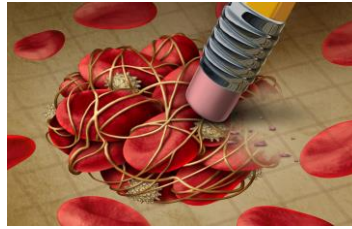




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ"**

Υπό

ΠΑΣΧΑΛΗ Ν. ΚΑΡΑΚΑΣΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αλέξανδρος Τσελέπης, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Antiphospholipid syndrome and cardiac manifestations

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τους δασκάλους μου, κ. Αλέξανδρο Τσελέπη και κα Ελμίνα Λευκού για την αμέριστη στήριξή τους και καθοδήγηση κατά την συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ευχαριστώ τους καθηγητες του μεταπτυχιακού προγράμματος για όλες τις νέες γνώσεις που αποκόμισα.

Περίληψη

Το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια αρτηριακής, φλεβικής ή μικροαγγειακής θρόμβωσης ή/και μαιευτικές επιπλοκές με ανίχνευση Αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον ορό του ασθενούς. Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές, πως εκτός από το κυκλοφορικό σύστημα, οι εκδηλώσεις του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου μπορεί να αφορούν σχεδόν οποιοδήποτε από τα υπόλοιπα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έγινε προσεκτική αναζήτηση της σύγχρονης και παλαιότερης βιβλιογραφίας στην βάση δεδομένων του PubMed με σκοπό την διερεύνηση των καρδιακών επιπλοκών του συνδρόμου. Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε 7 ενότητες με βάση τις κύριες εκδηλώσεις του συνδρόμου από την καρδιά και συγκεκριμένα τις ενότητες της αθηρωμάτωσης, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, της επαναστένωσης/ εμφάνισης νέου εμφράγματος, της βαλβιδικής νόσου, της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης, της καρδιακής δυσλειτουργίας/ μυοκαρδιοπάθειας και της πνευμονικής υπέρτασης. Οι ασθενείς με ΑΦΣ φαίνεται πως βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεγονός που καθιστά αναγκαίο τον σχεδιασμό τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για την αρτιότερη προσέγγιση και εξατομικευμένη θεραπεία αυτού του πληθυσμού.

Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, καρδιά, αθηρωμάτωση, αθηροσκλήρωση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα μυοκαρδίου, STEMI, NSTEMI, MINOCA, επαναστένωση, θρόμβωση ενδοπρόσθεσης, βαλβιδική νόσος, πάχυνση βαλβίδας, Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδα, εκβλαστήσεις, ενδοκαρδιακή θρόμβωση, θρόμβος καρδιακών κοιλοτήτων, καρδιακή δυσλειτουργία, μυοκαρδιοπάθεια, ασυμπτωματική ισχαιμία, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, πνευμονική υπέρταση

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder which is characterized by repeated episodes of arterial, venous or microvascular thrombosis or/and obstetrical complications along with detection of Antiphospholipid Antibodies (aPL) in patient's serum. There are many references, that apart from the circulatory system, APS can complicate almost every other system of human body. In the present systematic review, thorough research of the contemporary and older bibliography using PubMed database has been made, in order to investigate heart manifestations of the above mentioned syndrome. Results have been categorized in 7 sections and specifically the sections of atheromatosis, acute coronary syndromes, stent restenosis/ Bypass graft thrombosis, valvular heart disease, intracardiac thrombosis, cardiac dysfunction/ cardiomyopathy and pulmonary hypertension. Patients with APS are in great danger of cardiovascular disease, a fact that renders urgent the design of randomized clinical trials for the most complete approach and individualized treatment of this population.

Key words:

Antiphospholipid Syndrome, heart, atheromatosis, atherosclerosis, acute coronary syndrome, myocardial infarction, STEMI, NSTEMI, MINOCA, restenosis, stent thrombosis, valvular disease, valve thickening, Libman-Sacks endocarditis, vegetations, intracardiac thrombosis, thrombus in cardiac chambers, cardiac dysfunction, cardiomyopathy, asymptomatic ischemia, thrombotic microangiopathy, pulmonary hypertension

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	1
1.1 Περιγραφή Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου	1
1.2 Δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται τις καρδιακές επιπλοκές στο Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο.....	3

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης	3
2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO).....	3
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	3
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	6
2.5 Ορισμοί.....	6

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Αθηρωμάτωση.....	7
3.2 Έμφραγμα μυοκαρδίου.....	23
3.3 Επανεμφάνιση στένωσης/ εμφράγματος σε ασθενείς με PCI ή CABG και ΑΦΑ.....	43
3.4 Βαλβιδική νόσος.....	49
3.5 Ενδοκαρδιακή θρόμβωση.....	59
3.6 Καρδιακή δυσλειτουργία/ Μυοκαρδιοπάθεια.....	72
3.7 Πνευμονική υπέρταση.....	83

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση.....	95
---------------	----

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα.....	103
Σύνοψη.....	105
Βιβλιογραφία	106

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Ο όρος αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1980 για να περιγράψει μια θρομβοφιλική κατάσταση επαγόμενη από αυτοαντισώματα¹. Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του είναι η φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, συχνά πολλαπλές, και η επαναλαμβανόμενη απώλεια κυήματος, ταυτόχρονα με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ΑΦΑ) στο αίμα. Σε αυτά συγκαταλέγονται το αντιπηκτικό του Λύκου, τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και τα αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης-I. Ο επιπολασμός των ΑΦΑ σε τυχαίο δείγμα 552 υγιών δοτών αίματος βρέθηκε 6.5% και 9.4% για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα τύπου G και M αντίστοιχα, χωρίς όμως εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης στον πληθυσμό αυτό³. Ωστόσο η επίπτωση του ΑΦΣ είναι 5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά χρόνο και ο επιπολασμός 40-50 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού⁴.

Σύμφωνα με αναθεωρημένα κριτήρια για την οριστική διάγνωση του συνδρόμου απαιτείται ο συνδυασμός ενός κλινικού και ενός εργαστηριακού κριτηρίου. Στα κλινικά κριτήρια ανήκουν: ένα ή περισσότερα κλινικά επεισόδια αρτηριακής, φλεβικής ή θρόμβωσης μικρών αγγείων, σε οποιονδήποτε ιστό ή όργανο και η επιπλοκή κατά την κύηση όπως αυτή ορίζεται από 1) έναν ή περισσότερους ανεξήγητους θανάτους ενός μορφολογικά φυσιολογικού εμβρύου κατά την 10η εβδομάδα της κύησης, με φυσιολογική εμβρυϊκή μορφολογία οι οποίοι τεκμηριώνονται με υπερηχογράφημα ή με άμεση εξέταση του εμβρύου ή 2) μία ή περισσότερες πρόωρες γεννήσεις ενός μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού πριν από την 34η εβδομάδα της κύησης λόγω εκλαμψίας ή σοβαρής προεκλαμψίας ή ανεπάρκειας του πλακούντα ή 3) τρεις ή περισσότερες διαδοχικές ανεξήγητες αυτόματες αποβολές πριν από τη 10η εβδομάδα κύησης, έχοντας αποκλείσει ανατομικά ή ορμονολογικά ή χρωμοσωμικά αίτια αποβολών. Στα εργαστηριακά κριτήρια ανήκουν η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα προαναφερθέντα ΑΦΑ σε 2 διαφορετικές μετρήσεις που απέχουν χρονικά τουλάχιστον 12 εβδομάδες μεταξύ τους και η πρώτη τουλάχιστον 12 εβδομάδες από το κλινικό συμβάν⁵.

Αναφορικά με την παθογένεση της θρόμβωσης στο ΑΦΑ αξίζει να αναφερθεί το μοντέλο των «δύο χτυπημάτων». Η κυκλοφορία των ΑΦΑ και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου (NO) και υπερπλασία του έσω χιτώνα, φαίνεται πως αποτελεί το πρώτο και η φλεγμονή, το τραύμα ή το χειρουργείο το δεύτερο χτύπημα που προκαλεί το θρομβωτικό συμβάν⁶⁻⁸. Επιπλέον στους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς έχουν προταθεί η αναστολή της αντιπηκτικής δράσης της β2-γλυκοπρωτεΐνης-I, η αναστολή της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C αλλά και της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, η αναστολή της αντιθρομβίνης, η μετατόπιση της αννεξίνης A5, η αυξημένη έκφραση και ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα, η έκφραση μορίων προσκόλλησης, η διαταραχή της ινοδόλυσης, η μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης, η αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης A2 από τα αιμοπετάλια, η αυξημένη έκφραση ιστικού

παράγοντα από τα μονοκύτταρα, η αυξημένη ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και η αυξημένη έκφραση γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων (toll-like receptor) 7 και 8 από τα δενδριτικά κύτταρα^{9,10}.

Οι εκδηλώσεις του ΑΦΣ περιλαμβάνουν: πτώση (35.4%) και όψιμη (16.9%) απώλεια κνήματος, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (38.9%), επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων (11.7%), ημικρανία (20.2%), εγκατεστημένο (19.8%) και παροδικό (11.1%) εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληψία (7%), πνευμονική εμβολή (14.1%), δικτυωτή πελίδνωση (24.1%), αρθραλγία (38,7%) , αρθρίτιδα (27.1%) και θρομβοπενία (<100.000/μλ) (29.6%) ενώ αξιοσημείωτες είναι και οι εκδηλώσεις από την καρδιά¹¹. Πρόσφατες μετα-ανάλυσεις απέδειξαν ότι το ΑΦΣ δεν σχετίζεται μόνο με κλινικά δυσμενείς καρδιαγγειακές επιπτώσεις αλλά και με υποκλινικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως η αυξημένη συχνότητα καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας και μειωμένου σφυροβραχιόνιου δείκτη¹². Εξάλλου είναι γνωστή και η προσβολή των νεφρών από το ΑΦΣ μέσω θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας, στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, με αποτέλεσμα αρτηριακή υπέρταση και νεφρική νόσο τελικού σταδίου^{13,14}. Η κλινική εικόνα γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη στην περίπτωση δευτεροπαθούς ΑΦΣ, με το 10-40% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο να έχει ταυτόχρονα θετικά ΑΦΑ¹⁵. Ειδική εκδήλωση του συνδρόμου και πιο θανατηφόρα είναι το Καταστροφικό Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, με επίπτωση 0.9%¹⁶ και θνησιμότητα 50%^{16,17}, και εμφανίζεται ως θρόμβωση μικρών αγγείων που επιπλέκει ≥ 3 όργανα, συστήματα οργάνων ή και ιστούς, ταυτόχρονα ή εντός μιας εβδομάδας και παρουσία ΑΦΑ, χωρίς άλλη πιθανή διαφορική διάγνωση¹⁷.

Δεδομένα από Ευρωπαϊκή πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης με 1000 ασθενείς με ΑΦΣ έδειξαν ότι η θνησιμότητα αγγίζει το 9.2% εντός δεκαετίας, με το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την πνευμονική εμβολή και καταστροφικό ΑΦΣ να ευθύνεται για το 30% των θανάτων¹⁸. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη πρωτογενούς και δευτερογενούς θρομβοπροφύλαξης.

Όσον αφορά στην πρώτη, απουσιάζουν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες και συστήνεται εξατομίκευση και τροποποίηση των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως διακοπή του καπνίσματος, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, απώλεια βάρους και αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας¹⁹⁻²⁰. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρόμβωση (υψηλός τίτλος ΑΦΑ, τριπλή θετικότητα ΑΦΑ και ύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου) προτείνεται η χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης ή υδροξυχλωροκίνης, ενώ σε περίπτωση χειρουργείου, μακράς διάρκειας ακινητοποίησης και στη λοχειά προτείνεται προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη²¹. Για την δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη φαίνεται πως φάρμακα εκλογής παραμένουν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους²¹, με τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) να αποτελούν πιθανή ελκυστική εναλλακτική επιλογή²², ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες οι οποίες εξετάζουν την θέση τους στην θρόμβωση σχετιζόμενη με το ΑΦΣ²³⁻²⁵.

Οι ασθενείς με ΑΦΣ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο οξέων στεφανιαίων συμβάντων καθώς ο επιπολασμός του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε κοόρτη

1000 ασθενών με ΑΦΣ με 5ετή παρακολούθηση υπολογίστηκε σε 5.5%, με 2.8% των ασθενών να έχουν ως πρώτη κλινική εκδήλωση του ΑΦΣ οξύ στεφανιαίο συμβάν²⁶. Μετά από ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν δημοσιεύσεις οι οποίες πραγματεύονται τις εκδηλώσεις από την καρδιά στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο²⁷⁻³², οι οποίες αποτέλεσαν το ερέθισμα για την συγγραφή της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό την διερεύνηση των καρδιακών επιπλοκών που σχετίζονται με το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Συγκεκριμένα συμπεριλήφθηκαν μελέτες με αναφορά στον κίνδυνο πρόωμης αθηρωμάτωσης και την αιτιοπαθογένεια αυτής, στα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΦΣ και έμφραγμα, στον κίνδυνο στένωσης της ενδοπρόσθεσης ή του μοσχεύματος, στον επιπολασμό της βαλβιδικής νόσου και τα χαρακτηριστικά αυτής, στον επιπολασμό της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης, στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενδοκαρδιακή θρόμβωση, στην αντιμετώπιση και στην έκβαση αυτών, στον επιπολασμό της καρδιακής δυσλειτουργίας/ μυοκαρδιοπάθειας και στα υπερηχογραφικά ευρήματα αυτών και τέλος στον επιπολασμό της πνευμονικής υπέρτασης, στην συσχέτιση μεταξύ αυτής και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (Πίνακας PICO)

Συμπεριλήφθηκαν μελέτες και αναφορές περιστατικών με αντικείμενο εκδηλώσεις από την καρδιά σε ασθενείς με ΑΦΣ ή/και ΑΦΑ. Αποκλείστηκαν μελέτες σε ζώα, ανασκοπήσεις και αναφορές περιστατικών στις περιπτώσεις που υπήρχαν πιο ποιοτικά δεδομένα/μελέτες τα οποία εξυπηρετούσαν τον σκοπό της παρούσας εργασίας. Το μοντέλο PICO³³ για κάθε ενότητα ξεχωριστά παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

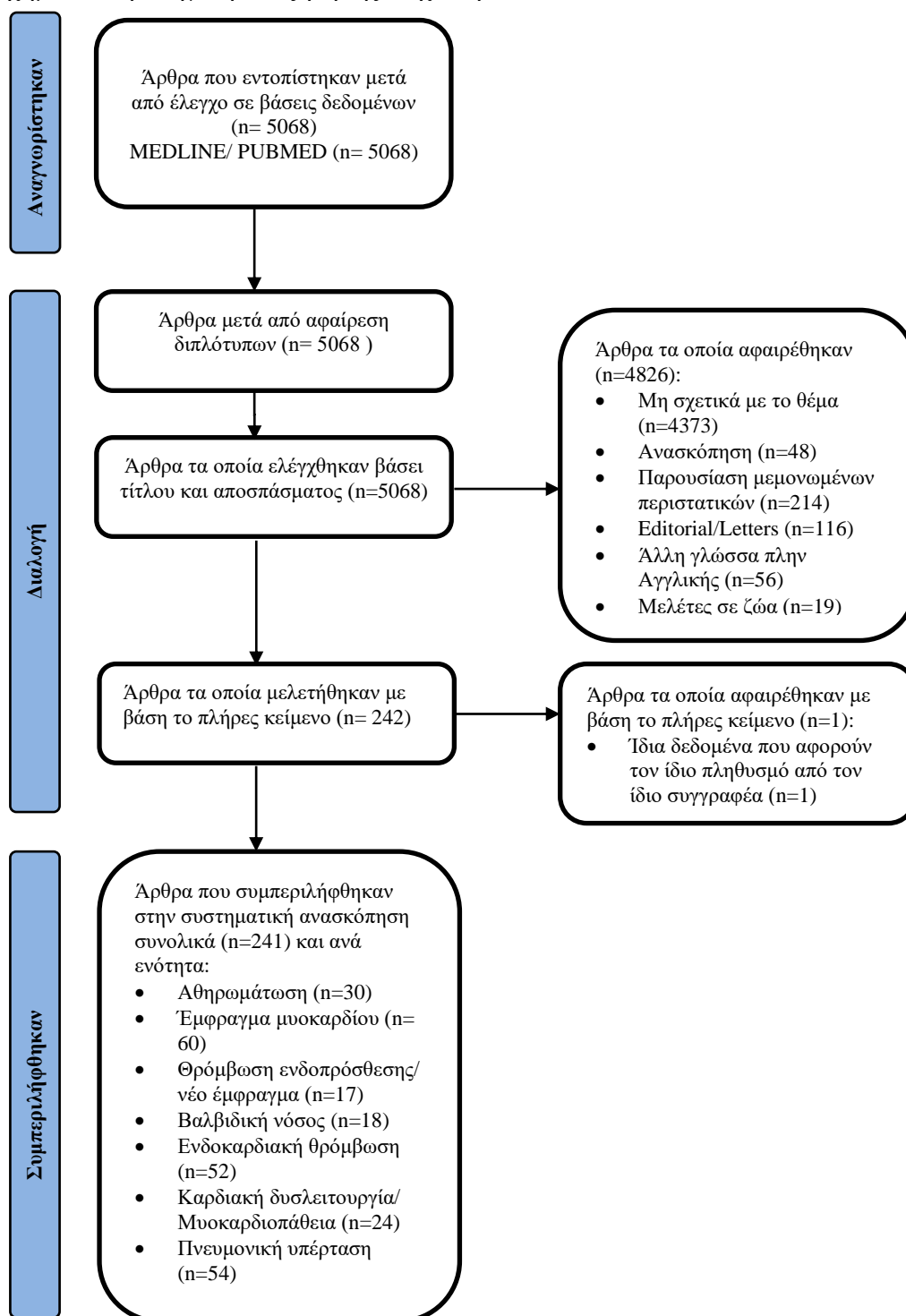
Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, από την αρχή έως τις 14 Μαρτίου 2021, προς εντοπισμό των δημοσιεύσεων με θεματολογία σχετική με τον τίτλο της μεταπτυχιακής εργασίας «Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο και καρδιακές επιπλοκές». Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε η βάση

Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης- PICO

	Αθηρωμάτωση	Έμφραγμα μυοκαρδίου	Θρόμβωση ενδοπρόσθεσης/ μοσχεύματος, νέο έμφραγμα	Βαλβιδική νόσος
Patient	Ασθενείς με ΑΦΣ	Ασθενείς με ΑΦΣ	Ασθενείς με ΑΦΑ	Ασθενείς με ΑΦΣ
Intervention	Υπερηχογραφικός έλεγχος καρωτίδων, κοινής μηριαίας και λειτουργικές δοκιμασίες προσδιορισμού ενδοθηλιακής λειτουργίας	Οξύ στεφανιαίο συμβάν	PTCA ή CABG προς αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου	Διαθωρακικό/ διοισοφάγειο υπερηχογράφημα
Comparison	Μάρτυρες χωρίς ΑΦΣ	-	Μάρτυρες με PTCA ή CABG χωρίς ΑΦΑ	Μάρτυρες χωρίς ΑΦΣ, ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ
Outcome	Καταγραφή κλινικών χαρακτηριστικών, κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, δεικτών IMT κοινής, έσω καρωτίδας, καρωτιδικού διχασμού και κοινής μηριαίας, αριθμού αθηρωματικών πλάκων, τιμών FMD και NMD βραχίονιας αρτηρίας και αιτιοπαθογένειας	Καταγραφή κλινικών/ επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, τύπου εμφράγματος και αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, συχνότητας θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης	Καταγραφή κλινικών χαρακτηριστικών και συχνότητας της θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης ή του μοσχεύματος και εμφάνισης νέου εμφράγματος	Καταγραφή επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, επιπολασμού βαλβιδοπάθειας, ενδοκαρδίτιδας σε Libman-Sacks με πρωτοπαθές, δευτεροπαθές ΑΦΣ και αθροιστικά και εξέλιξης της βαλβιδικής νόσου
	Ενδοκαρδιακή θρόμβωση	Καρδιακή δυσλειτουργία/ Μυοκαρδιοπάθεια	Πνευμονική υπέρταση	
Patient	Ασθενείς με ΑΦΣ	Ασθενείς με ΑΦΣ	Ασθενείς με ΑΦΣ, ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ, ασθενείς με CTPEH	
Intervention	Θρόμβος εντός καρδιακής κοιλότητας	Διαθωρακικό υπερηχογράφημα, CMR, σπινθηρογράφημα, PET scan	Διαθωρακικό υπερηχογράφημα ± καθετηριασμός δεξιών κοιλοτήτων	
Comparison	-	Μάρτυρες χωρίς ΑΦΣ, ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ	-	
Outcome	Καταγραφή επιπολασμού, κλινικών χαρακτηριστικών και εικόνας, τύπου των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, συχνότερης θέσης εντόπισης, θεραπείας και έκβασης	Καταγραφή επιπολασμού, κλινικών χαρακτηριστικών, δεικτών διαστολικής και συστολικής λειτουργίας και ασυμπτωματικής ισχαιμίας	Καταγραφή επιπολασμού πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ, σε ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ, επιπολασμού των ΑΦΑ σε ασθενείς με CTPEH και θεραπείας	

δεδομένων PubMed- Medline με τις εξής λέξεις-κλειδιά: Antiphospholipid Syndrome, heart, atheromatosis, atherosclerosis, acute coronary syndromes, myocardial infarction, STEMI, NSTEMI, MINOCA, restenosis, stent thrombosis, valvular disease, valve thickening, Libman-Sacks endocarditis, vegetations, intracardiac thrombosis, thrombus in cardiac chambers, cardiac dysfunction, cardiomyopathy, asymptomatic ischemia, thrombotic microangiopathy, pulmonary hypertension. Η στρατηγική αναζήτησης και τα αποτελέσματά της παρουσιάζονται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Στρατηγική αναζήτησης/ τεχνική PRISMA.



2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τον συγγραφέα της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας και είναι τα ακόλουθα: ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών, η μέση ηλικία, το φύλο, οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι τιμές IMT κοινής, έσω καρωτίδας, καρωτιδικού διχασμού και κοινής μηριαίας, ο αριθμός αθηρωματικών πλακών, τιμών FMD και NMD βραχιόνιας αρτηρίας, οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης, ο τύπος του εμφράγματος και των ΑΦΑ, η συχνότητα θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης ή του αγγειακού μοσχεύματος, η συχνότητα νέου εμφράγματος μετά από την επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΑΦΑ, ο επιπολασμός της βαλβιδοπάθειας και της ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks σε ασθενείς με πρωτοπαθές, δευτεροπαθές ΑΦΣ και αθροιστικά, η εξέλιξη της βαλβιδικής νόσου, ο επιπολασμός της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης και η συχνότερη θέση εντόπισης, η θεραπεία και η έκβαση αυτής, ο επιπολασμός της μυοκαρδιοπάθειας/ καρδιακής δυσλειτουργίας, οι δείκτες διαστολικής, συστολικής καρδιακής λειτουργίας και ασυμπτωματικής ισχαιμίας, ο επιπολασμός της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ, σε ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ, ο επιπολασμός των ΑΦΑ σε ασθενείς με ΣΤΡΕΗ και η θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ.

Καθώς απουσιάζουν τυχαίοποιημένες μελέτες στον πληθυσμό των ασθενών με ΑΦΣ, οι οποίες αποτελούν το gold standard στον τομέα της έρευνας, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αξιοποιήθηκαν κατά βάση μελέτες κοόρτης, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες, σειρές περιστατικών και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Ωστόσο ο ικανοποιητικός αριθμός των ασθενών που συγκεντρώθηκαν από τις διάφορες μελέτες επιτρέπει την εξαγωγή ορισμένων συμπερασμάτων, τα οποία παρουσιάζουν ενδιαφέρον.

2.5 Ορισμοί

Για την οριστική διάγνωση του Αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαιτείται ο συνδυασμός ενός κλινικού και ενός εργαστηριακού κριτηρίου. Στα κλινικά κριτήρια ανήκουν: ένα ή περισσότερα κλινικά επεισόδια αρτηριακής, φλεβικής ή θρόμβωσης μικρών αγγείων, σε οποιονδήποτε ιστό ή όργανο και η επιπλοκή κατά την κύηση όπως αυτή ορίζεται από 1) έναν ή περισσότερους ανεξήγητους θανάτους ενός μορφολογικά φυσιολογικού εμβρύου κατά την 10η εβδομάδα της κύησης, με φυσιολογική εμβρυϊκή μορφολογία οι οποίοι τεκμηριώνονται με υπερηχογράφημα ή με άμεση εξέταση του εμβρύου ή 2) μία ή περισσότερες πρόωρες γεννήσεις ενός μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού πριν από την 34η εβδομάδα της κύησης λόγω εκλαμψίας ή σοβαρής προεκλαμψίας ή ανεπάρκειας του πλακούντα ή 3) τρεις ή περισσότερες διαδοχικές ανεξήγητες αυτόματες αποβολές πριν από τη 10η εβδομάδα κύησης, έχοντας αποκλείσει ανατομικά ή ορμονολογικά ή χρωμοσωμικά αίτια αποβολών. Στα εργαστηριακά κριτήρια ανήκουν η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα προαναφερθέντα ΑΦΑ σε 2 διαφορετικές μετρήσεις που απέχουν χρονικά τουλάχιστον 12 εβδομάδες μεταξύ τους και η πρώτη τουλάχιστον 12 εβδομάδες από το κλινικό συμβάν⁵.

Ως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ορίζεται η ανίχνευση αύξησης ή/και πτώσης στην τιμή τροπονίνης με τουλάχιστον μια τιμή μεγαλύτερη της 99^{ns} εκατοστιαίας θέσης του ανώτερου ορίου αναφοράς και τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω:

συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας, νέες ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, εμφάνιση παθολογικών κυμάτων Q, απεικονιστικές ενδείξεις νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέα τμηματική διαταραχή στην κινητικότητα του καρδιακού τοιχώματος με πρότυπο συμβατό με ισχαιμική αιτιολογία ή εντόπιση θρόμβου εντός των στεφανιαίων αγγείων κατά την στεφανιογραφία ή αυτοψία. Η μεταθανάτια εντόπιση αθηροθρόμβωσης σε αρτηρία η οποία αρδεύει την περιοχή καρδιακού εμφράκτου καθορίζει την διάγνωση εμφράγματος τύπου 1, ευρήματα συμβατά με διαταραχή στην σχέση προσφοράς/ αναγκών σε οξυγόνο απουσία αθηροθρόμβωσης συνηγορούν υπέρ εμφράγματος τύπου 2 και καρδιακός θάνατος σε ασθενή με συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας και νέες ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από την άνοδο των τιμών τροπονίνης ισοδυναμεί με έμφραγμα τύπου 3³⁴.

Βαλβιδική νόσος σχετιζόμενη με ΑΦΑ: πάχυνση βαλβίδας >3χιλ., εστιασμένη πάχυνση του εγγύς ή μέσου τμήματος της γλωχίνας της βαλβίδας, όζοι στην κολπική πλευρά της μιτροειδούς ή την αγγειακή πλευρά της αορτικής ή/και μέτριου ή σοβαρού βαθμού παλινδρόμηση δια μέσου της βαλβίδας ή στένωση αυτής, απουσία ιστορικού λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ή ρευματικής καρδιακής νόσου⁵.

Ως πνευμονική υπέρταση ορίζεται η ανεύρεση μέσης πίεσης πνευμονικής αρτηρίας (mPAP) ≥ 25 mmHg μετά από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Ως πνευμονική υπέρταση στην παρούσα διπλωματική εργασία εννοείται η προτριχοειδική υπέρταση, δηλαδή η ανεύρεση mPAP ≥ 25 mmHg με πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών (PAWP) ≤ 15 mmHg³⁵.

Η Χρόνια Θρομβοεμβολική Πνευμονική Υπέρταση (CTEPH) χαρακτηρίζεται από mPAP ≥ 25 mmHg και PAWP ≤ 15 mmHg έπειτα από καρδιακό καθετηριασμό με ανεύρεση διαταραχών αερισμού/ αιμάτωσης στο σπινθηρογράφημα ή την πνευμονική αγγειογραφία. Απαραίτητη προϋπόθεση η επαρκής προηγηθείσα θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών³⁵.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Αθηρωμάτωση

Στην παρούσα ενότητα συμπεριλήφθηκαν συνολικά 24 μελέτες με 1023 ασθενείς με ΑΦΣ, 1125 μάρτυρες και αντικείμενο την διερεύνηση υποκλινικής αθηρωμάτιξης νόσου σε ασθενείς με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Επιπλέον, εντοπίστηκαν 7 μελέτες με αναφορά στην αιτοπαθογένεια της πρώιμης αθηρωμάτωσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Τα δεδομένα των μελετών συγκεντρώνονται στους πίνακες 2-9.

Οι Di Minno³⁶ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 221 ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), 104 φορέων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ΑΦΑ) και 325 υγιών μαρτύρων, οι οποίοι διερευνήθηκαν για πιθανή ύπαρξη υποκλινικής αθηρωματικής νόσου. Ως υπερηχογραφικοί δείκτες αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν το πάχος έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και του διχασμού αυτής (intima-media thickness, IMT) και η παρουσία αθηρωματικής πλάκας οριζόμενης ως IMT > 1.3mm. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, οι φορείς

των ΑΦΑ και οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσίασαν μεγαλύτερες τιμές IMT στην κοινή καρωτίδα (0.90 ± 0.24 έναντι $0.82 \pm 0.12\text{mm}$, $p = 0.014$ και 0.93 ± 0.42 έναντι $0.82 \pm 0.12\text{mm}$, $p < 0.001$, αντίστοιχα), στον καρωτιδικό διχασμό (1.10 ± 0.44 έναντι $0.95 \pm 0.18\text{mm}$, $p = 0.006$ και 1.22 ± 0.68 έναντι $0.95 \pm 0.18\text{mm}$, $p < 0.001$, αντίστοιχα) και μεγαλύτερο επιπολασμό αθηρωματικών πλακών (33.7%, $n=35$ έναντι 10.2%, $n=33$, $p < 0.001$ και 38.5%, $n=85$ έναντι 10.2%, $n=33$, $p < 0.001$, αντίστοιχα). Οι συγγραφείς υποστήριξαν πως και οι 3 ομάδες είχαν παρόμοιους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και σε πολυπαραγοντική ανάλυση, έπειτα από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, απέδειξαν ότι οι απλοί φορείς των ΑΦΑ είχαν υψηλότερη τιμή IMT κοινής καρωτίδας και καρωτιδικού διχασμού και μεγαλύτερο επιπολασμό αθηρωματικών πλακών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($\beta = 0.241$, 95% CI: 0.052–0.228, $p = 0.002$, $\beta = 0.239$, 95% CI: 0.091–0.358, $p = 0.001$ και OR: 4.14, 95% CI: 2.49–6.89, $p < 0.001$ αντίστοιχα). Ανάλογες συσχετίσεις δημιουργήθηκαν και για τους ασθενείς με ΑΦΣ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($\beta = 0.523$, 95% CI: 0.069–0.127, $p < 0.001$, $\beta = 0.540$, 95% CI: 0.125–0.223, $p < 0.001$ και OR: 7.33, 95% CI: 3.31–16.2, $p < 0.001$ αντίστοιχα). Επιπλέον συγκριτικά με τους 232 ασθενείς με μέτριο τίτλο ΑΦΑ (41- 80 GPL/MPL aCL και aβ2GPI), οι 93 ασθενείς με υψηλό τίτλο (>80 GPL/MPL) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη τιμή IMT κοινής καρωτίδας (0.99 ± 0.47 έναντι 0.89 ± 0.31 , $p = 0.028$) και διχασμού καρωτίδων (1.37 ± 0.86 έναντι 1.12 ± 0.43 , $p = 0.001$). Αθηρωματικές πλάκες εντοπίστηκαν σε 43/ 93 συμμετέχοντες (46.2%) με υψηλό τίτλο ΑΦΑ έναντι των 77/ 232 συμμετεχόντων (33.2%) με μέτριο τίτλο ΑΦΑ (OR 1.73, 95% CI: 1.06–2.82, $p = 0.031$). Οι τιμές IMT της κοινής καρωτίδας, του διχασμού και ο επιπολασμός των αθηρωματικών πλακών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους συμμετέχοντες με τριπλή θετικότητα ΑΦΑ, ταυτόχρονη παρουσία aCL και aβ2GPI, και μεμονωμένης παρουσίας aβ2GPI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (1.01 ± 0.4 , 1.24 ± 0.7 , 43.2% για τριπλή θετικότητα, 0.95 ± 0.3 , 1.22 ± 0.5 , 42.9% για ταυτόχρονη παρουσία aCL και aβ2GPI, 0.93 ± 0.5 , 1.22 ± 0.6 , 37.5% για μεμονωμένη παρουσία aβ2GPI έναντι 0.82 ± 0.1 , 0.95 ± 0.2 , 10.2% για την ομάδα ελέγχου αντίστοιχως).

Οι παραπάνω συγγραφείς σε υποανάλυση της προηγούμενης μελέτης τους³⁷, παρουσίασαν τις τιμές IMT για την κοινή καρωτίδα, τον διχασμό των καρωτίδων και τον αριθμό των αθηρωματικών πλακών σε 43 ασθενείς με ΑΦΣ, 29 συμμετέχοντες με ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ και 63 υγιείς μάρτυρες έχοντας αποκλείσει τα άτομα με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ΣΕΛ και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Έτσι οι τιμές IMT κοινής καρωτίδας, διχασμού και ο αριθμός των αθηρωματικών πλακών ήταν $0.85 \pm 0.28\text{mm}$, $1.09 \pm 0.58\text{mm}$ και 10 (23.2%) στους ασθενείς με ΑΦΣ έναντι $0.71 \pm 0.22\text{mm}$, $0.83 \pm 0.22\text{mm}$ και 4 (6.35%) στους μάρτυρες, διαφορές στατιστικά σημαντικές ($p = 0.005$, 0.001 και 0.017 , αντίστοιχα). Οι παραπάνω τιμές ήταν εξίσου μεγαλύτερες στους συμμετέχοντες με ΑΦΑ, χωρίς ΑΦΣ $0.81 \pm 0.19\text{mm}$, $1.04 \pm 0.46\text{mm}$ και 6 (20.7%), σε σχέση με τους μάρτυρες διαφορές στατιστικά σημαντικές ($p = 0.037$, 0.007 και 0.051 , αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας με ΑΦΣ και της ομάδας με παρουσία ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ.

Οι Kravvariti³⁸ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 43 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 43 ασθενών με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ, 86 ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη και 86 υγιών μαρτύρων, αποκλείοντας όσους είχαν ιστορικό στεφανιαίας

νόσου, οι οποίοι διερευνήθηκαν προς ανεύρεση υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων και κοινής μηριαίας αρτηρίας προς καταγραφή τιμών IMT (καρωτίδας) και αθηρωματικών πλακών (IMT > 1.5 mm ή αύξηση κατά 0.5 mm ή κατά 50% συγκριτικά με την τιμή IMT των παρακείμενων τοιχωμάτων). Παρουσία αθηρωματικής πλάκας εντοπίστηκε σε 19 ασθενείς με ΠΑΦΣ (44%), σε 12 ασθενείς με ΔΑΦΣ (28%), σε 29 ασθενείς με ΣΔ (34%) και μόλις 13 ασθενείς (15%) στην ομάδα ελέγχου. Αθηρωματική πλάκα στην κοινή μηριαία εντοπίστηκε σε 14 ασθενείς (33%) με ΠΑΦΣ, σε 8 ασθενείς (19%) με ΔΑΦΣ, 17 ασθενείς (20%) με ΣΔ και σε 8 μάρτυρες (9%). Αντίστοιχα στην κοινή καρωτίδα σε 12 (28%), 10 (23%), 26 (30%) και 8 (9%). Αναφορικά με τους ασθενείς με ΠΑΦΣ αθηρωματική πλάκα ανευρέθηκε και σε καρωτίδα και μηριαία σε 7 ασθενείς (37%), αποκλειστικά στην καρωτίδα σε 5 ασθενείς (26%) και αποκλειστικά στην κοινή μηριαία σε 7 ασθενείς (37%). Πολυπαραγοντική ανάλυση, έπειτα από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα αθηρωματικής πλάκας στους ασθενείς με ΠΑΦΣ (RR=2.72, p=0.004), ΔΑΦΣ (RR=2.62, p=0.009) και ΣΔ (RR=1.98, p=0.032) σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι ασθενείς με ΣΔ εντοπίστηκαν να έχουν μεγαλύτερη τιμή IMT αριστερής κοινής καρωτίδας (0.704±0.177 cm) σε σχέση με αυτούς με ΔΑΦΣ (0.627±0.147 cm, p=0.016) και τους μάρτυρες (0.655±0.139 cm, p=0.046). Η τιμή IMT για τους ασθενείς με ΠΑΦΣ δεν παρουσίασε διαφορά σε σχέση με τις τιμές των υπόλοιπων ομάδων (0.669±0.119 cm). Μεταξύ των 73 ασθενών στους οποίους εντοπίστηκαν αθηρωματικές πλάκες η τιμή IMT της αριστερής κοινής καρωτίδας ήταν φυσιολογική στο 81%, n=59 (95% των ασθενών με ΠΑΦΣ, 92% αυτών με ΔΑΦΣ, 66% αυτών με ΣΔ και 77% των μαρτύρων). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση προέκυψε μόνο μεταξύ της παρουσίας aCL και υψηλού τίτλου β2GPI αντισωμάτων και του αριθμού των αθηρωματικών πλακών.

Οι Andrade³⁹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 27 γυναικών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 27 υγιών μαρτύρων, αποκλείοντας συμμετέχοντες με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία είχε ως σκοπό την διερεύνηση της ύπαρξης ή μη υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ΑΦΣ. Συγκεντρωτικά στην ομάδα των ασθενών έναντι των μαρτύρων εντοπίστηκαν χαμηλότερη μέση ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV, 9.07±1.08 έναντι 9.42_1.47 m/s, p= 0.34) και μεγαλύτερη τιμή IMT κοινής καρωτίδας (0.65±0.152 έναντι 0.61± 0.109 mm, p= 0.29), διαφορές ωστόσο στατιστικά μη σημαντικές. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρόωμης αθηροσκλήρυνσης.

Οι Conti⁴⁰ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 18 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 19 ασθενών με δευτεροπαθές ΑΦΣ στα πλαίσια ΣΕΛ και 25 μαρτύρων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων προς ανίχνευση αθηρωματικής νόσου. Ως δείκτες αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν το πάχος έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (intima-media thickness, IMT) και η επαγόμενη από την αιματική ροή διάταση της βραχιόνιας αρτηρίας (flow-mediated dilatation, FMD). Συγκεντρωτικά, εντοπίστηκαν μεγαλύτερες τιμές IMT στις ομάδες ασθενών με πρωτοπαθές (0.77±0.18 mm) και δευτεροπαθές ΑΦΣ (0.78±0.13 mm) σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (0.60±0.10 mm). Αναφορικά με τον δείκτη FMD οι

τιμές ήταν 13.4 ± 12.3 %, 6.1 ± 6.4 % και 14.4 ± 9.2 % αντιστοίχως. Αν και οι διαφορές των δεικτών μεταξύ πρωτοπαθούς ΑΦΣ και μαρτύρων δεν εξασφαλίζουν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας κατά τους συγγραφείς λόγω μικρού δείγματος, αποτελούν δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με ΑΦΣ. Με βάση τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής μελέτης παλινδρόμησης η παρουσία IgM αντισωμάτων έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης και η ηλικία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου αυξημένης μεσης τιμής IMT ($p=0.0001$ και $p=0.004$ αντίστοιχα).

Οι Cugno⁴¹ και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 40 ασθενών με ΑΦΣ (31 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 9 με ΑΦΣ στα πλαίσια ΣΕΛ) και 40 υγιών μαρτύρων τους οποίους υπέβαλαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων και υπολογισμό του δείκτη FMD. Οι συγγραφείς αναφέρουν εντόπιση αθηρωματικής πλάκας ($>1.3\text{mm}$) σε δύο ασθενείς, έναν από κάθε ομάδα και σημαντική διαφορά ανάμεσα FMD μεταξύ των ομάδων (5.59 ± 2.46 % ΑΦΣ έναντι 8.19 ± 2.58 % μάρτυρες, $p=0.0001$). Οι τιμές FMD για τους ασθενείς και τους μάρτυρες σημειώθηκαν $22.9 \pm 6\%$ και $21 \pm 5.3\%$ αντίστοιχα ($p > 0.05$).

Οι Caraba⁴² και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 10 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 10 υγιών μαρτύρων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα κοινών καρωτίδων προς ανίχνευση αθηρωματικής νόσου. Οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσίασαν μεγαλύτερες τιμές IMT κοινής καρωτίδας σε σχέση με τους μάρτυρες ($1.15 \pm 0.14\%$ έναντι 0.62 ± 0.1 , $p=0.001$), εύρημα το οποίο επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση. Αθηρωματική πλάκα εντοπίστηκε σε 8 ασθενείς (80%) με ΑΦΣ και 3 μάρτυρες (30%).

Οι Gresele⁴³ και συν δημοσίευσαν μια μελέτη 20 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 39 μαρτύρων, αποκλείοντας όσους είχαν κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τους οποίους υπέβαλαν σε υπερηχογράφημα προς υπολογισμό του δείκτη FMD. Οι μέση τιμή βρέθηκε να είναι μικρότερη για την ομάδα των ασθενών ($5.7 \pm 0.8\%$) σε σχέση με τους μάρτυρες ($6.8 \pm 0.5\%$) διαφορά που όμως κρίθηκε στατιστικά μη σημαντική.

