συνδέεται απευθείας με τα φωσφολιπίδια, απουσία κάποιου συμπαράγοντα. Ο δεύτερος τύπος ο οποίος προϋποθέτει την παρουσία κάποιου συμπαράγοντα (π.χ. β2-GP) και η σύνδεση με τα φωσφολιπίδια γίνεται μόνο με τη μεσολάβηση αυτού. Ο τρίτος τύπος αντισωμάτων συνδέεται απευθείας με πρωτεΐνες (π.χ. προθρομβίνη, β2-GP) χωρίς την ανάγκη φωσφολιπιδικών επιφανειών.

Και από τους τρεις τύπους αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούνται ανεξάρτητα μονοπάτια, που οδηγούν στην προφλεγμονώδεις, προπηκτικές ή ανασταλτικές διεργασίες . Φαίνεται πως διαφορετικός τύπος αντισώματος, διαφορετικός στόχος και τρόπος σύνδεσης προκαλούν διαφορετική κυτταρική σηματοδότηση και διαφορετικές ανοσολογικές αντιδράσεις. Στο εργαστήριο όμως δεν είναι ακόμα εφικτό να γίνει διάκριση των διαφορετικών τύπων αντισωμάτων [15](Lackner , Manukyan and Müller-Calleja 2017).

Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και η έκθεση κρυπτογενών αντιγόνων μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ως «επιφαινόμενο» μετά από ένα θρομβωτικό επεισόδιο. Για την αποφυγή ψευδώς θετικού αποτελέσματος, είναι απαραίτητη η μέτρηση 6 εβδομάδες και 3 μήνες μετά από αυτό. Επίσης η θεραπεία με κορτικοειδή και το νεφρωσικό σύνδρομο ενδέχεται να οδηγούν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Η μεγάλη ετερογένεια στην ευαισθησία και ειδικότητα των εργαστηριακών τεχνικών ανίχνευσης των ειδικών αντισωμάτων δυσχεραίνει τη διάγνωση. Δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη εργαστηριακά πότε έχουμε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ή ποιος είναι ο κατάλληλος χρόνος ελέγχου των αντισωμάτων π.χ. μετά από μία θρόμβωση ή κατά τη διάρκεια της κύησης, ώστε να αποφύγουμε λανθασμένες εκτιμήσεις. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η επανάληψη του εργαστηριακού ελέγχου ακόμη και μετά από αρνητικό αποτέλεσμα.

Παρ' όλο που ο καταλληλότερος χρόνος συλλογής του αίματος είναι πριν την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής, ακόμη και όταν αυτό είναι εφικτό, υπάρχουν προβλήματα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων λόγω της οξείας φάσης της νόσου. Επίσης, η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής για την αιμοληψία θέτει σε κίνδυνο τον ασθενή. Για τους παραπάνω λόγους προτείνονται οι ακόλουθες εναλλακτικές λύσεις από τον Tripodi και τους συνεργάτες του [27] (Tripodi, Cohen and Devreese 2020) :

1. Ανάμιξη του πλάσματος του ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα (normal pooled plasma).
2. Χρησιμοποίηση ολοκληρωμένης ενιαίας διαδικασίας και όχι δοκιμασίες τριών διαδοχικών βαθμίδων (π.χ. με τη χρήση φωσφολιπιδίων χαμηλών και υψηλών συγκεντρώσεων).
3. Χρησιμοποίηση δοκιμασιών που επηρεάζονται λιγότερο από τα αντιπηκτικά (π.χ. εκχυλίσματα από δηλητήρια φιδιών όπως Tairan και Ecarin).
4. Χρησιμοποίηση αντιδότην που εξουδετερώνουν in vitro τη δραστηριότητα των αντιπηκτικών.
5. Διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής όταν είναι εφικτό.

Ασαφής παραμένει επίσης ο ρόλος των εκτός κριτηρίων αντισωμάτων όπως τα αντισώματα έναντι προθρομβίνης, φωσφατιδυλοσερίνης/προθρομβίνης, οι ισότυποι IgA των κλασικών αντισωμάτων κ.α. Παρόλο που η σπουδαιότητά τους αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο σε νεώτερες ανακοινώσεις, όπως η πρόσφατη ανακοίνωση από την Κίνα τριών περιπτώσεων με SAARS-COVID-19 και ισότυπους IgA, αυτά δεν έχουν ακόμη επίσημη θέση στον έλεγχο του ΑΦΣ.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αποκλείουν από τον εργαστηριακό έλεγχο ένα σημαντικό ποσοστό εκτός κριτηρίων ασθενών, οι οποίοι μπορούν να ωφεληθούν σημαντικά από την αντιαμοπεταλιακή αγωγή. Οι τελευταίες ανακοινώσεις και μελέτες αναδεικνύουν πόσο σημαντικός είναι ο έλεγχος αντισωμάτων ακόμα και σε άτυπες εκδηλώσεις του ΚΝΣ, ή ανεξιχνίαστες δερματολογικές παθήσεις.