Οι Charakida⁴⁴ και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα συγχρονικής μελέτης 61 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ (23 με ιστορικό επιπλοκών κύησης και 38 με θρομβοεμβολή), 16 ασθενών με ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ και 77 μαρτύρων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα κοινών καρωτίδων και υπολογισμό του δείκτη βραχιονίου FMD. Συγκεντρωτικά οι ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολής παρουσίασαν μέση τιμή IMT κοινής καρωτίδας $0.8 \pm 0.17\text{mm}$, οι ασθενείς με ιστορικό επιπλοκών κύησης $0.7 \pm 0.11\text{mm}$ και οι μάρτυρες $0.64 \pm 0.09\text{mm}$. Οι αντίστοιχες τιμές FMD ήταν $6.3 \pm 4.3\%$, $5.8 \pm 3.5\%$ και $9.6 \pm 4.2\%$ ενώ οι τιμές NMD (επαγόμενη από νιτρώδη διάταση της βραχιονίου) ήταν $11.6 \pm 5.9\%$, $10.5 \pm 6.3\%$ και $13.2 \pm 5.8\%$ αντίστοιχα. Για τους ασθενείς με ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ οι τιμές IMT κοινής καρωτίδας, FMD και NMD ήταν $0.7 \pm 0.09\text{mm}$, $6.5 \pm 4.6\%$ και $11.5 \pm 5.8\%$ αντίστοιχα.

Οι Bilora⁴⁵ και συν δημοσίευσαν τα ευρήματα μελέτης 16 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 16 υγιών μαρτύρων, με στόχο την εντόπιση πρώιμης αθηρωματικής νόσου στους ασθενείς με ΑΦΣ. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα κοινών καρωτίδων, έσω καρωτίδας και στο σημείο διχασμού των

καρωτίδων και υπολογίστηκε ο δείκτης FMD. Βρέθηκαν μεγαλύτερες τιμές IMT 0.80 ± 0.19mm (κοινή καρωτίδα), 0.87 ± 0.38mm (διχασμός) και 0.88±0.23mm (έσω καρωτίδα) στην ομάδα των ασθενών έναντι 0.79 ± 0.32mm, 0.86 ± 0.21mm και 0.89 ± 0.24mm αντίστοιχα στην ομάδα των μαρτύρων, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Αντίθετα οι τιμές για την FMD ήταν 7.1± 2.9% στους ασθενείς έναντι 16.3 ± 3.1% στους μάρτυρες, διαφορά στατιστικά σημαντική (p<0.005). Παρουσία αθηρωματικής πλάκας εντοπίστηκε σε 2 ασθενείς με ΑΦΣ και η παρουσία IgM ΑΚΑ συσχετίστηκε με μειωμένες τιμές FMD (p< 0.05).

Οι Ames⁴⁶ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 49 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 49 μαρτύρων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων προς καταγραφή της τιμής IMT. Σημειώθηκαν τιμές 0.487 ± 0.123mm, 0.556 ± 0.162mm και 0.463 ± 0.118mm για την κοινή καρωτίδα, τον διχασμό και την έσω καρωτίδα σε ασθενείς με ΑΦΣ και 0.416 ± 0.085mm, 0.481 ± 0.108mm και 0.385 ± 0.092mm αντίστοιχα για την ομάδα ελέγχου (p= 0.002, 0.01 και 0.001 αντιστοίχως). Παρουσία αθηρωματικής πλάκας εντοπίστηκε σε 2 ασθενείς με ΑΦΣ. Η ηλικία αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αυξημένο δείκτη IMT και στα 3 μετρούμενα σημεία (p< 0.003).

Οι Soltesz⁴⁷ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 28 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 38 υγιών εθελοντών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα κοινών καρωτίδων και σε υπολογισμό της FMD της βραχιονίου αρτηρίας. Η τιμή της FMD βρέθηκε σημαντικά μικρότερη στην ομάδα των ασθενών (3.57±3.3% έναντι 8.38±4.03%; P<0.0001), διαφορά στατιστικά σημαντική. Ο δείκτης NMD βρέθηκε μικρότερος στην ομάδα των ασθενών (14.94±7.33% έναντι 17.49±6.95%, p> 0.05). Αντίθετα μεγαλύτερος υπολογίστηκε και δείκτης IMT της κοινής μηριαίας (0.681±0.16mm έναντι 0.58±0.08 mm, p=0.0066), διαφορά επίσης στατιστικά σημαντική. Αθηρωματική πλάκα εντοπίστηκε σε 15 ασθενείς με ΑΦΣ, χωρίς να προκαλείται σε κανέναν σημαντική στένωση.

Οι Bezilna⁴⁸ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 58 ασθενών με ΑΦΣ (28 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 30 με ΣΕΛ+ ΑΦΣ) και ομάδας ελέγχου 58 ατόμων, οι οποίοι διερευνήθηκαν ως προς τον δείκτη IMT κοινής καρωτίδας και κοινής μηριαίας και την παρουσία αθηρωματικής πλάκας. Συγκεντρωτικά οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσίασαν μεγαλύτερη τιμή IMT της κοινής καρωτίδας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (0.71 ± 0.07mm έναντι 0.59 ± 0.08mm αντίστοιχα, p<0.05) και μεγαλύτερη τιμή IMT της κοινής μηριαίας (0.81 ± 0.07mm έναντι 0.69 ± 0.05mm αντίστοιχα, P<0.05). Παρουσία αθηρωματικής πλάκας εντοπίστηκε στο 21% των ασθενών (23 % των ασθενών με δευτεροπαθές ,n=6 και στο 21% με πρωτοπαθές n=6) και σε μόλις 3% στην ομάδα ελέγχου. Δεν σημειώθηκαν διαφορές στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των δυο ομάδων. Ο υψηλός τίτλος των ΑΚΑ αποδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας (p< 0.005).

Οι Margarita⁴⁹ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 44 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, τους οποίους συνέκριναν με 34 υγιείς μάρτυρες, με στόχο την αξιολόγηση της αθηρωματικής νόσου στο ΑΦΣ. Οι συγγραφείς παρουσίασαν τα αποτελέσματα ξεχωριστά για 3 ηλικιακές ομάδες ασθενών <30, 30-40 και >40 έτη ως προς το πάχος της κοινής καρωτίδας, του διχασμού και της έσω καρωτίδας αρτηρίας. Για την πρώτη

ηλικιακή ομάδα οι τιμές IMT για τα προαναφερθέντα σημεία ήταν $0.395 \pm 0.101\text{mm}$, $0.450 \pm 0.077\text{mm}$ και $0.367 \pm 0.099\text{mm}$ έναντι 0.337 ± 0.028 , 0.433 ± 0.089 και $0.320 \pm 0.058\text{mm}$ στην ομάδα των μαρτύρων, διαφορές που όμως δεν αποδείχτηκαν στατιστικά σημαντικές. Αντίστοιχα οι τιμές IMT για τους 30-40 ήταν 0.435 ± 0.068 , 0.489 ± 0.097 και $0.423 \pm 0.079\text{mm}$, διαφορές στατιστικά σημαντικές σε σχέση με τους μάρτυρες μόνο για τον διχασμό καρωτίδων, $p= 0.006$. Για την ηλικιακή ομάδα >40 έτη οι τιμές ήταν 0.588 ± 0.119 , 0.701 ± 0.173 και $0.554 \pm 0.110\text{mm}$, διαφορές στατιστικά σημαντικές έναντι των μαρτύρων ($p= 0.01$, 0.003 και 0.005 αντίστοιχα).

Οι Der⁵⁰ και συν. παρουσίασαν τα αποτελέσματα μελέτης 44 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 36 υγιών μαρτύρων, τους οποίους διερεύνησαν ως προς την ύπαρξη υποκλινικής αθηρωματικής νόσου. Η μέση τιμή IMT της κοινής καρωτίδας σημειώθηκε υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών ($0.714 \pm 0.2 \text{ mm}$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($0.58 \pm 0.085 \text{ mm}$; $P= 0.0037$). Ανάλογη σημειώθηκε η διαφορά και για τον δείκτη FMD της βραχιονίου ($3.43 \pm 2.86\%$ έναντι $7.96 \pm 3.57\%$, $P < 0.0001$).

Οι Stalc⁵¹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 25 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 25 υγιών μαρτύρων, οι οποίοι στο πλαίσιο διερεύνησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στο ΑΦΣ υποβλήθηκαν σε υπολογισμό του δείκτη FMD της βραχιονίου αρτηρίας. Έτσι στους ασθενείς με ΑΦΣ διαπιστώθηκαν σημαντικά μικρότερες τιμές FMD σε σχέση με τους μάρτυρες ($8 \pm 5\%$ vs. $15 \pm 6\%$, $P < 0.001$). Οι τιμές NMD σημειώθηκαν επίσης μικρότερες στους ασθενείς ($16 \pm 6\%$ έναντι $21 \pm 7\%$, $p < 0.05$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, ΣΔ, $\text{BMI} > 27$) ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Οι Christodoulou⁵² και συν. δημοσίευσαν μελέτη 30 γυναικών με ΑΦΣ και ιστορικό επιπλοκών κύησης χωρίς επεισόδια θρόμβωσης και 30 υγιών γυναικών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε υπολογισμό του σφυροβραχιονίου δείκτη (ABI) προς διερεύνηση υποκλινικής αθηρομάτωσης. Παθολογικές τιμές ABI (< 1.00) εντοπίστηκαν σε 7 ασθενείς με ΑΦΣ (23%), εκ των οποίων οι 4 με πρωτοπαθές και οι 3 με δευτεροπαθές ΑΦΣ, και σε καμία γυναίκα στην ομάδα μαρτύρων ($p < 0.02$). Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ παθολογικού ABI και κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή της παρουσίας ΑΦΑ.

Οι Jimenez⁵³ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 25 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 16 ασθενών με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ, χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου και 40 υγιών μαρτύρων, οι οποίοι διερευνήθηκαν υπερηχογραφικά για την αξιολόγηση υποκλινικής αθηρωματικής νόσου. Συγκεντρωτικά οι τιμές IMT για τους ασθενείς με πρωτοπαθές, δευτεροπαθές ΑΦΣ και τους μάρτυρες ήταν 0.55 ± 0.11 , 0.54 ± 0.10 και $0.54 \pm 0.14 \text{ mm}$ αντίστοιχα, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές. Ωστόσο αθηρωματική πλάκα ($> 1.2 \text{ mm}$) εντοπίστηκε σε 2/25 ασθενείς (8%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ, σε 6/16 ασθενείς (37.5%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ ($p= 0.03$) και 6/40 μάρτυρες (15%). Ενώ παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ανάμεσα στους ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ και τους μάρτυρες, δεν εντοπίστηκε ανάλογη διαφορά μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και μαρτύρων.

Οι Baron⁵⁴ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 43 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 49 υγιών μαρτύρων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπολογισμό του σφυροβραχιόνιου δείκτη προς αξιολόγηση της συσχέτισης ABI- αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Παθολογικός σφυροβραχιόνιος δείκτης (<1.00) εντοπίστηκε σε 8 ασθενείς (19%) έναντι 2 μαρτύρων (4%), διαφορά που κρίθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0.026$). Δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ του παθολογικού ABI και των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή της παρουσίας ΑΦΑ.

Οι Ames⁵⁵ και συν. δημοσίευσαν μια συγχρονική μελέτη 18 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 16 μαρτύρων οι οποίοι διερευνήθηκαν για το ενδεχόμενο ύπαρξης αθηρωματικής νόσου. Υποβλήθηκαν σε μέτρηση της τιμής IMT στον καρωτιδικό διχασμό και την έσω καρωτίδα με αποτελέσματα 0.56 ± 0.24 και 0.48 ± 0.22 mm αντίστοιχα για την ομάδα των ασθενών έναντι 0.48 ± 0.06 και 0.40 ± 0.08 mm για τους μάρτυρες, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές ($p>0.05$).

Οι Ames⁵⁶ και συν. σε προηγούμενη δημοσίευση παρουσίασαν τα ευρήματα υπερηχογραφικής μελέτης 20 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 20 υγιών μαρτύρων με στόχο την αξιολόγηση της υπόθεσης πως το ΑΦΣ σχετίζεται με πρόωμη αθηροσκλήρυνση. Όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου η συχνότητα κανπνίσματος, υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων με τους ασθενείς να έχουν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Οι μέσες τιμές IMT για την κοινή καρωτίδα, τον διχασμό και την έσω καρωτίδα υπολογίστηκαν σε 0.53 ± 0.28 , 0.61 ± 0.24 και 0.52 ± 0.22 mm αντίστοιχως για τους ασθενείς και 0.43 ± 0.08 , 0.48 ± 0.09 και 0.40 ± 0.08 mm για τους μάρτυρες ($p=0.18$, 0.04 και 0.01 αντίστοιχα).

Οι Roch⁵⁷ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 20 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 20 ασθενών με δευτεροπαθές ΑΦΣ +ΣΕΛ και 24 μαρτύρων με σκοπό την διερεύνηση ύπαρξης αθηρωματικής νόσου σε ασθενείς με ΑΦΣ. Παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες τιμές IMT στην κοινή καρωτίδα, $0,63\pm 0,04$ mm στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, $0,63\pm 0,04$ mm στους ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ και $0,59\pm 0,03$ mm στους μάρτυρες. Παρόλο που οι τιμές ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με ΑΦΣ σε σχέση με τους μάρτυρες δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Οι Vlachogiannopoulos⁵⁸ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 33 ασθενών με ΑΦΣ και 33 υγιών μαρτύρων τους οποίους διερεύνησαν ως προς την υπόθεση συσχέτισης του ΑΦΣ με επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση. Η μέση τιμή IMT για την κοινή καρωτίδα υπολογίστηκε σε 0.53 ± 0.14 mm στους ασθενείς με ΑΦΣ και 0.56 ± 0.11 mm στην ομάδα των μαρτύρων ενώ για την κοινή μηριαία 0.53 ± 0.16 mm και 0.51 ± 0.11 mm αντίστοιχα. Παρουσία αθηρωματικής πλάκας σημειώθηκε σε 5/33 ασθενείς (15%) και σε 1 μάρτυρα (3%). Δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Οι Medina⁵⁹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 28 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 28 υγιών μαρτύρων με στόχο την αξιολόγηση του δείκτη IMT σε ασθενείς με ΑΦΣ. Στην ομάδα των ασθενών η μέση τιμή στην κοινή καρωτίδα υπολογίστηκε σε 2.6 ± 1.14 mm έναντι 1.2 ± 0.44 mm στην ομάδα των μαρτύρων, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0.0001$). Επίσης η μέση μείωση της διαμέτρου του αυλού της κοινής καρωτίδας στους ασθενείς με ΑΦΣ υπολογίστηκε σε 11 ± 39 % έναντι $2\pm$

7% στην ομάδα μαρτύρων ($p= 0.004$). Αναφορικά με τους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές εκτός από την παρουσία υπέρτασης σε 10 ασθενείς με ΑΦΣ έναντι 0 στους μάρτυρες ($p= 0.001$) και παχυσαρκίας σε 7 ασθενείς με ΑΦΣ έναντι 1 μάρτυρα ($p= 0.05$). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών IMT στους ασθενείς με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση (2.88 mm έναντι 2.47 mm αντίστοιχα). Συνολικά βρέθηκαν 23/28 ασθενείς (82%) με παθολογικές τιμές IMT (>1 mm) και 7/28 μάρτυρες (25%). Τέλος η ύπαρξη παθολογικής τιμής IMT αποδείχτηκε πως τριπλασιάζει τον κίνδυνο για ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΦΣ (OR, 3.34 και 95% CI 0.78-14.3).

Οι Soltész⁶⁰ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 637 ασθενών με ΑΦΣ, εκ των οποίων 218 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 418 με δευτεροπαθές ΑΦΣ, με σκοπό την διερεύνηση του προφίλ των ΑΦΑ και των κλινικών χαρακτηριστικών στους παραπάνω ασθενείς και την συσχέτιση ανάμεσα στον τύπο των ΑΦΑ και του είδους των κλινικών εκδηλώσεων. Παρατήρησαν ότι τα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης ήταν συχνότερα σε ασθενείς με αντιπηκτικό Λύκου [94/170 (55.2%)] σε σχέση με αυτούς με IgG ή IgM aCL [44/154 (28.5%) IgG aCL και 65/208 (31.5%) IgM aCL, $p<0.0001$]. Αντίθετα τα επεισόδια αρτηριακής θρόμβωσης (στεφανιαία, καρωτίδες και περιφερική θρόμβωση) ήταν συχνότερα στους ασθενείς με IgG ή IgM aCL [59/154 (38.3%) IgG aCL και 88/208 (42.3%) IgM aCL] συγκριτικά με τους ασθενείς με αντιπηκτικό Λύκου [31/170 (18.25%), $p<0.0001$]. Αναφορικά με τις επιπλοκές κύησης ως εκδήλωση του ΑΦΣ δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες διαφορές μεταξύ των διαφορετικών τύπων ΑΦΑ. Οι συγγραφείς εξήγαγαν το συμπέρασμα πως τα αντισώματα εναντίον της καρδιολιπίνης και του συμπαραγοντά της $\beta 2$ -GPI πιθανόν να έχουν εξέχουσα σημασία για την έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς με ΑΦΣ.

Σε παραπάνω εκτεθείσα μελέτη, οι Charakida⁴⁴ και συν. διαπίστωσαν πως η δραστηριότητα της παραοξονάσης (paraoxonase activity), ενός ενζύμου το οποίο συνδεδεμένο με την HDL αποτρέπει την οξείδωση της LDL, ήταν χαμηλότερη στις γυναίκες με ΑΦΑ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες [διάμεση τιμή 91.2 (64.3-105.1) έναντι 103.0 (80.5-111.5) $\mu\text{mol p-nitrophenol/L/serum/min}$; 95% CI, 0.004-0.007; $P=0.005$] και είχε αντίστροφη συσχέτιση με την τιμή IMT της κοινής καρωτίδας και την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), (τυχαιοποιημένος συντελεστής $\beta=-0.4$ και -0.3 αντίστοιχα, $p< 0.05$). Επιπλέον, *in vitro* έρευνα σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα από την θέση της αορτής έδειξε ότι HDL από την ομάδα των μαρτύρων αύξησε την παραγωγή νιτρικού οξέος, ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα, κατά 7%, ενώ αντίθετα HDL από ασθενείς με θετικά ΑΦΑ μείωσε την παραγωγή κατά 21% (608.8 [529.7-648.0] έναντι 471.5 [442.6-498.1] nmol/h/250 000 κύτταρα για τους ασθενείς με ΑΦΑ και τους μάρτυρες αντίστοιχα; 95% CI, -202 με -96 ; $P< 0.001$). Επίσης η προσθήκη HDL από συμμετέχοντες θετικούς για ΑΦΑ μείωσε την έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με την HDL μαρτύρων (27% και 54% αντίστοιχα, $P<0.001$). Τέλος HDL από τους μάρτυρες μείωσε την παραγωγή υπεροξειδίου (O_2^-), έπειτα από επώαση με TNF) από τα ενδοθηλιακά αορτικά κύτταρα (5.5 [5.3-5.6] έναντι 5.7 [4.9-7.1] nmol/min/250 000 κύτταρα, βασική

παραγωγή έναντι αυτής μετά την προσθήκη HDL μαρτύρων, αντίστοιχα, $P = 0.7$), ενώ η μείωση αυτή ήταν σημαντικά μικρότερη για την HDL συμμετεχόντων με παρουσία ΑΦΑ ($5.5 [5.3-5.6]$ έναντι $8.8 [6.5-10.8]$ nmol/min/250 000 κύτταρα, βασική παραγωγή έναντι αυτής μετά την προσθήκη HDL από ΑΦΑ+, αντίστοιχα, 95% CI, -5.7 με -0.8 ; $P=0.008$).

Οι Ames⁶¹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 34 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 18 ασθενών χωρίς ΑΦΣ αλλά με παρουσία ΑΦΑ και 28 υγιών μαρτύρων με στόχο την διερεύνηση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με ΑΦΣ και ΑΦΑ. Διαπίστωσαν χαμηλότερες τιμές HDL σε ασθενείς με ΑΦΣ (31 ± 9.4 mg/dl, $p < 0.001$) και στους συμμετέχοντες με ΑΦΑ (40 ± 10 mg/dl) έναντι των μαρτύρων (49 ± 15 mg/dl). Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα για την τιμή της απολιποπρωτεΐνης Α1 (ApoA-I), [1.28 ± 0.25 , $p < 0.01$ σε σχέση με τους μάρτυρες], 1.41 ± 0.23 και 1.51 ± 0.23 mg/dl. Αντίθετα οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσίασαν μεγαλύτερη τιμή αντισωμάτων IgG anti-HDL (192 ± 208 %) συγκριτικά με τους μάρτυρες (100 ± 105 %) και το ίδιο παρατηρήθηκε και για τους συμμετέχοντες με θετικά ΑΦΑ ($145 \pm 79\%$). Η τιμή των αντισωμάτων IgG anti-ApoA-I ήταν εξίσου μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΑΦΣ σε σχέση με αυτούς με ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ και τους μάρτυρες (91 ± 76 , 78 ± 44 και $31 \pm 16\%$ αντίστοιχα, $p < 0.01$ για ΑΦΣ-μάρτυρες). Τα επίπεδα των συμπλεγμάτων oxLDL-β2GPI ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΑΦΣ έναντι των μαρτύρων (6.4 ± 7.0 έναντι 2.8 ± 4.0 U/ml, $p < 0.001$). Η αντίστοιχη τιμή για την ομάδα με ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ ήταν 5.9 ± 4.1 U/ml, μεγαλύτερη συγκριτικά με τους μάρτυρες ($p < 0.01$). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα για την hs-CRP με τους ασθενείς με ΑΦΣ (0.66 ± 0.86 mg/dl, $p < 0.01$) και αυτούς με ΑΦΑ (0.39 ± 0.27 mg/dl, $p < 0.01$) να σημειώνουν μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες (0.22 ± 0.33 mg/dl). Οι συγγραφείς εντόπισαν αντίστροφη συσχέτιση (Spearman rank) μεταξύ των αντισωμάτων IgG anti-HDL και της HDL στις ομάδες των ασθενών με ΑΦΣ και συμμετεχόντων με ΑΦΑ χωρίς ΑΦΣ. Τα παραπάνω αντισώματα αποδείχτηκε πως αποτελούν ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα των επιπέδων oxLDL-β2GPI στην ομάδα του πρωτοπαθούς ΑΦΣ, αμβλύνοντας την αντιοξειδωτική δράση της HDL στην LDL και επομένως οδηγούν στον σχηματισμό περισσότερων συμπλεγμάτων oxLDL-β2GPI. Τέλος βρέθηκε αρνητική συσχέτιση (Spearman rank) μεταξύ της HDL και της hs-CRP στην ομάδα του ΑΦΣ και των ΑΦΑ οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι η απώλεια της αντιφλεγμονώδους δράσης της HDL προκαλεί στους ασθενείς αυτούς μικρού βαθμού φλεγμονώδη αντίδραση άμεσα σχετιζόμενη με την αθηρωμάτωση.

Οι Delgado Alves⁶² και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 25 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 25 ασθενών με ΣΕΛ και 10 μαρτύρων με σκοπό την αξιολόγηση ύπαρξης διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης, της HDL και της απολιποπρωτεΐνης Α-I. Για τις ανάγκες της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν 3 διαφορετικά μονοκλωνικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (IS4, CL1 και CL24). Και τα 3 μονοκλωνικά αντισώματα παρουσίασαν ικανότητα σύνδεσης στην καρδιολιπίνη, τα IS4 και CL1 επιπλέον ικανότητα σύνδεσης στην HDL ενώ μόνο το IS4 συνδέθηκε με την Apo A-I. Ο τίτλος των aCL βρέθηκε υψηλότερος στους ασθενείς με ΑΦΣ σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΕΛ και τους μάρτυρες ($P < 0.03$ και $P < 0.009$ αντίστοιχα). Διαπιστώθηκε υψηλότερος τίτλος αντισωμάτων για την HDL στους ασθενείς με ΑΦΣ και ΣΕΛ συγκριτικά με τους

μάρτυρες ($P < 0.03$ και $P < 0.009$ αντίστοιχα). Αντίθετα δεν διαπιστώθηκαν ανάλογες διαφορές για τα αντισώματα για την Apo A-I. Στην δοκιμασία διασταυρούμενης αντίδρασης, σε 11/12 δείγματα (91.7%) ορού ασθενών, παρατηρήθηκε σύνδεση των aCL με την HDL και σε 2/12 (16.7%) σύνδεση των aCL με την Apo A-I. Δείγματα με αντισώματα έναντι της HDL παρουσίασαν σύνδεση αυτών των αντισωμάτων με την καρδιολιπίνη και την Apo A-I (7/12 και 3/12 αντίστοιχα). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ και ΣΕΛ έχουν αντισώματα για την HDL και την ApoA-I. Μεγάλο ποσοστό αυτών των αντισωμάτων παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με την καρδιολιπίνη υποδηλώνοντας την παρουσία διαφορετικών τύπων αντισωμάτων που αναγνωρίζουν διαφορετικούς στόχους

Οι Perez-Sanchez⁶³ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 43 ασθενών με ΑΦΣ και 38 υγιών μαρτύρων τους οποίους διερεύνησαν ως προς παραμέτρους θρόμβωσης, φλεγμονής και οξειδωτικού stress. Τα μονοκύτταρα των ασθενών με ΑΦΣ παρουσίασαν αυξημένη έκφραση TF ($47.13 \pm 23.08\%$ έναντι $28.39 \pm 22.20\%$, $p = 0.03$) και PAR2 (10.55 ± 8.9 έναντι $5.90 \pm 3.60\%$ $p = 0.024$) σε σχέση με τα μονοκύτταρα των μαρτύρων. Επίσης αυξημένες βρέθηκαν στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες οι τιμές των VEGF-A (605.26 ± 500.73 έναντι 347.29 ± 221.33 pg/mL $p = 0.047$), IL-6 (0.03 ± 0.10 έναντι 0.11 ± 0.15 pg/mL, $p > 0.05$), IL-8 (25.20 ± 52.70 έναντι 4.10 ± 13.40 pg/mL, $p = 0.03$), MCP-1 (627.10 ± 251.60 έναντι 486.79 ± 157.14 pg/mL, $p = 0.016$) και MIP1- α (455.80 ± 509.20 έναντι 192.58 ± 273.86 pg/mL, $p = 0.016$). Επιδεινωμένες βρέθηκαν οι παράμετροι οξειδωτικού stress στους ασθενείς και συγκεκριμένα μειωμένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος -TAC (103.57 ± 44.9 έναντι 147.12 ± 54.78 mM Trolox equivalent, $p = 0.005$), μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου πλάσματος -NO (15.76 ± 7.97 έναντι 21.75 ± 12.09 μ M, $p = 0.035$), αυξημένα επίπεδα νιτροτυροσίνης -Nitrotyrosine (729.10 ± 695.76 έναντι 196.75 ± 201.41 μ M $p = 0.01$), αυξημένη δραστηριότητα της μιτοχονδριακής δισμουτάσης του υπεροξειδίου - Manganese-SOD (122.11 ± 90.91 έναντι 211.69 ± 111.81 U/min/mL/ μ g protein, $p = 0.019$), μειωμένη δραστηριότητα καταλάσης (122.11 ± 90.91 έναντι 211.69 ± 111.81 nmoL/min/mL/ μ g protein $p = 0.025$) και μειωμένη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, glutathione peroxidase/ GPx (1.19 ± 0.60 έναντι 2.33 ± 0.97 nmoL/min/mL/ μ g protein, $p = 0.009$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ έχουν διαταραγμένη αντιοξειδωτική λειτουργία η οποία σχετίζεται άμεσα με φλεγμονώδη και αθηρογόνο δραστηριότητα. Επιπλέον αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με διαταραγμένη μιτοχονδριακή λειτουργία που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών.

Οι Hasunuma⁶⁴ και συν. δημοσίευσαν τα δεδομένα in vitro έρευνας με αντικείμενο την επίδραση των ΑΚΑ και των αντισωμάτων έναντι της β 2GPI στην πρόσληψη της οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα. Αρχικά απέδειξαν ότι η β 2GPI έχει μεγαλύτερη δυνατότητα σύνδεσης στις οξειδωμένες μορφές VLDL, LDL και HDL σε σχέση με τις μη οξειδωμένες (4πλάσια για τις oxVLDL, oxLDL και 2πλάσια για την HDL). Στη συνέχεια παρατήρησαν ότι η προσθήκη β 2GPI στην κυτταροκαλλιέργεια μείωσε την πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα κατά 39.1 μέχρι 50.9% σε σχέση με την πρόσληψη απουσία της β 2GPI. Επιπλέον η προσθήκη β 2GPI και ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος aCL από ποντικούς αύξησε την πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα κατά 211% και η προσθήκη αντισώματος

έναντι της β2GPI επίσης από ποντικούς αύξησε την πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα κατά 208% συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Οι Canaud⁶⁵ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 12 ασθενών με ΑΦΣ και 14 υγιών μαρτύρων με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης των ΑΦΑ στην σηματοδοτική οδό mTOR (mammalian target of rapamycin complex), η οποία συμμετέχει μεταξύ άλλων λειτουργιών στην ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Σε αυτή την κατεύθυνση, διερεύνησαν την φωσφορυλίωση της S6 ριβοσωμικής πρωτεΐνης (S6RP) και την φωσφορυλίωση στην Ser473 (AKT), οι οποίες αντανακλούν την ενεργοποίηση της οδού mTORC1 και mTORC2 αντίστοιχα, σε ενδοθηλιακά μικροαγγειακά κύτταρα μετά την προσθήκη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η προσθήκη IgG ΑΦΑ προκάλεσε αξιοσημείωτη αύξηση στην φωσφορυλίωση των S6RP και AKT σε σύγκριση με την προσθήκη IgG αντισωμάτων από υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον εντοπίστηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των ΑΚΑ και των αντισωμάτων έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης και της φωσφορυλίωσης στην Ser473 ($R^2 = 0.47$, $P = 0.01$ και $R^2 = 0.36$, $P = 0.04$ αντίστοιχα). Για να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα οι συγγραφείς χορήγησαν sirolimus (αναστολέας της οδού mTOR) σε 10/37 ασθενείς με ΑΦΑ και σε 18/74 ασθενείς χωρίς ΑΦΑ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και αξιολόγησαν το αποτέλεσμα με νεφρική βιοψία στους 3 και 12 μήνες. Στους ασθενείς που έλαβαν sirolimus δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης των ασθενών αυτών στους 12 μήνες βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος των ασθενών που δεν έλαβαν sirolimus ($P=0.001$).

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Συνολικά εντοπίστηκαν 24 μελέτες με 1023 ασθενείς με ΑΦΣ, 1125 μάρτυρες και αντικείμενο την διερεύνηση υποκλινικής αθηρωμάτωσης στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Όλες οι συμπεριληφθείσες μελέτες είχαν σχεδιασμό ασθενών- μαρτύρων και τα κύρια χαρακτηριστικά τους συγκεντρώθηκαν στον πίνακα 1. Ο αριθμός των ασθενών με ΑΦΣ σε κάθε μελέτη παρουσίασε διακύμανση από 10- 221, η μέση ηλικία από 29.1- 52.6 έτη και το ποσοστό των συμμετεχόντων ανδρών από 0 έως 65%. Αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, υπέρταση αναφέρθηκε από 0- 36%, κάπνισμα από 0-58%, ΣΔ από 0-9%, παχυσαρκία 0-54%, υπερχοληστερολαιμία 0- 55% και υπερτριγλυκεριδαιμία 0-25%. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος διακυμάνθηκε από 22.6 kg/m² έως 29.1 kg/m². Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης (TC) διακυμάνθηκε από 155 έως 211 mg/dL, της LDL από 91.6 έως 132 mg/dL, της HDL από 37 έως 66 mg/dL, των τριγλυκεριδίων από 89 έως 137 mg/dL.

Μέτρηση του δείκτη IMT της κοινής καρωτίδας πραγματοποιήθηκε σε 837 ασθενείς με ΑΦΣ με μέση τιμή και τυπική απόκλιση 0.788± 0.49 mm, μεγαλύτερη συγκριτικά από αυτή των υγιών μαρτύρων (n= 926, 0.686 ± 0.21 mm). Σε υποανάλυση μελέτης, αφού αποκλείστηκαν οι ασθενείς και οι μάρτυρες με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι τιμές IMT για την κοινή καρωτίδα ήταν 0.85± 0.28 mm για τους ασθενείς, εξίσου μεγαλύτερες από αυτές των μαρτύρων, 0.71± 0.22 mm. Αντίστοιχα μεγαλύτερη ήταν η τιμή του παραπάνω δείκτη

και για την έσω καρωτίδα (ΑΦΣ n=147, 0.515 ± 0.206 mm έναντι 0.454 ± 0.196 mm, μάρτυρες n=135). Μεγαλύτερη τιμή παρουσίασε ο δείκτης IMT και για το σημείο διχασμού των καρωτίδων (ΑΦΣ n=368, 0.972 ± 0.626 mm έναντι 0.825 ± 0.263 mm μάρτυρες n=325). Επιπλέον η τιμή IMT για την κοινή μηριαία σε 119 ασθενείς με ΑΦΣ υπολογίστηκε σε 0.702 ± 0.172 mm, επίσης μεγαλύτερη συγκριτικά με τους μάρτυρες (n=129, 0.612 ± 0.108 mm). Οι Di Minno και συν. διαπίστωσαν σε 104 ασυμπτωματικούς φορείς ΑΦΑ τιμές IMT κοινής καρωτίδας συγκρίσιμες με εκείνες των 221 ασθενών με ΑΦΣ (0.90 ± 0.24 mm έναντι 0.93 ± 0.42 mm αντίστοιχα), στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες εκείνων των 325 μαρτύρων (0.82 ± 0.12 , p=0.014). Σε σύνολο 441 ασθενών με ΑΦΣ παρουσία αθηρωματικής πλάκας εντοπίστηκε σε 149 (33,7%), ενώ σε σύνολο 552 μαρτύρων σε μόλις 58 (10.5%). Ενδεικτικά αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ΑΦΣ είναι και τα ευρήματα για τον δείκτη FMD της βραχιονίου αρτηρίας. Η μέση τιμή του ήταν 6.031 ± 5.254 % σε σύνολο 271 ασθενών με ΑΦΣ ενώ η αντίστοιχη τιμή για την ομάδα των 296 μαρτύρων σημειώθηκε σε 9.808 ± 5.288 %. Ανάλογα οι τιμές NMD της βραχιονίου αρτηρίας υπολογίστηκαν 15.785 ± 7.763 % για τους ασθενείς με ΑΦΣ (n=154) και 16.924 ± 6.99 % για την ομάδα των μαρτύρων (n=180). Δύο μελέτες δύναμη 73 ασθενών με ΑΦΣ και 79 μαρτύρων παρουσίασαν μετρήσεις του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI). Παθολογικές τιμές ABI (<1) σημειώθηκαν στο 20.5% των ασθενών με ΑΦΣ (n=15) έναντι 2.5% των μαρτύρων (n=2).

Αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια της πρώιμης αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με ΑΦΣ οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι τα IgG και IgM aCL είναι εντοπίζονται συχνότερα σε αρτηριακές θρομβώσεις ενώ το αντιπηκτικό του Λύκου σε φλεβικές. Οι συγγραφείς παρατήρησαν μειωμένη δραστηριότητα της παραοξονάσης και παρατηρήθηκε άμβλυνση της ευεργετικής δράσης της HDL στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα αυτοαντισώματων anti-HDL, anti-ApoA-I, συμπλεγμάτων oxLDL-β2GPI, hs-CRP και αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των IgG anti-HDL και της HDL ενισχύοντας της άποψη ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσιάζουν διαταραχή του αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικού μηχανισμού άμυνας. Άλλοι συγγραφείς υποστήριξαν την ύπαρξη διασταυρούμενων αντιδράσεων μεταξύ των aCL, της HDL και της ApoA-I. Σε μελέτη 43 ασθενών με ΑΦΣ αποδείχτηκε η μειωμένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, η αυξημένη συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών. Επίσης τα aCL βρέθηκε πως αυξάνουν την πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα ασθενών κατά 208% συγκριτικά με τους μάρτυρες. Τέλος, η αυξημένη ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού mTOR από τα ΑΦΑ οδηγεί σε υπερπλασία των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά μελετών με αντικείμενο την αθηρωματική νόσο καρωτίδων/ μηριαίων αρτηριών

Συγγραφέας		Ασθ (n)	Α/Γ (n)	Ηλικία (ε)	ΑΥ (%)	Κάπνισμα (%)	ΣΔ (%)	ΔΜΣ (kg/m ²)	TC (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	TGs (mg/dL)
Di Minno ³⁶ (2018) ^a	ΠΑΦΣ/ΔΑΦΣ	221	54/167	50.9 ± 12.9	30.3	34.4	9.0	26.4 ± 5.6	193 ± 40.5	105 ± 39.2	53.9 ± 17	89.7 ± 44.9
	Φορείς ΑΦΑ	104	21/83	48.6 ± 11.4	25	33.7%	3.8	25.5 ± 4.9	190 ± 36.8	98 ± 37.5	56 ± 17.1	93.2 ± 57.4
Kravvariti ³⁸ (2017) ^b	Μάρτυρες	325	75/250	49.9 ± 12.5	28.3	34.8%	6.8	26.2 ± 5.5	192 ± 38.5	101 ± 35.3	55 ± 16.0	94.4 ± 57.1
	ΠΑΦΣ	43	16/27	46.4 ± 12.6	32	56	0	29.1 ± 4.8	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΔΑΦΣ	43	7/36	46.4 ± 10.9	26	58	0	26.7 ± 6.2	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΣΔ	86	23/63	46.7 ± 12.0	37	59	100	29.6 ± 8.2	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Andrade ³⁹ (2015)	Μάρτυρες	86	23/63	46.4 ± 12.1	28	42	0	26.7 ± 5.1	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ	27	0/27	41.5 ± 9.3	0	0	0	22.7 ± 3.4	154 ± 55.1	91.6 ± 41.5	39 ± 13	116.8 ± 58.2
Conti ⁴⁰ (2014) ^c	Μάρτυρες	27	0/27	41.2 ± 10.2	0	0	0	22.6 ± 3.7	188 ± 39.2	115 ± 34.4	54.2 ± 18.4	495.9 ± 49.6
	ΠΑΦΣ	18	4/14	39.9 ± 11.5	ΔΑ	11	5	25.5 ± 3.3	191 ± 24	122 ± 19	49 ± 15	102 ± 59
Cugno ⁴¹ (2010) ^d	ΔΑΦΣ	19	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	25	4/21	42.5 ± 12.0	ΔΑ	32	0	22.2 ± 3.1	203 ± 46	126 ± 43	58 ± 10	91 ± 47
	ΠΑΦΣ/ ΔΑΦΣ	40	7/33	38.0 ± 9.0	ΔΑ	17.5	ΔΑ	22.8 ± 3.4	188 ± 32	119 ± 26	58 ± 14	ΔΑ
Caraba ⁴² (2010)	Μάρτυρες	40	7/33	41.0 ± 12.0	ΔΑ	20	ΔΑ	23.7 ± 4.1	197 ± 32	115 ± 31	62 ± 13	ΔΑ
	ΠΑΦΣ	10	2/8	41.4 ± 4.2	0	30	0	ΔΑ	211 ± 20	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Gresele ⁴³ (2009) ^e	Μάρτυρες	10	2/8	42.0 ± 4.0	0	40	0	ΔΑ	196 ± 29	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ	20	9/11	41.9 ± 4.0	ΔΑ	0	0	24.2 ± 0.9	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Charakida ⁴⁴ (2009)	Μάρτυρες	39	17/22	41.3 ± 2.9	ΔΑ	0	0	23.6 ± 0.7	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ αποβολή	23	0/23	44.6 ± 9.2	26	43	0	26.1 ± 5.8	193 ± 44	132 ± 33	50 ± 17	76 (57–119)
	ΠΑΦΣ ΦΘΕ	38	0/38	49.4 ± 10.8	32	16	3	25.2 ± 4.5	199 ± 45	126 ± 38	57 ± 13	78 (59–118)
	ΑΦΑ +/- ΑΦΣ -	16	0/16	43.4 ± 10.9	12.5	6.3	0	25.4 ± 8.2	198 ± 50.6	127 ± 34.6	53 ± 10.2	77 (55–105)
Bilora ⁴⁵ (2009)	Μάρτυρες	77	0/77	47.5 ± 10.4	25	22	2	24.5 ± 4.8	196 ± 39	129 ± 32	56 ± 11	73 (53–113)
	ΠΑΦΣ	16	10/6	52.6 ± 3.1	31	ΔΑ	ΔΑ	25.5 ± 4.6	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Ames ⁴⁶ (2009) ^f	Μάρτυρες	16	10/6	52.9 ± 4.1	31	ΔΑ	ΔΑ	25.1 ± 4.4	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ	49	18/31	37.0 ± 11.0	ΔΑ	37	0	25.3 ± 3.2	178 ± 35	97 ± 31	37 ± 11	106 ± 55
Soltesz ⁴⁷ (2008)	Μάρτυρες	49	18/31	37.0 ± 11.0	ΔΑ	24	0	23.4 ± 2.4	182 ± 29	110 ± 29	57 ± 14	83 ± 29
	ΠΑΦΣ	28	12/16	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Belizna ⁴⁸ (2008) ^g	Μάρτυρες	38	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ/ΔΑΦΣ	58	22/36	29.1 (21–45)	ΔΑ	48	0	ΔΑ	175 ± 19	101 ± 23	54 ± 3	137 ± 35
Margarita ⁴⁹ (2007)	Μάρτυρες	58	16/42	28.1 (20–45)	ΔΑ	62	0	ΔΑ	174 ± 21	103 ± 12	56 ± 2	134 ± 27
	ΠΑΦΣ > 40	16	ΔΑ	> 40	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	14	ΔΑ	> 40	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ 30–40	17	ΔΑ	30–40	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	11	ΔΑ	30–40	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ < 30	11	ΔΑ	< 30	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Der ⁵⁰ (2007)	Μάρτυρες	9	ΔΑ	< 30	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ	44	ΔΑ	52.0 ± 15.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Stalc ⁵¹ (2006) ^h	Μάρτυρες	36	ΔΑ	50.0 ± 11.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ	25	15/10	47.0 ± 13.0	20	4	4	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Christodoulou ⁵² (2006)	Μάρτυρες	25	15/10	47.0 ± 13.0	12	4	4	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΠΑΦΣ/ΔΑΦΣ	30	0/30	37.5	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	30	0/30	32.2	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Barón ⁵³ (2005) ⁱ	ΠΑΦΣ	43	6/37	40.2 ± 7.9	35	23	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	49	7/42	41.0 ± 11.7	6	27	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Jimenez ⁵⁴ (2005)	ΠΑΦΣ	25	0/25	38.6 ± 11.4	4	36	0	24.2 ± 3.6	203 ± 36	121 ± 27	66 ± 14	91 ± 49
	ΔΑΦΣ	16	0/16	39.9 ± 10.3	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	40	0/40	42.2 ± 11.2	10	37	5	24.9 ± 4.6	190 ± 50	109 ± 42	58 ± 26	78 ± 35
Ames ⁵⁵ (2005)	ΠΑΦΣ	18	5/13	42.0 ± 9.0	17	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	16	4/12	41.0 ± 8.0	0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Ames ⁵⁶ (2005) ^j	ΠΑΦΣ	20	13/7	35.0 ± 12.0	5	30	0	< 30.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	20	13/7	34.0 ± 12.0	5	20	0	< 30.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Roch ⁵⁷ (2004)	ΠΑΦΣ	20	4/16	44.0 ± 16.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	ΔΑΦΣ	14	1/13	43.0 ± 16.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	24	3/21	43.0 ± 9.0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Vlachoyiannopoulos ⁵⁸ (2003)	ΠΑΦΣ/ΔΑΦΣ	33	0/33	33.9 ± 7.4	6	ΔΑ	0	26.0 ± 5.0	194 ± 34	120 ± 27	51 ± 14	89 ± 15
	Μάρτυρες	33	0/33	33.3 ± 7.9	9	ΔΑ	3.0	24.0 ± 5.0	193 ± 37	117 ± 34	57 ± 12	47 ± 8
Medina ⁵⁹ (2003) ^k	ΠΑΦΣ	28	12/16	40.0 ± 8.5	36	11	0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
	Μάρτυρες	28	12/16	41.7 ± 6.3	0	14	0	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ

Ασθ: Ασθενείς, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, TC: Ολική Χοληστερόλη, LDL: Χαμηλής Πυκνότητας Χοληστερόλη, HDL: Υψηλής Πυκνότητας Χοληστερόλη, TGs: Τριγλυκερίδια, ΠΑΦΣ: Πρωτοπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, ΔΑΦΣ: Δευτεροπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

^a Μέση συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ομάδα ασθενών 114.9 ± 13.9 και στην ομάδα μαρτύρων 107.2 ± 9.3 mmHg

^b Δυσλιπιδαιμία καταγράφηκε στο 23% των ασθενών με ΠΑΦΣ, 21% αυτών με ΔΑΦΣ, 37% αυτών με ΣΔ και 15% των μαρτύρων.

^c Μέση ΣΑΠ στην ομάδα ασθενών 127 ± 15 και 115 ± 16 mmHg στην ομάδα μαρτύρων

^d Μέση ΣΑΠ στην ομάδα ασθενών 120 ± 15 και 133 ± 24 mmHg στην ομάδα μαρτύρων

^e Μέση ΣΑΠ στην ομάδα ασθενών 129±4 και 125±3 mmHg στην ομάδα μαρτύρων, ασθενείς με δυσλιπιδαιμία αποκλείστηκαν από την μελέτη

^f Μέση ΣΑΠ στην ομάδα ασθενών 125±17 και στην ομάδα μαρτύρων 123±15.1 mmHg

^g Μέση ΣΑΠ στην ομάδα ασθενών 110±2.45 και στην ομάδα μαρτύρων 109±3.2 mmHg

^h 8% των ασθενών και 8% των μαρτύρων είχαν ΔΜΣ> 27, 28% των ασθενών και 24% των μαρτύρων είχαν υπερλιπιδαιμία

ⁱ 33% των ασθενών και 6% των μαρτύρων είχαν ΔΜΣ>28, 26% των ασθενών και 6% των μαρτύρων είχαν υπερχοληστερολαιμία

^j 5% των ασθενών και 5% των μαρτύρων είχαν υπερχοληστερολαιμία και 15% των ασθενών υπερτριγλυκεριδαμία

^k 54% των ασθενών και 39% των μαρτύρων ήταν παχύσαρκοι, 29% των ασθενών και 29% των μαρτύρων είχαν υπερχοληστερολαιμία, 25% των ασθενών και 29% των μαρτύρων είχαν υπερτριγλυκεριδαμία

Πίνακας 3. IMT κοινής καρωτίδας

Μελέτη ή Υποομάδα	IMT κοινής καρωτίδας		Μάρτυρες, n	p
	ΑΦΣ	Μάρτυρες		
	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Ασθενείς, n	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	
Di Minno ³⁶ (2018) ΑΦΣ	0.93 ± 0.42	221	0.82 ± 0.12	< 0.001
Di Minno ³⁶ (2018) ΑΦΑ +/- ΑΦΣ-	0.90 ± 0.24	104	0.82 ± 0.12	0.014
Di Minno ³⁷ (2018)* ΑΦΣ	0.85± 0.28	43	0.71±0.22	0.005
Di Minno ³⁷ (2018)* ΑΦΑ +/- ΑΦΣ-	0.81±0.19	29	0.71±0.22	0.037
Kravvariti ³⁸ (2017) ΠΑΦΣ	0.669±0.119	43	0.655±0.139	ΔΑ
Kravvariti ³⁸ (2017) ΔΑΦΣ	0.627±0.147	43	0.655±0.139	ΔΑ
Kravvariti ³⁸ (2017) ΣΔ	0.704±0.177	86	0.655±0.139	ΔΑ
Andrade ³⁹ (2015)	0.65±0.152	27	0.61± 0.109	0.29
Conti ⁴⁰ (2014) ΠΑΦΣ	0.77±0.18	18	0.78±0.13	>0.05
Conti ⁴⁰ (2014) ΔΑΦΣ	0.78±0.13	19	0.78±0.13	>0.05
Caraba ⁴² (2010)	1.15±0.14	10	0.62±0.1	0.001
Charakida ⁴⁴ (2009) αποβολή	0.7±0.11	23	0.64±0.09	ΔΑ
Charakida ⁴⁴ (2009) ΦΘΕ	0.8±0.17	38	0.64±0.09	ΔΑ
Bilora ⁴⁵ (2009)	0.8±0.19	16	0.79±0.32	>0.05
Ames ⁴⁶ (2009)	0.49±0.12	49	0.42±0.08	0.002
Soltész ⁴⁷ (2008)	0.68±0.16	28	0.58±0.08	0.0066
Belizna ⁴⁸ (2008)	0.71±0.07	58	0.59±0.08	<0.05
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ > 40	0.59±0.12	16	0.49±0.05	0.01
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ 30-40	0.43±0.07	17	0.38±0.06	>0.05
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ <30	0.4 ± 0.1	11	0.34 ± 0.03	>0.05
Der ⁵⁰ (2007)	0.71±0.2	44	0.58±0.08	0.0037
Jimenez ⁵⁴ (2005) ΠΑΦΣ	0.55±0.11	25	0.54±0.14	>0.05
Jimenez ⁵⁴ (2005) ΔΑΦΣ	0.54±0.1	16	0.54±0.14	>0.05
Ames ⁵⁶ (2005)	0.53±0.28	20	0.43±0.08	0.18
Roch ⁵⁷ (2004) ΠΑΦΣ	0.63±0.04	20	0.59±0.03	>0.05
Roch ⁵⁷ (2004) ΔΑΦΣ	0.63±0.04	14	0.59±0.03	>0.05
Vlachoyiannopoulos ⁵⁸ (2003)	0.53±0.14	33	0.56±0.11	>0.05
Medina ⁵⁹ (2003)	2.6±1.14	28	1.2±0.44	0.0001

*Υποανάλυση αρχικής μελέτης έχοντας αποκλείσει συμμετέχοντες με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ΣΕΛ και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

Πίνακας 4. IMT έσω καρωτίδας

IMT έσω καρωτίδας					
Μελέτη ή Υποομάδα	ΑΦΣ		Μάρτυρες		p
	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Ασθενείς, n	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Μάρτυρες, n	
Ames ⁴⁶ (2009)	0.46±0.12	49	0.38±0.09	49	0.001
Bilora ⁴⁵ (2009)	0.88±0.23	16	0.89±0.24	16	>0.05
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ > 40	0.55±0.11	16	0.43±0.06	14	0.005
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ 30-40	0.42±0.08	17	0.37±0.09	11	>0.05
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ<30	0.37 ± 0.01	11	0.43 ± 0.09	9	>0.05
Ames ⁵⁶ (2005)	0.52± 0.22	20	0.4±0.08	20	0.01
Ames ⁵⁵ (2005)	0.48±0.22	18	0.4±0.08	16	>0.05

Πίνακας 5. IMT διχασμού καρωτίδων

IMT διχασμού καρωτίδων					
Μελέτη ή Υποομάδα	ΑΦΣ		Μάρτυρες		p
	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Ασθενείς, n	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Μάρτυρες, n	
Di Minno ³⁶ (2018) ΑΦΣ	1.22 ± 0.68	221	0.95 ± 0.18	325	< 0.001
Di Minno ³⁶ (2018) ΑΦΑ +/- ΑΦΣ-	1.10 ± 0.44	104	0.95 ± 0.18	325	0.006
Di Minno ³⁷ (2018)* ΑΦΣ	1.09±0.58	43	0.83±0.22	63	0.001
Di Minno ³⁷ (2018)* ΑΦΑ +/- ΑΦΣ-	1.04±0.46	29	0.83±0.22	63	0.007
Ames ⁴⁶ (2009)	0.56±0.16	49	0.48±0.11	49	0.01
Bilora ⁴⁵ (2009)	0.87±0.38	16	0.86±0.21	16	>0.05
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ > 40	0.7±0.17	16	0.54±0.09	14	0.003
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ 30-40	0.49±0.1	17	0.41±0.04	11	0.006
Margarita ⁴⁹ (2007) ΠΑΦΣ<30	0.45 ± 0.08	11	0.43 ± 0.09	9	>0.05
Ames ⁵⁶ (2005)	0.61±0.24	20	0.48± 0.09	20	0.04
Ames ⁵⁵ (2005)	0.56±0.24	18	0.48±0.06	16	>0.05

*Υποανάλυση αρχικής μελέτης έχοντας αποκλείσει συμμετέχοντες με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ΣΕΛ και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

Πίνακας 6. IMT κοινής μηριαίας αρτηρίας

IMT κοινής μηριαίας αρτηρίας					
Μελέτη ή Υποομάδα	ΑΦΣ		Μάρτυρες		p
	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Ασθενείς, n	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, mm	Μάρτυρες, n	
Soltész ⁴⁷ (2008)	0.681±0.16	28	0.58±0.08	38	0.0066
Bezina ⁴⁸ (2008)	0.81 ±0.07	58	0.69 ± 0.05	58	<0.05
Vlachoyiannopoulos ⁵⁸ (2003)	0.53±0.16	33	0.51±0.11	33	>0.05

Πίνακας 7. Ασθενείς με αθηρωματικές πλάκες

Ασθενείς με αθηρωματικές πλάκες				
Μελέτη ή Υποομάδα	ΑΦΣ		Μάρτυρες	
	Ασθενείς με αθηρωματική πλάκα, n	Ασθενείς, n	Μάρτυρες με αθηρωματική πλάκα, n	Μάρτυρες, n
Di Minno ³⁶ (2018) ΑΦΣ	85 (38.5%)	221	33 (10.2%)	325
Di Minno ³⁶ (2018) ΑΦΑ +/- ΑΦΣ-	35 (33.7%)	104	33 (10.2%)	325
Di Minno ³⁷ (2018)* ΑΦΣ	10 (23.2%)	43	4 (6.35%)	63
Di Minno ³⁷ (2018)* ΑΦΑ +/- ΑΦΣ-	6 (20.7%)	29	4 (6.35%)	63
Kravvariti ³⁸ (2017) ΠΑΦΣ	19 (44%)	43	13 (15%)	86
Kravvariti ³⁸ (2017) ΔΑΦΣ	12 (28%)	43	13 (15%)	86
Kravvariti ³⁸ (2017) ΣΔ	29 (34%)	86	13 (15%)	86
Caraba ⁴² (2010)	8 (80%)	10	3 (30%)	10
Belizna ⁴⁸ (2008) ΠΑΦΣ	6 (21%)	28	2 (3%)	58
Belizna ⁴⁸ (2008) ΔΑΦΣ	6 (20%)	30	2 (3%)	58
Jimenez ⁵⁴ (2005) ΠΑΦΣ	2 (8%)	25	6 (15%)	40
Jimenez ⁵⁴ (2005) ΔΑΦΣ	6 (37.5%)	16	6 (15%)	40
Vlachoyiannopoulos ⁵⁸ (2003)	5 (15%)	33	1 (3%)	33

*Υποανάλυση αρχικής μελέτης έχοντας αποκλείσει συμμετέχοντες με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ΣΕΛ και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις

Πίνακας 8. FMD βραχιόνιας αρτηρίας

FMD βραχιόνιας αρτηρίας					
Μελέτη ή Υποομάδα	ΑΦΣ		Μάρτυρες		p
	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, %	Ασθενείς, n	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, %	Μάρτυρες, n	
Conti ⁴⁰ (2014) ΠΑΦΣ	13.4±12.3	18	14.4±9.2	25	>0.05
Conti ⁴⁰ (2014) ΔΑΦΣ	6.1±6.4	19	14.4±9.2	25	>0.05
Cugno ⁴¹ (2010)	5.6±2.5	40	8.2±2.6	40	0.0001
Gresele ⁴³ (2009)	5.7±0.8	20	6.8±0.5	39	>0.05
Charakida ⁴⁴ (2009) αποβολή	5.8±3.5	23	9.2±4.2	77	ΔΑ
Charakida ⁴⁴ (2009) ΦΘΕ	6.3±4.3	38	9.2±4.2	77	ΔΑ
Bilora ⁴⁵ (2009)	7.1±2.9	16	16.3±3.1	16	<0.005
Soltész ⁴⁷ (2008)	3.6±3.3	28	8.4±4	38	> 0.05
Der ⁵⁰ (2007)	3.46±2.86	44	7.96±3.57	36	<0.0001
Stalc ⁵¹ (2006)	8±5	25	15±6	25	<0.001

Πίνακας 9. NMD βραχιόνιας αρτηρίας

NMD βραχιόνιας αρτηρίας					
Μελέτη ή Υποομάδα	ΑΦΣ		Μάρτυρες		p
	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, %	Ασθενείς, n	Μέση τιμή/ Τυπική απόκλιση, %	Μάρτυρες, n	
Cugno ⁴¹ (2010)	22.9±6	40	21±5.3	40	> 0.05
Charakida ⁴⁴ (2009) αποβολή	10.5±6.3	23	13.2±5.8	77	ΔΑ
Charakida ⁴⁴ (2009) ΦΘΕ	11.6±5.9	38	13.2±5.8	77	ΔΑ
Soltész ⁴⁷ (2008)	14.9±7.3	28	17.5±6.9	38	> 0.05
Stalc ⁵¹ (2006)	16±6	25	21±7	25	<0.05

Έμφραγμα μυοκαρδίου

Μετά από συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν 60 άρθρα μεμονομένων περιστατικών ή σειράς περιστατικών και 76 ασθενείς με ΑΦΣ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με σκοπό την καταγραφή των κλινικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών τους. Εξαιτίας πληθώρας περιστατικών και πληρέστερης παρουσίασης των σύγχρονων περιπτώσεων έγινε περιορισμός της αναζήτησης από το 2000 έως σήμερα (14/03/2021). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

Οι Djokonic⁶⁶ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση δύο μονοζυγωτικών διδύμων, οι οποίοι σε νεαρή παρουσίασαν ως πρώτη εκδήλωση Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου (ΑΦΣ) οξύ στεφανιαίο συμβάν. Ο πρώτος, άνδρας 26 ετών, με οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου του πατέρα και με παράγοντες κινδύνου την παχυσαρκία και την υπετριγλυκεριδαιμία, προσήλθε 4 ημέρες μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και διαγνώστηκε με οξύ στεφανιαίο συμβάν. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανεύρεση διάχυτης υποκινησίας της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης 40-45%, ενώ στην κλασσική στεφανιογραφία δεν ανευρέθηκε παθολογία των στεφανιαίων (MINOCA). Ο δεύτερος, άνδρας 27 ετών, με ιστορικό μυοκαρδίτιδας, οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου του πατέρα και παχυσαρκία, προσήλθε επίσης 5 ημέρες μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και διαγνώστηκε με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Διερευνήθηκε με διαθωρακικό υπερηχογράφημα, χωρίς παθολογικά ευρήματα και μαγνητική τομογραφία με απεικόνιση οιδήματος αριστερής κοιλίας και καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο, ενδεικτικό μυοκαρδίτιδας. Και οι δύο ασθενείς βρέθηκαν θετικοί στο αντιπηκτικό του Λύκου και αρνητικοί για αντικαρδιολιπινικά και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης σε 2 μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων, ενώ στον πρώτο η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) επιβεβαίωσε και την διάγνωση του ΣΕΛ.

Οι Himali⁶⁷ και συν. δημοσίευσαν μια σειρά 8 ασθενών με ΑΦΣ και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς απόφραξη στεφανιαίων αγγείων (MINOCA). Από αυτούς οι 5 (62.5%) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία 41 ± 8 έτη, ενώ 5 εντοπίστηκαν με ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (ΑΕΕ) και 4 με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης. Αντιπηκτικό του Λύκου βρέθηκε σε 5 ασθενείς (62.5%), aCL IgM σε 3 (37.5%), aCL IgG σε 3 (37.5%), aβ2-GPI IgG σε 2 (25%) και aβ2-GPI IgM σε 0. Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου Στεφανιαίας νόσου, υπέρταση εντοπίστηκε σε 8 (100%), δυσλιπιδαιμία σε 7 (88%), ΣΔ σε 4 (50%) και χρόνια νεφρική νόσος σε 3 ασθενείς (37.5%). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία χωρίς ανάδειξη απόφραξης σε ποσοστό $\geq 50\%$ του αυλού, με ανάδειξη σπασμού στεφανιαίων σε 2 ασθενείς (25%). Προηγούμενη αντιθρομβωτική θεραπεία με warfarin για το ΑΦΣ λάμβαναν 6/8 ασθενείς με τιμές $INR \geq 2$ σε 4/6 ασθενείς (66.7%).

Οι Zafar⁶⁸ και συν., παρουσίασαν την περίπτωση μιας γυναίκας 32 ετών, με ιστορικό ΣΕΛ (Συστηματικού Ερυθρηματώδους Λύκου) διαγνωσθέντος το 2006 υπό κορτικοστεροειδή από 13 ετών, η οποία προσήλθε με προκάρδιο άλγος και διεγνώσθη με ΟΕΜ του πλάγιου τοιχώματος της καρδιάς. Το υπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε κανονικό μέγεθος αριστερής κοιλίας με κανονική λειτουργία, χωρίς ανωμαλίες στην κίνηση του τοιχώματος και χωρίς ανωμαλίες στις βαλβίδες και κανονικό κλάσμα

εξώθησης της αριστερής κοιλίας (60%). Η γυναίκα υποβλήθηκε σε στεφανιαία αγγειογραφία η οποία αποκάλυψε νόσο τριών αγγείων (LAD,RI και RCA αποφραχθείσες στο 80-90%, 70-80% και 80-90% αντίστοιχα) και στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε θετική στον αντιπηκτικό του Λύκου και αρνητική σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ΑΚΑ) θέτοντας την διάγνωση του πιθανού δευτεροπαθούς ΑΦΣ. Από τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αξίζει να σημειωθεί η αρτηριακή υπέρταση ρυθμιζόμενη με λοσαρτάνη, ενώ το λιπιδαιμικό προφίλ ήταν φυσιολογικό. Η ασθενής υποβλήθηκε επιτυχώς σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χρησιμοποιώντας ως μόσχευμα την μείζονα σαφήνη φλέβα, ενώ η αριστερή έσω μαστική φλέβα κρίθηκε ακατάλληλη λόγω χαμηλής ροής, γεγονός που οι συγγραφείς αποδίδουν σε διάχυτη αγγειακή νόσο.

Οι Murai⁶⁹ και συν., παρουσίασαν την περίπτωση ενός άνδρα 56 ετών, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, καπνίσματος και ΑΕΕ στα 54 έτη, ο οποίος προσήλθε με προκάρδιο άλγος και διεγνώσθη με πρόσθιο-διαφραγματικό STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία η οποία αποκάλυψε ολική απόφραξη στον εγγύς πρόσθιο κατιόντα και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τοποθέτηση stent. Ο ενδαγγειακός υπέρηχος και η οπτική τομογραφία συνοχής ανέδειξαν επασβεστωμένη αθηρωματική πλάκα εγγύς της απόφραξης και έναν ερυθρό θρόμβο αντίστοιχα. Εξαιτίας της παρουσίας ερυθρότητας στις παρειές και του ιστορικού πυρετού αγνώστου αιτιολογίας στα 30 του έτη υποβλήθηκε σε ανοσολογικό έλεγχο που επιβεβαίωσε την διάγνωση του ΣΕΛ και η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου τη διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ.

Οι Ayan⁷⁰ και συν., δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 23 ετών, καπνιστή με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ο οποίος προήλθε λόγω θωρακικού άλγους από μιας ώρας και διεγνώσθη με προσθιο-πλάγιο STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική με αφαίρεση του θρόμβου χωρίς την τοποθέτηση stent εξαιτίας της μικρής διαμέτρου του αγγείου (απομακρυσμένο τμήμα του πρόσθιου κατιόντα). Το ηπερηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε θρόμβο και υποκινησία της κορυφής της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης 35-40%. Βρέθηκε θετικός στα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αυτά κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης, στοιχειοθετώντας την διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ. Τέθηκε σε θεραπεία με βαρφαρίνη, παρέμεινε ασυπωματικός κατά τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης, ενώ νέο ηπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε την λύση του ενδοκαρδιακού θρόμβου.

Οι Gonzáles-Cordero⁷¹ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση ενός 26χρονου άνδρα , με ιστορικό πνευμονικής εμβολής στα 6 του χρόνια, ο οποίος προσήλθε λόγω προκάρδιου άλγους και διεγνώσθη με προσθιο-διαφραγματικό STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent στον εγγύ πρόσθιο κατιών ενώ δύο ημέρες αργότερα παρουσίασε θρόμβωση του stent. Το ηπερηχοκαρδιογράφημα ανέδειξε διάχυτη υποκινησία, κλάσμα εξώθησης 30% και την παρουσία θρόμβου στην κορυφή της αριστερής κοιλίας. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν θετικός στο χρόνο του συμβάντος και μετά από τρεις μήνες για το αντιπηκτικό του Λύκου και αρνητικός για τα αντικαρδιολιπινικά και κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης αντισώματα οριστικοποιώντας την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Cranley⁷² και συν. παρουσίασαν την περίπτωση γυναίκας 51 ετών, με γνωστό πρωτοπαθές ΑΦΣ, η οποία προσήλθε με θωρακικό και κοιλιακό άλγος από 4ημερου και διεγνώσθη με STEMI κατώτερου καρδιακού τοιχώματος. Υποβλήθηκε σε στεφανιαία αγγειογραφία η οποία δεν ανέδειξε απόφραξη στα στεφανιαία θέτοντας την διάγνωση εμφράγματος με μη αποφραχθείσα στεφανιαία κυκλοφορία (MINOCA). Επίσης, η μαγνητική στεφανιογραφία καρδιάς έδειξε καθυστερημένη υπενδοκαρδιακή ενίσχυση με γαδολίνιο ενισχύοντας την υπόθεση της μικροαγγειακής θρόμβωσης. Η ασθενής παρουσίασε οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια και υποκλινική νεφρική δυσλειτουργία και σε συνδυασμό με την παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων στοιχειοθετήθηκε η διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ.

Οι Riga⁷³ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 16 ετών με ιστορικό ατροφίας δεξιού νεφρού, φαινομένου Raynaud, ιδιοπαθούς θρομβοπενίας (αποδοθείσας σε ιογενή λοίμωξη) και χειρουργηθέντος ελλείμματος δευτερογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος η οποία διεγνώσθη με OEM. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό ηπερηχοκαρδιογράφημα με ανάδειξη ήπιας μιτροειδικής παλινδρόμησης, στεφανιογραφία χωρίς εμφανή απόφραξη και μαγνητική στεφανιογραφία με ανάδειξη διατοιχωματικής νέκρωσης με μικροαγγειακή απόφραξη στο κατώτερο-βασικό τμήμα της αριστερής κοιλίας. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε τριπλή θετικότητα των ΑΦΑ και η ανεύρεση θετικού αντιπηκτικού Λύκου ύστερα από 12 εβδομάδες έθεσε την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Correia⁷⁴ και συν., παρουσίασαν την περίπτωση ενός άνδρα 65 ετών, με ιστορικό αρτιακής υπέρτασης υπό αγωγή με λοσαρτάνη, και διάγνωση STEMI κατώτερου τοιχώματος, ο οποίος αντιμετωπίστηκε αρχικά επιτυχώς με τοποθέτηση stent στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Ο ίδιος ασθενής επανήλθε την επόμενη μέρα από το εξιτήριο με νέο STEMI και θρόμβο εντός του stent και αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση δύο νέων stent. Παρουσίασε εντός ημερών και τρίτο STEMI με θρόμβο στην δεξιά στεφανιαία σε περιοχή άλλη της τοποθέτησης των stent με ανεπιτυχή προσπάθεια νέας διάνοιξης του αγγείου. Σε εργαστηριακό έλεγχο ανευρέθη θετικός για την παρουσία μόνο αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων σε δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων και τέθηκε η διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Peng⁷⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός 29χρονου άνδρα, με ιστορικό λευχαιμίας και καπνίσματος, με διάγνωση STEMI προσθίου και πλάγιου τοιχώματος. Υποβλήθηκε σε πρωτογενή αγγειοπλαστική η οποία ανέδειξε διαχωρισμό επεκτεινόμενο έως την μεσότητα του προσθίου κατιόντος κλάδου και τοποθετήθηκαν δύο ενδοπροσθέσεις, υπερηχοκαρδιογράφημα με υποκινησία της κορυφής της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης 48% και εργαστηριακό έλεγχο με παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, βάζοντας την διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ.

Οι Kawai⁷⁶ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 36 ετών, με ιστορικό καπνίσματος, δυσλιπιδαιμίας και παχυσαρκίας, με υποψία παλαιού OEM σε ΗΚΓ. Το ηπερηχοκαρδιογράφημα ανέδειξε ακινησία της κορυφής και του κατώτερου τοιχώματος, υποκινησία του προσθιο-διαραγματικού τοιχώματος και κλάσμα εξώθησης 44%. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανάδειξη ολικής απόφραξης στην δεξιά στεφανιαία και τον πρόσθιο κατιόντα και αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση

ενδοπροσθέσεων. Τέθηκε η διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ με ανεύρεση αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων κατά της β2- γλυκοπρωτεΐνης σε δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων.

Οι Rosenbaum⁷⁷ και συν. παρουσίασαν το περιστατικό μιας γυναίκας 48 ετών και ιστορικό πρωτοπαθούς ΑΦΣ (επαναλαμβανόμενη ΕΦΘ και θετικό αντιπηκτικό Λύκου), η οποία διαγνώστηκε με OEM χωρίς αποφραχθείσα στεφανιαία κυκλοφορία (MINOCA). Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία, χωρίς ανεύρεση απόφραξης, δεξιό καθετηριασμό, ο οποίος επιβεβαίωσε την αριστερή ανεπάρκεια και μαγνητική αγγειογραφία με ανάδειξη μικροαγγειακής θρόμβωσης στο βασικό και πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Τέθηκε η διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ καθώς ο ασθενής παρουσίασε ισχαιμικές αλλοιώσεις στην μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου και δερματικές ισχαιμικές αλλοιώσεις.

Οι Valvukis⁷⁸ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση μιας γυναίκας 40 ετών, με ιστορικό συστηματικής σκλήρυνσης και ισχαιμικού ΑΕΕ, η οποία διαγνώστηκε με πνευμονική εμβολή και στη συνέχεια με STEMI πλάγιου τοιχώματος. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία και διαπιστώθηκε απόφραξη του πρόσθιου κατιόντος, διαγώνιου κλάδου του, της περισπωμένης αρτηρίας και επιχείλιου κλάδου της. Η προσπάθεια αναρρόφησης των θρόμβων ήταν αποτυχημένη και η ασθενής πέθανε από καρδιογενή καταπληξία. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε η παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων καθιστώντας την διάγνωση πιθανό ΑΦΣ.

Οι Smukowska-Gorynia⁷⁹ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση μιας γυναίκας 43 ετών, με ιστορικό καπνίσματος και υστερεκτομής προ διμήνου, η οποία διαγνώστηκε με πρόσθιο εκτεταμένο STEMI. Αφού αντιμετωπίστηκε με την τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων, παρουσίασε νέο STEMI στο κατώτερο τοίχωμα υποβλήθηκε εκ νέου σε στεφανιογραφία και έγινε αναρρόφηση θρόμβου στην περισπωμένη με νέο υπερηχογράφημα να φανερώνει ακινησία κορυφής και κλάσμα εξώθησης 45%. Την όγδοη ημέρα νοσηλείας παρουσίασε νέο STEMI στο πρόσθιο τοίχωμα και αντιμετωπίστηκε επεμβατικά με ανεύρεση θρόμβου στον πρόσθιο κατιόντα. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε θετική μόνο για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ,σε δύο μετρήσεις σφραγίζοντας την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Lee⁸⁰ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση ενός άνδρα 39 ετών, καπνιστή, ο οποίος διαγνώστηκε με NSTEMI πρόσθιου τοιχώματος. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα. Την δεύτερη ημέρα νοσηλείας, μετά την διακοπή της ΕΦ ηπαρίνης παρουσίασε εκτεταμένο πρόσθιο STEMI και η νέα στεφανιογραφία επιβεβαίωσε θρόμβωση εντός της ενδοπρόσθεσης. Το συμβάν επαναλήφθηκε μετά από νέα διακοπή της ΕΦ ηπαρίνης και ο ασθενής αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με CABG . Στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε θετικός στο αντιπηκτικό του Λύκου σε πρώτο χρόνο και ύστερα από εννέα μήνες, βάζοντας την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Gupta⁸¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μια 27χρονης γυναίκας, με ιστορικό ΣΕΛ, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, αυτοάνοσης θρομβοπενίας και αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, η οποία διαγνώστηκε με OEM χωρίς απόφραξη στεφανιαίων (MINOCA). Υποβλήθηκε σε επεμβατική στεφανιογραφία χωρίς ανεύρεση βλάβης και τοποθέτηση διαδερμικής καρδιακής αντλίας εξαιτίας αριστερής καρδιακής

ανεπάρκειας. Στον εργαστηριακό βρέθηκε θετική για το αντιπηκτικό του Λύκου και για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αρνητική για αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων έγινε διάγνωση καστροφικού ΑΦΣ.

Οι Denas⁸² και συν. παρουσίασαν δύο περιστατικά, μιας 48χρονης και 29χρονης γυναίκας, με οξύ στεφανιαίο συμβάν. Η πρώτη, καπνίστρια, υπέρβαρη, με οικογενειακό ιστορικό OEM, διαγνώστηκε με πρόσθιο STEMI και αντιμετωπίστηκε με αγγειοπλαστική με μπαλόνι στον πρόσθιο κατιόντα και τον πρώτο επιχείλιο κλάδο του. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε τριπλή θετικότητα των ΑΦΑ και τέθηκε η διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ. Η δεύτερη, με γνωστό ΑΦΣ, τριπλή θετικότητα των ΑΦΑ και παλαιό ισχαιμικό ΑΕΕ, διαγνώστηκε με NSTEMI πρόσθιου τοιχώματος και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς ανέδειξε μικροαγγειακές βλάβες (MINOCA).

Οι Marti⁸³ και συν. δημοσίευσαν έναν ασθενή 47 ετών χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με ιστορικό παλαιού MINOCA οξέος στεφανιαίου συμβάντος, πνευμονικής εμβολής και διαγνωσθέντος ΑΦΣ, ο οποίος παρουσιάστηκε λόγω νέου κατώτερου STEMI εμφράγματος. Στην αξονική στεφανιογραφία βρέθηκε πλήρης απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας και αντιμετωπίστηκε με θρομβεκτομή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Οι συγγραφείς απέδωσαν το νέο συμβάν στο υποθεραπευτικό INR (1,3).

Οι Yokokawa⁸⁴ και συν. παρουσίασαν μια ασθενή 65 ετών, με ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σακχαρώδους διαβήτη, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και διαγνωσθέντος ΑΦΣ, η οποία υποβλήθηκε σε μαστεκτομή για αντιμετώπιση κακοήθειας και στη συνέχεια παρουσίασε προσθιο-πλάγιο STEMI. Η αξονική στεφανιογραφία ανέδειξε 99% στένωση στο μόσχευμα της μείζονας σαφηνούς και 90% στένωση στον πρόσθιο κατιόντα. Η πρώτη στένωση αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με μεταλλική ενδοπρόσθεση και η δεύτερη με αγγειοπλαστική με μπαλόνι.

Οι Gonzáles-Pacheco⁸⁵ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση ενός άνδρα 28 ετών, με ελεύθερο ιστορικό και χωρίς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ο οποίος διαγνώστηκε με πρόσθιο STEMI. Η στεφανιογραφία ανέδειξε πλήρη απόφραξη του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας και αντιμετωπίστηκε με ενδοπρόσθεση, ενώ στο ηπερηχοκαρδιογράφημα υπολογίστηκε κλάσμα εξώθησης αριστεράς 30%. Ο ασθενής κατά τη νοσηλεία παρουσίασε έμφρακτα εγκεφάλου, αριστερού νεφρού και σπλήνα τα οποία σε συνδυασμό με την παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου συνέβαλαν στην διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ.

Οι Abdullah⁸⁶ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση μιας γυναίκας 61 ετών, χωρίς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η οποία διαγνώστηκε με NSTEMI έμφραγμα και υποβλήθηκε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οκτώ μήνες αργότερα επανήλθε με διάγνωση ασταθούς στηθάγχης και ανεύρεση στένωσης 80% στην αναστόμωση της έσω μαστικής αρτηρίας με τον πρόσθιο κατιόντα, ενώ διαγνώστηκε με τρία νέα STEMI τους επόμενους έξι μήνες. Τα στοιχεία αυτά συνδυαστικά με την παρουσία αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων σε δύο μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων οδήγησαν στην διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Tabata⁸⁷ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό μιας γυναίκας 75 ετών, με ιστορικό πρωτοδιαγνωσθείσας αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας προ μηνός, παρουσίασε NSTEMI-MINOCA έμφραγμα. Η μη επεμβατική αξονική στεφανιογραφία ανέδειξε διάχυτες αθηρωματικές βλάβες χωρίς απόφραξη των αγγείων και ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός για το αντιπηκτικό του Λύκου και θετικός για αντικαρδιολιπινικά και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης οριστικοποιώντας την διάγνωση του δευτεροπαθούς ΑΦΣ.

Οι Snipelsky⁸⁸ συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 55 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, ο οποίος προσήλθε με STEMI πλάγιου τοιχώματος. Υποβλήθηκε σε στεφανιαία αγγειογραφία με αφαίρεση θρόμβου και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία. 48 ώρες αργότερα εκδήλωσε νέο STEMI, αντιμετωπίστηκε εκ νέου με θρομβεκτομή και τοποθέτηση τριών ενδοπροσθέσεων στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Κατά τη διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια με την τελευταία να απαιτεί αιμοδιύλιση και το κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκε υπερηχογραφικά στο 15%. Εργαστηριακά στον ασθενή διαπιστώθηκε η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου και διαγνώστηκε πιθανό ΑΦΣ.

Οι Tharamagar⁸⁹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 30 ετών μη καπνιστή, με ιστορικό παλαιού εμφράγματος στα 20 έτη και χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης, ο οποίος διαγνώστηκε με πρόσθιο εκτεταμένο STEMI. Η στεφανιογραφία ανέδειξε πλήρη απόφραξη του πρόσθιου κατιόντα και της δεξιάς στεφανιαίας στην μεσότητά της και υποβλήθηκε σε τοποθέτηση δύο ενδοπροσθέσεων. Η ανεύρεση αντικαρδιολιπινικών και αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης σε χρόνο και των δύο οξέων στεφανιαίων έθεσαν τη διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Gualtierotti⁹⁰ και συν. δημοσίευσαν τις περιπτώσεις ενός 28χρονου και μιας 28χρονης που διαγνώστηκαν με STEMI. Ο πρώτος με ιστορικό ΕΦΘ και συμπτωματικής ΠΕ και διαγνωσθέντος οριστικού ΑΦΣ (παρουσία αντιπηκτικού Λύκου και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων), παρουσίασε STEMI κατώτερου τοιχώματος και υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με αναρρόφηση του θρόμβου και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στην δεξιά στεφανιαία. Η δεύτερη παρουσίασε προσθιοπλάγιο STEMI υπό χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, απουσία παθολογίας στα στεφανιαία (MINOCA) και ανευρέθη θετική στο αντιπηκτικό του Λύκου (πιθανό ΑΦΣ).

Οι Paroli⁹¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας 46χρονης γυναίκας με ιστορικό άσθματος και δύο οξέα στεφανιαία συμβάντα, NSTEMI (1994) και STEMI (2004) χωρίς ανεύρεση ραγείσας αθηρωματικής πλάκας (MINOCA), η οποία προσήλθε λόγω νευρολογικού ελλείμματος. Στην ασθενή μετά από εργαστηριακό έλεγχο στοιχειοθετήθηκε η διάγνωση της αγγειίτιδας Churg-Strauss και του δευτεροπαθούς ΑΦΣ εξαιτίας της παρουσίας αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης.

Οι Javaid⁹² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 34 ετών με ατομικό ιστορικό μεικτής νόσου συνδετικού ιστού, νεφρωσικού συνδρόμου, θρόμβωσης νεφρικής φλέβας και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης ΣΝ, ο οποίος διαγνώστηκε με OEM. Η στεφανιογραφία ανέδειξε πλήρη απόφραξη της

δεξιάς στεφανιαίας από θρόμβο και ακολούθησε αναρρόφηση και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Βρέθηκε αρνητικός για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και θετικός στο αντιπηκτικό του Λύκου σε δύο μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων και τέθηκε η διάγνωση του δευτεροπαθούς ΑΦΣ.

Οι Miranda⁹³ και συν. παρουσίασαν το περιστατικό μιας 36χρονης γυναίκας με ιστορικό ΣΕΛ χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία προσήλθε με πλάγιο STEMI. Δεν υποβλήθηκε σε επαναγγείωση εξαιτίας της παρέλευσης περισσότερων από 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και το υπερηχοκαρδιογράφημα ανέδειξε κλάσμα εξώθησης 36% και υποκινησίες του κατώτερου και πλάγιου τοιχώματος. Στην στεφανιογραφία απεικονίστηκε θρόμβος και απόφραξη του πρόσθιου κατιόντα στον οποίο και τέθηκε ενδοπρόσθεση. Η ασθενής διαγνώστηκε με δευτεροπαθές ΑΦΣ καθώς βρέθηκε θετική σε δύο μετρήσεις στον χρόνο διάγνωσης του ΣΕΛ και στο χρόνο του STEMI για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα.

Οι Katikerreddi⁹⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μια 25χρονης γυναίκας με ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto, αρτηριακής υπέρτασης, αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρα, δυσλιπιδαιμίας και πιθανού ΑΦΣ (πνευμονική εμβολή και θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντιπηκτικό Λύκου), η οποία διαγνώστηκε με OEM στο πλαίσιο καταστροφικού ΑΦΣ. Η ασθενής παρουσίασε καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και υπεκοιλιακή ταχυκαρδία που την οδήγησαν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Κατά τη διάρκεια της νεκροτομής διαπιστώθηκαν φυσιολογικά στεφανιαία και εκτεταμένη νέκρωση του μυοκαρδίου με ρήξη θηλοειδών μυών που αποδόθηκε σε πολλαπλή θρόμβωση μικρών αγγείων.

Οι Sharma⁹⁵ και συν. δημοσίευσαν ένα ασθενή 28 ετών, χωρίς γνωστή πάθηση, ο οποίος προσήλθε με πρόσθιο-πλάγιο STEMI. Στον ασθενή διενεργήθηκε στεφανιογραφία με θρομβεκτομή και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα και διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με πόρισμα κλάσμα εξώθησης 30% και παρουσία τριών μαζών πιθανότατα θρόμβων εντός του δεξιού κόλπου. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε τριπλή θετικότητα των ΑΦΑ και σε επανάληψη ύστερα από 5 μήνες θετικά αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης σφραγίζοντας την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Park⁹⁶ και συν. δημοσίευσαν τις περιπτώσεις δύο γυναικών 48 και 36 ετών με OEM. Η πρώτη, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, προσήλθε με NSTEMI οξύ στεφανιαίο συμβάν, υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία η οποία ανέδειξε στενώσεις στον διαγώνιο και διάμεσο κλάδο και αντιμετωπίστηκε με αορτοδεφαναία παράκαμψη. Βρέθηκε θετική για το αντιπηκτικό του Λύκου και αρνητική για τα υπόλοιπα ΑΦΑ και έγινε η διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ. Η δεύτερη, με ιστορικό ΣΕΛ και ΑΦΣ (επαναλαμβανόμενες αποβολές και οξεία πνευμονική εμβολή) υποβλήθηκε σε αξονική στεφανιογραφία με ανάδειξη πλήρους απόφραξης στον πρόσθιο κατιόντα και εν συνεχεία σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Οι Cakmak⁹⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μια 22χρονης εγκύου, με ιστορικό μιας αυτόματης αποβολής και οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου, η οποία προσήλθε εξαιτίας πρόσθιου εκτεταμένου STEMI. Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία με ανάδειξη υφολικής απόφραξης στον πρόσθιο κατιόντα και αντιμετωπίστηκε με τοποθέτησης μεταλλικής ενδοπρόσθεσης. Μετά από διακοπή της

κλοπιδογρέλης εξαιτίας προγραμματισμού για διακοπή της κύησης, η ασθενής παρουσίασε εκ νέου προκάρδιο άλγος με την στεφανιογραφία να επιβεβαιώνει θρόμβωση της ενδοπρόσθεσης. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκε θετική για αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και στο αντιπηκτικό του Λύκου καθιστώντας την διάγνωση πιθανό ΑΦΣ.