## 4.4. Θεραπεία. Ανεπαρκής η αντιπηκτική αγωγή;

Τα κουμαρινικά παραμένουν η βάση της θεραπείας και της δευτερογενούς πρόληψης. Το όφελος αναδεικνύεται σε ασθενείς όπου η πτώση του INR οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων ή υποτροπή θρομβώσεων. Στην εγκυμοσύνη η επίσημη θεραπευτική τακτική επιβάλλει τη χορήγηση ηπαρίνης και ασπιρίνης.

Η λήψη NOAC σε ασθενείς με ΑΦΣ είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αναπόφευκτη για τους προαναφερθέντες λόγους. Η λήψη κουμαρινικού σε έναν ασθενή και NOAC σε δεύτερο για κολπική μαρμαρυγή, δε φάνηκε να προφυλάσσει από OEM που υπέστησαν και οι δύο, παρά τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υποτροπιάζοντα επεισόδια μπορούν να συμβαίνουν παρά τη λήψη κουμαρινικών. Αυτά αφορούν συχνότερα αρτηριακές και λιγότερο συχνά φλεβικές θρομβώσεις [25] (Tan, et al. 2009). Χρειάζονται αναλυτικότερες και μακροχρόνιες μελέτες για πρόβλεψη υποτροπής ή επαρκή αντιπηκτική προστασία από τα νεώτερα αντιπηκτικά.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που υπάρχουν επί του παρόντος, περιορίζονται στη θεραπευτική αντιμετώπιση των κλασσικών συμπτωμάτων της θρόμβωσης και των μαιευτικών επιπλοκών. Περιέχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές και ανεπαρκείς να καλύψουν κενά που προκαλούνται στην καθημερινή κλινική ιατρική. Αιτιγματική παραμένει η αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής στους εκτός κριτηρίων ασθενείς. Δεν υπάρχουν ξεκάθαρες πληροφορίες για την επάρκειά της σε συμπτώματα όπως οι βαλβιδοπάθειες, η δικτυωτή πελίωση, οι γνωσιακές διαταραχές, η πολλαπλή σκλήρυνση, το καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό, η άνοια, οι ψυχιατρικές εκδηλώσεις και σε πλήθος άλλων ευρημάτων.

Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι αρκετοί ασθενείς εκτός κριτηρίων, ωφελούνται από την αγωγή. Από τους 25 ασθενείς μόνον 4 δεν έπαιρναν

κάποιου είδους αντιθρομβωτική αγωγή, ενώ η πλειονότητα λάμβανε ΑΣΑ. Δύο ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει το ΑΣΑ (ένας για να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και δεύτερος λόγω αιμορραγικού επεισοδίου), επανεμφάνισαν συμπτώματα. Ο ασθενής χωρίς τυπικά αυτοαντισώματα υπέστη ΑΕΕ υπό αντιαμοπεταλιακή αγωγή (κλοπιδογρέλη) και ωφελήθηκε στη συνέχεια από τη χορήγηση κουμαρινικών. Η χορήγηση ΑΣΑ ή κουμαρινικών στους εκτός κριτηρίων ασθενείς μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη βελτίωση ή υποχώρηση των συμπτωμάτων τους.

Εφ' όσον η θρόμβωση δεν αιτιολογεί πολλά ευρήματα του ΑΦΣ, είναι πολύ πιθανό η αντιθρομβωτική αγωγή να είναι ανεπαρκής για πολλά από τα συμπτώματα. Οι στατίνες ενδεχομένως να έχουν κάποια θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση λόγω της δράσης τους στο ενδοθήλιο και υδροξυχλωροκίνη πιθανή αντιαμοπεταλιακή. Οι αναδυόμενες πληροφορίες για το ρόλο του γονιδιώματος, των κυτταροκινών, των επιφανειακών αντιγόνων και της κυτταρικής ενεργοποίησης, αποδεικνύουν την ανάγκη ανεύρεσης νέων θεραπευτικών στρατηγικών με αντι-αγγειογενετική ή στοχευμένη ανοσορρυθμιστική δράση.