Οι Abid⁹⁸ και συν. δημοσίευσαν δύο περιπτώσεις, μιας 30χρονης και ενός 30χρονου με οξύ στεφανιαίο συμβάν. Η πρώτη, με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, παρουσιάστηκε με πρόσθιο STEMI και υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν θετικός για αντικαρδιολιπινικά και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και αρνητικός για το αντιπηκτικό Λύκου και επαναλήφθηκε θετικός σε 12 εβδομάδες καθιερώνοντας το οριστικό ΑΦΣ. Ο δεύτερος ασθενής, με ιστορικό καπνίσματος και νόσου Graves, προσήλθε λόγω αμφοτερόπλευρης αρτηριακής εμβολής κάτω άκρων και OEM. Στο υπερηχοκαρδιογράφημα απεικονίστηκε μεγάλος θρόμβος εντός της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 19%. Ο ασθενής βρέθηκε θετικός στο αντιπηκτικό του Λύκου και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και κατέληξε από ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Οι Mito⁹⁹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός 55χρονου άνδρα, με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, καπνίσματος και OEM εξαιτίας σπασμού στεφανιαίων προ 4ετίας, ο οποίος προσήλθε με νέο πρόσθιο εκτεταμένο STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανεύρεση θρόμβου εντός του προσθίου κατιόντα εντός του οποίου τοποθετήθηκε ενδοπρόσθεση. Την 4^η και 5^η ημέρα νοσηλείας παρουσίασε θρόμβωση εγγύ και εντός της ενδοπρόσθεσης αντίστοιχα και τοποθετήθηκαν δύο ενδοπροσθέσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος για την παρουσία ΑΦΑ ήταν θετικός μόνο για το αντιπηκτικό του Λύκου σε δύο μετρήσεις επιβεβαιώνοντας την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ. Ο ασθενής νοσηλεύτηκε ακόμα δυο φορές με τη διάγνωση της μετεμφραγματικής στηθάγχης και θεραπεύτηκε με νέα αγγειοπλαστική με μπαλόνι και τελικά με αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Οι Biceroglu¹⁰⁰ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 44χρονου άνδρα, με ιστορικό ΑΦΣ (δύο επεισόδια ΕΦΘ παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων), ο οποίος διαγνώστηκε με STEMI κατώτερου τοιχώματος. Η στεφανιογραφία ανέδειξε θρόμβωση της δεξιάς και περισπωμένης στεφανιαίας αρτηρίας και ακολούθησε τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων. Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι το συμβάν οφείλεται σε διακοπή της βαρφαρίνης εξαιτίας οδοντιατρικής παρέμβασης.

Οι Grzybczak¹⁰¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ασθενούς 43 ετών με ιστορικό υπερλιπιδαιμίας και οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, ο οποίος διαγνώστηκε με πρόσθιο STEMI. Στην στεφανιογραφία απεικονίστηκε απόφραξη του προσθίου κατιόντα με απόφραξη κατά 99% και παρουσία θρόμβου και τοποθετήθηκε ενδοπρόσθεση. Ο ασθενής εκδήλωσε δύο νέα επεισόδια πρόσθιου STEMI στους 2 και 6 μήνες από το πρώτο συμβάν, έχοντας υποθεραπευτικό INR, με το δεύτερο να οφείλεται σε θρόμβωση της ενδοπρόσθεσης. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκαν θετικά τα αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και τα αντικαρδιολιπινικά και αρνητικό το αντιπηκτικό του Λύκου οδηγώντας στην διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ.

Οι Miyamoto¹⁰² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 32χρονου καπνιστή άνδρα ο οποίος προσήλθε με πρόσθιο STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανεύρεση σχεδόν πλήρους απόφραξης στον πρόσθιο κατιόντα και τοποθετήθηκε ενδοπρόσθεση. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκε θετικός σε αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης σε δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων και στοιχειοθετήθηκε η διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Sussman¹⁰³ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 29 ετών, με ιστορικό ελκώδους κολίτιδας, ο οποίος προσήλθε με πρόσθιο STEMI. Διενεργήθηκε κλασσική στεφανιογραφία με απεικόνιση πλήρους απόφραξης του πρόσθιου κατιόντα και απόφραξη κατά 90% της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και αντιμετωπίστηκε με θρομβεκτομή. Η παρουσία αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και αντιπηκτικού Λύκου σε δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα 14 εβδομάδων έθεσαν την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ. Ο ασθενής κατά τη διάρκεια νοσηλείας υπέστη κοιλιακή μαρμαρυγή, ανατάχθηκε επιτυχώς και κατέληξε στην ΜΕΘ από πνευμονική εμβολή εξαιτίας επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ΕΦΘ.

Οι Morchi¹⁰⁴ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό ενός άνδρα 17 ετών με ιστορικό υποπλαστικής αριστερής καρδιάς και αντιμετώπισης του κατά Norwood, ο οποίος διαγνώστηκε με κατώτερο STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανάδειξη ελλείματος πλήρωσης στην δεξιά στεφανιαία και ακολουθήθηκε συντηρητική αντιμετώπιση εξαιτίας αυτόματης λύσης του θρόμβου. Ο ασθενής διαπιστώθηκε θετικός στο αντιπηκτικό του Λύκου οδηγώντας στην διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ ενώ έναν χρόνο αργότερα υπέστη νέο STEMI, χωρίς ανεύρεση παθολογίας στην στεφανιογραφία (MINOCA).

Οι Reade¹⁰⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 28 ετών ο οποίος προσήλθε με STEMI πρόσθιου τοιχώματος. Κατά τη διενέργεια στεφανιογραφίας διαπιστώθηκε πλήρης απόφραξη του στελέχους της αριστεράς στεφανιαίας από θρόμβο, διενεργήθηκε θρομβεκτομή και πρωτογενής αγγειοπλαστική. Με τη χρήση διοισοφάγειου ηπερηχοκαρδιογράφηματος το κλάσμα εξώθησης εκτιμήθηκε σε 10% και ο ασθενής τελικά οδηγήθηκε σε μεταμόσχευση καρδιάς. Ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν θετικός για το αντιπηκτικό του Λύκου καθιστώντας τη διάγνωση πιθανό ΑΦΣ.

Οι Abu Romeh¹⁰⁶ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας 44χρονης γυναίκας, με ιστορικό αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας σε παιδική ηλικία, η οποία διαγνώστηκε με κατώτερο STEMI και στη συνέχεια με ισχαιμικό ΑΕΕ. Εξαιτίας της ανεύρεσης μάζας στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα διενεργήθηκε επέμβαση ανοικτής καρδιάς με αφαίρεση του θρόμβου και βαλτιδοπλαστική της μιτροειδούς λόγω παλινδρόμησης. Η ασθενής αποδείχθηκε θετική για το αντιπηκτικό του Λύκου και επομένως για πιθανό ΑΦΣ.

Οι Kiernan¹⁰⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 34 ετών, η οποία παρουσίασε OEM στην 7^η ημέρα της λοχείας, έχοντας προηγηθεί φυσιολογικός τοκετός. Η ασθενής υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με κύριο εύρημα στένωση στον πρόσθιο κατιόντα λόγω διαχωρισμού και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Τέθηκε η διάγνωση του πιθανού ΑΦΣ καθώς εντοπιστήκαν αντικαρδιολιπινικά αντισώματα στον ορό της ασθενούς.

Οι Williams¹⁰⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός 26χρονου άνδρα με ιστορικό ΑΦΣ (δύο επεισόδια ΕΦΘ και θετικά αντικαρδιολιπινικά και κτά της β2-γλυκοπρωτεΐνης αντισώματα) και πρόσφατης χρήσης κοκαΐνης, ο οποίος προσήλθε με NSTEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία χωρίς απεικόνιση βλάβης (MINOCA). Ανευρέθηκε θετικός σε αντικαρδιολιπινικά και αντισώματα για την β2-γλυκοπρωτεΐνη και επιβεβαιώθηκε η διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ.

Οι Yamamoto¹⁰⁹ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση ενός άνδρα 48 ετών, με ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ προ διμήνου, οξεία νεφρική βλάβη προ τριμήνου και έκτοτε αιμοκαθαιρόμενου, ο οποίος προσήλθε με NSTEMI. Διερευνήθηκε με διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη διάχυτης υποκινησίας της αριστεράς κοιλίας και του πρόσθιου τοιχώματος και στεφανιογραφία με απεικόνιση φυσιολογικών στεφανιαίων. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκε υψηλός τίτλος αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και σε συνδυασμό με την πολυοργανική ανεπάρκεια και εγκεφαλοπάθεια τέθηκε η διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ. Ο ασθενής απεβίωσε και η νεκροτομή αποκάλυψε πολλαπλή θρόμβωση μικρών αγγείων της καρδιάς, των νεφρών και του εγκεφάλου.

Οι Davies¹¹⁰ και συν. παρουσίασαν 5 περιπτώσεις ασθενών με ΑΦΣ και οξύ στεφανιαίο συμβάν. Ο πρώτος άνδρας 29 ετών, με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ, προσήλθε με STEMI, έλαβε θρομβόλυση και διερευνήθηκε με στεφανιογραφία με φυσιολογική απεικόνιση των στεφανιαίων. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου σε 4 μετρήσεις σε διάστημα 9 μηνών. Η δεύτερη γυναίκα 47 ετών, χωρίς παράγοντες κινδύνου, παρουσίασε NSTEMI, η απεικόνιση των στεφανιαίων ήταν φυσιολογική και αποδείχθηκε θετική για αντιπηκτικό του Λύκου σε 1 μέτρηση. Ο τρίτος, άνδρας 23 ετών, με οικογενειακό ιστορικό πολλαπλών ΕΦΘ (μητέρα) και πρώιμου θανάτου από OEM (πατέρα), προσήλθε με STEMI, έλαβε θρομβόλυση και διερευνήθηκε με στεφανιογραφία με φυσιολογική απεικόνιση των στεφανιαίων. Βρέθηκε θετικός για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντιπηκτικό Λύκου σε 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 4 μηνών. Ο τέταρτος ασθενής, άνδρας 48 ετών, καπνιστής με οικογενειακό ιστορικό πρώιμο καρδιακού θανάτου, παρουσίασε STEMI, θρομβολύθηκε και η απεικόνιση ανέδειξε φυσιολογικά στεφανιαία. Σε 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων βρέθηκε θετικός στο αντιπηκτικό του Λύκου. Ο πέμπτος, άνδρας 29 ετών καπνιστής, προσήλθε λόγω STEMI και αντιμετωπίστηκε με πρωτογενή αγγειοπλαστική λόγω απόφραξης στον πρόσθιο κατιόντα. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε η παρουσία αντιπηκτικού του λύκου και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων σε 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 10 μηνών.

Οι Ikeda¹¹¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 44 ετών με ιστορικό ΣΕΛ και ΑΦΣ, η οποία διαγνώστηκε με NSTEMI. Υποβλήθηκε με στεφανιογραφία με ανεύρεση πλήρους απόφραξης στην περισπωμένη για την οποία αντιμετωπίστηκε με πρωτογενή αγγειοπλαστική. Έναν μήνα αργότερα υποβλήθηκε σε ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα με ανάδειξη διάχυτης παρουσίας αθηρωματικής πλάκας στην περισπωμένη, στο στέλεχος και την δεξιά στεφανιαία.

Οι Raddino¹¹² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 19 ετών, περιστασιακή χρήστης κοκαΐνης, χωρίς λοιπούς παράγοντες κινδύνου, η οποία προσήλθε εξαιτίας STEMI πρόσθιου τοιχώματος. Υπερηχογραφικά διαπιστώθηκε

ακινήσια της κορυφής και του πρόσθιου της αριστεράς κοιλίας και κλάσμα εξώθησης 40%. Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία με ανεύρεση απόφραξης στον εγγύ πρόσθιο κατιόντα και η ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Εργαστηριακά βρέθηκε θετική στο αντιπηκτικό του Λύκου και στα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 2 μηνών.

Οι Gotsman¹¹³ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 40 ετών, με ιστορικό καπνίσματος και εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στην οικογένεια, η οποία διαγνώστηκε με STEMI πρόσθιου τοιχώματος. Έλαβε ενδοφλέβια θρομβόλυση, υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα το οποίο ανέδειξε υποκινήσια του πρόσθιου τοιχώματος με ήπια ελάττωση του κλάσματος εξωθήσεως και στεφανιογραφία με φυσιολογικά στεφανιαία. Στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ετεροζυγωτία για τον παράγοντα Leiden, παρουσία αντιπηκτικού του λύκου και αντισώματα εναντίον της β2-γλυκοπρωτεΐνης

Οι Santos¹¹⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 54 ετών, με ιστορικό οξέος εμφράγματος πρόσθιου τοιχώματος, λοίμωξης HIV, καπνίσματος, ΣΔ II και δυσλιπιδαιμίας, ο οποίος προσήλθε εξαιτίας νέου OEM. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανάδειξη βλάβης στην μεσότητα της δεξιάς στεφανιαίας, η οποία αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Την τρίτη ημέρα νοσηλείας παρουσίασε νέο κατώτερο STEMI, οδηγήθηκε στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και ανευρέθηκε θρόμβωση της ενδοπρόσθεσης και αντιμετωπίστηκε με αγγειοπλαστική. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας υπέστη νέο επεισόδιο θρόμβωσης εγγύς και άπω της ενδοπρόσθεσης και τέθηκαν δύο επιπλέον ενδοπρόσθεσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποδείχθηκε θετικός για τον παράγοντα V Leiden, το αντιπηκτικό του Λύκου, τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι φωσφατιδυλοσερίνης.

Οι Musuraca¹¹⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 53 ετών με ιστορικό ΑΦΣ και χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος διαγνώστηκε με STEMI κατώτερου τοιχώματος. Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία και εντοπίστηκε ολική απόφραξη στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία στην οποία τοποθετήθηκε ενδοπρόσθεση. Νέος ανοσολογικός έλεγχος ανέδειξε παρουσία αντιπηκτικού Λύκου και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων.

Οι Koschmieder¹¹⁶ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 33 ετών με ιστορικό ΑΦΣ (σύνδρομο Budd-Chiari και παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντιπηκτικού Λύκου), η οποία διαγνώστηκε με ARDS και OEM αριστερής κοιλίας. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία χωρίς απεικόνιση βλάβης στα στεφανιαία ενώ κατά τη διάρκεια νοσηλείας υπέστη αρτηριακή εμβολή στο δεξί κάτω άκρο και ισχαιμικές αλλοιώσεις δέρματος. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε η παρουσία αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης, αντικαρδιολιπινικών και αντιπηκτικό Λύκου επιβεβαιώνοντας την διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ.

Οι Stoupakis¹¹⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός 32χρονου άνδρα με ιστορικό καπνίσματος, ο οποίος προσήλθε εξαιτίας προσθιοπλαγίου STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανάδειξη στένωσης στον πρόσθιο κατιόντα και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Εργαστηριακά βέθηκαν αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, το αντιπηκτικό του Λύκου και ομόζυγος για την μετάλλαξη MTHFR C677T με παρουσία αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης.

Οι Kurum¹¹⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 29 ετών με ιστορικό πρώιμης αποβολής εμβρύου στο 1^ο τρίμηνο της κύησης και εμφάνισης προεκλαμψίας σε κύηση με υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου που οδηγήθηκε σε πρώιμη διακοπή προ 4 εβδομάδων, η οποία προσήλθε με πρόσθιο STEMI. Οδηγήθηκε σε ενδοφλέβια θρομβόλυση και κατόπιν σε στεφανιογραφία με φυσιολογική απεικόνιση των στεφανιαίων. Στον ανοσολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντιπηκτικό του Λύκου, τα οποία επαναλήφθηκαν θετικά έπειτα από 6 εβδομάδες.

Οι Sajeev¹¹⁹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση την περίπτωση μιας γυναίκας 37 ετών χωρίς γνωστό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και 3 αυτόματες αποβολές εμβρύου στο 3^ο τρίμηνο της κύησης, η οποία προσήλθε με NSTEMI πρόσθιου τοιχώματος. Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία, χωρίς εύρεση θρόμβου εντός των στεφανιαίων ενώ στον ανοσολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε η παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων σε δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα 3 μηνών.

Οι Su¹²⁰ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 61 ετών χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία παρουσίασε αρχικά κατώτερο NSTEMI. Οδηγήθηκε για στεφανιογραφία με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα και αργότερα λόγω επειδείνωσης της συμπτωματολογίας σε νέα στεφανιογραφία με απεικόνιση θρόμβου εντός της ενδοπρόσθεσης. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποδείχτηκε θετικός σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντιπηκτικό του Λύκου και επαναλήφθηκε θετικός σε 6 εβδομάδες.

Οι Vries¹²¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 33 ετών με ιστορικό αφαίρεσης μήτρας προ εβδομάδος, μη προκλητής ΕΦΘ και πνευμονικής εμβολής προ 6μήνου, η οποία προσήλθε λόγω οξέως στεφανιαίου συμβάντος. Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία χωρίς ανεύρεση παθολογίας. Στον ανοσολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε η παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντιπηκτικού Λύκου, τα οποία ήταν παρόντα και κατά το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο (οριστικό ΑΦΣ).

Οι Famularo¹²² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός 37χρονου άνδρα χωρίς κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, νόσο Behcet, πρόσφατο πρόσθιο STEMI με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα και ραγοειδίτιδα με θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας, ο οποίος προσήλθε με νέο πρόσθιο STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία και απεικόνιση θρόμβωσης της προ μηνός τοποθετημένης ενδοπρόσθεσης, η οποία αντιμετωπίστηκε με νέα αγγειοπλαστική και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης. Διαπιστώθηκε θετικός για το αντιπηκτικό του Λύκου σε δύο μετρήσεις με διαφορά 3 μηνών.

Οι Lagana¹²³ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 37 ετών, χωρίς παράγοντες κινδύνου, με επεισόδια ΕΦΘ κάτω άκρων, ο οποίος διαγώσθηκε με πολλαπλά παροδικά ισχαιμικά ΑΕΕ. Εξαιτίας ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων διενεργήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με εντόπιση υποκινησίας στο πρόσθιο και κατώτερο τοίχωμα και σπινθηρογράφημα με ανάδειξη περιοχών ισαιμίας στο κατώτερο τοίχωμα. Αντίθετα η στεφανιογραφία αποδείχθηκε ελεύθερη ευρημάτων. Στον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκαν παρόντα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και το αντιπηκτικό του Λύκου, τα οποία επαναλήφθηκαν θετικά στους 3 και 6 μήνες.

Οι Okamoto¹²⁴ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση ενός 14χρονου εφήβου, χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος διαγνώστηκε με NSTEMI κατώτερου τοιχώματος. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με ανεύρεση ανατομικής παραλλαγής στην έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αλλά χωρίς ανάδειξη απόφραξης και τελικά σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη στον πρόσθιο κατιόντα εξαιτίας δύσπνοιας και καρδιακής κάμψης διεπεμβατικά. Εργαστηριακά ο ασθενής βρέθηκε θετικός σε 2 μετρήσεις (0 και 5 μήνες) για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα.

Οι Ogimoto¹²⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 62 ετών, χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία διαγνώστηκε με οξύ στεφανιαίο συμβάν. Διερευνήθηκε με στεφανιογραφία με ανεύρεση θρόμβου στον πρόσθιο κατιόντα. Κατά την 2^η ημέρα νοσηλείας παρουσίασε αιματέμεση και την 20^η με διενέργεια αγγειογραφίας διαπιστώθηκε θρόμβωση της πυλαίας και σπληνικής φλέβας με παρουσία γαστρικών κισσών. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν θετικός για το αντιπηκτικό του Λύκου και αρνητικός για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, χωρίς όμως να επαναληφθεί.

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Μελετήθηκαν συνολικά 76 ασθενείς με μέση ηλικία εκδήλωσης οξέος στεφανιαίου συμβάντος τα 38.3 έτη (τυπική απόκλιση 12.9). Δεν παρατηρήθηκε επικράτηση ενός φύλου έναντι του άλλου (άνδρες 39/76, 51.3%). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτέλεσε την πρώτη εκδήλωση του ΑΦΣ, με μόλις 15 περιπτώσεις προηγούμενης αρτηριακή θρομβοεμβολής και 23 περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής στο ιστορικό των ασθενών. Πρωτοπαθές ΑΦΣ διαπιστώθηκε σε 51/68 περιπτώσεις (75%). Δευτεροπαθές ΑΦΣ παρατηρήθηκε σε 17/68 περιπτώσεις (25%), με την πλειονότητα να σχετίζεται με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (9 περιπτώσεις, 13%). Σε 7 ασθενείς το οξύ στεφανιαίο συμβάν εκδηλώθηκε σε έδαφος καταστροφικού ΑΦΣ, με 2 ασθενείς να καταλήγουν (28%). Όσον αφορά στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου υπέρταση διαπιστώθηκε σε 15/65 (23%), κάπνισμα σε 17/57 (29%) και δυσλιπιδαιμία σε 16/65 (24.6%), ενώ OEM παρουσίασαν 18/65 ασθενείς με μοναδικό γνωστό παράγοντα κινδύνου την παρουσία ΑΦΑ (27.6%). Συχνότερο από τα ΑΦΑ βρέθηκε να είναι το αντιπηκτικό του Λύκου (51/60, 85%), ενώ αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ανευρέθηκαν σε 26/61 (42.6%) για τα IgG και σε 13/56 (23.2%) για τα IgM, με τα αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης να συναντώνται λιγότερα συχνά, σε 12/37 (32.4%) για τα IgG και σε 4/34 (11.8%) για τα IgM. Παρουσία δύο ΑΦΑ στον ίδιο ασθενή βρέθηκε σε τουλάχιστον 28 και τριών ΑΦΑ σε τουλάχιστον 6. Σε 30/75 ασθενείς δεν ανευρέθηκε απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων- έμφραγμα MINOCA (40%). Ωστόσο, αποκλείοντας την μελέτη των Himali και συνεργατών οι οποίοι επέλεξαν να παρουσιάσουν μόνο τους ασθενείς με MINOCA και όχι αυτούς με αθηροθρόμβωση, η συχνότητα του εμφράγματος MINOCA στον υπό μελέτη πληθυσμό είναι 32.8% (22/67). Θρόμβωση της πρόσφατα τοποθετημένης ενδοπρόσθεσης παρατηρήθηκε σε 13/40 ασθενείς (32.5%), οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν με πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και ΑΦΣ

Συγγραφέας, έτος, αναφορά	Φύλο	Ηλικία στο πρώτο OEM (έτη)	Ένοχη βλάβη	Προηγούμενο αρτηριακό θρομβωτικό ό συμβάν, ηλικία	Προηγούμενη φλεβική θρομβοεμβολή, ηλικία (έτη)	ΣΕΛ ή άλλη αυτοάνοση πάθηση, ηλικία διάγνωσης	Άλλοι παράγοντες κινδύνου	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα				Σχόλια	
								Αντιπηκτικό Λύκου	Αντικαρδιολιπινικά IgG	IgM	Κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης IgG		IgM
Djokovic ⁶⁶ και συν., 2020	A	26	MINOCA	-	-	-	Ομοζυγωτία για PAI 4G/4G	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Διάχυτη υποκινησία αρ. κοιλίας, κλάσμα εξώθησης 45%	
Djokovic ⁶⁶ και συν., 2020	A	27	MINOCA	-	-	-	Ομοζυγωτία για PAI 4G/4G	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι		
Himali ⁶⁷ και συν., 2019	5 Γ/3Α	41 ± 8	MINOCA	ΑΕΕ σε 5	Φλεβική θρόμβωση σε 4	ΔΑ	Υπέρταση σε 8, ΔΛΠ σε 7, ΣΔ σε 4, ΧΝΝ σε 3	Ναι σε 5	Ναι σε 3	Ναι σε 3	Ναι σε 2	Όχι	Σπασμός στεφανιαίων αγγείων σε 2 ασθενείς
Zafar ⁶⁸ και συν., 2019	Γ	32	LMCA, LAD, RI, RCA	-	-	ΣΕΛ, 19	Υπέρταση, υπερλιπιδαιμία	Ναι	Όχι		ΔΑ	ΔΑ	
Murai ⁶⁹ και συν., 2019	A	56	LAD	Ισχαμικό ΑΕΕ, 54	-	ΣΕΛ, 56	Υπέρταση, κάπνισμα	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
Ayan ⁷⁰ και συν., 2019	A	23	LAD	-	-	-	Κάπνισμα	ΔΑ	Ναι		Ναι		Θρόμβος εντός της αρ. κοιλίας
González-Cordero ⁷¹ και συν., 2019	A	26	LAD	-	ΠΕ, 7	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου	Ναι	Όχι		Όχι		Θρόμβωση stent και θρόμβος αρ. κοιλίας
Cranley ⁷² και συν., 2019	Γ	51	Καμία (MINOCA)	-	ΕΦΘ, 43	-	ΔΑ	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Καταστροφικό ΑΦΣ: οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια, μικροαγγειακή νεφρική θρόμβωση
Riga ⁷³ και συν., 2019	Γ	16	MINOCA	-	-	Φαινόμενο Raynaud	Αντισυλληπτικά δισκία	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Δικτυωτή πελίδνωση, ήπια παλινδρόμηση μετροειδούς
Correia ⁷⁴ και συν., 2018	A	65	RCA	-	-	-	Υπέρταση	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Θρόμβωση stent και νέα θρόμβωση στην RCA 4 ημέρες μετά το συμβάν

Peng ⁷⁵ και συν.,2018	A	29	LAD	-	-	-	Κάπνισμα, ιστορικό λευκαμίας στο παρελθόν	ΔΑ	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίας αρτηρίας
Kawai ⁷⁶ και συν.,2016	A	36	LAD,RCA	OEM	-	-	Κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία	ΔΑ	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	
Rosenbaum ⁷⁷ και συν.,2015	Γ	48	Πολυεστιακή νόσος μικρών αγγείων	-	Επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΕΦΘ	-	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Καταστροφικό ΑΦΣ: καρδιακή μικροαγγειακή θρόμβωση, ΑΕΕ, έμφρακτα επιδερμίδας, νεφρικό έμφρακτο
Valvukis ⁷⁸ και συν., 2015	Γ	40	LAD, DB,CX, OMA	Ισχ. ΑΕΕ, 34	-	Σκληρό-δερμα	ΔΑ	ΔΑ	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Μαζική οξεία ΠΕ, πολλαπλοί θρομβοί δεξ. κοιλίας, θάνατος εξαιτίας καρδιογενούς καταπληξίας
Smukowska-Gorynia ⁷⁹ και συν., 2015	Γ	43	LAD, CX	-	-	-	Κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία	ΔΑ	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Θρόμβωση stent, επαναλαμβανόμενη θρόμβωση στεφανιαίων
Lee ⁸⁰ και συν.,2015	A	39	LAD	-	-	-	Κάπνισμα	Ναι	Όχι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	NSTEMI, επαναλαμβανόμενη θρόμβωση στεφανιαίων
Gupta ⁸¹ και συν., 2015	Γ	27	-	-	ΕΦΘ	ΣΕΛ, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα	ΔΑ	Ναι	Ναι	ΔΑ	Όχι	Όχι	Καταστροφικό ΑΦΣ: οξεία μη αντιρροπούμενη ΚΑ, θρόμβωση ΑΡ βραγχίονιας φλέβας, θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας
Denas ⁸² και συν.,2015	Γ	48	LAD, DB	-	-	-	Κάπνισμα, παχυσαρκία	Ναι	Ναι	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	Απουσία αθηρωμάτωσης στεφανιαίων
Denas ⁸² και συν.,2015	Γ	29	-	Αγγειίτιδα, παροδικό ΑΕΕ	-	-	-	Ναι	Ναι		Ναι		Καρδιακή ισχαιμία εξαιτίας διάχυτης μικροαγγειακής θρόμβωσης
Marti ⁸³ και συν., 2014	A	47	RCA	OEM, 38	ΦΘΕ, 42	-	ΔΑ	Ναι	Ναι		ΔΑ	ΔΑ	

Yokokawa ⁸⁴ και συν., 2014	Γ	65	LAD	OEM,38	ΕΦΘ	-	ΣΔ, καρκίνος μαστού, χειρουργείο	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
González-Pacheco ⁸⁵ και συν., 2014	Α	28	LMCA	-	-	ΣΕΛ	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Καταστροφικό ΑΦΣ: ΑΕΕ, σπληνικά και νεφρικά έμφρακτα
Abdullah ⁸⁶ και συν., 2014	Γ	61	LAD, RCA, LCX	-	-	-	Απουσία γνωστού παράγοντα κινδύνου	ΔΑ	Ναι		Ναι		NSTEMI, επαναλαμβανόμενη θρόμβωση stent
Tabata ⁸⁷ και συν., 2013	Γ	75	-	-	-	Αυτοάνοση θρομβο-πενική πορφύρα	ΔΑ	Όχι	Ναι		Ναι		NSTEMI
Snipelsky ⁸⁸ και συν., 2013	Α	55	RCA	-	-	-	Ετεροζυγωτία στην μετάλλαξη 20210A της προθρομβίνης	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Θρόμβωση stent, επαναλαμβανόμενη θρόμβωση στεφανιαίων
Thapamagar ⁸⁹ και συν., 2013	Α	55	LAD, CX, RCA	OEM,20	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	
Gualtierotti ⁹⁰ και συν., 2013	Α	28	RCA	-	ΕΦΘ, ΠΕ	-	ΔΑ	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
Gualtierotti ⁹⁰ και συν., 2013	Γ	28	-	-	-	-	Αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII, ετεροζυγωτία για MTHFR C677T και παράγοντα Leiden, αντισυλληπτικά δισκία	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Μη παθολογικά στεφανιαία
Paroli ⁹¹ και συν., 2012	Γ	46	-	OEM, ισχ. ΑΕΕ	-	Churg-Strauss σύνδρομο	Χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	NSTEMI

Javaid ⁹² και συν., 2012	A	34	RCA	-	Θρόμβωση νεφρικής φλέβας, 28	Μεικτή νόσος συνδετικού ιστού, φαινόμενο Raynaud, μεμβρανώδης νεφροπάθεια, 28 ΣΕΛ, 34 ΣΕΛ, 23	Κάπνισμα στο παρελθόν, νεφρωσικό σύνδρομο	Ναι	Όχι		ΔΑ	ΔΑ	
Miranda ⁹³ και συν., 2012	Γ	37	LAD	-	-		Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	
Katikerreddi ⁹⁴ και συν., 2012	Γ	25	-	-	ΠΕ	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θυρεοειδίτιδα Hashimoto	Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία	Ναι	Ναι		ΔΑ		Καταστροφικό ΑΦΣ: σηπτική καταπληξία, πολλαπλή θρόμβωση μικρών αγγείων με φυσιολογικά στεφανιαία, θάνατος εξαιτίας καρδιογενούς καταπληξίας Ενδοκαρδιακός θρόμβος
Sharma ⁹⁵ και συν., 2011	A	28	LAD	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Ναι	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	
Park ⁹⁶ και συν., 2011	Γ	48	LAD, RI	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Όχι		Όχι		NSTEMI
Park ⁹⁶ και συν., 2011	Γ	36	LAD	-	ΠΕ, 22	ΣΕΛ, 20	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	
Cakmak ⁹⁷ και συν., 2011	Γ	22	LAD	-	-	-	Εγκυμοσύνη 12 εβδομάδων	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Θρόμβωση stent, θρόμβος εντός αρ. κοιλίας
Abid ⁹⁸ και συν., 2011	Γ	30	LAD	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	
Abid ⁹⁸ και συν., 2011	A	30	ΔΑ	-	-	-	Κάπνισμα	Ναι	Όχι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Ισχαμία κάτω άκρων άμφο, θρόμβος εντός αρ. κοιλίας, ΚΑ, θάνατος εξαιτίας πολυοργανικής ανεπάρκειας
Mito ⁹⁹ και συν., 2011	A	55	LAD	-	-	-	Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα	Ναι		ΔΑ	ΔΑ		Θρόμβωση stent

Birecoglu ¹⁰⁰ και συν., 2010	A	44	RCA, CX	-	Επαναλαμβανόμενη ΕΦΘ, 36	-	ΔΑ	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ		
Grzybczak ¹⁰¹ και συν., 2010	A	43	LAD	-	-	-	Υπερλιπιδαιμία	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Επαναλαμβανόμενη θρόμβωση stent και STEMI πρόσθιου τοιχώματος
Miyamoto ¹⁰² και συν., 2010	A	32	LAD, RCA	-	-	-	Κάπνισμα	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	Επαναλαμβανόμενη θρόμβωση stent
Sussman ¹⁰³ και συν., 2010	A	29	LAD, RCA	-	ΕΦΘ	Ελκώδης κολίτιδα	Ετεροζυγωτία για τον μετάλλαξη Leiden	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	Θανατηφόρος ΠΕ
Morchi ¹⁰⁴ και συν., 2009	A	17	RCA, PDA	-	-	-	Ίστορικό υποπλαστικής αρ. καρδιάς με στένωση μιτροειδούς και αορτικής βαλίδας και αντιμετώπιση κατά Norwood	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Πυλαία υπέρταση, κίρσοι οισοφάγου, αιμορραγία πεπτικού
Reade ¹⁰⁵ και συν., 2008	A	28	LMCA	-	-	-	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Μεταμόσχευση καρδιάς
Abu Romeh ¹⁰⁶ και συν., 2007	Γ	44	RCA	-	-	Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα σε παιδική ηλικία	Κάπνισμα αντι-συλληπτικά δισκία	Ναι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Μεγάλος θρόμβος στην ανιούσα αορτή, έμφρακτο γέφυρας, απόφραξη βασικής αρτηρίας
Kiernan ¹⁰⁷ και συν., 2007	Γ	34	LAD	-	-	-	7 ^η ημέρα λοχείας	ΔΑ	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίων
Williams ¹⁰⁸ και συν., 2007	A	26	-	-	ΕΦΘ	-	Κατάχρηση κοκαΐνης, κάπνισμα	ΔΑ	Ναι	Όχι	Ναι	ΔΑ	Ερυθματώδες εξάνθημα
Yamamoto ¹⁰⁹ και συν., 2007	A	48	-	Ισχ. ΑΕΕ, 48	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	ΔΑ	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Καταστροφικό ΑΦΣ, Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδα, εγκεφαλοπάθεια, θάνατος εξαιτίας πολυοργανικής ανεπάρκειας

Davies ¹¹⁰ και συν., 2007	A	29	-	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Όχι		ΔΑ	ΔΑ	Φυσιολογικά στεφανιαία
Davies ¹¹⁰ και συν., 2007	Γ	47	-	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Όχι		ΔΑ	ΔΑ	Φυσιολογικά στεφανιαία, NSTEMI
Davies ¹¹⁰ και συν., 2007	A	23	-	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Ναι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	Φυσιολογικά στεφανιαία
Davies ¹¹⁰ και συν., 2007	A	48	-	-	-	-	Κάπνισμα	Ναι	Όχι		ΔΑ	ΔΑ	Κοιλιακή μαρμαρυγή, φυσιολογικά στεφανιαία
Davies ¹¹⁰ και συν., 2007	A	29	LAD	-	-	-	Κάπνισμα	Ναι	Όχι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	Θρόμβος εντός LAD
Ikeda ¹¹¹ και συν., 2006	Γ	44	CX	-	ΕΦΘ, 42	ΣΕΛ, 21	Κάπνισμα	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Όχι		
Raddino ¹¹² και συν., 2005	Γ	19	LAD	-	-	-	Κατάχρηση κοκαΐνης	Ναι	Ναι		ΔΑ	ΔΑ	
Gotsman ¹¹³ και συν., 2005	Γ	40	-	-	-	-	Κάπνισμα, ετεροζυγωτία σε V Leiden	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Ναι	Φυσιολογικά στεφανιαία
Santos ¹¹⁴ και συν., 2004	A	54	RCA, LAD	-	-	-	Υπερλιπιδαιμία, ΣΔ II, λοίμωξη HIV, V Leiden, υπέρταση	Ναι	Ναι		Όχι		Επαναλαμβανόμενη θρόμβωση στεφανιαίων, θρόμβωση stent
Musuraca ¹¹⁵ και συν., 2004	A	53	RCA, LAD	-	Φλεβική θρομβοεμβολή, 53	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Ναι	Ναι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	Επαναλαμβανόμενη θρόμβωση στεφανιαίων, θρόμβωση stent
Koschmieder ¹¹⁶ και συν., 2003	Γ	33	-	-	Σύνδρομο Budd-Chiari, θρόμβωση ηπατικής φλέβας, 31, φλεβική θρομβοεμβολή	-	Έλλειψη ενζύμου G6PD, χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης S	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι		Καταστροφικό ΑΦΣ: αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, ARDS, περιφερική αρτηριακή θρομβοεμβολή, νέκρωση δέρματος
Stoupakis ¹¹⁷ και συν., 2003	A	32	LAD	-	-	-	Κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, υπερομοκυστεϊναμία, ομόζυγη μετάλλαξη MTHFR A1298C	Ναι	Ναι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	

Kurum ¹¹⁸ και συν., 2003	Γ	29	-	-	-	-	Λοχεία, υπέρταση, προεκλαμψία	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	Μικροαγγειακή θρόμβωση
Sajeen ¹¹⁹ και συν., 2003	Γ	37	-	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Όχι	ΔΑ	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	NSTEMI, φυσιολογικά στεφανιαία
Su ¹²⁰ και συν., 2003	Γ	61	LAD	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Θρόμβωση stent
De Vries ¹²¹ και συν., 2002	Γ	33	-	-	ΕΦΘ, ΠΕ, θρόμβωση φλεβώδους κόλπου	-	Τμηματική αφαίρεση μήτρας	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	
Famularo ¹²² και συν., 2002	Α	37	LAD	-	Θρόμβωση οφθαλμικής φλέβας	N.Bechet	Χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου	Ναι	Όχι		Όχι	Όχι	Θρόμβωση stent
Lagana ¹²³ και συν., 2001	Α	37	-	Παροδικά ΑΕΕ	ΕΦΘ, 35	-	ΔΑ	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΑ	ΔΑ	
Okamoto ¹²⁴ και συν., 2000	Α	14	LCA	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου	ΔΑ	Ναι	Όχι	ΔΑ	ΔΑ	Ανατομική παραλλαγή της LMCA
Ogimoto ¹²⁵ και συν., 2000	Γ	62	LAD	-	-	-	Χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου	Ναι	Όχι		ΔΑ	ΔΑ	Θρόμβωση πυλαίας και σπληνικής φλέβας μετά το συμβάν

CX: περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία, DB: διαγώνιος κλάδος, LAD: αριστερός πρόσθιος κατιών, LCA: αριστερή στεφανιαία αρτηρία, LMCA: στέλεχος αριστερής στεφανιαίας, OMA: αμβλεία επιχείλια αρτηρία, PDA: οπίσθιος κατιών κλάδος, RCA: δεξιά στεφανιαία αρτηρία, RI: ενδιάμεσος κλάδος, ΔΛΠ: δυσλιπιδαιμία, ΕΦΘ: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΠΕ: πνευμονική εμβολή, ΦΘΕ: φλεβική θρομβοεμβολή, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

Επανεμφάνιση στένωσης/ εμφράγματος σε ασθενείς με PCI ή CABG και

ΑΦΑ

Σε αυτή την ενότητα συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες με 4358 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PTCA ή CABG με στόχο την καταγραφή της συχνότητας επαναστένωσης ή εμφάνισης νέου εμφράγματος σε ασθενείς με παρουσία ή απουσία ΑΦΑ.

Οι Ahmed¹²⁶ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 15 ασθενών με ΑΦΣ/ ΑΦΑ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναγγείωσης εξαιτίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και 31 ασθενών με ΑΦΣ/ ΑΦΑ οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν φαρμακευτικά. Από τους πρώτους 10 ασθενείς παρουσιάστηκαν εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης, 4 εξαιτίας NSTEMI και 1 εξαιτίας STEMI. Από τους δεύτερους 21 προσήλθαν με ασταθή στηθάγχη, 7 με NSTEMI και 3 με νέας έναρξης καρδιακή ανεπάρκεια. Αναφορικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου της πρώτης ομάδας, υπέρταση καταγράφηκε στο 94%, δυσλιπιδαιμία στο 65%, ΣΔ στο 42% και χρόνια νεφρική νόσος στο 24%. Στην δεύτερη ομάδα τα ποσοστά ήταν 100%, 74%, 24% και 13% αντίστοιχα, με στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο για την συχνότητα του ΣΔ και της ΧΝΝ μεταξύ των 2 ομάδων. Στην ομάδα που διερευνήθηκε με στεφανιογραφία και τελικά δεν έλαβε ενδοπρόσθεση εντοπίστηκαν 8 ασθενείς με έμφραγμα MINOCA και 23 με στένωση <50%. Επαναστένωση παρατηρήθηκε σε 5/15 ασθενείς (33.3%) και συγκεκριμένα σε 3 ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν αρχικά με PCI και σε 2 ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με CABG. Η μέση διάρκεια από την αρχική επέμβαση μέχρι την νέα στένωση υπολογίστηκε σε 6 έτη και παρουσία IgG aCL βρέθηκε σε 3/5 ασθενείς. Στην ομάδα που αρχικά αντιμετώπιστηκε συντηρητικά, 7 ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε νέο καθετηριασμό, 6 εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης και 1 λόγω NSTEMI.

Οι Perl¹²⁷ και συν. διεξήγαγαν μελέτη 19 ασθενών με ΑΦΣ (16 ΠΑΦΣ και 3 ΔΑΦΣ+ΣΕΛ), 380 ασθενών- ΑΦΑ αρνητικών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία (PCI) και 1458 με PCI λόγω STEMI, ΑΦΑ αρνητικών. Οι ασθενείς τέθηκαν σε παρακολούθηση 3 ετών με στόχο την διερεύνηση επιπλοκών όπως νέο έμφραγμα, επαναστένωση της ένοχης βλάβης, μείζον δυσμενές καρδιαγγειακό συμβάν (MACE- θάνατος, μη θανατηφόρο νέο έμφραγμα και επαναστένωση της ένοχης βλάβης). Οι ασθενείς δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με εξαίρεση την δυσλιπιδαιμία (παρούσα στο 89.5% των ασθενών με ΑΦΣ, στο 29.7% αυτών με PCI και στο 47% αυτών με STEMI, $p < 0.0001$ και $p = 0.0002$, αντίστοιχα) και την υπέρταση (παρούσα στο 84.2% των ασθενών με ΑΦΣ και στο 47.6% των ασθενών με STEMI $p = 0.002$). Από τους 19 ασθενείς με ΑΦΣ/ΑΦΑ, 10 υποβλήθηκαν σε PCI λόγω οξέος στεφανιαίου συμβάντος και οι υπόλοιποι εξαιτίας σταθερής στηθάγχης. Συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό που υποβλήθηκε σε PCI, οι ασθενείς με ΑΦΣ είχαν μεγαλύτερο ποσοστό επαναστένωσης της ένοχης βλάβης (στους 6 μήνες 15.8% έναντι 3.4%, $p = 0.03$, στον ένα χρόνο 26.3% έναντι 5.3%, $p = 0.005$, στα 2 χρόνια 31.6%

έναντι 6.9%, $p=0.003$ και στα 3 χρόνια 42.1% έναντι 7.8%, $p=0.0002$) και MACE (στους 6 μήνες 21.1% έναντι 14.4%, $p=0.3$, στον 1 χρόνο 36.8% έναντι 18.5%, $p=0.04$, στα 2 χρόνια 47.4% έναντι 22.4%, $p=0.01$ και στα 3 χρόνια 52.6% έναντι 26.8%, $p=0.01$). Ανάλογες παρατηρήσεις έγιναν και μεταξύ των ασθενών με STEMI και PCI/ ΑΦΑ (-) σε σχέση με τους ασθενείς με ΑΦΣ αναφορικά με την επαναστένωση της ένοχης βλάβης (στους 6 μήνες 15.8% έναντι 9.0%, $p=0.3$, στον 1 χρόνο 26.3% έναντι 11.2%, $p=0.03$, στα 2 χρόνια 31.6% έναντι 13.8%, $p=0.03$ και στα 3 χρόνια 42.1% έναντι 15.6%, $p=0.002$) και MACE (στους 6 μήνες 21.1% έναντι 14.4%, $p=0.3$, στον 1 χρόνο 36.8% έναντι 18.5%, $p=0.04$, στα 2 χρόνια 47.4% έναντι 22.4%, $p=0.01$ και στα 3 χρόνια 52.6% έναντι 26.8%, $p=0.01$). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την συχνότητα του νέου εμφράγματος ή του θανάτου μεταξύ των 2 προηγούμενων ομάδων.

Οι Gurlek¹²⁸ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 80 ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης, τους οποίους κατέταξαν σε 2 ομάδες, με σκοπό την διερεύνηση ύπαρξης προβλεπτικής αξίας των aCL στην επανεμφάνιση στένωσης ή εμφράγματος μυοκαρδίου. Στην πρώτη ομάδα εντάχθηκαν 30 ασθενείς με aCL IgG ≥ 40 GPL και στην δεύτερη 50 ασθενείς με επίπεδα aCL IgG < 40 GPL. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία στην διάγνωση και ύστερα από 12 μήνες. Επαναστένωση της ένοχης βλάβης εντοπίστηκε στο 40% των ασθενών με aCL (8/20) έναντι 14% των ασθενών χωρίς aCL (14/43, $p < 0.01$). Επανεμφάνιση εμφράγματος σημειώθηκε στο 66.7% των ασθενών με aCL έναντι 24% αυτών χωρίς aCL, διαφορά ωστόσο μη στατιστικά σημαντική. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην συχνότητα κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, ο ΣΔ και το κάπνισμα μεταξύ των 2 ομάδων.

Οι Chiarugi¹²⁹ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 167 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης με στόχο την αξιολόγηση συσχέτισης παραμέτρων όπως η Lp(a), τα aCL, ο χρόνος λύσης της ευγλοβουλίνης (ELT), ο αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου με την επαναστένωση της ένοχης βλάβης. Συνολικά εντοπίστηκαν 18 ασθενείς με aCL και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 20 μηνών. Επαναστένωση εντοπίστηκε σε 29 ασθενείς (17%). Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας aCL και της επαναστένωσης αλλά η παρουσία aCL σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα Lp(a) (≥ 300 mg/l) συσχετίστηκε με επιταχυνόμενη επαναστένωση (Kaplan–Meier survival, $P \leq 0.05$).

Οι Bili¹³⁰ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 1150 ασθενών οι οποίοι υπέστησαν οξύ στεφανιαίο συμβάν τους οποίους παρακολούθησαν για μέσο όρο 24.6 μήνες με σκοπό την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των aCL και aβ2GPI και του επανεμφράγματος. Συνολικά εντοπίστηκαν 78 ασθενείς με παρουσία IgG aCL (>23 GPL), 44 ασθενείς με IgM aCL (>11 MPL), 9 ασθενείς με IgG aβ2GPI (>20 SGU) και 46 με IgM aβ2GPI (>20 SMU). Καταγράφηκαν 14 περιστατικά νέου εμφράγματος στους 78 ασθενείς με IgG aCL (18%) έναντι 64 στους 1072 ασθενείς χωρίς IgG aCL (6%). Αθροιστικά εντοπίστηκαν 84 θανατηφόρα περιστατικά εμφράγματος και 47 μη θανατηφόρα. Το 11% αφορούσε την ομάδα των IgG aCL +

ασθενών και το 6% την ομάδα IgG aCL – ($p=0.06$). Αντίστοιχα εντοπίστηκαν 4/ 44 ασθενείς με IgM aCL και νέο έμφραγμα (9%). Δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ των IgG ή IgM aβ2GPI και της επανεμφάνισης εμφράγματος. Δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην συχνότητα της υπέρτασης, του ΣΔ και του καπνίσματος μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς aCL.

Οι Ludia¹³¹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 60 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική εξαιτίας εμφράγματος, με στόχο την ανεύρεση πιθανής συσχέτισης των ΑΦΑ με την επαναστένωση της ενδοπρόσθεσης. Εντοπίστηκαν ΑΦΣ σε 15 ασθενείς, aCL σε 7, αντιπηκτικό Λύκου σε 5 και ταυτόχρονη παρουσία των 2 ΑΦΑ σε 3. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ορίστηκε σε 15 μήνες. Επαναστένωση ενδοπρόσθεσης εντοπίστηκε σε 13/60, σε 7/45 χωρίς ΑΦΑ (15.5%) και σε 6/15 ασθενείς με ΑΦΑ (40%). Συγκεκριμένα στένωση παρατηρήθηκε σε 2/5 ασθενείς με IgG aCL (40%), 3/5 με αντιπηκτικό Λύκου (60%) και σε 1 με IgM aCL και ΑΛ. Οι ασθενείς των 2 ομάδων είχαν παρόμοιους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με εξαίρεση την συχνότητα του ΣΔ (26% στους ασθενείς με ΑΦΑ έναντι 6% στους ασθενείς χωρίς ΑΦΑ).

Οι Zuckerman¹³² και συν. δημοσίευσαν μελέτη 124 ασθενών με οξύ στεφανιαίο συμβάν με σκοπό την αξιολόγηση του επιπλέον κινδύνου στην επανεμφάνιση εμφράγματος σε ασθενείς με παρουσία ΑΦΑ. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 19 μήνες. Εντοπίστηκαν 17 ασθενείς με ΑΦΑ, 12 με IgG aCL και 5 με IgM aCL. Επανεμφάνιση εμφράγματος σημειώθηκε σε 11/107 ασθενείς χωρίς ΑΦΑ (10%) και σε 6/17 ασθενείς με ΑΦΑ (35%, $p<0.05$). Και οι 6 ασθενείς με νέο έμφραγμα και ΑΦΑ ήταν θετικοί για IgG aCL. Σε ανάλυση παλινδρόμησης παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου λαμβάνοντας υπόψη τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τα ΑΦΑ, μόνο ο υψηλός τίτλος των aCL παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Οι ασθενείς των 2 ομάδων δεν παρουσίασαν διαφορές ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή την λειτουργική κλάση NYHA.

Οι Yilmaz¹³³ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 71 ασθενών με στεφανιαία νόσο έχοντας ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης των ΑΦΑ στην συχνότητα επανεμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Παρουσία ΑΦΑ εντοπίστηκε σε 32 ασθενείς, IgG aCL σε 32 και IgM aCL σε 5. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 10-22 μήνες. Νέο έμφραγμα μυοκαρδίου σημειώθηκε σε 1/32 ασθενή (3.1%) με IgG aCL σε κανέναν ασθενή χωρίς ΑΦΑ ή με IgM aCL. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των ομάδων με ή χωρίς ΑΦΑ.

Οι Bick¹³⁴ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 40 ασθενών με πρόωμη (εντός 6 μηνών) απόφραξη μοσχεύματος CABG ή της ένοχης βλάβης σε αγγειοπλαστική, τους οποίους διερεύνησαν ως προς θρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου. Από αυτούς οι 19 είχαν αντιμετωπιστεί με αγγειοπλαστική, 15 με CABG και 6 με συνδυασμό μεθόδων εξαιτίας αποτυχίας της μιας. Εντοπίστηκαν 6 ασθενείς (15%) θετικοί στο αντιπηκτικό του Λύκου και 6 ασθενείς (15%) θετικοί σε aCL. Έλλειψη πρωτεΐνης C βρέθηκε σε 5 ασθενείς, πρωτεΐνης S σε 5 ασθενείς και αντιθρομβίνης σε 7 ασθενείς.

Οι Raghavan¹³⁵ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 111 ασθενών της στεφανιαίας μονάδας με σκοπό την αξιολόγηση συσχέτισης μεταξύ των aCL και

επιπλοκών κατά την διάρκεια νοσηλείας και κατά την περίοδο μετά από το εξιτήριο. Καταγράφηκαν 83 ασθενείς με έμφραγμα, 26 με ισχαιμική καρδιοπάθεια και 2 με ασταθή στηθάγχη. Η διάρκεια παρακολούθησης ορίστηκε σε 2 μήνες. Νέο έμφραγμα σημειώθηκε σε 1/20 ασθενή (5%) με aCL και σε 4 ασθενείς (4.4%) χωρίς aCL.

Οι Cortellaro¹³⁶ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 62 ασθενών, με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, ηλικίας μικρότερης των 45 ετών, τους οποίους παρακολούθησαν για 24 μήνες προς καταγραφή νέων επιπλοκών. Εντοπίστηκαν 8 ασθενείς με ΑΦΑ σε μετρήσεις που απείχαν τουλάχιστον 3 μήνες από το οξύ στεφανιαίο συμβάν και 54 χωρίς ΑΦΑ. Συνολικά σημειώθηκε ένας ασθενής με νέο έμφραγμα στον οποίο δεν ανευρέθηκε κάποιο από τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.

Οι Eber¹³⁷ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 65 ανδρών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική εξαιτίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, με σκοπό την αξιολόγηση συσχέτισης ανάμεσα στην παρουσία aCL και επαναστένωσης στην ένοχη βλάβη. Ως επαναστένωση όρισαν την μείωση $\geq 50\%$ της διαμέτρου του αγγείου. Εντοπίστηκαν 34 ασθενείς με επαναστένωση και 31 χωρίς. IgG aCL(>12 GPL) εντοπίστηκαν σε 3/34 ασθενείς με επαναστένωση (9%) και σε 4/31 ασθενείς χωρίς επαναστένωση (12.9%, $p > 0.05$). IgM aCL εντοπίστηκαν σε 9/34 (26.5%) ασθενείς με επαναστένωση και σε μόλις 2/31 ασθενείς (6.5%) χωρίς επαναστένωση ($p < 0.05$). Οι ασθενείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως τα IgM aCL αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για επαναστένωση στην περιοχή της ενδοπρόσθεσης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στις 2 ομάδες ασθενών.

Οι Stelnes¹³⁸ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 594 ασθενών με οξύ στεφανιαίο συμβάν και στόχο την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των aCL και του επανεμφράγματος. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών υπολογίστηκε σε 39 μήνες. Συνολικά εντοπίστηκαν 37 ασθενείς θετικοί για IgG aCL και 557 ασθενείς χωρίς aCL. Επανεμφάνιση εμφράγματος σημειώθηκε σε 6/37 ασθενείς με aCL (16.2%) και σε 113 ασθενείς χωρίς aCL (20%). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα aCL δεν έχουν ισχυρή προγνωστική αξία στην πρόβλεψη επανεμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου.

Οι Stelnes¹³⁹ και συν. σε προγενέστερη μελέτη 49 ασθενών με εισαγωγή εξαιτίας OEM επιχείρησαν να διερευνήσουν την συσχέτιση μεταξύ των ΑΦΑ και της επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ορίστηκε σε 9 μήνες. Εντοπίστηκαν 3 ασθενείς με IgG aCL και 46 χωρίς. Επανεμφάνιση οξέος στεφανιαίου συμβάντος σημειώθηκε σε 2/3 ασθενείς με IgG aCL (66.7%) και σε 12/46 ασθενείς χωρίς aCL (26%).

Οι De Caterina¹⁴⁰ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 104 ασθενών, εκ των οποίων οι 75 με στεφανιαία νόσο και ιστορικό OEM και 29 με νέο έμφραγμα, με αντικείμενο την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της επανεμφάνισης OEM ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και των aCL. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ορίστηκε σε 24 μήνες. Συνολικά εντοπίστηκαν 25 ασθενείς με IgG aCL. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σημειώθηκε σε 8 ασθενείς και επανέμφραγμα σε 1. Συνολικά, ένα από τα δύο καταληκτικά σημεία εντοπίστηκε σε 5/45 ασθενείς με IgG aCL (11.1%) και σε 4/59 ασθενείς χωρίς aCL (6.8%).

Οι Morton¹⁴¹ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 76 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναιμάτωσης με την χρήση μοσχεύματος (CABG), με σκοπό την διερεύνηση του κινδύνου απόφραξης του μοσχεύματος σε ασθενείς με παρουσία aCL. Οι ασθενείς παρακολούθησαν για διάστημα 12 μηνών. Εμφάνιση θρόμβωσης μοσχεύματος εντοπίστηκε σε 4/16 ασθενείς με IgG aCL (25%) και σε 4/60 χωρίς aCL (6.7%).

Οι Hamsten¹⁴² και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 62 ασθενών με μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο συμβάν πριν συμπληρώσουν την ηλικία των 45 ετών, με στόχο την αξιολόγηση του μετεμφραγματικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς θετικούς για aCL. Εντοπίστηκαν 13 ασθενείς με IgG aCL και 49 χωρίς, οι οποίοι τέθηκαν υπό παρακολούθηση για διάστημα 46-64 μηνών. Μείζον καρδιαγγειακό συμβάν σημειώθηκε σε 8 ασθενείς με IgG aCL (3 με OEM, 37.5%) και σε 12 ασθενείς χωρίς aCL.

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Από την σύνθεση αποτελεσμάτων εξαιρέθηκαν οι μελέτες των Chiarugi, Bick και De Caterina. Η πρώτη διότι δεν αναφέρει τον αριθμό των ασθενών με aCL στους οποίους επανεμφανίστηκε οξύ στεφανιαίο συμβάν, η δεύτερη διότι αναφέρει μόνο τον επιπολασμό των διαφόρων τύπων ΑΦΑ στους ασθενείς με επαναστένωση και όχι των συνολικό αριθμό ασθενών με ΑΦΑ και επαναστένωση (κίνδυνος παρουσίας 2 ειδών ΑΦΑ στον ίδιο ασθενή) και η τρίτη διότι χρησιμοποιήθηκε πολύ χαμηλό όριο για να οριστεί η θετικότητα IgG aCL (≥ 1 GPL).

Συνολικά εντοπίστηκαν 4358 ασθενείς (τουλάχιστον 3133 άνδρες και 982 γυναίκες ή 3.2:1 Α/Γ) με PTCA ή CABG από 14 μελέτες. Από αυτούς οι 2965 ολοκλήρωσαν το follow-up, εκ των οποίων 311 βρέθηκαν ΑΦΑ θετικοί (234 IgG aCL) και 3654 ΑΦΑ αρνητικοί. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών παρουσίασε διακύμανση από 2 έως 72 μήνες και ο επιπολασμός των ΑΦΑ από 1.3 έως 100%. Εντοπίστηκαν 9 μελέτες στις οποίες το ποσοστό επαναστένωσης ή νέου εμφράγματος ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των ασθενών με ΑΦΑ, 3 μελέτες στις οποίες καταγράφηκε το αντίθετο ενώ σε μια μελέτη αναφέρθηκε ο επιπολασμός OEM μόνο στην ομάδα των ΑΦΑ θετικών και όχι στην ομάδα των ΑΦΑ αρνητικών και επομένως δεν δύναται να εξαχθεί συμπέρασμα. Επαναστένωση ή νέο έμφραγμα σημειώθηκε σε 79/311 ΑΦΑ θετικούς ασθενείς ή 25.4%, σε 64/243 IgG aCL θετικούς ασθενείς ή 26.3% και σε 469/3654 ΑΦΑ αρνητικούς ασθενείς ή 12.8%.

Πίνακας 11. Επανεμφάνιση στένωσης/ εμφράγματος σε ασθενείς με PCI ή CABG και ΑΦΑ

Μελέτη/Συγγραφέας	Σχεδιασμός/Διάρκεια παρακολούθησης	Ασθενείς	Φύλο Α/Γ	Ηλικία (έτη)	Ορισμός παρουσίας IgG aCL	Κατάληκτικό σημείο	Συμβάντα (n, %)
Ahmed ¹²⁶ (2019)	A/ 72	15 ΑΦΣ/PCI+ 31 ΑΦΣ/PCI-	4/11 9/22	63 59	ΔΑ	Επανεμφάνιση εμφράγματος/ επαναστένωση	5 (33.3%) -
Perl ¹²⁷ (2012)	A/ 36 μήνες	19 ΑΦΣ/ΑΦΑ +	11/8	60.2	>40 GPL ή MPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος (1) επαναστένωση (2) MACE (3) Θάνατος (4)	1. 3(15.8%), 2. 8(42.1%) 3. 10(52.6%) 4. 2(10.5%)
		380-332 PCI/ ΑΦΑ-	217/163	60.1			2.18 (7.2%) 3.42(18.1%) 4.22 (9.4%)
		1458-1094 STEMI/ ΑΦΑ -	1169/289	60.7			1.93 (8.5%) 2.171(15.6%) 3.293(26.8%) 4.103(9.4%)
Gurlek ¹²⁸ (2005)	Π/ 12 μήνες	30 IgG aCL + 50 IgG aCL -	ΔΑ	63.7 61	≥ 40 GPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος/ επαναστένωση	20 (66.7%) 12 (24%)
Bili ¹³⁰ (2000)	Π/ 24.6 μήνες	78 IgG aCL + 1072 IgG aCL -	863/287	48% > 60 έτη	≥ 23 GPL	Μη θανατηφόρο έμφραγμα/ αιρνίδιος καρδιακός θάνατος	14 (18%) 64 (6%)
Ludia ¹³¹ (1998)	Π/ 15 μήνες	15 ΑΦΑ + 45 ΑΦΑ -	50/10	64.5	≥ 20 GPL	Επανεμφάνιση	6 (40%) 7 (15.5%)
Zuckerman ¹³² (1996)	Π/ 19 μήνες	17 IgG aCL + 107 IgG aCL -	90/34	55.5	≥ 10 GPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος	6 (35.3%) 11 (10.3%)
Yilmaz ¹³³ (1994)	Π/ 10-22 μήνες	32 IgG aCL + 39 IgG aCL -	ΔΑ	42.3 41.2	≥ 11.3 GPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος	1 (3.1%) 0 (0%)
Bick ¹³⁴ (1993)	A/ 6 μήνες	6 ΑΑ 6 aCL 40 αποτυχία PTCA/ CABG	29/11	51	ΔΑ	Επανεμφάνιση	40 (100%)
Raghavan ¹³⁵ (1993)	Π/ 2μήνες	20 ΑΦΑ + 91 ΑΦΑ -	83/28	61	≥ 10 GPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος	1 (5%) 4 (4.4%)
Cortellaro ¹³⁶ (1992)	Π/ 24 μήνες	8 ΑΦΑ + 54 ΑΦΑ -	ΔΑ	<45	ΔΑ	Επανεμφάνιση εμφράγματος	0 (0%) 1 (2%)
Eber ¹³⁷ (1992)	Π/ 12 μήνες	7 IgG aCL + 58 IgG aCL -	65/0	55	≥ 12 GPL	Επανεμφάνιση	3 (42.9%) 31 (53.4%)
Sletnes ¹³⁸ (1992)	Post hoc RCT/ 39 μήνες	37 IgG aCL + 557 IgG aCL -	456/138	61.6	≥ 5 GPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος	6 (16.2%) 113 (20.3%)
Sletnes ¹³⁹ (1990)	A/ 9 μήνες	4 IgG aCL + 46 IgG aCL -	ΔΑ	ΔΑ	≥ 97.5 ^η εκατοστιαία α θέση των μαρτύρων	Επανεμφάνιση εμφράγματος	2 (66.7%) 12 (26.1%)
De Caterina ¹⁴⁰ (1990)	Π/ 24 μήνες	45 IgG aCL + 59 IgG aCL -	ΔΑ	ΔΑ	≥ 1 GPL	Επανεμφάνιση εμφράγματος/ αιρνίδιος καρδιακός θάνατος	5 (11.1%) 4 (6.8%)
Morton ¹⁴¹ (1986)	RCT/ 12 μήνες	16 IgG aCL + 60 IgG aCL -	69/14	55	≥ 2 SD της GPL των μαρτύρων	Θρόμβωση μοσεύματος CABG	4 (25%) 4 (6.7%)
Hamsten ¹⁴² (1986)	Π/ 46-64 μήνες	13 IgG aCL + 49 IgG aCL -	56/6	40.7	≥ 3 SD της GPL των μαρτύρων	Επανεμφάνιση μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος	3 OEM (37.5%) ΔΑ

Σχεδιασμός, Α: αναδρομική, Π: προοπτική, RCT: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, ΔΑ: δεν αναφέρεται

Βαλβιδική νόσος

Σε αυτή την ενότητα αναλύθηκαν 18 μελέτες με αντικείμενο την διερεύνηση της βαλβιδικής νόσου σε ασθενείς με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Στις 9 από αυτές συμπεριλήφθησαν αποκλειστικά ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ ενώ στις υπόλοιπες συμμετείχαν ασθενείς με πρωτοπαθές, δευτεροπαθές ΑΦΣ και ΣΕΛ με παρουσία ή απουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στους πίνακες 12 και 13.

Οι Turiel¹⁴³ και συν. δημοσίευσαν μια προοπτική μελέτη στην οποία συμπεριέλαβαν 56 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και παρουσίασαν ευρήματα από τις καρδιακές βαλβίδες, όπως αυτά εντοπίστηκαν με τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος κατά τη διάρκεια πενταετούς παρακολούθησης. Από τους αρχικούς 56 ασθενείς, 47 (84%) υποβλήθηκε σε υπερηχογραφικό επανέλεγχο στο τέλος της 5ετίας. Υψηλός τίτλος IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (>40 μονάδες) ανιχνεύτηκε σε 30 ασθενείς (54%) και IgM αντικαρδιολιπινικών σε 21 (38%), ενώ αντιπηκτικό του Λύκου σε 47 ασθενείς (84%). Καρδιακές εκδηλώσεις (με τη μορφή πάχυνσης, υπερηχογραφικής αντίθεσης και εκβλαστήσεων-ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks) εντοπίστηκαν σε 34 ασθενείς (61%). Πάχυνση της μιτροειδούς εντοπίστηκε σε 30 ασθενείς (54%), μεμονωμένη σε 20/30 (67%) και ταυτόχρονα με ηπερηχογραφική αντίθεση σε 7/30 και Libman-Sachs ενδοκαρδίτιδα σε 3/30 ασθενείς. Παρουσία πάχυνσης ταυτόχρονα σε μιτροειδή και αορτική βαλβίδα βρέθηκε σε 2 ασθενείς (4%) ενώ πιθανή εστία εμβολής εντοπίστηκε σε 14 ασθενείς (25%), απεικόνιση υπερηχογραφικής αντίθεσης σε 9 ασθενείς (16%) και Libman-Sachs ενδοκαρδίτιδας σε 5 ασθενείς (9%). Δύο ασθενείς με Libman-Sachs ενδοκαρδίτιδα παρουσίασαν σοβαρή παλινδρόμηση τριγλώχινιας. Ήπια ή μέτρια παλινδρόμηση εντοπίστηκε σε 10 ασθενείς (18%), 4 στην αορτική, 4 στην μιτροειδή και συνδυασμό και των 2 σε 2 ασθενείς. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν μικρού βαθμού στένωση μιτροειδούς. Κατά την διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης νέες καρδιακές βλάβες ή εξέλιξη των υπαρχουσών εντοπίστηκαν σε 17 ασθενείς (36%), υψηλοί τίτλοι IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων εντοπίστηκε σε 15/17 ασθενείς (88%) και χαμηλοί τίτλοι σε 2/15 (12%). Νέες καρδιακές βαλβιδικές βλάβες παρατηρήθηκαν σε 13 ασθενείς (28%) και εστίες εμβολής σε 5 (11%). Ο υψηλός τίτλος IgG αντικαρδιολιπινικών (ΑΚΑ) αντισωμάτων και τα πολλαπλά προηγούμενα θρομβωτικά συμβάντα αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακών επιπλοκών και ο υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ ως ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νέων και την εξέλιξη υπαρχουσών καρδιακών βλαβών (λόγος πιθανοτήτων 4.5, διάστημα εμπιστοσύνης 95% 1.7- 15.05). Η αντιθρομβωτική θεραπεία αποδείχτηκε μη αποτελεσματική για την πρόληψη βαλβιδικών βλαβών.

Ο Erdogan¹⁴⁴ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος σε 31 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και τα συνέκριναν με αυτά 31 μαρτύρων.. Συνολικά εντοπίστηκαν 26 ασθενείς (83.8%) με καρδιακές επιπλοκές. Η πιο συχνή βρέθηκε να είναι η παλινδρόμηση δια μέσου της μιτροειδούς, με 12 ασθενείς (38.7%) να έχουν μικρού βαθμού παλινδρόμηση, 11 (35.5%) μετρίου βαθμού και 1 (3.2%) σοβαρού βαθμού παλινδρόμηση. Ένας ασθενής εντοπίστηκε με

ήπια στένωση μιτροειδούς, 3 (9.6%) ήπια ανεπάρκεια αορτικής και 1 (3.2%) μέτρια ανεπάρκεια τριγλώγχινας. Σε 18 συνολικά ασθενείς εντοπίστηκαν δομικές βαλβιδικές βλάβες (58%),σε 8 ασθενείς (25.8%) μόνο πάχυνση βαλβίδας, σε 3 ασθενείς εντοπίστηκαν όζοι (9,65%), σε 7 πάχυνση βαλβίδας και όζοι (22,5%). Απουσία βαλβιδικής προσβολής καταγράφηκε σε 13 ασθενείς (41.9%). Από τους 8 ασθενείς με ΑΕΕ (25.8%) διαπιστώθηκε σε όλους βαλβιδική νόσος (πάχυνση ή όζος βαλβίδας και παλινδρόμηση), ενώ 11 από τους 12 ασθενείς (91.6%) με ιστορικό αρτηριακής εμβολής και 13 από τους 17 ασθενείς (76%) με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης ανευρέθηκαν με βαλβιδικές βλάβες. Δομικές βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 9/17 ασθενείς (52.6%) με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης και σε 9/12 ασθενείς (75%) με ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης. Και οι 7 ασθενείς (22.5%) με βαλβιδική βλάβη είχαν υψηλό τίτλο (>60 μονάδες) IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (ΑΚΑ).

Οι Espinola-Zavaleta¹⁴⁵ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος σε 24 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ με επανάληψή του σε 12 ασθενείς ύστερα από 5 έτη. Στο πρώτο υπερηχογράφημα εντοπίστηκαν βαλβιδικές βλάβες σε 17 ασθενείς (70.8%). Στο δεύτερο υπερηχογράφημα βαλβιδικές βλάβες αναγνωρίστηκαν και στους 12 ασθενείς, από τους οποίους 3 ασθενείς παρέμειναν αμετάβλητοι και 9 (75%) παρουσίασαν νέες βλάβες. Επιπλέον, η αντιπηκτική και ανοσοκατασταλτική θεραπεία απέτυχε να προλάβει νέες βλάβες και να αποκαταστήσει τις υπάρχουσες. Στους ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση εντοπίστηκε κάποια βαλβιδική βλάβη σε ποσοστό 94%. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νέων και εξέλιξη των υπαρχουσών καρδιακών βλαβών ήταν ο υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ.

Οι Turiel¹⁴⁶ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε 40 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Καρδιακές επιπλοκές με την μορφή πάχυνσης βαλβίδων, ανεπάρκειας βαλβίδων, εκβλαστήσεων, μαζών και πιθανών εστιών εμβολής εντοπίστηκαν σε 33/40 ασθενείς (82%). Η πάχυνση της μιτροειδούς αναγνωρίστηκε ως πιο συχνή ανωμαλία σε 25 ασθενείς (63%) και συνυπήρχε με πάχυνση αορτικής σε 8 ασθενείς (32%) και τριγλώχινας σε 2 ασθενείς (8%). Παλινδρόμηση δια μέσου κάποιας βαλβίδας εντοπίστηκε σε 24 ασθενείς (60%), μικρού έως μετρίου βαθμού σε όλους. Σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς εντοπίστηκε σε 5 ασθενείς (12%) και εκβλαστήσεις εξαιτίας ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks σε 3 ασθενείς (7.5%). Οι συγγραφείς σημείωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των IgG ΑΚΑ και της πάχυνσης της μιτροειδούς βαλβίδας. .

Οι Espinola-Zavaleta¹⁴⁷ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος σε 29 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, τους οποίους παρακολούθησαν για διάστημα ενός χρόνου. Στο αρχικό υπερηχογράφημα βαλβιδικές βλάβες με την μορφολογία όζου εντοπίστηκαν σε 22 ασθενείς (75.9%). Συνολικά 13 ασθενείς (44%) είχαν βλάβη αποκλειστικά της μιτροειδούς, 7 ασθενείς (24%) συνδυασμό βλαβών μιτροειδούς και αορτικής και 2 ασθενείς (6%) είχαν βλάβη αποκλειστικά της αορτικής. Παλινδρόμηση δια μέσου καρδιακής βαλβίδας σημειώθηκε σε 13 ασθενείς (59%), η οποία συνυπήρχε με μιτροειδική στένωση σε 4 ασθενείς και αορτική στένωση σε 2 ασθενείς. Το διενεργηθέν μετά από 1 χρόνο υπερηχογράφημα σε 13/29 ασθενείς δεν απεικόνισε αλλαγές σε 6 ασθενείς (46.2%)

ενώ νέες βλάβες εντοπίστηκαν σε 7 ασθενείς (53.8%). 17 ασθενείς με βαλβιδικές βλάβες (77.3%) είχαν στο ιστορικό τους συμβάν μόνο αρτηριακής εμβολής, ενώ συνδυασμό αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης διαπιστώθηκε σε 3 ασθενείς (13.6). Επιπλέον, η αντιπηκτική και ανοσοκατασταλτική θεραπεία απέτυχε να προλάβει νέες βλάβες και να αποκαταστήσει τις υπάρχουσες, καθώς το 46% δεν βελτιώθηκε και το 54% παρουσίασε νέες βλάβες.

Οι Garcia-Torres¹⁴⁸ και συν. παρουσίασαν τα αποτελέσματα διαθωρακικής υπερηχογραφικής μελέτης 20 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 6 ασθενείς (30%). Από αυτούς 4 ασθενείς εντοπίστηκαν με ταυτόχρονη στένωση και παλινδρόμηση της αορτικής και 2 με συνδυασμό στένωσης και ανεπάρκειας μιτροειδούς. Αναγνωρίστηκαν 2 ασθενείς με πάχυνση μιτροειδούς, 2 ασθενείς με πάχυνση τριγλώχινας και 1 με πάχυνση αορτικής βαλβίδας.

Οι Galve¹⁴⁹ και συν. δημοσίευσαν μια συγχρονική μελέτη 28 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ οι οποίοι διερευνήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα για την ανάδειξη βαλβιδικής προσβολής. Συνολικά εντοπίστηκαν 10 ασθενείς (36%) με πάχυνση βαλβίδων, 4 ασθενείς (14%) με πάχυνση μιτροειδούς, 4 ασθενείς (14%) με πάχυνση αορτικής και 2 (7%) με πάχυνση μιτροειδούς και αορτικής. Σε ασθενείς με πάχυνση μιτροειδούς βρέθηκε μέση τιμή 7 ± 1.6 χιλ. (μάρτυρες 3.2 ± 0.9) ενώ σε ασθενείς με πάχυνση αορτικής μέση τιμή 3.8 ± 0.5 χιλ. (μάρτυρες 1.4 ± 0.5 χιλ.), Και στους 10 ασθενείς ανευρέθηκε παλινδρόμηση δια μέσου βαλβίδας, σε 2 σοβαρού βαθμού, σε 3 μετρίου βαθμού και σε 5 μικρού βαθμού. Τα επεισόδια αρτηριακής θρόμβωσης ήταν συχνότερα στους ασθενείς με βαλβιδική νόσο (5/10, 50%) έναντι αυτών χωρίς (5/18, 28%), $p > 0.2$, ενώ τα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης ήταν λιγότερο συχνά στους ασθενείς με βαλβιδική νόσο (2/10, 20%) σε σχέση με αυτούς χωρίς (12/18, 67%), $p = 0.023$.

Οι Cervera¹⁵⁰ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα 55 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 55 υγιών μαρτύρων, οι οποίοι διερευνήθηκαν μέσω διαθωρακικού υπερηχογραφήματος. Παρουσία βαλβιδικών βλαβών εντοπίστηκε σε 21 ασθενείς (38%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και σε μόλις 2 μάρτυρες. Συγκεκριμένα εντοπίστηκαν 12 ασθενείς (22%) με μιτροειδική παλινδρόμηση, 1 (2%) με εκβλαστήσεις μιτροειδούς (ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks), 2 (4%) με στένωση μιτροειδούς, 5 (9%) με παλινδρόμηση αορτικής, 2 (4%) με στένωση αορτικής, 3 (5%) με παλινδρόμηση τριγλώχινας, 2 (4%) με παλινδρόμηση πνευμονικής, 2 (4%) με πνευμονική στένωση, 3 (5%) με πρόπτωση μιτροειδούς και 2 (4%) με πάχυνση μιτροειδούς χωρίς δυσλειτουργία της βαλβίδας. Συνολικά 20 ασθενείς (36%) παρουσίασαν σοβαρή βαλβιδική δυσλειτουργία (στένωση ή παλινδρόμηση). Εντοπίστηκαν 8 ασθενείς (14.5%) με πάχυνση μιτροειδούς ενώ υψηλός τίτλος ΑΚΑ διαπιστώθηκε σε 13/21 ασθενείς (62%). Επεισόδιο αρτηριακής θρόμβωσης σημειώθηκε σε 16 ασθενείς (76%) με βαλβιδικές βλάβες, ενώ ΑΕΕ σε 11/21 (52%).

Οι Brenner¹⁵¹ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διαθωρακικής υπερηχογραφικής μελέτης 34 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 11 ασθενείς (32%), με 9/14 (64%) των ασθενών με αρτηριακή θρόμβωση, 1/6 (17%) των ασθενών με φλεβική θρόμβωση και 1 (7%) των ασθενών με απώλεια κυήματος να παρουσιάζουν βαλβιδικές βλάβες. Βλάβη μιτροειδούς εντοπίστηκε σε 8 ασθενείς (23.5%), με 5/8 ασθενείς (15%) να αφορά πάχυνση της

βαλβίδας και 1/8 (3%) να αφορά ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks. Παλινδρόμηση μιτροειδούς διαπιστώθηκε σε 7/8 ασθενείς (88%) με πάχυνση μιτροειδούς, από τους οποίους 1 με σοβαρού βαθμού παλινδρόμηση. Αορτική βλάβη εντοπίστηκε σε 3 ασθενείς (8.8%) με 2/3 να παρουσιάζουν πάχυνση της βαλβίδας (6%). Σε 1/3 σημειώθηκε μετρίου βαθμού παλινδρόμηση (3%).

Οι Djokovic¹⁵² και συν. παρουσίασαν τα αποτελέσματα συγχρονικής μελέτης 508 ασθενών με ΑΦΣ, 360 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 148 με δευτεροπαθές σε έδαφος ΣΕΛ. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και οι ασθενείς με υποψία ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks σε διουισοφάγειο υπερηχογράφημα. Στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ πάχυνση βαλβίδας εντοπίστηκε σε 11/360 (3.1%) και εκβλαστήσεις σε 28/360 (7.8%), ενώ στους ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε 7/148 (4.6%) και 40/148 (27%) αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου IgM αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης και των εκβλαστήσεων στους ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Οι αλλαγές στις καρδιακές βαλβίδες και οι εκβλαστήσεις ήταν συχνότερες στο ανδρικό φύλο ($p=0.021$, $p=0.032$, αντίστοιχα). Η ηλικία αποδείχτηκε σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση βαλβιδικών επιπλοκών στο πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΑΦΣ. 80.6% με πρωτοπαθές ΑΦΣ και βαλβιδικές βλάβες παρουσίασαν θρόμβωση στο ιστορικό τους αρτηριακή ή φλεβική ($p=0.002$), με το ποσοστό να φτάνει το 90.9% στους ασθενείς με πάχυνση βαλβίδας ($p=0.014$). Οι καρδιακές επιπλοκές και οι εκβλαστήσεις συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με το παροδικό ΑΕΕ αλλά όχι με το εγκατεστημένο και στις δύο κατηγορίες ΑΦΣ.

Οι Kampolis¹⁵³ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 82 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα στην έναρξη και έπειτα από 10 έτη. Από αυτούς 17 έπασχαν από πρωτοπαθές ΑΦΣ, 23 δευτεροπαθές ΑΦΣ σχετιζόμενο με ΣΕΛ, 19 με ΣΕΛ και παρουσία ΑΦΑ και 23 με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Κατά το αρχικό υπερηχογράφημα, στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ διαπιστώθηκε βαλβιδική νόσος σε 9/17 ασθενείς (53%). Από αυτούς 9/17 εντοπίστηκαν με βαλβιδική βλάβη μιτροειδούς (53%), παλινδρόμηση ή εκβλαστήσεις, 9/17 με παλινδρόμηση δια μέσου της μιτροειδούς (53%) και 3/17 με παλινδρόμηση αορτικής (18%), ενώ σε κανέναν δεν βρέθηκαν εκβλαστήσεις Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδας. Στο επαναληπτικό υπερηχογράφημα βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 11/17 ασθενείς (65%), με επιπλέον 1 ασθενή (6%) να εμφανίζει παλινδρόμηση στην τριγλώχινα και 2/17 εκβλαστήσεις στην μιτροειδή (12%). Αντίστοιχα σε ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ στο πλαίσιο του ΣΕΛ βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 7/23 ασθενείς (30%), με παλινδρόμηση μιτροειδούς σε 7/30 (30%), αορτικής σε 1/30 (4%) και τριγλώχινας σε 5(22%), ενώ βρέθηκαν 2 ασθενείς (8%) με εκβλαστήσεις μιτροειδούς. Στο δεύτερο υπερηχογράφημα βαλβιδικές βλάβες διαπιστώθηκαν σε 17/23 ασθενείς (74%) και εμφάνιση παλινδρόμησης στην μιτροειδή σε 15/23 (65%), στην αορτική σε 6/23 (26%) και στην τριγλώχινα σε 5/23 (22%) και εμφάνιση εκβλαστήσεων στην μιτροειδή σε 3/23 (13%) και την αορτική σε 1/23 (4%). Οι συγγραφείς αναγνώρισαν την διάρκεια της νόσου και τον συνδυασμό ΣΕΛ/ΑΦΣ ως μόνους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της βαλβιδικής βλάβης, με τα επίπεδα και τον τύπο των ΑΦΑ να μην εξασφαλίζουν

στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ενώ η αντιθρομβωτική θεραπεία και τα κορτικοστεροειδή απέτυχαν να αναστείλουν την εξέλιξη της βαλβιδοπάθειας.