Η κατανόηση του μηχανισμού βρίσκεται ακόμη στα πρώτα βήματα. Δεν είναι δυνατόν να ταυτοποιήσουμε το εναρκτήριο έναυσμα των συμπτωμάτων αλλά ούτε και να μετρήσουμε τη δραστικότητα του νοσήματος. Δεν είμαστε βέβαιοι εάν η εμφάνιση παροδικών αυτοαντισωμάτων στα πλαίσια λόγου χάρη μιας λοίμωξης, είναι ικανή να προκαλέσει θρομβωτικό επεισόδιο. Επιπλέον η 3μηνη αναμονή για επιβεβαίωση των αντισωμάτων, ενέχει μεγάλο κλινικό κίνδυνο, λόγω της μη έγκαιρης χορήγησης της κατάλληλης αντιπηκτικής αγωγής.

Η εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων σε αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών με διπλή αγωγή ακόμη και με υψηλά ρυθμισμένο INR, αποδεικνύει την ανεπάρκεια της καθιερωμένης φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Είναι αναγκαίες

οι κλινικές μελέτες όχι μόνο για εναλλακτική αντιθρομβωτική αγωγή, αλλά και για άλλες κατηγορίες όπως αναστολείς ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και στοχευμένης ανοσορυθμιστικής δράσης.

## 4.5. Σύνοψη διπλωματικής εργασίας

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή σύνδρομο Hughes χαρακτηρίζεται από θρομβωτικές ή /και μαιευτικές επιπλοκές, οι οποίες σχετίζονται με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Πριν από αρκετά έτη η θρόμβωση θεωρούνταν μια απλή διαδικασία ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης. Νεώτερες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου συμβαίνουν στα πλαίσια ενός καταρράκτη ενεργοποίησης πολλαπλών ανοσολογικών διαδικασιών. Η ενεργοποίηση ξεχωριστών σηματοδοτικών οδών οδηγεί σε μια ευρύτερη συστηματική κλινική σημειολογία.

Από τη μελέτη 101 ασθενών διαπιστώθηκε η αυξημένη επίπτωση κάθε είδους φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων και μαιευτικών επιπλοκών. Επιπλέον αναδείχθηκε ότι η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με ποικιλομορφία συστηματικών εκδηλώσεων ανάμεσα στις οποίες προεξάρχουν τα συμπτώματα από το ΚΝΣ. Στις μισές περίπου περιπτώσεις το σύνδρομο είναι δευτεροπαθές και σχετίζεται συχνότερα με τον ΣΕΛ.

Παρόλο που η τριπλή θετικότητα θεωρείται ισχυρός θρομβωτικός δείκτης, δεν υπάρχει πάντα αντιστοιχία της θετικότητας και του είδους των αντισωμάτων με τη σοβαρότητα των θρομβωτικών επεισοδίων. Χρυσός κανόνας της αντιπηκτικής αγωγής παραμένουν τα κουμαρινικά, ορισμένες φορές σε συνδυασμό με την ασπιρίνη, ενώ στην κύηση η ηπαρίνη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη. Παρά την αντιπηκτική αγωγή τα θρομβωτικά επεισόδια

υποτροπιάζουν σε ποσοστό 14% περίπου, ενώ συχνά η χορήγηση νεότερων αντιπηκτικών είναι αναπόφευκτη.

Σημαντική παραμένει η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με ΑΦΣ και ιδίως των άτυπων συμπτωμάτων του, προκειμένου οι ασθενείς αυτοί να λάβουν κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Από την άλλη πλευρά η ετερογένεια μεταξύ των εμπορικών διαγνωστικών δοκιμασιών και η έλλειψη σταθερών ποιοτικών μεθόδων μπορεί να οδηγήσει σε ασυμβατότητα αποτελεσμάτων και λανθασμένη κλινική εκτίμηση.