Οι pardos-gea¹⁵⁴ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διαθωρακικού υπερηχογραφήματος σε 53 ασθενείς με ΑΦΣ από τους οποίους 34 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 19 με ΣΕΛ και ΑΦΣ. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα επαναλήφθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά από 12 έτη. Στον αρχικό έλεγχο παρουσία βαλβιδικής νόσου (πάχυνση ή εκβλαστήσεις) εντοπίστηκε σε 29/53 ασθενείς (54%) με ΑΦΣ και συγκεκριμένα σε 19/34 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ (56%) και σε 10/19 ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΣ (53%). Μορφολογικά οι βλάβες αφορούσαν σε πάχυνση βαλβίδας σε 25/53 ασθενείς (47%) και σε εκβλαστήσεις σε 4 ασθενείς (7%). Οι βλάβες εντοπίστηκαν στην μιτροειδή σε 13 περιπτώσεις, στην αορτική σε 5, συνδυαστικά στις 2 τελευταίες σε 4 περιπτώσεις και στην τριγλώχινα σε 2 περιπτώσεις. Οι εκβλαστήσεις ανιχνεύτηκαν αποκλειστικά στην μιτροειδή σε 4 ασθενείς (7%) και παλινδρόμηση εντοπίστηκε σε 11 ασθενείς (20%) με την πλειονότητα να αφορά στην μιτροειδή, 6 ασθενείς (11%). Το δεύτερο υπερηχογράφημα ανέδειξε παρουσία βαλβιδικών βλαβών σε 27/29 ασθενείς και εξαφάνιση τους σε 2/29 (1 ασθενής με πάχυνση και 1 με εκβλαστήσεις μιτροειδούς). Λειτουργικά σημειώθηκε αύξηση των ασθενών με παλινδρόμηση, 18/53 (34%), ενώ αρχικά εντοπίστηκε σε 11/53 (21%) και επιδείνωση του βαθμού της, 10 (19%) ασθενείς με μετρίου βαθμού παλινδρόμηση έναντι 1/53 (2%) αρχικά. Έτσι, ασθενείς με βαλβιδοπάθεια στο αρχικό υπερηχογράφημα υπολογίστηκαν με 93% πιθανότητα να συνεχίσουν να την έχουν ενώ αυτοί χωρίς με 91% πιθανότητα να μην την αποκτήσουν. Ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης είχαν συχνότερα οι ασθενείς με βαλβιδοπάθεια (69%) έναντι αυτών χωρίς (20%) ενώ δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη διαφορά για την φλεβική θρόμβωση ή τις επιπλοκές κύησης. Η μελέτη απέτυχε να αναδείξει συσχέτιση μεταξύ των ΑΦΑ και της βαλβιδικής προσβολής. Επιπλέον, η αντιπηκτική και ανοσοκατασταλτική θεραπεία απέτυχε να προλάβει νέες βλάβες και να αποκαταστήσει τις υπάρχουσες.

Οι Cervera²⁶ και συν. παρουσίασαν τα αποτελέσματα κοόρτης 1000 ασθενών με ΑΦΣ, εκ των οποίων 530 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 360 με δευτεροπαθές σε έδαφος ΣΕΛ. Για την ανίχνευση των βαλβιδικών βλαβών χρησιμοποιήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό έγινε χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος. Συνολικά 143 ασθενείς (14.3%) παρουσίασαν βαλβιδική βλάβη, 116 (11.6%) πάχυνση βαλβίδας, παλινδρόμηση ή στένωση και 27 (2.7%) εκβλαστήσεις ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks. Κατά την διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης επιπλέον 17 ασθενείς (1.7%) παρουσίασαν βαλβιδική πάχυνση, παλινδρόμηση ή στένωση.

Οι Krause¹⁵⁵ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διαθωρακικής υπερηχογραφικής μελέτης σε 256 ασθενείς με ΑΦΣ, από τους οποίους οι 159 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και οι 97 με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ. Συνολικά βρέθηκαν 60 ασθενείς (23.4%) με βαλβιδική νόσο, 51 (20%) με πάχυνση βαλβίδας και 17 (6.7%) με εκβλαστήσεις ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks. Διαπιστώθηκε βαλβιδική νόσος σε 29/159 ασθενείς (18%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 27/97 ασθενείς (28%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ. Σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ πάχυνση βαλβίδας εντοπίστηκε σε 28 ασθενείς (17.6%) και εκβλαστήσεις σε 7 ασθενείς (4.4%), ενώ στους ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΣ 19 ασθενείς (19.6%) και 9

ασθενείς (9.3%) αντίστοιχα. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαλβιδικής βλάβης και των εγκατεστημένων ΑΕΕ/ παροδικών ΑΕΕ αλλά μόνο στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Επίσης σημειώθηκε η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ βαλβιδικών εκβλαστήσεων/επιληψίας και βαλβιδικών βλαβών (πάχυνσης και εκβλαστήσεων)/ ημικρανίας στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Δεν μπόρεσαν να στοιχειοθετηθούν ανάλογες συσχετίσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΣ.

Οι Gabrielli¹⁵⁶ και συν. παρουσίασαν τα ευρήματα διαθωρακικής υπερηχογραφικής μελέτης 20 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 27 ασθενών με ΣΕΛ και ΑΦΑ και 12 ασθενών με ΣΕΛ χωρίς παρουσία ΑΦΑ. Δεν εντοπίστηκε κανένας ασθενής με πρωτοπαθές ΑΦΣ και βαλβιδική βλάβη, Αντίθετα στους ασθενείς με ΣΕΛ διαπιστώθηκε βαλβιδική βλάβη σε 15 (38%), 11/17 (41%) ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ και 4/12 (33%) σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΑ. Συχνότερα προσβεβλημένη ήταν η μιτροειδής βαλβίδα 13/15 (87%). Αυξημένος τίτλος ΑΚΑ βρέθηκε σε 73% των ασθενών με βαλβιδική βλάβη έναντι 67% αυτών χωρίς και βαλβιδική νόσος παρατηρήθηκε σε 41% των ασθενών με υψηλά επίπεδα ΑΚΑ και σε 33% των ασθενών με χαμηλά επίπεδα ΑΚΑ. Συμπερασματικά, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΑΚΑ και της βαλβιδικής προσβολής.

Οι Vianna¹⁵⁷ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διαθωρακικού υπερηχογραφήματος σε 97 ασθενείς με ΑΦΣ, από τους οποίους 51 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 46 με ΣΕΛ/ΑΦΣ. Βαλβιδική βλάβη εντοπίστηκε σε 19/51 ασθενείς (37%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 29/46 ασθενείς (63%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Στην ομάδα του πρωτοπαθούς ΑΦΣ εντοπίστηκαν 10 ασθενείς (19.6%) με πάχυνση μιτροειδούς, 4 (7.8%) με πάχυνση αορτικής, 12 (23.5%) με μιτροειδική παλινδρόμηση, 4 (7.8%) με αορτική παλινδρόμηση και 2 (3.9%) με μιτροειδικές ή/και αορτικές εκβλαστήσεις. Στην ομάδα του δευτεροπαθούς ΣΕΛ εντοπίστηκαν 14 ασθενείς (30%) με πάχυνση μιτροειδούς, 3 (6.5%) με πάχυνση αορτικής, 19 (41.3%) με μιτροειδική παλινδρόμηση, 3 (6.5%) με αορτική παλινδρόμηση και 2 (4.3%) με εκβλαστήσεις μιτροειδούς ή/και αορτικής βαλβίδας.

Οι Gleason¹⁵⁸ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διαθωρακικής υπερηχογραφικής μελέτης 10 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Παρουσία βαλβιδικής νόσου εντοπίστηκε σε 6/10 ασθενείς (60%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ, από τους οποίους σε 4 (40%) βρέθηκαν εκβλαστήσεις μιτροειδούς, με παλινδρόμηση μιτροειδούς σε 2/4 και σε 1 (10%) πάχυνση της μιτροειδούς.

Οι Roldan¹⁵⁹ και συν. παρουσίασαν τα ευρήματα από τη διενέργεια διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος σε 10 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 22 ασθενών με ΣΕΛ και ΑΦΑ και 32 ασθενών με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Βαλβιδική νόσος (πάχυνση, παλινδρόμηση ή μάζα) διαπιστώθηκε σε 3/10 (30%) ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, με ανεύρεση 1 ασθενούς με πάχυνση βαλβίδας, 1 με παρουσία παλινδρόμησης και 1 με παρουσία μάζας. Αντίστοιχα στους ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΑ βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 17/22 ασθενείς (77%), με παλινδρόμηση σε 14 (64%), πάχυνση σε 11 (50%) και μάζες σε 9 (41%). Στους ασθενείς με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 23/32 (72%), 19 (59%), 15 (47%) και 8 (25%).

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Μελετήθηκαν συνολικά 1508 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, με την πλειοψηφία αυτών να αποτελούν γυναίκες μικρότερες των 50 ετών. Από τους 1508 ασθενείς μελετήθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα τουλάχιστον οι 190 και με διαθωρακικό τουλάχιστον 438. Στις δύο μεγαλύτερες μελέτες με σύνολο 890 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ έγινε χρήση διοισοφάγειου ή/και διαθωρακικού υπερηχογραφήματος χωρίς να αναφέρεται συγκεκριμένα ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκε με τη χρήση του ενός ή/και του άλλου τύπου υπερηχογραφήματος. Βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 296/ 978 ασθενείς (30%) που διερευνήθηκαν σε διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, σε 135/190 (71%) ασθενείς που διερευνήθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και σε 161/ 438 (37%) σε ασθενείς που διερευνήθηκαν με διαθωρακικό. Πάχυνση της μιτροειδούς βαλβίδας εντοπίστηκε σε 101/335 (30%), παλινδρόμηση μιτροειδούς σε 60/ 209 (29%), παλινδρόμηση οποιασδήποτε βαλβίδας σε 103/278 (37%) και εκβλαστήσεις ενδεικτικές ενδοκαρδίτιδας Libman-Sacks σε 64/ 833 (7.7%).

Μελετήθηκαν συνολικά 693 ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ στα πλαίσια ΣΕΛ, με την πλειονότητά αυτών να αποτελούν γυναίκες μικρότερες των 60 ετών. Από τους 693 ασθενείς τουλάχιστον οι 185 μελετήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα και οι 508 με τη χρήση διοισοφάγειου ή/και διαθωρακικού υπερηχογραφήματος. Βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 115/ 333 (35%), σε 73/ 185 (39.5%) ασθενείς που διερευνήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα και σε 42/148 (28%) ασθενείς που διερευνήθηκαν με διοισοφάγειο ή/και διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Πάχυνση οποιασδήποτε βαλβίδας εντοπίστηκε σε 30/291 (10%) ασθενείς και εκβλαστήσεις αποδιδόμενες σε ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks σε 53/314 (17%).

Σε σύνολο 1311 ασθενών με ΑΦΣ (πρωτοπαθές και δευτεροπαθές στο πλαίσιο ΣΕΛ) εντοπίστηκαν 411 (31%) με βαλβιδικές βλάβες, με απεικόνιση βαλβιδικής πάχυνσης σε 195/1218 (16%) και εκβλαστήσεων σε 121/1200 (10%). Σε σύνολο 2301 ασθενών με ΑΦΣ (πρωτοπαθές-1508 ασθενείς και δευτεροπαθές στο πλαίσιο ΣΕΛ -693 ασθενείς, συνδρόμου προσομοιάζον με ΣΕΛ- 50 ασθενείς ή άλλου νοσήματος- 50 ασθενείς) βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν στους 554 (24%), πάχυνση βαλβίδας σε 311/ 2208 (14%) και εκβλαστήσεων σε 148/2190 (6.8%).

Κατά την παρακολούθηση 72 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και συνολικά 308 έτη-ασθένειας σημειώθηκαν νέες βλάβες ή εξέλιξη των υπαρχουσών σε 33 ασθενείς (46%), ενώ δεν διαπιστώθηκε μεταβολή των βλαβών σε 39 (54%). Και οι τρεις συγγραφείς κατέληξαν ότι η αντιθρομβωτική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική για την πρόληψη νέων και την εξέλιξη των υφισταμένων βλαβών.

Σε 3 μελέτες καταγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και της παρουσίας βαλβιδικών βλαβών, ενώ σε 1 σημειώθηκε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους. Επτά (7) συγγραφείς σημείωσαν ότι η πλειονότητα των ασθενών με βαλβιδοπάθεια παρουσίασε συχνότερα αρτηριακές θρομβώσεις απ' ότι φλεβικές και 4 πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαλβιδοπάθειας και των παροδικών και εγκατεστημένων ισχαιμικών ΑΕΕ.

Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά μελετών με αντικείμενο τις βαλβιδικές βλάβες σε πρωτοπαθές ΑΦΣ

Μελέτη/ τύπος υπερηχογραφήματος	Ασθενείς/ μάρτυρες n	Φύλο- Γυναίκες n (%)	Ηλικία (έτη)	Έτη παρακολούθησης/ ασθενείς n	Ασθενείς με βαλβιδικές βλάβες n (%)	Πάχυνση ή παλινδρόμηση βαλβίδας n (%)	Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδα n (%)	Βαλβιδικές βλάβες n (%)		Σχόλια
								Αμετάβλητες	Νέες/ επιδείνωση	
Turiel ¹⁴³ (2005) διοισοφάγειο	56	48 (86%)	37± 10	5/ 47	34/56 (61%)	Πάχυνση μιτροειδούς σε 30/56 (54%),	5 /56 (9%)	30 (64%)	17 (36%)	Ο υψηλός τίτλος ΑΚΑ μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση/ εξέλιξη βαλβιδικών βλαβών Η αντιθρομβωτική θεραπεία μη αποτελεσματική στην πρόληψη βαλβιδικών βλαβών Βαλβιδικές βλάβες σε 100% των ασθενών με ισχυμικό ΑΕΕ και σε 91.6% αυτών με αρτηριακή εμβολή
Erdogan ¹⁴⁴ (2005) διοισοφάγειο	31	22 (71%)	36± 9	-	26/31 (84%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 15/31 (48%), παλινδρόμηση μιτροειδούς σε 24/ 31 (77.4%)	10/ 31 (32%)	-	-	Βαλβιδικές βλάβες σε 94% των ασθενών με αρτηριακή εμβολή Η αντιθρομβωτική θεραπεία μη αποτελεσματική στην πρόληψη βαλβιδικών βλαβών Ο υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση/ εξέλιξη βαλβιδικών βλαβών Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τίτλου IgG ΑΚΑ και πάχυνσης βαλβίδας
Espinola-Zavaleta ¹⁴⁵ (2004) διοισοφάγειο	24	18 (75%)	42± 11	5/12	17/24 (71%)	ΔΑ	ΔΑ	3/12 (25%)	9 (75%)	Βαλβιδικές βλάβες σε 94% των ασθενών με αρτηριακή εμβολή Η αντιθρομβωτική θεραπεία μη αποτελεσματική στην πρόληψη βαλβιδικών βλαβών Ο υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση/ εξέλιξη βαλβιδικών βλαβών
Turiel ¹⁴⁶ (2000) διοισοφάγειο	40	35 (87.5%)	32.5±11	-	33/40 (82%)	Πάχυνση μιτροειδούς σε 25/40 (63%), παλινδρόμηση βαλβίδας σε 24/40 (60%)	3/40 (7.5%)	-	-	Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τίτλου IgG ΑΚΑ και πάχυνσης βαλβίδας
Espinola-Zavaleta ¹⁴⁷ (1999) διοισοφάγειο	29	22 (76%)	35.5± 10.7	1/13	22/29 (76%)	Βαλβιδική παλινδρόμηση σε 13 (59%)	ΔΑ	6/13 (46%)	7 (54%)	17 ασθενείς με βαλβιδικές βλάβες (77.3%) είχαν στο ιστορικό τους συμβάν αρτηριακής εμβολής Η αντιθρομβωτική θεραπεία μη αποτελεσματική στην πρόληψη βαλβιδικών βλαβών
Garcia-Torres ¹⁴⁸ (1996) διαθωρακικό	20	ΔΑ	ΔΑ	-	6/20 (30%)	Πάχυνση μιτροειδούς σε 2/20 (10%)	ΔΑ	-	-	

Galve ¹⁴⁹ (1992) διαθωρακικό	28/28	17 (61%)	39± 11	-	10/ 28 (36%)	Πάχυνση και παλινδρόμησ η μυτροειδούς σε 4/28 (14%), παλινδρόμησ η βαλβίδας σε 10/28 (36%)	ΔΑ	-	-	50% των ασθενών με βαλβιδική νόσο είχαν στο ιστορικό τους συμβάν αρτηριακής εμβολής
Cervera ¹⁵⁰ (1991) διαθωρακικό	55/55	43 (80%)	37± 14	Τουλάχιστ ον 5 έτη	21/55 (38%)	Πάχυνση μυτροειδούς σε 8/55 (14.5%), μυτροειδική παλινδρόμησ η σε 12/55 (22%)	1/55 (2%)	ΔΑ	ΔΑ	Αρτηριακή θρόμβωση σημειώθηκε σε 76% των ασθενών με βαλβιδικές βλάβες και ισχαιμικό ΑΕΕ στο 52 % αυτών
Brenner ¹⁵¹ (1991) διαθωρακικό	34/22	29 (85%)	35 ± 13	-	11/34 (32%)	Πάχυνση μυτροειδούς σε 5/34 (15%), παλινδρόμησ η μυτροειδούς σε 7 /34 (20.5%)	2/34 (8%)	-	-	64% των ασθενών με βαλβιδικές βλάβες είχε ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης έναντι 17% με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης

Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά μελετών με αντικείμενο τις βαλβιδικές βλάβες σε πρωτοπαθές ΑΦΣ, ΣΕΛ και ΑΦΣ, ΣΕΛ± ΑΦΑ

Μελέτη	Ασθενείς n	Φύλο- Γυναίκες n (%)	Ηλικία (έτη)	Έτη παρακολού θησης	Ασθενείς με βαλβιδικές βλάβες n (%)	Πάχυνση ή παλινδρόμηση βαλβίδας n (%)	Libman- Sacks ενδοκαρδίτι δα n (%)	Βαλβιδικές βλάβες n (%)		Σχόλια
								Αμετά βλητες	Νέες/ επιδείνωση	
Djokovic ¹⁵² (2018) Διαθωρακικό / διοισοφάγειο	360 πρωτοπαθές ΑΦΣ	283 (79%)	44± 13	-	31 (8.6%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 11 (3.1%)	28 (7.8%)	-	-	Οι βαλβιδικές επιπλοκές συχνότερες στους άνδρες, η ηλικία παράγοντας κινδύνου, συσχέτιση βαλβιδικών βλαβών με παροδικό ΑΕΕ Στο τέλος της δεκαετίας βαλβιδικές βλάβες εντοπίστηκαν σε 11 (65%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 17 (74%) με ΣΕΛ+ΑΦΣ με επιδείνωση βαλβιδικής δυσλειτουργίας σε 30%) του πληθυσμού
	148 ΣΕΛ+ΑΦΣ	133 (89%)	47.7± 14.8	-	42 (28.4%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 7 (4.7%)	40 (27.0%)	-	-	
Kampolis ¹⁵³ (2014) διαθωρακικό	17 πρωτοπαθές ΑΦΣ	70 (82%)	40± 12	10	9 (53%)	ΔΑ	2 (12%)	25/ 83 (30%)	25 /82 (30%)	69% των ασθενών με βαλβιδοπάθεια είχε ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης έναντι 20% αυτών χωρίς, αποτυχία αντιθρομβωτικής αγωγής να προλάβει ή να αποκαταστήσει βαλβιδικές βλάβες
	23 ΣΕΛ+ ΑΦΣ				7 (30%)		2 (9%)			
	19 ΣΕΛ, ΑΦΑ +				8 (42%)		1 (5%)			
	23 ΣΕΛ, ΑΦΑ -				8 (35%)		1 (4%)			
Pardos- Gea ¹⁵⁴ (2010) διαθωρακικό	34 πρωτοπαθές ΑΦΣ	33 (62%)	27± 15	12	19 (56%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 25/53 (47%)	4/53 (7%)	ΔΑ	Αύξηση ασθενών με παλινδρόμη ση σε 34% από 21%, μέτριου βαθμού σε 19% έναντι 2% αρχικά	69% των ασθενών με βαλβιδοπάθεια είχε ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης έναντι 20% αυτών χωρίς, αποτυχία αντιθρομβωτικής αγωγής να προλάβει ή να αποκαταστήσει βαλβιδικές βλάβες
	19 ΣΕΛ+ ΑΦΣ				10 (53%)					
	20 μάρτυρες									

Cervera ²⁶ (2009) Διαθωρακικό / διοισοφάγειο	530 πρωτοπαθές ΑΦΣ 360 ΣΕΛ+ΑΦΣ 50 σύνδρομο προσομοιάζο ν με ΣΕΛ +ΑΦΣ 50 ΑΦΣ+ άλλο νόσημα	820 (82%)	34± 13	5	143 (14.3%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 116 (11.6%)	27 (2.7%)	ΔΑ	17 (1.7%)	
Krause ¹⁵⁵ (2005) διαθωρακικό	159 πρωτοπαθές ΑΦΣ 97 ΣΕΛ+ΑΦΣ	215 (84%)	34± 12	-	29/ 159 (18%) 27/ 97 (28%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 28/ 159 (17.6%) Πάχυνση βαλβίδας σε 9/97 (9.3%)	7/159 (4.4%) 9/ 97 (9.3%)	-	-	Συσχέτιση βαλβιδικών βλαβών με παροδικό/ εγκατεστημένο ΑΕΕ σε πρωτοπαθές ΑΦΣ
Gabrielli ¹⁵⁶ (1995) διαθωρακικό	20 πρωτοπαθές ΑΦΣ	20 (100%)	32± 4	-	0	0	0	-	-	Απουσία στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ ΑΚΑ και βαλβιδικής βλάβης
	27 ΣΕΛ, ΑΦΑ (+) 12 ΣΕΛ, ΑΦΑ (-) 20 μάρτυρες	38 (97%)	34± 12	-	11 (41%) 4 (33%)	5/29 (17%)	2/29 (7%)	-	-	
Vianna ¹⁵⁷ (1994) διαθωρακικό	51 πρωτοπαθές ΑΦΣ	41 (80%)	32± 10	-	19 (37%)	Πάχυνση μιτροειδούς σε 10 (19.6%), παλινδρόμηση μιτροειδούς σε 12 (23.5%)	2 (3.9%)	-	-	
	46 ΣΕΛ+ΑΦΣ	40 (87%)	37± 12	-	29 (63%)	Πάχυνση μιτροειδούς σε 14 (30%), παλινδρόμηση μιτροειδούς σε 19 (41.3%)	2 (4.3%)	-	-	
Gleason ¹⁵⁸ (1993) διαθωρακικό	10 πρωτοπαθές ΑΦΣ 20 ΣΕΛ, ΑΦΑ (-) 20 μάρτυρες	9 (90%) 18 (90%)	30± 7	-	6 (60%) 8 (40%)	Πάχυνση μιτροειδούς σε 1 (10%) Πάχυνση μιτροειδούς σε 1 (5%)	4 (40%) 7 (35%)	-	-	
					0	0	0	-	-	
Roldan ¹⁵⁹ (1992) διοισοφάγειο	10 πρωτοπαθές ΑΦΣ	4 (40%)	42 ± 10	-	3 (30%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 1 (10%), παλινδρόμηση σε 1 (10%)	ΔΑ	-	-	
	22 ΣΕΛ, ΑΦΑ (+)	21 (95%)	37± 13	-	17 (77%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 11 (50%), παλινδρόμηση σε 14 (64%)		-	-	
	32 ΣΕΛ, ΑΦΑ (-)	28 (87.5%)	40± 10	-	23 (72%)	Πάχυνση βαλβίδας σε 15 (47%), παλινδρόμηση σε 19 (59%)		-	-	

Ενδοκαρδιακή θρόμβωση

Έπειτα από ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας αξιοποιήθηκαν 5 μελέτες για την εκτίμηση του επιπολασμού της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης σε ασθενείς με ΑΦΣ. Επιπλέον εντοπίστηκαν 51 περιστατικά ασθενών και καταγράφηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, η θεραπευτική προσέγγιση και η έκβασή τους. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 14.

Οι Cervera²⁶ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης κοόρτης 1000 ασθενών με ΑΦΣ. Από αυτούς το 82% (820) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία στην έναρξη 34 (± 13) και η διάρκεια παρακολούθησης 5 έτη. Το 53% (530) των ασθενών εντοπίστηκε με πρωτοπαθές ΑΦΣ, το 36% (360) με δευτεροπαθές ΑΦΣ στο πλαίσιο ΣΕΛ, το 5% (50) με ΑΦΣ σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ και το υπόλοιπο 5% (50) με ΑΦΣ σε συνδυασμό με άλλη πάθηση. Κατά την διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης εντοπίστηκαν 4 ασθενείς (0.4%) με ενδοκαρδιακή θρόμβωση.

Οι Djokonic¹⁶⁰ και συν. Δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 374 ασθενών με ΑΦΣ. Από αυτούς 298 (80%) ήταν γυναίκες, 260 είχαν πρωτοπαθές ΑΦΣ με μέση ηλικία 45.6 (± 13.3) και 114 δευτεροπαθές ΑΦΣ σε συνδυασμό με ΣΕΛ και μέση ηλικία 46.2 (± 15). Όλοι οι ασθενείς διερευνήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα και θρόμβωση καρδιακών κοιλοτήτων εντοπίστηκε σε 5 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και σε κανέναν με δευτεροπαθές. Σε 2/5 ασθενείς ανευρέθη υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ και οι συγγραφείς σημείωσαν πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών και της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης ($P=0.007$).

Οι Teh¹⁶¹ και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα συγχρονικής μελέτης 59 ασθενών με ΑΦΣ. Το 89% (53) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία των ασθενών 41.6(± 12.1), πρωτοπαθές ΑΦΣ σημειώθηκε στο 27% (16) και δευτεροπαθές στο 73% (43), εκ των οποίων 43 με ΣΕΛ. Ενδοκαρδιακή θρόμβωση εντοπίστηκε σε 1 ασθενή (1.7%).

Οι Tan¹⁶² και συν. δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη 59 ασθενών με οριστικό ΑΦΣ. Από αυτούς 48 (81%) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία 46 ± 10 έτη, πρωτοπαθές ΑΦΣ εντοπίστηκε σε 15 ασθενείς (25%) και δευτεροπαθές σε 44 (75%), εκ των οποίων 37 με ΣΕΛ. Ενδοκαρδιακή θρόμβωση εντοπίστηκε σε 2 ασθενείς (3.4%).

Οι Yoon¹⁶³ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης 146 ασθενών με ΑΦΣ. Από αυτούς 102 (69%) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία 20.1 έτη, 89 ασθενείς (61%) είχαν πρωτοπαθές ΑΦΣ, 57 (39%) είχαν δευτεροπαθές ΑΦΣ, εκ των οποίων 41 με ΣΕΛ και η διάρκεια παρακολούθησης κυμάνθηκε από 1 μήνα έως 15 έτη. Εντοπίστηκαν 3 ασθενείς (2.1%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ με ενδοκαρδιακή θρόμβωση και κανείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ και ενδοκαρδιακή θρόμβωση.

Οι Waisayarat¹⁶⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 12χρονου αγοριού το οποίο προσήλθε εξαιτίας άλγους και οιδήματος κάτω άκρων άμφω και υποβλήθηκε σε αξονική αγγειογραφία με απεικόνιση πλήρους απόφραξης στην δεξιά μηριαία και αριστερή ιγνυακή αρτηρία, στην αριστερή κάτω πνευμονική και αριστερή νεφρική φλέβα. Επιχειρήθηκε θρομβεκτομή, ανεπιτυχώς και τελικά ακρωτηριασμός κάτω άκρων. Ο ασθενής ενώ βρισκόνταν σε θεραπεία με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη και κορτικοστεροειδή επανήλθε εξαιτίας δύσπνοιας-ορθόπνοιας, διερευνήθηκε με

υπερηχογράφημα και αξονική αγγειογραφία, απεικονίστηκε θρόμβος εντός του δεξιού κόλπου και υποτμηματική πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και αντιμετωπίστηκε με χειρουργική θρομβεκτομή. Ο 12χρονος επανήλθε έπειτα από 4 μήνες αιτιώμενος δύσπνοια, υποβλήθηκε σε νέο έλεγχο με ανεύρεση περικαρδικής συλλογής αποδιδόμενη σε πνευμονική υπέρταση, νέας ΠΕ και επανεμφάνισης ενδοκοιλιακού θρόμβου. Κατά τη διάρκεια νοσηλείας κατέληξε. Η νεκροψία επιβεβαίωσε την ενδοκαρδική θρόμβωση, το πνευμονικό έμβολο και την παρουσία πολλαπλών μικροθρόμβων σε πνεύμονες και νεφρούς. Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με την παρουσία αντιπηκτικού Λύκου έθεσαν την διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ.

Οι Akdime¹⁶⁵ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό ενός άνδρα 52 ετών με ιστορικό HIV λοίμωξης και ΣΔ II ο οποίος εισήχθη εξαιτίας χαμηλού-μετρίου κινδύνου ΠΕ. Διαπιστώθηκαν ακροκυάνωση και οξεία καρδιακή, νεφρική και ηπατική βλάβη. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα ανέδειξε κλάσμα εξώθησης 30%, τμηματικές ακινησίες και παρουσία θρόμβων εντός της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Η αρχική αξονική τομογραφία δεν απεικόνισε θρόμβωση/ έμφρακτο στους νεφρούς. Εργαστηριακά εντοπίστηκε παρουσία αντιπηκτικού Λύκου σε δυο μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων και τέθηκε η διάγνωση του καταστροφικού ΑΦΣ. Ο ασθενής έλαβε αντιπηκτικά, κορτικοστεροειδή και πλασμασφαίρεση, ενώ επαναληπτικό υπερηχογράφημα έδειξε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης (50%) και εξαφάνιση των ενδοκαρδιακών θρόμβων.

Οι Suzuki¹⁶⁶ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση γυναίκας 45 ετών με ιστορικό πρωτοπαθούς ΑΦΣ (επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΕΦΘ και ασυμπτωματικών εγκεφαλικών εμφράκτων), η οποία προσήλθε λόγω εύκολης κόπωσης. Η ασθενής είχε διακόψει τα αντιπηκτικά εξαιτίας μηννοραγίας και ελάμβανε κορτικοστεροειδή. Διερευνήθηκε με διαθωρακικό υπερηχογράφημα και απεικονίστηκε θρόμβος στην κορυφή της αριστερής κοιλίας χωρίς διαταραχή κινητικότητας των τοιχωμάτων. Αντιμετώπιστηκε με μικρή θωρακοτομή και αφαίρεση του θρόμβου. Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε οργανωμένο θρόμβο πλούσιο σε ινική και η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική κατά τη διάρκεια 17 μηνών μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Οι Panopoulos¹⁶⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 21 ετών, με ελεύθερο ιστορικό, η οποία προσήλθε λόγω πλευροδυνίας και δύσπνοιας. Υποβλήθηκε σε αξονική αγγειογραφία με απεικόνιση ΠΕ και έλλειμματος πλήρωσης στην κάτω κοίλη φλέβα. Στην μαγνητική τομογραφία επιβεβαιώθηκε θρόμβος στην κάτω κοίλη με πιθανολογούμενη καρδιακή προέλευση. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε νεφρική βλάβη, τριπλή θετικότητα ΑΦΑ και πιθανό καταστροφικό ΑΦΣ. Η ασθενής έλαβε αντιπηκτικά, κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη και σε νέα μαγνητική καρδιάς έπειτα από 6 μήνες επιβεβαιώθηκε η λύση του θρόμβου.

Οι Dhibar¹⁶⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 41 ετών ο οποίος προσήλθε για διερεύνηση πυρετικών κυμάτων άγνωστης αιτιολογίας από 4μήνου. Κατά την διερεύνηση δεν εντοπίστηκε εστία, διαπιστώθηκε θρομβοπενία και κατά το διαθωρακικό και εν συνεχεία διοισοφάγειο υπερηχογράφημα απεικονίστηκε θρόμβος εντός του δεξιού κόλπου. Υποβλήθηκε σε πνευμονική αξονική αγγειογραφία με ανάδειξη χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής νόσου και βλάβης- πιθανότατα πνευμονικού εμφράκτου στον δεξιό άνω λοβό. Στον

ανοσολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε τριπλή θετικότητα των ΑΦΑ σε 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με θρομβεκτομή και στη συνέχεια έλαβε αντιπηκτικά και κορτικοστεροειδή. Στην παρακολούθηση με υπερηχογράφημα στους 2 και 6 μήνες δεν διαπιστώθηκε επανεμφάνιση θρόμβου ενώ παρέμεινε απύρετος.

Οι Voigtlaender¹⁶⁹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 76 ετών με ελεύθερο ιστορικό, η οποία προσήλθε εξαιτίας αισθήματος παλμών, σταθερής στηθάγχης και δύσπνοιας από 5 εβδομάδων. Διερευνήθηκε με διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας στον δεξιό κόλπο. Η ασθενής υποβλήθηκε σε εκτομή της μάζας με την ιστολογική εξέταση να επιβεβαιώνει την ύπαρξη επασβεστωμένου θρόμβου πλούσιου σε ινική και συνέχισε λαμβάνοντας αντιπηκτικά και κορτικοστεροειδή. Στον ανοσολογικό έλεγχο για ΑΦΑ διαπιστώθηκε η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου και εργαστηριακά θρομβοπενία. Στον 3μηνο επανέλεγχο αποκλείστηκε η επαναδημιουργία θρόμβου και η παρουσία αντιπηκτικού Λύκου καθιστώντας την διάγνωση πρωτοπαθές ΑΦΣ.

Οι Uyar¹⁷⁰ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό ενός 25 άνδρα ο οποίος προσήλθε εξαιτίας δύσπνοιας, καταβολής και ιλίγγου. Στο διαθωρακικό και διοισοφαγιο υπερηχογράφημα διαπιστώθηκε η παρουσία μάζας εντός του αριστερού κόλπου. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση της μάζας και η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την ύπαρξη οργανωμένου θρόμβου. Εργαστηριακά εντοπίστηκε τριπλή θετικότητα ΑΦΑ και ο ασθενής εξήλθε με αντιπηκτική αγωγή.

Οι Onea¹⁷¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 57 ετών με ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ΕΦΘ, η οποία προσήλθε εξαιτίας προοδευτικά επιδεινούμενης δύσπνοιας. Η πνευμονική αξονική αγγειογραφία απέκλεισε το ενδεχόμενο ΠΕ και το υπερηχογράφημα απεικόνισε την παρουσία μάζας στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και καλή συσταλτικότητα αυτής. Επί υποψίας ενδοκαρδιακού θρόμβου η ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή. Σε 2 εβδομάδες υποβλήθηκε σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς με πλήρη εξαφάνιση του θρόμβου. Εργαστηριακά εντοπίστηκε η παρουσία ΑΚΑ σε 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων επιβεβαιώνοντας την διάγνωση του πρωτοπαθούς ΑΦΣ.

Οι Kamper¹⁷² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση παχύσαρκου άνδρα 39 ετών, ο οποίος προσήλθε λόγω δύσπνοιας και πυρετού άγνωστης αιτιολογίας. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με απεικόνιση θρόμβων εντός του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας. Η αξονική αγγειογραφία επιβεβαίωσε την παρουσία μη εμπλουτιζόμενου θρόμβου και ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με θρομβεκτομή και ιστολογική επιβεβαίωση ύπαρξης οργανωμένου θρόμβου. Εργαστηριακά ανευρέθη θρομβοπενία και παρουσία ΑΚΑ. Ο 29χρονος 2 εβδομάδες αργότερα και ενώ βρισκόταν σε αντιπηκτική αγωγή, κατέληξε. Στην νεκροτομή εντοπίστηκαν ευρήματα διάχυτης ενδοκαρδιακής θρόμβωσης και στις 4 κοιλότητες με πολλαπλά σπλαχνικά έμφρακτα.

Οι Sharma¹⁷³ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 28χρονου άνδρα, ο οποίος προσήλθε εξαιτίας προκάρδιου άλγους. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν ενδεικτικό προσθιο-πλάγιου STEMI, οδηγήθηκε για επαναγγείωση με θρομβεκτομή και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα. Στον υπερηχογραφικό έλεγχο με

διαθωρακική και διοισοφάγεια απεικόνιση διαπιστώθηκε η παρουσία 3 μαζών στον δεξιό κόλπο και στον εργαστηριακό η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου, IgG αντικαρδιολιπινικά και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ασθενής, έχοντας λάβει αντιπηκτική αγωγή για διάστημα 5 μηνών, υποβλήθηκε εκ νέου σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με μείωση μεγέθους του ενός και επασβέστωση των 2 άλλων θρόμβων. Επιβεβαιώθηκε στο 5μηνο η παρουσία IgG ΑΚΑ και σφραγίστηκε η διάγνωση του πρωτοπαθούς ΑΦΣ.

Οι Perrnanyer¹⁷⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 43 ετών με ελεύθερο ατομικό ιστορικό, η οποία προσήλθε εξαιτίας ΕΦΘ. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος με ανάδειξη μάζας εντός του δεξιού κόλπου, επεκτεινόμενη στην κάτω κοίλη φλέβα, σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία καρδιάς με διάγνωση πιθανής ύπαρξης θρόμβου. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με θρομβεκτομή και ιστολογική επιβεβαίωση οργανωμένου θρόμβου, ενώ βρέθηκε θετική για αντιπηκτικό Λύκου και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα.. Μαγνητική τομογραφία στους 6 μήνες δεν απεικόνισε νέα μάζα.

Οι Rawat¹⁷⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 39 ετών με ιστορικό θρόμβωσης έσω σφαγίτιδας, η οποία προσήλθε εξαιτίας δύσπνοιας και πλευροδυνίας. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία με απεικόνιση θρόμβου στη αριστερή πνευμονική αρτηρία, διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με απεικόνιση μάζας εντός του δεξιού κόλπου και εργαστηριακή διερεύνηση θετική για το αντιπηκτικό του Λύκου. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με θρομβεκτομή και νέα αξονική αγγειογραφία επιβεβαίωσε την απομάκρυνση των θρόμβων στην πνευμονική αρτηρία και δεξιό κόλπο.

Οι Bittencourt¹⁷⁶ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 37 ετών, με ιστορικό ΣΕΛ, ΑΦΣ και πνευμονικής εμβολής, η οποία ενώ βρισκόταν σε αντιπηκτική αγωγή παρουσίασε NSTEMI. Διερευνήθηκε με αξονική αγγειογραφία με απεικόνιση απόφραξης σε απομακρυσμένο διαγώνιο κλάδο του προσθίου κατιόντος και επασβεστωμένου θρόμβου εντός της δεξιάς κοιλίας. Ο ασθενής εξήλθε με αντιπηκτική αγωγή και θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Οι De Agustin¹⁷⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 30 ετών με ιστορικό 2 αυτόματων αποβολών κυήματος, η οποία προσήλθε λόγω αρθραλγίας, καταβολής και διαλείποντος πυρετού από 6μήνου. Διερευνήθηκε με διαθωρακικό, διοισοφάγειο και μαγνητική τομογραφία με ανάδειξη μάζας εντός της δεξιάς κοιλίας επεκτεινόμενη στην πνευμονική αρτηρία. Υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση της μάζας με ιστολογικό αποτέλεσμα ασβεστοποιημένου θρόμβου. Η ασθενής βρέθηκε θετική για το αντιπηκτικό Λύκου και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και επαναληπτικό υπερηχογράφημα δεν εντόπισε επανασχηματισμό θρόμβου.

Οι Cianciulli¹⁷⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 39 ετών ο οποίος προσήλθε εξαιτίας αριστερής ημιπάρεσης και περιφερικής εμβολής. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και αντιμετωπίστηκε χειρουργικά. Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την παρουσία παλιού και νέου θρόμβου και εργαστηριακά εντοπίστηκε αντιπηκτικό του Λύκου. Νέο υπερηχογράφημα μετά την πάροδο 10 μηνών απέκλεισε επανασχηματισμό ενδοκαρδιακού θρόμβου.

Οι Guedes-Barbosa¹⁷⁹ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό 36χρονου άνδρα ο οποίος προσήλθε με δύσπνοια και ισχαιμικές αλλοιώσεις χειρών και ποδών. Ο ασθενής παρουσίασε ραγδαία επιδείνωση με αναπνευστική ανεπάρκεια και κατέληξε. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε παρουσία αντιπηκτικού Λύκου και IgG/ IgM ΑΚΑ, ενώ κατά την νεκροτομή η παρουσία εκτεταμένου θρόμβου και στις 4 καρδιακές κοιλότητες.

Οι Amigo¹⁸⁰ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 26 ετών ο οποίος προσήλθε λόγω δύσπνοιας, αιμόπτυσης, συγκοπής και εμπυρέτου. Στη απλή ακτινογραφία εντοπίστηκε δεξιά παραπυλαία σκίαση και το διαθωρακικό υπερηχογράφημα πνευμονική υπέρταση και 4 μάζες εντός του δεξιού κόλπου. Στον εργαστηριακό έλεγχο εντοπίστηκε αντιπηκτικό Λύκου και IgG/ IgM ΑΚΑ. Ο ασθενής παρουσίασε ραγδαία επιδείνωση, αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Στην νεκροψία επιβεβαιώθηκαν οργανωμένοι θρόμβοι εντός του δεξιού κόλπου, νεοσχηματισμένος θρόμβος στον αριστερό κόλπο επεκτεινόμενος στην αριστερή κοιλία, πνευμονικά έμφρακτα και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

Οι Bahlmann¹⁸¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός άνδρα 68 ετών, με ιστορικό επιληπτικής κρίσης και ισχαιμικό ΑΕΕ (μέση εγκεφαλική) προ 2μήνου, ο οποίος προσήλθε λόγω δύσπνοιας και προκάρδιου βάρους. Διενεργήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ευρήματα διάταση και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με μάζα εντός αυτής και εργαστηριακός έλεγχος με παρουσία αντιπηκτικού Λύκου και ΑΚΑ. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε μαγνητική καρδιάς με απεικόνιση ενδοτοιχωματικού αιματώματος στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και σε στεφανιογραφία με εύρημα νόσου τριών αγγείων. Στη συνέχεια αντιμετωπίστηκε με καρδιοπνευμονική παράκαμψη, τέθηκε σε αντιπηκτική θεραπεία και επειδή σε επαναληπτικό υπερηχογράφημα εντοπίστηκε μη υποχώρηση του θρόμβου, υποβλήθηκε σε θρομβεκτομή.

Οι Ye¹⁸² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 22 ετών με ιστορικό σύγκλισης ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, η οποία προσήλθε λόγω δύσπνοιας και μη παραγωγικού βήχα. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας εντός του δεξιού κόλπου προβάλλουσα στην αριστερή κοιλία κατά τη διαστολή και σε αξονική αγγειογραφία με επιπλέον ανάδειξη εμβόλων εντός των 2 πνευμονικών αρτηριών. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν θετικός για IgG/ IgM ΑΚΑ και αρνητικός για αντιπηκτικό Λύκου. Η ασθενής υποβλήθηκε σε θρομβεκτομή των πνευμονικών εμβόλων και της ενδοκαρδιακής μάζας η οποία στην ιστολογική εξέταση αποδείχτηκε μερικώς οργανωμένος νεκρωτικός θρόμβος με ενδοκαρδιακή ίνωση.

Οι Morel¹⁸³ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση άνδρα 42 ετών με ιστορικό πρωτοπαθούς ΑΦΣ και θρόμβωσης μεσεντέριας φλέβας, ο οποίος προσήλθε λόγω STEMI. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία με τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στον πρόσθιο κατιόντα. Την επόμενη ημέρα προγραμματίστηκε διαθωρακικό, διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία με απεικόνιση ανευρύσματος και θρόμβου εντός του δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας. Ο ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή και νέο διοισοφάγειο υπερηχογράφημα έδειξε εξαφάνιση του θρόμβου.

Οι Basso¹⁸⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 43 ετών με ιστορικού πρωτοπαθούς ΑΦΣ (αυτόματες αποβολές, φλεβικές θρομβώσεις, θρομβοπενία, αντιπηκτικό Λύκου), η οποία προσήλθε εξαιτίας συγκοπικού επεισοδίου. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας εντός του δεξιού κόλπου και θρομβεκτομή με ιστολογική διάγνωση οργανωμένου θρόμβου. Συνέχισε με αντιπηκτική αγωγή και σε επαναληπτικό υπερηχογράφημα μετά από 6 μήνες οι καρδιακές κοιλότητες ήταν ελεύθερες θρόμβου.

Οι Lim¹⁸⁵ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό μιας γυναίκας 40 ετών με ιστορικό ΣΕΛ, η οποία προσήλθε εξαιτίας δύσπνοιας- αιμόπτυσης. Η ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική αγγειογραφία και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με απεικόνιση πνευμονικού εμβόλου και μάζας εντός του δεξιού κόλπου. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε παρουσία IgG ΑΚΑ και η γυναίκα τέθηκε σε αντιπηκτική θεραπεία. Με το πέρας 6 εβδομάδων προγραμματίστηκε νέο υπερηχογράφημα με πόρισμα μη λύση του θρόμβου και διενεργήθηκε θρομβεκτομή. Η ιστολογική εξέταση κατέδειξε οργανωμένο θρόμβο με ενδοκαρδιακή ίνωση και παρέμεινε ασυμπτωματική στον 6μηνο έλεγχο.

Οι Willens¹⁸⁶ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση άνδρα 43 ετών με ιστορικό ίλιγγου, ο οποίος προσήλθε λόγω δυσαρθρίας και πάρεσης δεξιού άνω άκρου. Υποβλήθηκε σε μαγνητική εγκεφάλου με απεικόνιση μικρών εμφράκτων στην παρεγκεφαλίδα και διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με εντόπιση μάζας εντός της αριστερής κοιλίας. Τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή και νέο διοισοφάγειο υπερηχογράφημα εντός 24 ωρών κατέδειξε απουσία ενδοκαρδιακού θρόμβου. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε παρουσία IgG /IgM ΑΚΑ.

Οι Marie¹⁸⁷ και συν. δημοσίευσαν 2 περιστατικά με ΑΦΣ και ενδοκαρδιακή θρόμβωση. Η πρώτη γυναίκα 44 ετών με ελεύθερο ατομικό ιστορικό προσήλθε εξαιτίας αριστερής ημιπάρεσης και υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου και διαθωρακικό υπερηχογράφημα χωρίς παθολογικά ευρήματα. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε παρουσία αντιπηκτικού Λύκου, IgG ΑΚΑ και IgG αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ανέδειξε την παρουσία μάζας εντός του αριστερού κόλπου χωρίς άλλη παθολογία. Η ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή και σε επαναληπτικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε 6 μήνες επιβεβαιώθηκε λύση του θρόμβου και εργαστηριακά τριπλή θετικότητα ΑΦΑ. Ο δεύτερος ασθενής άνδρας 41 ετών προσήλθε λόγω ισχαιμίας των δακτύλων του αριστερού ποδός και βρέθηκε θετικός στο αντιπηκτικό του Λύκου, σε IgG ΑΚΑ και IgG αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης. Υποβλήθηκε σε αρτηριογραφία με ευρήματα συμβατά με εμβολή στην πρόσθια κνημιαία αρτηρία. Στο διοισοφάγειο υπερηχογράφημα εντοπίστηκε μάζα εντός του αριστερού κόλπου. Ο ασθενής έλαβε αντιπηκτική θεραπεία και επαναληπτικό υπερηχογραφικό έλεγχο εντός 3μήνου διαπιστώθηκε λύση του θρόμβου και παραμονή τριπλής θετικότητας των ΑΦΑ.

Οι Mottram¹⁸⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση άνδρα 50 ετών με ιστορικό ίλιγγου και παροδικής απώλειας όρασης, ο οποίος προσήλθε εξαιτίας δυσφασίας και πάρεσης δεξιού άνω άκρου. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου στην εισαγωγή και έπειτα από 7 ημέρες με την δεύτερη να αναδεικνύει έμφρακτο αριστερά κροταφοβραγματικά. Ο ασθενής διερευνήθηκε με διαθωρακικό

και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας εντός του αριστερού κόλπου και ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση. Ιστολογικά επιβεβαιώθηκε η παρουσία οργανωμένου θρόμβου και εργαστηριακά παρουσία IgG/ IgM AKA και αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης, τα οποία επαναλήφθηκαν θετικά ύστερα από 9 εβδομάδες.

Οι Latagliata¹⁸⁹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 51 ετών με ιστορικό αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, η οποία εισήχθη εξαιτίας πτώσης αιματοκρίτη. Κατά την διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε υποξυγοναιμία, ταχύπνοια και διάταση σφαγίτιδων και υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας εντός του αριστερού κόλπου. Οδηγήθηκε σε χειρουργική εκτομή της μάζας με ιστολογική εκτίμησης ως θρόμβου σε διάφορα στάδια οργάνωσης. Εργαστηριακά διαπιστώθηκε παρουσία αντιπηκτικού Λύκου και IgG AKA ενώ σε επανέλεγχο η ασθενής ήταν θετική σε IgG αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης.

Οι Granel¹⁹⁰ και συν δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 28 ετών με ιστορικό ημικρανίας και αυτόματης αποβολής εμβρύου, η οποία προσήλθε για διερεύνηση θρομβοπενίας. Ο εργαστηριακός έλεγχος φανέρωσε τριπλή θετικότητα των ΑΦΑ. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με ανάδειξη 2 μαζών εντός του δεξιού κόλπου με επέκταση στην δεξιά κοιλία. Ακολούθησε χειρουργική εξαίρεση και ιστολογική εξέταση με επιβεβαίωση οργανωμένων θρόμβων και η ασθενής έλαβε αντιπηκτική θεραπεία.

Οι Plein¹⁹¹ και συν. δημοσίευσαν 2 περιστατικά με ΑΦΣ και ενδοκαρδιακή θρόμβωση. Η πρώτη ασθενής 35 ετών με ιστορικό αυτόματης αποβολής και τότε παρουσίας αντιπηκτικού Λύκου, προσήλθε λόγω εμπυρέτου, οξείας δύσπνοιας και πορφυρικού εξανθήματος. Υποβλήθηκε σε αξονική αγγειογραφία με ανάδειξη ελλείμματος πλήρωσης και διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με απεικόνιση μάζας εντός του δεξιού κόλπου. Στην ασθενή εντοπίστηκαν IgG AKA και αντιμετωπίστηκε με χειρουργική εξαίρεση της μάζας και ιστολογική επιβεβαίωση της ύπαρξης θρόμβου. Η δεύτερη 13 χρονών με ιστορικό ΣΕΛ προσήλθε εξαιτίας πυρετού και ληθαργικότητας. Εργαστηριακά βρέθηκε θετική σε IgG AKA και στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα εντοπίστηκε μάζα εντός της αριστερής κοιλίας με καλή συσταλτικότητα αυτής. Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο με εξαίρεση της μάζας, ιστολογικής επιβεβαίωσης του θρόμβου και στη συνέχεια έλαβε αντιπηκτική θεραπεία και κορτικοστεροειδή. Νέο υπερηχογράφημα στο 3μηνο απέκλεισε την επαναδημιουργία θρόμβου.

Οι Yeghen¹⁹² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση άνδρα 21 ετών με ατομικό ιστορικό δρεπανοκυτταρικής αναιμίας προσήλθε εξαιτίας εμπυρέτου και αριστερής ωμαλγίας. Διαγνώστηκε με δρεπανοκυτταρική κρίση και κατά την διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε δύσπνοια, ταχύπνοια και διόγκωση σφαγίτιδων. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας στον δεξιό κόλπο και στο υπερηχογράφημα άνω κοιλίας πιθανού θρόμβου εντός της κάτω κοιλίας φλέβας. Τέθηκε σε θεραπευτική δόση ηπαρίνης και λόγω μη κλινικής βελτίωσης σε θρομβόλυση. Νέο υπερηχογράφημα 24 ώρες αργότερα ανέδειξε λύση του θρόμβου και ο εργαστηριακός έλεγχος παρουσία IgG/ IgM AKA. Ο τελευταίος επαναλήφθηκε θετικός 8 μήνες μετά την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.

Οι Bruce¹⁹³ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση μιας γυναίκας 41 ετών με ιστορικό ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας, η οποία προσήλθε λόγω δυσαρθρίας, δυσφαγίας και πάρεσης αριστερού άνω άκρου. Υποβλήθηκε σε αξονική και μαγνητική τομογραφία με απεικόνιση εγκεφαλικών εμφράκτων και εργαστηριακό έλεγχο θετικό για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντιπηκτικό Λύκου. Στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα απεικονίστηκαν 2 μάζες πιθανότατα θρόμβοι εντός της αριστερής κοιλίας και η ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή. Σε επαναληπτικό υπερηχογράφημα στους 6 μήνες σημειώθηκε λύση του ενός και παρουσία του δεύτερου.

Οι Nickle¹⁹⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 46 ετών με ιστορικό καπνίσματος και υστερεκτομής, η οποία προσήλθε εξαιτίας αριστερής ημιπάρεσης και δυσαρθρίας. Υποβλήθηκε σε μαγνητική τομογραφία με απεικόνιση εγκεφαλικού εμφράκτου, σε διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα με εντόπιση μάζας εντός του αριστερού κόλπου και σε αιματολογικό έλεγχο θετικό για αντιπηκτικό ου Λύκου και IgG ΑΚΑ. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με εξαίρεση της μάζας, η οποία στην ιστολογική εξέταση αποδείχτηκε θρόμβος πλούσιος σε ινική και συνέχισε θεραπεία με κουμαρινικά παραμένοντας ασυμπτωματική 4 μήνες αργότερα.

Οι Matos¹⁹⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση εγκύου 21 ετών με ιστορικό 2 επεισοδίων θρομβοφλεβίτιδας κάτω άκρου, η οποία εξαιτίας ταχυκαρδίας υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με απεικόνιση μάζας στον δεξιό κόλπο. Η ασθενής ανιχνεύτηκε θετική για αντιπηκτικό Λύκου και τέθηκε σε αντιαιμοπεταλιακή, αντιθρομβωτική αγωγή και κορτικοστεροειδή. Σε διάστημα λίγων μηνών παρουσίασε 2 επεισόδια ΠΕ τα οποία αποδόθηκαν σε εμβολή ενδοκαρδιακών θρόμβων. Η γυναίκα υποβλήθηκε σε διπλή θρομβεκτομή με ιστολογική επιβεβαίωση των θρόμβων και σε επαναλαμβανόμενους υπερηχογραφικούς ελέγχους δεν εντοπίστηκε επανασχηματισμός.

Οι Baum¹⁹⁶ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 58 ετών με ιστορικό υποθυρεοειδισμού, η οποία προσήλθε με εικόνα αρτηριακής εμβολής κάτω άκρου, επεισοδίων δυσφαγίας και παροδικής αμάρωσης οπτικού πεδίου από 2μήνου. Από τον ανοσολογικό έλεγχο εντοπίστηκε αντιπηκτικό του Λύκου και IgG ΑΚΑ, στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα απεικονίστηκε μάζα εντός της αριστερής κοιλίας και σε αγγειογραφία πλήρης απόφραξη της αριστερής κοινής μηριαίας. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με θρομβεκτομή και ακρωτηριασμό δακτύλων του ποδός. Στην ιστολογική εξέταση επιβεβαιώθηκε οργανωμένος θρόμβος και η 58χρονη συνέχισε θεραπεία με κουμαρινικά παραμένοντας ασυμπτωματική.

Οι O'Hickey¹⁹⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση άνδρα 18 ετών ο οποίος προσήλθε προς διερεύνηση πυρετού άγνωστης αιτιολογίας από 3μήνου. Στο πλαίσιο της διερεύνησης υποβλήθηκε σε θωρακοτομή με ανεύρεση πνευμονικού εμφράκτου στον αριστερό κάτω λοβό και σπινθηρογράφημα αερισμού- αιμάτωσης με εντόπιση περιοχών αναντιστοιχίας. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα ανέδειξε μάζα εντός της δεξιάς κοιλίας, η οποία αφαιρέθηκε χειρουργικά και ιστολογικά αναγνωρίστηκε ως θρόμβος με φλεγμονώδη κύτταρα. Εργαστηριακά ανευρέθηκαν IgG ΑΚΑ και επαναλήφθηκαν θετικά μετά από έναν μήνα. Νέο υπερηχογράφημα μετά από έναν μήνα εντόπισε επαναδημιουργία του θρόμβου, ακολούθησε νέα θρομβεκτομή και θεραπεία με κορτικοστεροειδή και κουμαρινικά αντιπηκτικά. Σε διάστημα

παρακολούθησης 2 ετών δεν παρατηρήθηκε επανασχηματισμός ενδοκαρδιακού θρόμβου.

Οι Kaplan¹⁹⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 38 ετών με ιστορικό ΣΕΛ η οποία εισήχθη εξαιτίας εμπυρέτου και σύγχυσης. Η ασθενής με την υποψία πρόσθιοπλάγιου εμφράγματος υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη θρόμβου στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και μειωμένη συσταλτικότητα αυτής. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένα IgG/IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Η 38χρονη ώρες αργότερα από την έναρξη της ηπαρίνης παρουσίασε αφασία και ημιπάρεση ενώ νέο υπερηχογράφημα δεν απεικόνισε θρόμβο. Οι συγγραφείς απέδωσαν το ΑΕΕ σε εμβολή του θρόμβου από την αριστερή κοιλία.

Οι Leventhal¹⁹⁹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 32 ετών με ιστορικό ΕΦΘ η οποία σε προληπτικό έλεγχο εντοπίστηκε με θρομβοπενία και υπερηχογραφική απεικόνιση μάζας εντός του δεξιού κόλπου. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με χειρουργική εξαίρεση και η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την ύπαρξη οργανωμένου και φρέσκου θρόμβου. Εργαστηριακά εντοπίστηκαν το αντιπηκτικό Λύκου και IgG ΑΚΑ και παρέμειναν θετικά καθ' όλη την διάρκεια παρακολούθησης της ασθενούς.

Οι Lubbe²⁰⁰ και συν. δημοσίευσαν το περιστατικό γυναίκας 21 ετών με ιστορικό ΣΕΛ, υποξείας βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας και αντικατάστασης μιτροειδούς η οποία προσήλθε εξαιτίας δύσπνοιας στην κόπωση και διεγνώσθη με χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Υπερηχογραφικά εντοπίστηκε πιθανός ενδοκαρδιακός θρόμβος και εργαστηριακά η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου. Η ασθενής απεβίωσε χωρίς πληροφορίες για διενέργεια νεκροτομής.

Οι Corrock²⁰¹ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 34 ετών με ιστορικό 5 αυτόματων αποβολών κύησης στις 16-20 εβδομάδες και αρθραλγίας, η οποία προσήλθε προς διερεύνηση ενδοκαρδιακής μάζας. Υποβλήθηκε σε νέο υπερηχογράφημα με ανάδειξη μάζας εντός της δεξιάς κοιλίας ενώ εργαστηριακά βρέθηκε θετική στο αντιπηκτικό του Λύκου και IgG ΑΚΑ. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με χειρουργική εξαίρεση της μάζας με ιστολογική επιβεβαίωση οργανωμένου θρόμβου, τέθηκε σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά και παρέμεινε ασυμπτωματική 6 μήνες αργότερα.

Οι Gorelick²⁰² και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 25 ετών με ιστορικό ΣΕΛ, η οποία προσήλθε εξαιτίας δεξιάς ημιπληγίας. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία με εντόπιση εμφράκτου στα βασικά γάγγλια και διαθωρακικό υπερηχογράφημα με εντόπιση μάζας εντός της αριστερής κοιλίας. Αντιμετώπιστηκε χειρουργικά με ταυτοποίηση οργανωμένου θρόμβου στην ιστολογική εξέταση. Κατά την διάρκεια νοσηλείας και ενώ βρισκόταν υπό αντιπηκτική αγωγή παρουσίασε αιφνίδια δύσπνοια και εν συνεχεία κατέληξε. Η νεκροτομή απέκλεισε ενδοκαρδιακό θρόμβο και διαπιστώθηκε αιμοπερικάρδιο, θρόμβος εντός της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, σπληνικά και νεφρικά έμφρακτα.

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Η θρόμβωση εντός των καρδιακών κοιλοτήτων είναι σχετικά σπάνια σε ασθενείς με ΑΦΣ, με ποσοστό από 0.4% έως 3.4%. Εντοπίστηκαν συνολικά 51 ασθενείς με ΑΦΣ και ενδοκαρδιακή θρόμβωση. Από αυτούς 18/50 (36%) ήταν άνδρες και 32/50 (64%) γυναίκες, με μέση ηλικία 36.7 ± 13.4 έτη. Πρωτοπαθές ΑΦΣ σημειώθηκε σε 33/51 (65%), δευτεροπαθές ΑΦΣ σε 10/51 (20%) εκ των οποίων 9 με ΣΕΛ και καταστροφικό ΑΦΣ σε 8/51 (16%). Όσον αφορά στα ΑΦΑ, το αντιπηκτικό του Λύκου εντοπίστηκε σε 34/ 48 (71%), αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε 39/48 (81%) και αντισώματα κατά της $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης σε 9/48 (18%). Ταυτόχρονη παρουσία 2 διαφορετικών τύπων ΑΦΑ ανιχνεύτηκε σε 19/ 48 (40%) και παρουσία και των 3 ΑΦΑ σε 8/ 48 (17%). Συχνή κλινική εικόνα η οποία οδήγησε στην διάγνωση ήταν η δύσπνοια, με επιβεβαιωμένη ΠΕ σε 8/51 ασθενείς (16%), η νευρολογική σημειολογία, με διάγνωση ΑΕΕ σε 6/51 (12%), η ΕΦΘ σε 3 ασθενείς. Τρεις ασθενείς (6%) προσήλθαν εξαιτίας πυρετού άγνωστης αιτιολογίας, ενώ 3 ήταν τελείως ασυμπτωματικοί (6%). Συχνότερη θέση εντόπισης του θρόμβου αποδείχθηκε ο δεξιός κόλπος με 27/ 51 ασθενείς (53%) και ακολούθως η αριστερή κοιλία 13/51(25%), ο αριστερός κόλπος 8/ 51 (16%) και η δεξιά κοιλία 8/51 (16%). Η θρομβεκτομή επιλέχθηκε αρχικά σε 31/48 ασθενείς (65%) και στη συνέχεια ακολούθησε αντιπηκτική θεραπεία, ενώ η αντιπηκτική αγωγή ως πρωταρχική αντιμετώπιση επιλέχθηκε σε 16/48 ασθενείς (33.3%). Ένας ασθενής αντιμετωπίστηκε με θρομβόλυση και 2 ασθενείς με θρομβεκτομή μετά από αποτυχία της αντιπηκτικής αγωγής. Αναφορικά με την έκβαση, επανεμφάνιση σημειώθηκε σε 4/ 41 ασθενείς (10%) και το συμβάν ενδοκαρδιακής θρόμβωσης ήταν θανατηφόρο σε 6/ 41 ασθενείς (15%). Ιστολογική επιβεβαίωση του θρόμβου πραγματοποιήθηκε σε 34 ασθενείς.

Πίνακας 14. Περιστατικά ασθενών με ΑΦΣ και ενδοκαρδιακή θρόμβωση

Ασθενής n	Μελέτη	Φύλο	Ηλικία, έτη	Συσχέτιση	Κλινική εικόνα/ διάγνωση	ΑΦΑ	Καρδιακή κοιλότητα	Πρωταρχική Θεραπεία	Έκβαση	Ιστολογική διάγνωση
1	Waisyarat ¹⁶⁴ (2019)	A	12	ΚΑΦΣ	ΕΦΘ, ΠΕ, καταστροφικό ΑΦΣ	ΑΛ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Επανεμφάνιση, θάνατος	Οργανωμένος θρόμβος με ενδοκαρδιακή ίνωση
2	Akdime ¹⁶⁵ (2019)	A	52	ΚΑΦΣ	ΠΕ	ΑΛ	ΑΚ, ΔΚ	Αντιπηκτικά	Λύση	-
3	Suzuki ¹⁶⁶ (2016)	Γ	45	ΠΑΦΣ	Εύκολη κόπωση, πρωτοπαθές ΑΦΣ	ΔΑ	ΑΚ	Θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος πλούσιος σε ινική
4	Panopoulos ¹⁶⁷ (2016)	Γ	21	ΚΑΦΣ	Πλευροδυνία, δύσπνοια, ΠΕ	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΔΑ	Αντιπηκτικά	Λύση	-
5	Dhibar ¹⁶⁸ (2016)	A	41	ΠΑΦΣ	Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος με κεντρική ασβεστοποίηση
6	Voigtlaender ¹⁶⁹ (2015)	Γ	67	ΠΑΦΣ	Σταθερή στηθάγχη, δύσπνοια	ΑΛ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Ασβεστοποιημένος θρόμβος πλούσιος σε ινική
7	Uyar ¹⁷⁰ (2014)	A	25	ΠΑΦΣ	Δύσπνοια, καταβολή, ίλιγγος	ΑΛ IgG, IgM ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΑΚολ	Θρομβεκτομή	Λύση	Οργανωμένος θρόμβος
8	Onea ¹⁷¹ (2012)	Γ	57	ΠΑΦΣ	Δύσπνοια	IgG, IgM ΑΚΑ	ΑΚ	Αντιπηκτικά	Λύση	-
9	Kamper ¹⁷² (2012)	A	39	ΚΑΦΣ	Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, δύσπνοια	ΑΚΑ	ΔΚολ, ΔΚ	Θρομβεκτομή	Επανεμφάνιση, θάνατος	Οργανωμένος θρόμβος
10	Sharma ¹⁷³ (2011)	A	28	ΠΑΦΣ	Προκάρδιο άλγος	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΔΚολ	Αντιπηκτικά	Μείωση ενός, επασβέστωση των άλλων 2	-
11	Pernanyer ¹⁷⁴ (2011)	Γ	43	ΠΑΦΣ	ΕΦΘ	ΑΛ ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
12	Rawat ¹⁷⁵ (2010)	Γ	39	ΠΑΦΣ	Δύσπνοια, πλευροδυνία	ΑΛ	ΔΚολ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
13	Bittencourt ¹⁷⁶ (2010)	Γ	37	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	Προκάρδιο NSTEMI	ΔΑ	ΔΚ	Αντιπηκτικά	ΔΑ	ΔΑ
14	De Agustin ¹⁷⁷ (2009)	Γ	30	ΠΑΦΣ	Καταβολή, διαλείπων πυρετός	ΑΛ ΑΚΑ	ΔΚ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Ασβεστοποιημένος θρόμβος
15	Cianciulli ¹⁷⁸ (2009)	A	39	ΚΑΦΣ	Ημipάρεση, περιφερειακή εμβολή	ΑΛ	ΑΚ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
16	Guedes-Barbosa ¹⁷⁹ (2007)	A	36	ΚΑΦΣ	Δύσπνοια, περιφερική εμβολή	ΑΛ IgG, IgM ΑΚΑ	ΔΚολ, ΑΚολ, ΔΚ, ΑΚ	-	θάνατος	Οργανωμένος θρόμβος
17	Amigo ¹⁸⁰ (2007)	A	26	ΚΑΦΣ	Δύσπνοια, αιμόπτυση, συγκοπή, πυρετός	ΑΛ IgG, IgM ΑΚΑ	ΔΚολ, ΑΚολ, ΑΚ	-	θάνατος	Οργανωμένος και νεοσχηματισμένος θρόμβος

18	Duman ²⁰³ (2006)*	A	33	ΠΑΦΣ	Μεσεντέριος εμβολή	ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	ΔΑ	Θρόμβος
19	Bahlmann ¹⁸¹ (2006)	A	68	ΠΑΦΣ	Δύσπνοια, θωρακικό άλγος	ΑΛ ΑΚΑ	ΑΚ	Αντιπηκτικά	Μη υποχώρηση, θρομβεκτομή	Νεοσχηματισμένος θρόμβος
20	Ye ¹⁸² (2005)	Γ	22	ΠΑΦΣ	Δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας	IgG., IgM ΑΚΑ	ΔΚολ	θρομβεκτομή	Λύση	Μερικώς οργανωμένος θρόμβος με ενδοκαρδιακή ίνωση
21	Morel ¹⁸³ (2005)	A	42	ΠΑΦΣ	STEMI	IgG., IgM ΑΚΑ	Δκολ, ΔΚ	Αντιπηκτικά	Λύση	-
22	Basso ¹⁸⁴ (2005)	Γ	43	ΠΑΦΣ	Συγκοπικό επεισόδιο	ΑΛ	ΔΚολ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
23	Lim ¹⁸⁵ (2004)	Γ	40	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	Δύσπνοια, ΠΕ	IgG ΑΚΑ	ΔΚολ	Αντιπηκτικά, θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος με ενδοκαρδιακή ίνωση
24	Willens ¹⁸⁶ (2003)	A	43	ΠΑΦΣ	Δυσαρθρία, πάρεση, ισχαιμικό ΑΕΕ	IgG., IgM ΑΚΑ	ΑΚ	Αντιπηκτικά	Μη επανεμφάνιση	-
25	Marie ¹⁸⁷ (2003)	Γ	44	ΠΑΦΣ	Ημιπάρεση	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΑΚολ	Αντιπηκτικά	Μη επανεμφάνιση	-
26	Marie ¹⁸⁷ (2003)	A	41	ΠΑΦΣ	Αρτηριακή εμβολή στην πρόσθια κνημιαία	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΑΚολ	Αντιπηκτικά	Μη επανεμφάνιση	-
27	Tamura ²⁰⁴ (2002)**	Γ	58	ΠΑΦΣ	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	ΑΛ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	ΔΑ	Θρόμβος
28	Mottram ¹⁸⁸ (2002)	A	50	ΠΑΦΣ	Δυσφασία, ισχαιμικό ΑΕΕ	IgG., IgM ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΑΚολ	θρομβεκτομή	ΔΑ	Οργανωμένος θρόμβος
29	Latagliata ¹⁸⁹ (2002)	Γ	51	ΔΑΦΣ, ΑΑΑ	Αναιμία	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΑΚολ	θρομβεκτομή	ΔΑ	Οργανωμένος και νεοσχηματισμένος θρόμβος
30	Chirarduzzi ²⁰⁵ (2001)**	Γ	19	ΔΑΦΣ ΣΕΛ	ΕΦΘ	ΑΛ IgG ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	ΔΑ	Οργανωμένος θρόμβος
31	Granel ¹⁹⁰ (2000)	Γ	28	ΠΑΦΣ	Θρομβοπενία	ΑΛ IgG ΑΚΑ IgG β2-γλυκοπρωτείνης	ΔΚολ	θρομβεκτομή	ΔΑ	Οργανωμένοι θρόμβοι
32	Aguilar ²⁰⁶ (2000)*	Γ	19	ΠΑΦΣ	Συστηματική εμβολή	ΑΛ IgG/IgM ΑΚΑ	ΑΚ	Θρομβεκτομή	Λύση	Οργανωμένος θρόμβος
33	Amato ²⁰⁷ (1997)**	A	49	ΠΑΦΣ	Ασυμπτωματικός	ΑΚΑ	ΔΚολ	Αντιπηκτικά	ΔΑ	-
34	Plein ¹⁹¹ (1996)	Γ	35	ΠΑΦΣ	Εμπύρετο, δύσπνοια, πορφυρικό εξάνθημα	IgG ΑΚΑ	ΔΚολ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Θρόμβος
35	Plein ¹⁹¹ (1996)	Γ	13	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	Εμπύρετο, ληθαργικότητα	IgG ΑΚΑ	ΑΚ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Θρόμβος

36	Yeghen ¹⁹² (1995)	A	21	ΠΑΦΣ	Δρεπανοκυτταρική κρίση	IgG., IgM ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβόλυση	Μη επανεμφάνιση	-
37	Bruce ¹⁹³ (1995)	Γ	41	ΔΑΦΣ, ΑΘΠ	Πάρεση, δυσαρθρία, Ισχαμικό ΑΕΕ	ΑΛ ΑΚΑ	ΑΚ	Αντιπηκτικά	Λύση ενός Παραμονή του δεύτερου	-
38	Nickele ¹⁹⁴ (1994)	Γ	46	ΠΑΦΣ	Πάρεση, ισχαμικό ΑΕΕ	ΑΛ IgG ΑΚΑ	ΑΚολ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Θρόμβος πλούσιος σε ινική
39	Matos ¹⁹⁵ (1994)	Γ	21	ΠΑΦΣ	Ταχυκαρδία, ΠΕ	ΑΛ	ΔΚολ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Θρόμβος
40	Baum ¹⁹⁶ (1994)	Γ	58	ΠΑΦΣ	Αρτηριακή εμβολή	ΑΛ IgG ΑΚΑ	ΑΚ	θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
41	O'Hickey ¹⁹⁷ (1993)	A	18	ΠΑΦΣ	Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, ΠΕ	IgG ΑΚΑ	ΔΚ	θρομβεκτομή	Επανεμφάνιση	Θρόμβος με φλεγμονώδη κύτταρα
42	Kaplan ¹⁹⁸ (1992)	Γ	38	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	Πυρετός, ΑΕΕ, OEM	IgG, IgM ΑΚΑ	ΑΚ	Αντιπηκτικά	Εμβολή	-
43	Gertner ²⁰⁸ (1992)*	Γ	17	ΠΑΦΣ	ΠΕ	ΑΛ IgG, IgM ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Λύση	Οργανωμένος θρόμβος
44	Gertner ²⁰⁸ (1992)*	Γ	36	ΠΑΦΣ	ΠΕ	ΑΛ IgG, IgM ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
45	Gertner ²⁰⁸ (1992)*	Γ	36	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	ΠΕ	ΑΛ IgG ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	Λύση	Οργανωμένος θρόμβος
46	Kjeensmo ²⁰⁹ (1990)**	Γ	50	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	ΔΑ	ΑΛ ΑΚΑ	ΔΚολ	Θρομβεκτομή	ΔΑ	Θρόμβος
47	Leventhal ¹⁹⁹ (1989)	Γ	32	ΠΑΦΣ	Ασυμπτωματική	ΑΛ IgG ΑΚΑ	ΔΚολ	Αντιπηκτικά	ΔΑ	-
48	Ramadane ²¹⁰ (1989)**	ΔΑ	ΔΑ	ΠΑΦΣ	Συστηματική εμβολή	ΑΛ ΑΚΑ	ΔΚολ	Αντιπηκτικά	ΔΑ	-
49	Lubbe ²⁰⁰ (1988)	Γ	26	ΔΑΦΣ, ΣΕΛ	Δύσπνοια στην κόπωση	ΑΛ	ΔΑ	ΔΑ	Θάνατος	ΔΑ
50	Coppock ²⁰¹ (1988)	Γ	34	ΠΑΦΣ	Ασυμπτωματική	ΑΛ IgG ΑΚΑ	ΔΚ	Θρομβεκτομή	Μη επανεμφάνιση	Οργανωμένος θρόμβος
51	Gorelick ²⁰² (1985)	Γ	25	ΚΑΦΣ, ΣΕΛ	Ημιπληγία, ισχαμικό ΑΕΕ	ΔΑ	ΑΚ	Θρομβεκτομή	Θάνατος	Οργανωμένος θρόμβος

ΠΑΦΣ: Πρωτοπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, ΔΑΦΣ: Δευτεροπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος, ΚΑΦΣ: Καταστροφικό Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, ΕΦΘ: Εν τω βάθει Φλεβική Θρόμβωση, ΠΕ: Πνευμονική Εμβολή, ΑΛ: Αντιπηκτικό του Λύκου, ΑΚΑ: Αντικαρδιολιπινικά Αντισώματα, ΔΑ: Δεν Αναφέρεται, ΑΚολ: Αριστερός Κόλπος, ΔΚολ: Δεξιός Κόλπος, ΑΚ: Αριστερή Κοιλία, ΔΚ: Δεξιά Κοιλία

*Περιστατικά στην Αγγλική, αξιολόγηση μόνο βάσει αποσπάσματος, **Περιστατικά σε άλλη γλώσσα πλην Αγγλικής, αξιολόγηση μόνο βάσει αποσπάσματος

Καρδιακή δυσλειτουργία/ Μυοκαρδιοπάθεια

Στην παρούσα ενότητα, για την εκτίμηση του επιπολασμού της μυοκαρδιοπάθειας ή/και της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΑΦΣ, αξιολογήθηκαν 4 μελέτες καταγραφής. Επίσης στην εντοπίστηκαν 10 μελέτες με 282 ασθενείς με ΑΦΣ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα προς διερεύνηση παραμέτρων της καρδιακής τους λειτουργίας και 4 μελέτες με αντικείμενο την διερεύνηση ασυμπτωματικής ισχαιμικής καρδιακής νόσου στο ΑΦΣ. Τέλος, συμπεριλήφθηκαν 7 μεμονωμένα περιστατικά ασθενών με ΑΦΣ και μυοκαρδιοπάθεια αποδιδόμενη σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Τα χαρακτηριστικά των μελετών συγκεντρώνονται στον πίνακα 15.

Οι Djokonic¹⁶⁰ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 374 ασθενών με ΑΦΣ με στόχο την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των καρδιακών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΑΦΣ και τύπου και επιπέδων των ΑΦΑ. Συμμετείχαν 260 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 114 με ΣΕΛ και ΑΦΣ. Από τους 260 οι 198 (76%) ήταν γυναίκες και οι 62 άνδρες και ο μέσος όρος ηλικίας 45.6 ± 13 έτη. Από τους 114 ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ οι 100 γυναίκες και οι 14 άνδρες με μέση ηλικία 46 ± 15 έτη. Ορίστηκε ως χρόνια μυοκαρδιοπάθεια η επιδείνωση της δομής ή/και της λειτουργίας των κοιλίων και ως οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια η επιδείνωση της δύσπνοιας, των οιδημάτων και της κόπωσης σε ασθενή με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Με τη χρήση υπερηχογραφήματος χρόνια μυοκαρδιοπάθεια εντοπίστηκε σε 17 ασθενείς (6.5%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 7 ασθενείς (6.1%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ, διαφορά μη στατιστικά σημαντική ($p=0.544$). Οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια εντοπίστηκε σε 5 ασθενείς (1.9%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 4 ασθενείς (3.4%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ, διαφορά στατιστικά μη σημαντική ($p=0.28$). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τύπου ή των επιπέδων των ΑΦΑ και των 2 παραπάνω εκδηλώσεων, εκτός από την συσχέτιση μεταξύ της οξείας μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας και του υψηλού τίτλου IgG ΑΚΑ σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ ($p=0.005$). Επιπλέον στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας μυοκαρδιοπάθειας και της αύξησης της ηλικίας ($p=0.005$).

Οι Tan¹⁶² και συν. πραγματοποίησαν καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών 15 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 44 με δευτεροπαθές ΑΦΣ (37 με ΣΕΛ, 3 με σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ). Το 81.4% ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία 46 ± 10 έτη και η μέση διάρκεια νόσου 8.8 ± 4.6 έτη. Υπέρταση σημειώθηκε στο 66.1%, υπερλιπιδαιμία στο 52.5%, ΣΔ στο 16.9% και ιστορικό καπνίσματος στο 15.3%. Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή μυοκαρδιοπάθεια εντοπίστηκε σε 6 ασθενείς (10.2%).

Οι Cervera²⁶ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης κοόρτης 1000 ασθενών με ΑΦΣ με στόχο την αξιολόγηση των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Συνολικά έλαβαν μέρος 530 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 360 με δευτεροπαθές σε έδαφος ΣΕΛ. Το 82% ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία 42 ± 14 έτη. Κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης των ασθενών εντοπίστηκαν 29 ασθενείς (2.9%) με μυοκαρδιοπάθεια.

Οι Yoon¹⁶³ και συν. πραγματοποίησαν καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών 89 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 57 ασθενών με δευτεροπαθές ΑΦΣ (49 με ΣΕΛ και 17 με σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ). Οι γυναίκες αντιστοιχούσαν στο 69.2% των ασθενών και η μέση ηλικία υπολογίστηκε σε 50.1 έτη. Αναφορικά με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, υπέρταση σημειώθηκε στο 49.3%, ΣΔ στο 16.4%, υπερλιπιδαιμία στο 11.6% και υπερομοκυστεϊναιμία στο 3.4%. Μυοκαρδιοπάθεια καταγράφηκε σε 10 ασθενείς (6.8%) με ΑΦΣ, σε 6 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 4 με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σημειώθηκε σε 11 ασθενείς συνολικά (7.5%), σε 7 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 4 με δευτεροπαθές.

Οι Tufano²¹¹ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 69 ασθενών με ΑΦΣ και 69 υγιών μαρτύρων με σκοπό την αξιολόγηση της αριστερής κοιλιακής λειτουργίας στους ασθενείς με ΑΦΣ. Αποκλείστηκαν ασθενείς με στεφανιαία ή βαλβιδική νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνολικά συμμετείχαν 40 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 29 με δευτεροπαθές, ηλικίας 44 ± 13.5 ετών, εκ των οποίων οι 49 γυναίκες. Ως μέθοδος αξιολόγηση επιλέχθηκε το διαθωρακικό Doppler υπερηχογράφημα. Συγκεντρωτικά, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (δείκτης μάζας $>47 \text{ g/m}^2$ στις γυναίκες και $>50 \text{ g/m}^2$ στους άνδρες) σημειώθηκε στο 14.5% με ΑΦΣ (10/69, 5 ασθενείς με πρωτοπαθές και 5 με δευτεροπαθές ΑΦΣ) ενώ το κλάσμα εξώθησης της αριστερής δεν παρουσίασε διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες (63.0 ± 5.4 έναντι 63.0 ± 5.0 %, $p=0.920$). Αναφορικά με τις διαστολικές παραμέτρους, στους ασθενείς με ΑΦΣ, σημειώθηκαν μικρότερη μέση πρωτοδιαστολική ταχύτητα μιτροειδούς (e' , 10.8 ± 3.3 έναντι $12.5 \pm 3.4 \text{ cm/s}$, $p=0.003$), μεγαλύτερος λόγος μέγιστης ταχύτητας ροής κατά τη φάση της ταχείας πλήρωσης προς την e' (E/e' , 7.7 ± 3.1 έναντι 6.6 ± 1.5 , $p=0.007$), χωρίς ανάδειξη σημαντικής διαφοράς στην διαμιτροειδική αναλογία E/A , όπου A η μέγιστη ταχύτητα ροής δια μέσου της μιτροειδούς κατά την φάση της κολπικής συστολής. Η παρουσία αντιπηκτικού του Λύκου ήταν συχνότερη σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία ($p=0.03$). Διαστολική δυσλειτουργία (όπως ορίστηκε από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρία το 2016) σημειώθηκε σε 5 μάρτυρες (7.2%) και 14 ασθενείς με ΑΦΣ (20.3%), $p=0.04$. Στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ ο λόγος διαμιτροειδικής ροής E/A βρέθηκε μικρότερος σε σχέση με αυτούς με δευτεροπαθές ΑΦΣ (1.02 ± 0.4 έναντι 1.36 ± 0.4 , $p=0.002$), όπως και η μέση ταχύτητα e' (9.5 ± 2.8 έναντι 12.2 ± 3.2 , $p<0.0001$). Συνολικά, διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας εντοπίστηκε στο 25.0% (10/40) των ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και στο 13.8% (4/29) αυτών με δευτεροπαθές ΑΦΣ ($p=0.401$). Αναφορικά με τα ΑΦΑ, σε 60 ασθενείς με ΑΦΣ και αντιπηκτικό Λύκου (ΑΛ) η μέση ταχύτητα e' ήταν μικρότερη (10.7 ± 3.2 έναντι $13.5 \pm 3.0 \text{ cm/s}$, $p<0.02$) και ο λόγος E/e' μεγαλύτερος (7.8 ± 2.9 έναντι 5.7 ± 1.5 , $p=0.048$) σε σχέση με τους 9 ασθενείς με ΑΦΣ χωρίς ΑΛ. Δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες διαφορές στις παραμέτρους διαστολικής λειτουργίας για τα ΑΚΑ και τα αντισώματα κατά της β_2 -γλυκοπρωτεΐνης. Οι ασθενείς με ΑΦΣ με ή χωρίς διαστολική δυσλειτουργία δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά με βάση την αξιολόγηση aGAPSS (11.5 ± 4.1 έναντι 10.0 ± 4.8 , $p=0.255$) και οι συγγραφείς υπέθεσαν πως μοιράζονται κοινούς κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι Kampolis²¹² και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης κοόρτης 82 ασθενών με ΑΦΣ ή/και ΣΕΛ η οποία είχε στόχο να παρακολουθήσει την εξέλιξη των βαλβιδικών βλαβών και της καρδιακής δυσλειτουργίας των παραπάνω ασθενών σε διάστημα 10 ετών. Συνολικά έλαβαν μέρος 17 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ (ομάδα Α), 23 με ΑΦΣ και ΣΕΛ (ομάδα Β), 19 ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΑ (ομάδα Γ) και 23 με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ (ομάδα Δ). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ολόκληρο τον πληθυσμό και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά κυρίως λόγω παράτασης του DT και IVRT. Συγκεκριμένα η παράταση της διάμεσης τιμής του DT αριστερής κοιλίας για το σύνολο του πληθυσμού ήταν 40 ms, για την ομάδα Α 37 ms, για την Β 45 ms, για την Γ 33.5 ms και την Δ 40 ms. Η αντίστοιχη παράταση του IVRT ήταν 9, 11, 10, 6.5 και 9 ms. Δεν σημειώθηκε συσχέτιση ανάμεσα στον βαθμό επιδείνωσης και στα κλινικά ή εργαστηριακά χαρακτηριστικά (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διάρκεια νόσου ή ηλικία). Αντίστοιχα και στις 3 ομάδες ασθενών με ΣΕΛ παρατηρήθηκε επιδείνωση της δεξιάς κοιλιακής διαστολικής δυσλειτουργίας ενώ δεν σημειώθηκε αξιόλογη επιδείνωση στην ομάδα με το πρωτοπαθές ΑΦΣ (Α). Συγκεκριμένα η παράταση της διάμεσης τιμής του DT ήταν 8.5 ms για την ομάδα Α ($p=0.76$) και 39, 30, 36 ms για τις ομάδες Β, Γ και Δ αντίστοιχα ($p<0.001$). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας στο σύνολο των ασθενών και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά (% βράχυνση εγκάρσιας διαμέτρου ΑΚ $>29\%$). Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 5 ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας τα οποία αποδόθηκαν σε σοβαρή βαλβιδική δυσλειτουργία (3 ασθενείς) ή σε στεφανιαία νόσο (2 ασθενείς).