Ερωτήματα που τίθενται στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένουν αναπάντητα. Ακόμη δεν είναι εφικτή η πρόβλεψη των ασθενών υψηλού κινδύνου, ή ο κίνδυνος θρόμβωσης σε δεδομένη χρονική στιγμή. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορίσουμε το ιδανικό επίπεδο INR για τον ασθενή ή την κατάλληλότερη εναλλακτική θεραπεία. Δεν γνωρίζουμε πότε είναι η κατάλληλη στιγμή για μέτρηση αντισωμάτων και πότε έχουμε ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα. Δεν είναι γνωστό σε ποιες περιπτώσεις συστηματικών εκδηλώσεων στους εκτός κριτηρίων ασθενείς έχει αποτελέσματα η αντιθρομβωτική αγωγή και σε ποιούς όχι. Δεν υπάρχουν στοχευμένες θεραπείες για την αντιμετώπιση θρομβωτικών και συστηματικών εκδηλώσεων που δεν ανταποκρίνονται στην αντιθρομβωτική αγωγή.

Ολοένα και περισσότερες δημοσιεύσεις αναδεικνύουν την ανάγκη αναθεώρησης των κριτηρίων ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις αλλά και ως προς το είδος των αντισωμάτων. Ο επαναπροσδιορισμός του θεραπευτικού αλγόριθμου θα καλύψει τα κενά που προκύπτουν στην αντιμετώπιση του ΑΦΣ.

Ένας μεγάλος αριθμός γενετικών και επιγενετικών δεικτών έχουν ταυτοποιηθεί και έχει αναγνωρισθεί η ιδιότητά τους να σχετίζονται με βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του ΑΦΣ. Παρόλο που δεν έχει ακόμη αποτυπωθεί η αντιστοιχισή τους με τον κίνδυνο θρόμβωσης, τα δεδομένα των τελευταίων ετών έχουν αποκωδικοποιήσει 16 γονίδια, τα οποία ευθύνονται για τη ρύθμιση

του ανοσολογικού συστήματος και των αιμοστατικών δρόμων και οδηγούν στην ανάπτυξη της θρόμβωσης στο πρωτοπαθές ΑΦΣ [18] (Lopez-Pedrer, et al. 2019).

Είναι σημαντικό οι μελλοντικές μελέτες να επικεντρωθούν στη διερεύνηση των διαφορετικών σηματοδοτικών οδών και στην αντιστοίχισή τους με τον τρόπο δράσης διαφορετικών a-PL. Η ταυτοποίηση αυτών των μηχανισμών θα μπορούσε να αιτιολογήσει την απεριόριστη συστηματική ποικιλομορφία του συνδρόμου. Το σημαντικότερο όμως είναι ότι αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την ανεύρεση νέων, στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων απέναντι στους εξειδικευμένους μηχανισμούς του νοσήματος.



I want to live  
not just survive



**Εικόνα 23: Quote - It's about quality of Life!**

## Βιβλιογραφία

- [1] **Fleetwood, Thomas, Roberto Cantello, and Cristoforo Comi.** "Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy." *Front Neurol*, November 26, 2018: Vol 9, article:1001.
- [2] **Liu, Tingting, et al.** "'Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies Add Value to Antiphospholipid Syndrome Diagnoses in a Large Chinese Cohort." *Arthritis research & therapy*, February 21, 2020: ;22(1):33.
- [3] **Radin , Massimo, et al.** "Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies: An Update on Their Association With Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome." *Thrombosis and Haemostasis*, April 2020: 120(4):592-598.
- [4] **Remião Ugolini Lopes, Michelle , Adriana Danowski, Andreas Funke, Jozelia Rêgo, Roger Levy, and Danieli Castro Oliveira de Andrade.** "Update on antiphospholipid antibody syndrome." *Rev. Assoc. Med. Bras*, Novemeber 2017: vol.63 no.11 :994-999.
- [5] **Ruiz-Irastorza, Guillermo, Mark Crowther, Ware Bran, and Munther A Khamashta;.** "Antiphospholipid Syndrome." *Lancet*, October 30, 2010: 376(9751):1498-509.
- [6] **Asherson, R A .** «The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome.» *The Journal of Rheumatology*, April 1992: 19(4):508-12.
- [7] **Biggoggero, Martina , and Pier Luigi Meroni.** "The Geoepidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome." *Autoimmun Reviews*, March 2010: Vol 9(5):A299-304.
- [8] **Chaturvedi, Shruti , et al.** "Complement Activity and Complement Regulatory Gene Mutations Are Associated With Thrombosis in APS and CAPS." *Blood*, January 23, 2020: 135(4):239-251.

- [9] **Chaturvedi, Shruti , Robert A Brodsky, and Keith R McCra.** "Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome." *Frontiers in immunology*, March 14, 2019: 10:449.
- [10] **Duarte-García, Ali , et al.** "The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study." *Arthritis Rheumatol*, September 2019: Vol.71, No. 9:1545-1552.
- [11] *Haematologica*. «Thrombosis and Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome (Idiopathic and Secondary to SLE): First Report From the Italian Registry. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA) .» September-October 1993: 78(5):313-8.
- [12] **Hughes, Graham .** *Understanding Hughes Syndrome: Case Studies for Patients*. Verlag London: Springer, 2009.
- [13] **Jae Joon Hwang, et al.** "Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: A Nationwide Population-based Study." *J Korean Med Sci.*, February 10, 2020: 35(5):e35.
- [14] **Khamashta, Munther A.** *Hughes Syndrome - Antiphospholipid Syndrome Second Edition*. Springer, 2006.
- [15] **Lackner , Karl J J, Davit Manukyan, and Nadine Müller-Calleja.** "Pathophysiological Insights Into the Antiphospholipid Syndrome." *Hamostaseologie*, August 8, 2017: 37(3):202-207.
- [16] **Laffan, Mike, and Deepa R.J. Arachchillage.** "Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome." *British Journal of Haematology*, March 2017: 178 , 181-195.
- [17] **Lockshin, Michael D., and Doruk Erkan.** *Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights*. Springer, June 9, 2017.

- [18] **Lopez-Pedrerera, Chary, Nuria Barbarroja, Alejandra M<sup>a</sup> Patiño-Trives, Eduardo Collantes, Angeles M<sup>a</sup> Aguirre, and Carlos Perez-Sanchez.** "New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Genomics and Epigenetics Approaches." *Frontiers in immunology*, April 16, 2019: 10:764.
- [19] **Meroni, Pier Luigi , M Orietta Borghi, Elena Raschi, and Francesco Tedesco.** "Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome: Understanding the Antibodies." *Nature reviews. Rheumatology*, June 2011: 7(6):330-9.
- [20] **Miyakis , S, et al.** "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)." *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, February 2006: 4(2):295-306.
- [21] **Negrini, Simone, Fabrizio Pappalardo, Giuseppe Murdaca, Francesco Indiveri, Francesco Puppo, and Clinical and Experimental Medicine.** "The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment." *Springer*, June 22, 2017: 17: 257 - 267.
- [22] **Pengo, V , et al.** "Laboratory Testing for Antiphospholipid Syndrome." *International journal of laboratory hematology*, May 2016: 38 Suppl 1:27-31.
- [23] **Pignatelli, Pasquale , Evaristo Ettore, Danilo Menichelli , Arianna Pani , Francesco Violi, and Daniele Pastori.** "Seronegative Antiphospholipid Syndrome: Refining the Value of "Non-Criteria" Antibodies for Diagnosis and Clinical Management." *Haematologica*, March 2020: 105(3):562-572.
- [24] **Sciascia, Savino , Mary-Carmen Amigo, and Dario Roccatel.** "Diagnosing Antiphospholipid Syndrome: 'Extra-Criteria'

- Manifestations and Technical Advances." *Nature Reviews. Rheumatology*, September 2017: 13(9):548-560.
- [25] **Tan, B E, B Y H Thong, S Shivananda, W W Han, and H H Chng.** "Clinical Manifestations and Outcomes of Antithrombotic Treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore Antiphospholipid Syndrome Cohort." *Lupus*, July 2009: 18(8):752-8.
- [26] **Triplett, D A , and R A Asherson.** "Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS)." *American Journal of Hematology*, October 2000: 65(2):154-9.
- [27] **Tripodi, Armado, Hannah Cohen, and Katrien M.J. Devreese.** "Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis." *Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*, April 18, 2020.
- [28] **Velásquez, Manuela , Mauricio Rojas, Vikki M Abrahams, Carlos Escudero, and Ángela P Cadavid.** "Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations." *Frontiers in Physiology*, December 21, 2018: 9:1840.
- [29] **Zhang, Yan , et al.** *Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19*. April 8, 2020.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2007575>.

## Εικόνες

<b>Εικόνα 1:</b> Σημαντικά ιστορικά γεγονότα του ΑΦΣ.....	5
<b>Εικόνα 2:</b> Φωτογραφίες από παρουσίαση του Γκιρτοβίτη Φώτη σχετικά με Μη-συμπεριλαμβανόμενες στον επίσημο κατάλογο του ΑΦΣ παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται έντονα με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. ....	14
<b>Εικόνα 3:</b> Οι επίτοποι της β2-GP .....	18
<b>Εικόνα 4:</b> b2-GP και η σύνδεση με τα αντισώματα και τις επιφάνειες των φωσφολιπιδίων. ....	19
<b>Εικόνα 5:</b> Παθογένεια της θρόμβωσης στο ΑΦΣ.....	20
<b>Εικόνα 6:</b> Προπηκτικά αποτελέσματα ενεργοποίησης συμπληρώματος .....	22
<b>Εικόνα 7:</b> Ο μηχανισμός του ΑΦΣ που οδηγεί σε μαιευτικές επιπλοκές [5] ( Ruiz-Irastorza, et al. 2010). ....	25
<b>Εικόνα 8 :</b> Συνολικά οι μηχανισμοί θρομβογένεσης που προκαλούνται από αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων [24](Sciascia, Amigo and Roccatel 2017). ....	26
<b>Εικόνα 9:</b> Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα .....	28
<b>Εικόνα 10:</b> Επιδημιολογικά στοιχεία έρευνας για το φύλο των ασθενών με ΑΦΣ. ....	35
<b>Εικόνα 11:</b> Προδιαθεσικός παράγοντας σε ασθενείς με ΑΦΣ και χωρίς κήση. ....	38
<b>Εικόνα 12:</b> Ρευματοπάθειες στο σύνολο όλων των ασθενών με ΑΦΣ. ....	39

<b>Εικόνα 13:</b> Ασθενείς εκτός κριτηρίων με ΑΦΣ και Ρευματοπάθειες.....	40
<b>Εικόνα 14:</b> Γυναίκες σε κύηση με ΑΦΣ και Ρευματοπάθειες.....	41
<b>Εικόνα 15:</b> Κλινικές εκδηλώσεις στο σύνολο των ασθενών με ΑΦΣ. ...	42
<b>Εικόνα 16:</b> Κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς εκτός κριτηρίων με ΑΦΣ. ....	43
<b>Εικόνα 17:</b> Κλινικές εκδηλώσεις σε γυναίκες με κύηση και ΑΦΣ .....	44
<b>Εικόνα 18:</b> Φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς χωρίς κύηση με ΑΦΣ. ....	45
<b>Εικόνα 19:</b> Φαρμακευτική Αγωγή σε ασθενείς εκτός κριτηρίων ΑΦΣ. ....	46
<b>Εικόνα 20:</b> Συμβάν και χωρίς συμβάν υπό αγωγή σε ασθενείς με ΑΦΣ και χωρίς κύηση.....	47
<b>Εικόνα 21:</b> Συμβάν υπό αγωγή σε ασθενείς με ΑΦΣ και χωρίς κύηση. ....	47
<b>Εικόνα 22:</b> Φαρμακευτική αγωγή σε γυναίκες με κύηση και ΑΦΣ. ....	48
<b>Εικόνα 23:</b> Quote - It's about quality of Life! .....	60

## Πίνακες

<b>Πίνακας 1:</b> Κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια για διάγνωση ασθενών με ΑΦΣ. ....	3
<b>Πίνακας 2:</b> Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΦΣ ανά ομάδα.....	7
<b>Πίνακας 3:</b> Οι συνηθέστερες θρομβωτικές επιπλοκές ασθενών με ΑΦΣ .....	10

<b>Πίνακας 4:</b> Μη συμπεριλαμβανόμενες στον επίσημο κατάλογο του ΑΦΣ παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. ....	14
<b>Πίνακας 5:</b> Γονιδιωματικοί παράγοντες στο ΑΦΣ.....	17
<b>Πίνακας 6:</b> Α. Συστάσεις για δευτερογενή προφύλαξη σε ασθενείς με ΑΦΣ και θρόμβωση.....	30
<b>Πίνακας 7:</b> Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για εγκυμονούσες με ΑΦΣ.....	30
<b>Πίνακας 8:</b> Επιδημιολογικά στοιχεία έρευνας για τις ηλικιακές ομάδες με ΑΦΣ .....	35
<b>Πίνακας 9:</b> Συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων στο σύνολο των ασθενών με ΑΦΣ.....	36
<b>Πίνακας 10:</b> Αντισώματα στην κύηση για γυναίκες με ΑΦΣ.....	37