Οι Paran²¹³ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 74 ασθενών (23 ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ, 18 με ΣΕΛ παρουσία ΑΦΑ, 20 με ΑΦΣ και ΣΕΛ και 13 με πρωτοπαθές ΑΦΣ) με σκοπό την αξιολόγηση των παραμέτρων της καρδιακής συστολικής και διαστολικής λειτουργίας ασθενών με ΣΕΛ και ΑΦΣ. Για τις ανάγκες της μελέτης χρησιμοποιήθηκε διαθωρακικό Doppler υπερηχογράφημα και οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν: η μέγιστη ταχύτητα ροής κατά τη φάση της ταχείας πλήρωσης (κύμα Ε), η αντίστοιχη ταχύτητα κατά την κολπική συστολή (κύμα Α), η σχέση Ε/Α και ο χρόνος ισοογκικής χάλασης (IVRT). Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας βρέθηκε φυσιολογικό ($>60\%$) και στις 4 ομάδες ασθενών. Ο λόγος των κυμάτων Ε/Α της αριστερής κοιλίας βρέθηκε σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς με ΑΦΣ σε σχέση με αυτούς χωρίς ΑΦΣ (1.15 έναντι 1.49 αντίστοιχα, $p=0.001$). Ο προηγούμενος δείκτης ήταν σημαντικά μικρότερος σε ασθενείς με ΑΦΣ και ΣΕΛ σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΑ (1.12 έναντι 1.71 αντίστοιχα, $p=0.0002$). Ο δείκτης IVRT της αριστερής κοιλίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΑΦΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΑΦΣ (94.2 ν 84.4 ms, αντίστοιχα, $p=0.055$). Όσον αφορά στην δεξιά κοιλία ο λόγος Ε/Α ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς με ΑΦΣ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς (1.19 έναντι 1.49, $p=0.001$) και στους ασθενείς με ΑΦΣ και ΣΕΛ σε σχέση με αυτούς με ΣΕΛ και ΑΦΑ (1.21 έναντι 1.7, $p=0.0009$). 10 ασθενείς με ΑΦΣ είχαν παθολογικό λόγο Ε/Α (<1) δεξιάς κοιλίας έναντι 3 χωρίς ΑΦΣ.

Οι Tektonidou²¹⁴ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα μιας συγχρονικής μελέτης 179 ασθενών από τους οποίους 15 αποκλείστηκαν εξαιτίας συστολικής

δυσλειτουργία ή σοβαρής βαλβιδικής νόσου. Συνολικά μελετήθηκαν 164 ασθενείς (29 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 26 με ΑΦΣ και ΣΕΛ, 30 με ΣΕΛ και ΑΚΑ, 43 με ΣΕΛ χωρίς ΑΚΑ και 36 υγιείς εθελοντές) με στόχο την διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ διαστολικής δυσλειτουργίας- ΑΚΑ και διαστολικής δυσλειτουργίας- ΑΦΣ ανεξάρτητα της ύπαρξης βαλβιδικών βλαβών ή συστολικής δυσλειτουργίας. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν: η μέγιστη ταχύτητα ροής κατά τη φάση της ταχείας πλήρωσης (κύμα E), η αντίστοιχη ταχύτητα κατά την κολπική συστολή (κύμα A), η σχέση E/A, ο χρόνος επιβράδυνσης της ροής του αίματος κατά το τέλος της ταχείας πλήρωσης (DT) και ο χρόνος ισοογκικής χάλασης (IVRT). Οι ασθενείς με ΑΚΑ (με ή χωρίς ΑΦΣ) εντοπίστηκε πως είχαν σημαντικά μεγαλύτερο DT και IVRT δεξιάς κοιλίας και χειρότερη αναλογία E/A σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΣ ή ΑΚΑ. Αναφορικά με τους ασθενείς με ΣΕΛ η παρουσία των ΑΚΑ συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με παρατεταμένο DT και IVRT ($p=0.03$ και $p=0.08$, αντίστοιχα). Στους ασθενείς με παρουσία ΑΚΑ η ταυτόχρονη ύπαρξη ΑΦΣ συσχετίστηκε με επιδείνωση όλων σχεδόν των παραμέτρων. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ είχαν οριακά μεγαλύτερο χρόνο IVRT και DT σε σχέση με αυτούς με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Συνοπτικά τα δεδομένα έδειξαν πως υπάρχει προοδευτική επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας από τους υγιείς μάρτυρες, στους ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ, σε αυτούς με ΣΕΛ και ΑΚΑ, σε αυτούς με ΣΕΛ και ΑΦΣ και τελικά στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ. Παρόλο που οι παράμετροι διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ήταν επιδεινωμένοι στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε ανάλογη κλιμάκωση δυσλειτουργίας όπως στην δεξιά κοιλία. Χρησιμοποιώντας την στατιστική τεχνική της παλινδρόμησης οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η παρουσία ΑΦΣ σχετίστηκε με χειρότερες τιμές κύματος E και λόγου E/A και η παρουσία πρωτοπαθούς ΑΦΣ με περισσότερο παρατεταμένο DT. Ο υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ αποδείχτηκε ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την παράταση του IVRT της δεξιάς κοιλίας και η διάρκεια της νόσου συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με μικρότερες τιμές ταχύτητας E και μεγαλύτερες τιμές ταχύτητας A, .

Οι Hasnie²¹⁵ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη ασθενών μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 10 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ εκ των οποίων οι 9 γυναίκες και η μέση ηλικία 30 ± 7 έτη. Με τη χρήση Doppler υπερηχογραφήματος διαπιστώθηκε στην ομάδα ασθενών μειωμένη μέγιστη ταχύτητα ροής κατά τη φάση της ταχείας πλήρωσης αριστερής κοιλίας, E, (52 ± 10 έναντι 67 ± 12 cm/s, $p < 0.01$), μειωμένη αναλογία E/A (1.03 ± 0.4 έναντι 1.52 ± 0.28 , $p < 0.005$), μειωμένος μέσος ρυθμός επιβράδυνσης κατά την πρώιμη πλήρωση (E-dec, 338 ± 75 έναντι 590 ± 227 cm/s², $p < 0.005$) και αυξημένος DT (169 ± 37 έναντι 127 ± 27 ms $p < 0.01$). Με βάση τους παραπάνω δείκτες οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ διαστολικής δεισλειτουργίας και πρωτοπαθούς ΑΦΣ, ενώ δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ($63 \pm 2\%$ έναντι $65 \pm 7\%$, $p > 0.05$). Στους ασθενείς δεν εντοπίστηκαν παράγοντες κινδύνου για διαστολική δυσλειτουργία (υπέρταση, στεφανιαία νόσο ή μυοκαρδιοπάθεια) εκτός από το ΑΦΣ.

Οι Coudray²¹⁶ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα συγχρονικής μελέτης 18 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ με στόχο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του υψηλού τίτλου ΑΦΑ και των καρδιακών επιπλοκών. Συμμετείχαν 16 γυναίκες και 2 άνδρες και η μέση ηλικία ήταν 36 ± 9 έτη. Σε όλους τους συμμετέχοντες ανευρέθηκαν υψηλοί τίτλοι ΑΚΑ (IgG >20 μονάδες και IgM > 10 μονάδες). Στους ασθενείς με ΑΦΣ έναντι των μαρτύρων, αναφορικά με την αριστερή κοιλία, εντοπίστηκαν παρατεταμένος IVRT (95 ± 15 έναντι 85 ± 15 ms, $p < 0.05$), αυξημένος δείκτης A (54 ± 16 έναντι 45 ± 6 cm/s, $p < 0.05$), μειωμένος λόγος E/A (1.35 ± 0.45 έναντι 1.68 ± 0.37 , $p < 0.05$) και μειωμένος δείκτης E-dec (480 ± 130 έναντι 580 ± 150 cm/s², $p < 0.05$). Με βάση τους δείκτες αυτούς οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ είχαν στατιστικά σημαντική επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και οι υψηλοί ΑΚΑ πιθανόν να σχετίζονται με υποκλινική καρδιακή βλάβη. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (g/m²) ήταν παρόμοιος μεταξύ των δυο πληθυσμών (87 ± 17 , ΑΦΣ έναντι 90 ± 19 , μάρτυρες).

Οι Nihoyannopoulos²¹⁷ και συν. μελέτησαν 93 ασθενείς με ΣΕΛ και 12 ασθενείς χωρίς ΣΕΛ αλλά με παρουσία ΑΚΑ, εκ των οποίων οι 6 με πρωτοπαθές ΑΦΣ, με στόχο την ανεύρεση καρδιακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΕΛ και πιθανής συσχέτισης αυτών με υψηλά επίπεδα ΑΚΑ. Χρησιμοποίησαν τον όρο καρδιακή δυσλειτουργία για να περιγράψουν διάχυτες ή τμηματικές περιοχές υποκινησίας ή ακινησίας των καρδιακών τοιχωμάτων. Συνολικά εντόπισαν 5 ασθενείς με ΣΕΛ, καρδιακή δυσλειτουργία και υψηλό τίτλο ΑΚΑ και κανέναν ασθενή με δυσλειτουργία, ΣΕΛ και φυσιολογικά επίπεδα ΑΚΑ. Οι συγγραφείς δεν εντόπισαν ενδείξεις καρδιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ.

Οι Leung²¹⁸ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 75 ασθενείς με ΣΕΛ και 60 υγιείς εθελοντές. Στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της συσχέτισης των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με τις καρδιακές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΣΕΛ. Με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος εντοπίστηκαν 5 ασθενείς με μεμονωμένη διαστολική δυσλειτουργία (διάχυτη ή τμηματική υποκινησία) αριστερής κοιλίας. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εντοπίστηκαν σε 4 (80%), εκ των οποίων όλες γυναίκες μέσης ηλικίας 37.5 ετών και σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΑΦΑ και της διαστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας ($p < 0.05$).

Οι Pardos-Gea²¹⁹ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης κοόρτης 53 ασθενών με ΑΦΣ, εκ των οποίων 34 με πρωτοπαθές και 19 με δευτεροπαθές στα πλαίσια Λύκου ΑΦΣ, τους οποίους παρακολούθησαν υπερηχογραφικά για μέση περίοδο 12 ετών (636 έτη ασθένειας) με σκοπό την καταγραφή καρδιακών επιπλοκών άλλων της βαλβιδοπάθειας. Συνολικά, βαλβιδοπάθεια εντοπίστηκε στο 54% των ασθενών και μυοκαρδιοπάθεια αριστερής κοιλίας (υπερτροφία, διάταση, συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία) στο 39.6% (21/53). Υπερτροφία αριστερής κοιλίας- ΑΚ (δείκτης μάζας ΑΚ >89 g/m² για τις γυναίκες και 103 g/m² για τους άντρες) εντοπίστηκε σε 10/ 53 (18.8%), σχετιζόμενη σε όλες τις περιπτώσεις με συστηματική υπέρταση εκτός από μια περίπτωση σοβαρής βαλβιδικής στένωσης. Διάταση της ΑΚ σημειώθηκε σε 7 ασθενείς (13.2%) σχετιζόμενη σε 4 περιπτώσεις με μέτρια-σοβαρή βαλβιδική παλινδρόμηση, σε 2 με

OEM και σε 1 με ΣΔ. Ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης αριστεράς παρέμεινε φυσιολογικός με τιμή 61% στο τελικό υπερηχογράφημα, ωστόσο καταγράφηκαν 5 ασθενείς (9%) με κλάσμα <55% το οποίο όμως αποδόθηκε σε OEM ή βαλβιδοπάθεια και όχι απευθείας στο ΑΦΣ. Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας εντοπίστηκε σε 12 ασθενείς (22.6%), από τους οποίους 10 με διαστολική δυσλειτουργία πρώτου βαθμού, 1 με δευτέρου και 1 με ψευδο-κανονικό τύπο. Οι 7 αποδόθηκαν σε συστηματική υπέρταση, η 1 σε σοβαρή μιτροειδική ανεπάρκεια, ενώ σε 2 δεν εντοπίστηκε αιτία. Οι συγγραφείς αποκλείοντας τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνους καρδιακής βλάβης, απέδωσαν στο ΑΦΣ 2 περιπτώσεις διαστολικής δυσλειτουργίας πρώτου βαθμού (επιπολασμός 2/53, 3.8%). Η διαφορά αυτή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αξιολογήθηκε ως μη στατιστικά σημαντική (λόγος E/A 1 ± 0.42 στους ασθενείς έναντι 1.27 ± 0.3 στους μάρτυρες, $p=0.12$)

Οι Roman²²⁰ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης 18 γυναικών με ΣΕΛ, εκ των οποίων 3 με παρουσία ΑΦΑ και 4 με πρωτοπαθές ΑΦΣ οι οποίες υποβλήθηκαν σε Doppler υπερηχογράφημα. Εντοπίστηκαν αυξημένο πάχος τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας (διάφραγμα 0.95 ± 0.16 cm, οπίσθιο τοίχωμα 0.83 ± 0.14 cm), η τελο-διαστολική διάμετρος (4.82 ± 0.48 cm) και η απόλυτη μάζα αυτής (147 ± 44.2 g) σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων, διαφορές οι οποίες αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$). Παρατηρήθηκε δπλάσιος επιπολασμός υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με τους μάρτυρες, κυρίως λόγω εκκεντρικής υπερτροφίας (32% έναντι 5% αντίστοιχα, $p < 0.005$). Ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν παρόμοιος στις 2 ομάδες αλλά κλάσμα εξώθησης <55% παρατηρήθηκε στο 23% της ομάδας των ασθενών και σε μόλις 2% της ομάδας των μαρτύρων ($p < 0.02$).

Οι Mavrogeni²²¹ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης 44 ασθενών με ΑΦΣ (22 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 22 με ΑΦΣ+ ΣΕΛ), χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο και 44 μαρτύρων με στόχο την αξιολόγηση της υποκλινικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας και της καρδιακής ίνωσης σε ασθενείς με ΑΦΣ. Για τις ανάγκες της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η καρδιακή μαγνητική τομογραφία κοπώσης. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 44 ± 12 έτη εκ των οποίων οι 28 (64%) γυναίκες. Σημειώθηκε σημαντικά μικρότερος διάμεσος δείκτης αιματικής εφεδρίας μυοκαρδίου (MPRI) στους ασθενείς με ΑΦΣ συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων [1.5 ($0.9-1.9$) έναντι 2.7 ($2.2-3.2$), $p < 0.001$]. Καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο οφειλόμενη σε ίνωση εντοπίστηκε σε 16 ασθενείς (36.3%) με ΑΦΣ, με διάχυτη υπενδοκαρδιακή ίνωση σε 7 (16%) και ίνωση κατά μήκος των στεφανιαίων σε 9 (20%) και σε κανέναν μάρτυρα ($p < 0.001$). 12 από τους 16 υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία με εντόπιση βλαβών σε μόλις 2 ασθενείς. Η διάμεση τιμή του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας βρέθηκε φυσιολογική (63%) στους ασθενείς με ΑΦΣ. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη MPRI και τον τύπο των ΑΦΑ, την διπλή ή τριπλή θετικότητα ΑΦΑ. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις τιμές MPRI μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΑΦΣ (διάμεση τιμή 1.4 και 1.5 αντίστοιχα), ενώ καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου διαπιστώθηκε σε 8 ασθενείς από κάθε ομάδα.

Οι Radjas²²² δημοσίευσαν τα αποτελέσματα σπινθηρογραφικής (Tc 99m sestamibi) μελέτης 26 ασθενών, εκ των οποίων 20 γυναίκες, με πρωτοπαθές ΑΦΣ με

στόχο την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των ΑΦΑ και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 39.7 (20-61) έτη και κανείς δεν είχε ιστορικό ή κλασσικούς παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας εντοπίστηκαν σε 15 ασθενείς (57.7%), σε έξι ασθενείς (23.1%) επαγόμενη από άσκηση και μόνιμη σε 11 (42.3%). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική στεφανιογραφία με απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας σε 4 ασθενείς (15.4%). Στους ασθενείς με ένδειξη ισχαιμίας στο σπινθηρογράφημα εντοπίστηκαν υψηλός τίτλος IgG AKA στο 100%, υψηλός τίτλος IgG αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης σε 66.7% χωρίς όμως να εξασφαλίζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Οι Alexanderson²²³ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 18 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, οι οποίοι διερευνήθηκαν με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (13N-ammonia PET) για το ενδεχόμενο ισχαιμικής καρδιακής νόσου και αξιολόγηση της βαρύτητας αυτής. Από τους 18 ασθενείς οι 14 ήταν γυναίκες (14%), η μέση ηλικία 41± 8 έτη και κανείς δεν είχε γνωστό ιστορικό καρδιακής νόσου. Συνολικά, ισχαιμία του μυοκαρδίου εντοπίστηκε σε 7 ασθενείς (38.8%), σοβαρού βαθμού σε 1 (14.2%), μετρίου σε 1 (14.2%) και μικρού σε 5 (71.4%). Αντίθετα στην ομάδα ελέγχου 18 εθελοντών δεν εντοπίστηκε κανείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Οι Sacré²²⁴ και συν δημοσίευσαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης κούρτης 27 ασθενών με ΑΦΣ, 21 με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 6 με ΣΕΛ και ΑΦΣ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιακή μαγνητική τομογραφία με στόχο την ανίχνευση υποκλινικής καρδιακής βλάβης. Ο πληθυσμός αποτελούνταν από 18 γυναίκες (66.6%) και 9 άνδρες (33.3%), η μέση ηλικία τους 43± 17 έτη και ο απόλυτος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην 10ετία (κατά Framingham) 5.1± 8.2%. Η μέση ηλικία των 81 υγιών μαρτύρων ήταν 44± 15 και ο αντίστοιχος καρδιαγγειακός κίνδυνος 6.5± 7.6%. Καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο, ενδεικτική μυοκαρδιακής ισχαιμίας-ίνωσης, εντοπίστηκε σε 8 ασθενείς (29.6%) με ΑΦΣ έναντι 3 (3.7%) στην ομάδα μαρτύρων. Ο σχετικός κίνδυνος ανίχνευσης μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με ΑΦΣ υπολογίστηκε σε 7.4 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, p=0.0006), παρόλο που στις δυο ομάδες σημειώθηκαν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Σε 3 ασθενείς (11.1%) βρέθηκαν ευρήματα διατοιχωματικής ίνωσης συμβατά με έμφραγμα, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν κλινικές, ηλεκτροκαρδιογραφικές ή υπερηχογραφικές ενδείξεις οξέος στεφανιαίου συμβάντος στο ιστορικό. Ο απόλυτος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με ΑΦΣ με ή χωρίς καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου ήταν 9.1± 12.9% και 3.4± 4.8% (p= 0.287) και η διάρκεια νόσου μεγαλύτερη στους πρώτους 13.1± 8.5 έναντι 9.2± 8.8 έτη, αλλά η μεταξύ τους συσχέτιση στατιστικά μη σημαντική (p= 0.148).

Οι Vaccaro²²⁵ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση γυναίκας 39 ετών με ιστορικό ΣΕΛ η οποία προσήθε εξαιτίας δύσπνοιας- ορθόπνοιας και οιδήματος κάτω άκρων. Υπερηχογραφικά διαπιστώθηκε διάταση των αριστερών κοιλοτήτων και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 25%. Η ασθενής υπεβλήθη σε στεφανιογραφία χωρίς παθολογικά ευρήματα ενώ η αγγειογραφία της αριστερής κοιλίας ανέδειξε την διάταση αυτής. Στη συνέχεια διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα κόπωσης (Tc 99m sestamibi) με απεικόνιση περιοχών διάχυτης ισχαιμίας ενδεικτικής μυοκαρδιακής ίνωσης και η βιοψία επιβεβαίωσε την ύπαρξη θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και απουσία φλεγμονής. Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με

την παρουσία ΑΛ και IgG/IgM ΑΚΑ έθεσαν την διάγνωση της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας σε έδαφος δευτεροπαθούς ΑΦΣ.

Οι De Vries¹²¹ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση γυναίκας 33 ετών με ιστορικό ΕΦΘ και ΠΕ, η οποία διαγνώστηκε με πρωτοπαθές ΑΦΣ και οξύ στεφανιαίο συμβάν. Υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία χωρίς εντόπιση παθολογίας και υπερηχογράφημα με ανάδειξη διάχυτης υποκινησίας της αριστερής κοιλίας και αυξημένης τελοσυστολικής και τελοδιαστολικής διάστασης (50 και 59 mm αντίστοιχα). Επί υποψίας θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας η ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική θεραπεία.

Οι Lauweys²²⁶ και συν. δημοσίευσαν 2 περιστατικά με καρδιακή δυσλειτουργία σε έδαφος μικροαγγειοπάθειας παρουσία ΑΦΑ. Η πρώτη γυναίκα 28 ετών με ΣΕΛ και ιστορικό αυτόματης αποβολής και παρουσίας αντιπηκτικού Λύκου και ΑΚΑ παρουσία δύσπνοια αποδιδόμενη σε πνευμονική οίδημα. Υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ανάδειξη υποκινησίας των κατώτερων κοιλιακών τοιχωμάτων και διάτασης των καρδιακών κοιλοτήτων. Στο σπινθηρογράφημα εντοπίστηκε ελλειμματική αιμάτωση του πρόσθιου τοιχώματος και στην κλασσική στεφανιογραφία δεν βρέθηκε παθολογία στα στεφανιαία. Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με την ανάδειξη θρομβωτικών βλαβών σε μικρές νεφρικές αρτηρίες οδήγησαν στην διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας σε έδαφος θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η δεύτερη ασθενής γυναίκα 19 ετών με ιστορικό ΕΦΘ, ΠΕ και νεφρικού εμφράκτου παρουσιάστηκε εξαιτίας προκάρδιου άλγους. Εντοπίστηκαν υψηλοί τίτλοι αντιπηκτικού Λύκου και ΑΚΑ και υπερηχογραφικά ακινησία κατώτερου τοιχώματος αριστερής κοιλίας. Κατά την διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε κεφαλαλγία και η μαγνητική εγκεφάλου απεικόνισε πολλαπλά μικρά έμφρακτα. Οι συγγραφείς απέδωσαν το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Οι Sutton²²⁷ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 50χρονης γυναίκας με ιστορικό πρωτοπαθούς ΑΦΣ η οποία παρουσίασε ενδείξεις δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και εωσινοφιλία. Υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα με εικόνα εωσινοφιλικής μυοκαρδιοπάθειας και μυοκαρδικής ίνωσης των κορυφαίων τμημάτων των 2 κοιλιών με εξάλειψη της κινητικότητας αυτών.

Οι Kattwinkel²²⁸ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση γυναίκας 29 ετών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και ιστορικό ημικρανίας, αρθραλγίας, μυαλγίας από 2 ετών και 4 αυτόματων αποβολών. Η ασθενής εμφάνισε οξύ πνευμονικό οίδημα και υπερηχογραφικά εντοπίστηκε διάχυτη υποκινησία της αριστερής κοιλίας. Διενεργήθηκε καρδιακός καθετηριασμός χωρίς ανάδειξη παθολογίας στα στεφανιαία και λήφθηκαν δείγματα από την δεξιά κοιλία για βιοψία με ανάδειξη μικροαγγειακής θρόμβωσης χωρίς ευρήματα αγγειίτιδας.

Οι Murphy²²⁹ και συν. παρουσίασαν την περίπτωση άνδρα 40 ετών με ιστορικό OEM, εγκατεστημένου και 2 παροδικών ΑΕΕ, υπέρτασης και πρωτοπαθούς ΑΦΣ, ο οποίος προσήλθε με εικόνα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και τελικά κατέληξε. Στην νεκροτομική μελέτη διαπιστώθηκε διάταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, περιοχή ίνωσης στο πρόσθιο τοίχωμα αυτής συμβατή με OEM, ευρήματα πολλαπλής μικροαγγειακής θρόμβωσης χωρίς ευρήματα αγγειίτιδας στην

περιοχή κατανομής 3 στεφανιαίων αγγείων, πολλαπλών πρόσφατων μικροεμφράκτων αλλά και ινώδη ιστού.

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Συνολικά, για την εκτίμηση του επιπολασμού της μυοκαρδιοπάθειας ή/και της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΑΦΣ, αξιολογήθηκαν 4 μελέτες καταγραφής. Σε σύνολο 1579 ασθενών με ΑΦΣ, εκ των οποίων οι 894 με πρωτοπαθές και οι 685 με δευτεροπαθές ΑΦΣ, εντοπίστηκαν 80 ασθενείς (5%) με μυοκαρδιοπάθεια ή/και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Οι γυναίκες αποτέλεσαν το 80% του πληθυσμού (1267/ 1579). Αθροιστικά εντοπίστηκαν 282 ασθενείς με ΑΦΣ, εκ των οποίων οι 165 με πρωτοπαθές και 117 με δευτεροπαθές ΑΦΣ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα προς διερεύνηση παραμέτρων της καρδιακής τους λειτουργίας. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν πως οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσιάζουν επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας. Τρεις συγγραφείς με 134 ασθενείς με ΑΦΣ διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής δυσλειτουργίας και της νόσου έχοντας αποκλείσει από την έρευνα ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή βαλβιδοπάθεια. Όλοι ερευνητές διαπίστωσαν διατήρηση φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΑΦΣ. Απουσία καρδιακής δυσλειτουργίας περιγράφηκε από μόλις έναν συγγραφέα σε μικρό ωστόσο δείγμα ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ (n=6). Εντοπίστηκαν 4 μελέτες με αντικείμενο την διερεύνηση ασυμπτωματικής ισχαιμικής καρδιακής νόσου σε ασθενείς με ΑΦΣ. Χρησιμοποιήθηκαν stress CMR, CMR, ¹³N-ammonia PET scan και σπινθηρογράφημα με Tc ^{99m} sestamibi. Συμπεριλήφθηκαν 140 ασθενείς με ΑΦΣ (112 πρωτοπαθές, 28 δευτεροπαθές) με εντόπιση ισχαιμίας σε 46/140 (33%). Συγκεκριμένα, καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο ενδεικτική ίνωσης εντοπίστηκε σε 24/71 (34%) ασθενείς που διερευνήθηκαν με CMR. Τέλος εντοπίστηκαν 7 μεμονωμένοι ασθενείς με ΑΦΣ και μυοκαρδιοπάθεια (5 με διατακτική, 1 με υπερτροφική και 1 με υπερεωσινοφιλική μυοκαρδιοπάθεια), διαταραχή την οποία οι συγγραφείς απέδωσαν σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Πίνακας 15. Χαρακτηριστικά μελετών με αντικείμενο την μυοκαρδιοπάθεια σε ασθενείς με ΑΦΣ

Μελέτη	Πληθυσμός	Φύλο- Γυναίκες n, %	Μέση ηλικία, έτη	Αριθμός ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια, %	Αξιολόγηση παραμέτρων	Παρατηρήσεις
Djokovic ¹⁶⁰ (2014)	260 ΠΑΦΣ 114 ΔΑΦΣ	198 (76%) 100 (88%)	45.6± 13 46± 15	17 (6.5%) 7 (6.1%)		Απουσία στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του τύπου ή των επιπέδων των ΑΦΣ και της μυοκαρδιοπάθειας, στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλού τίτλου IgG ΑΚΑ και οξείας μη αντιρροπούμενης ΚΑ σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ
Tan ¹⁶² (2009)	15 ΠΑΦΣ 44 ΔΑΦΣ	48 (81.4%)	46± 10	6 (10.2%)		Υπέρταση σημειώθηκε στο 66.1%, υπερλιπιδαιμία στο 52.5%, ΣΔ στο 16.9% και ιστορικό καπνίσματος στο 15.3%
Cervera ²⁶ (2009)	530 ΠΑΦΣ 470 ΔΑΦΣ	820 (82%)	42± 14	29 (2.9%)		
Yoon ¹⁶³ (2003)	89 ΠΑΦΣ 57 ΔΑΦΣ	101 (69.2%)	50.1	10 (6.8%)		Υπέρταση σημειώθηκε στο 49.3%, ΣΔ στο 16.4%, υπερλιπιδαιμία στο 11.6% και υπερομοκυστεϊναιμία στο 3.4%
Μελέτη	Πληθυσμός	Φύλο- Γυναίκες n, %	Μέση ηλικία, έτη	Αριθμός ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια, %	Αξιολόγηση παραμέτρων	Παρατηρήσεις
Tufano ²¹¹ (2018)	40 ΠΑΦΣ 29 ΔΑΦΣ	49 (71%)	44± 13.5		EF, e', E, A, E/A	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε 14.5%, κλάσμα εξώθησης αριστερής φυσιολογικό σε όλους, διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας στο 20.3%
Kampolis ²¹² (2014)	69 Μάρτυρες 17 ΠΑΦΣ 23 ΔΑΦΣ 19 ΣΕΛ/ ΑΦΑ (+) 23 ΣΕΛ/ΑΦΑ (-)	70 (85%)	49± 12		EF, DT, IVRT	Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας φυσιολογικό σε όλους, επιδείνωση δεικτών διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας σε όλους και δεξιάς κοιλίας μόνο στο ΔΑΦΣ, κλινικά έκδηλη ΚΑ σε 5 ασθενείς
Paran ²¹³ (2007)	13 ΠΑΦΣ 20 ΔΑΦΣ 18 ΣΕΛ/ΑΦΑ (+) 23 ΣΕΛ/ΑΦΑ (-)	ΔΑ	48.5± 13.9 46.2± 15.7 32.2± 12.5 35.8± 12.7		EF, E, A, E/A, IVRT	Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας αριστερής και δεξιάς κοιλίας βρέθηκαν επιδεινωμένοι στους ασθενείς με ΑΦΣ σε σχέση με αυτούς χωρίς εξασφαλίζοντας επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας
Tektonidou ²¹⁴ (2001)	29 ΠΑΦΣ 26 ΔΑΦΣ 30 ΣΕΛ/ΑΚΑ (+) 43 ΣΕΛ/ ΑΚΑ (-)	111 (68%)	41.4 ± 10.3 36.9 ± 13 39.3± 12.6 38 ± 14.6		EF, E, A, E/A, DT, IVRT	Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας βρέθηκαν επιδεινωμένοι τόσο για την αριστερή όσο για την δεξιά σε ασθενείς με ΑΦΣ και ο υψηλός τίτλος IgG ΑΚΑ αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για παράταση του IVRT της δεξιάς κοιλίας
Hasnie ²¹⁵ (1995)	10 ΠΑΦΣ 10 Μάρτυρες	9 (90%)	30± 7		EF, E, A, E/A, E-dec, DT	Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας βρέθηκαν επιδεινωμένοι στους ασθενείς με ΑΦΣ έναντι των μαρτύρων
Coudray ²¹⁶ (1995)	18 ΠΑΦΣ	16 (89%)	36± 9		E, A, E/A, IVRT, E-dec, FS %, LV mass index	Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας βρέθηκαν επιδεινωμένοι στους ασθενείς με ΑΦΣ έναντι των μαρτύρων, μάζα αριστερής κοιλίας κφ σε ασθενείς με ΑΦΣ
Nihoyannopoulos ²¹⁷ (1990)	6 ΠΑΦΣ 93 ΣΕΛ 6 ΑΚΑ +/- ΣΕΛ -	95 (90%)	36 32 36		Υποκινησία/ Ακίνησια τοιχωμάτων	Δεν εντοπίστηκαν ασθενείς με ΑΦΣ και καρδιακή δυσλειτουργία (διάχυτη ή τμηματική υποκινησία ή ακίνησια)

Leung ²¹⁸ (1990)	75 ΣΕΛ 60 Μάρτυρες	69 (92%)	32± 11		Υποκινησία/ Ακίνησία τοιχωμάτων	Εντοπίστηκαν 5 ασθενείς με διάχυτη ή τμηματική υποκινησία αριστερής κοιλίας, στους 4/5 εντοπίστηκαν υψηλός τίτλος ΑΦΑ-συσχέτιση στατιστικά σημαντική
Pardos-Gea ²¹⁹ (2013)	34 ΠΑΦΣ 19 ΔΑΦΣ 20 Μάρτυρες	32 (62%)	37		LV mass index, EF, E, A, E/A	Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ σε 22.6%, υπερτροφία ΑΚ σε 18.8%, μέσο EF 61%
Roman ²²⁰ (2001)	4 ΠΑΦΣ 3 ΣΕΛ/ ΑΦΑ + 15 ΣΕΛ/ΑΦΑ - 44 Μάρτυρες	22 (100%)	41± 7		EF%, LV mass index (g/m ²)	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε 32% των ασθενών έναντι 5% στην ομάδα μαρτύρων
Mavrogeni ²²¹ (2019)	22 ΠΑΦΣ 22 ΔΑΦΣ 44 Μάρτυρες	44 (100%) 28 (64%)	41 ± 7 44 ± 13		CMR/MPRI, LGE, EF	Μικρότερες τιμές MPRI στους ασθενείς με ΑΦΣ και LGE σε 16/44 (36%) με ΑΦΣ
Padjas ²²² (2016)	26 ΠΑΦΣ	20 (77%)	39.7		Σπινθηρογράφημα (Tc 99m sestamibi)	Ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε 15 ασθενείς (57%), αξονική στεφανιογραφία: απεικόνιση αθηρωματικής νόσου σε 4 (15.4%)
Alexánderon ²²³ (2008)	18 ΠΑΦΣ	14 (77.7%)	41± 8		PET scan	Ισχαιμία μυοκαρδίου σε 7 ασθενείς (38.8%)
Sacré ²²⁴ (2010)	21 ΠΑΦΣ 6 ΔΑΦΣ 81 Μάρτυρες	18 (66.6%)	42.9± 17.3		CMR/LGE	LGE σε 8 ασθενείς (29.6%) με ΑΦΣ έναντι 3 μαρτύρων (3.7%). Εικόνα διατοιχωματικής νέκρωσης σε 3 ασθενείς με ΑΦΣ χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές/ υπερηχογραφικές ενδείξεις

Συγγραφέας	Φύλο	Ηλικία	Κλινική εκδήλωση	Είδος μυοκαρδιοπάθειας	Αιτία	Παρατηρήσεις
Vaccaro ²²⁵ (2008)	Γ	39	Δύσπνοια/Ορθόπνοια	Διατατική	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ΔΑΦΣ (ΣΕΛ)
De Vries ¹²¹ (2002)	Γ	33	Οίδημα κάτω άκρων Οξύ στεφανιαίο συμβάν	Διατατική	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ΠΑΦΣ
Lauwerys ²²⁶ (2001)	Γ	28	Δύσπνοια	Διατατική	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ΔΑΦΣ (ΣΕΛ)
Lauwerys ²²⁶ (2001)	Γ	19	Προκάρδιο άλγος	Διατατική	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ΠΑΦΣ
Sutton ²²⁷ (2000)	Γ	50	ΚΑ	Εωσινοφιλική	Εωσινοφιλία	ΠΑΦΣ
Kattwinkel ²²⁸ (1992)	Γ	29	Οξύ πνευμονικό οίδημα	Διατατική	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ΠΑΦΣ
Murphy ²²⁹ (1989)	Α	40	ΚΑ	Υπερτροφική	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ΠΑΦΣ

ΠΑΦΣ: πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ΔΑΦΣ: δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ΣΕΛ: συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, EF: κλάσμα εξώθησης, E: μέγιστη ταχύτητα ροής κατά τη φάση της ταχείας πλήρωσης, A: μέγιστη ταχύτητα ροής κατά τη φάση της κολπικής συστολής, IVRT: χρόνος ισοογκικής χάλασης, DT: χρόνος επιβράδυνσης της ροής του αίματος κατά το τέλος της ταχείας πλήρωσης, E-dec: μέσος ρυθμός επιβράδυνσης κατά την πρώιμη πλήρωση, FS %: η % βράχυνση ης εγκάρσιας διαμέτρου της αριστερής κοιλίας, MPRI: δείκτης αιματικής εφεδρίας μυοκαρδίου, LGE: καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο

Πνευμονική υπέρταση

Συγκεντρωτικά, αξιοποιήθηκαν 8 μελέτες για την εκτίμηση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ, 31 μελέτες για την εκτίμηση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ και 10 μελέτες για την εκτίμηση του επιπολασμού των ΑΦΑ σε ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTPEH). Κατόπιν συστηματικής ανασκόπησης του συνόλου της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν 2 μελέτες και 4 περιστατικά με αναφορά στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση. Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στους πίνακες 16-18.

Οι Pardos-Gea²¹⁹ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης κούρτης 53 ασθενών με ΑΦΣ, εκ των οποίων 34 με πρωτοπαθές και 19 με δευτεροπαθές ΑΦΣ στα πλαίσια Λύκου, τους οποίους παρακολούθησαν υπερηχογραφικά για μέση περίοδο 12 ετών με σκοπό την καταγραφή καρδιακών επιπλοκών άλλων της βαλβιδοπάθειας. Οι ασθενείς αποτελούνταν από 20 άνδρες και 33 γυναίκες μέσης ηλικίας 37 ± 15 έτη. Με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος πνευμονική υπέρταση ($sPAP \geq 35\text{mmHg}$) εντοπίστηκε σε 6/53 ασθενείς (11.3%) (4 ΠΑΦΣ, 2 ΔΑΦΣ) με όλες τις περιπτώσεις να σχετίζονται με προηγούμενη πνευμονική εμβολή. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η πνευμονική υπέρταση είναι η συχνότερη μη βαλβιδική καρδιακή εκδήλωση του συνδρόμου.

Οι Singh²³⁰ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 179 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ, εκ των οποίων 12 άνδρες και 167 γυναίκες μέσης ηλικίας 27 ± 4.3 έτη, με στόχο την διερεύνηση των κλινικών και ανοσολογικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου. Όσον αφορά στις πνευμονικές εκδηλώσεις, ιδιοπαθής πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 3/179 ασθενείς (1.7%).

Οι Stojanovich²³¹ και συν. δημοσίευσαν μια προοπτική μελέτη 329 ασθενών με ΑΦΣ, εκ των οποίων οι 214 με πρωτοπαθές και 115 με δευτεροπαθές (108 ΣΕΛ και 7 Sjögren) ΑΦΣ, με σκοπό την καταγραφή των πνευμονικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ αποτελούνταν από 160 γυναίκες και 54 άνδρες μέσης ηλικίας 45.1 ± 13.3 έτη, ενώ οι ασθενείς με δευτεροπαθές από 102 γυναίκες και 13 άνδρες, μέσης ηλικίας 46.4 ± 15.9 έτη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και η διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης επιβεβαιώθηκε με σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης ή MDCT πνευμονική αγγειογραφία. Συνολικά εντοπίστηκαν 15/214 (7%) ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΑ και πνευμονική υπέρταση και 2/115 (1.7%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση. Αναλυτικότερα, στην ομάδα του πρωτοπαθούς ΑΦΣ εντοπίστηκαν 1 άνδρας με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, 7 άνδρες με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, 2 γυναίκες με πρωτοπαθή και 5 γυναίκες με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση. Στην ομάδα του δευτεροπαθούς ΑΦΣ εντοπίστηκαν 2 γυναίκες με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ανδρικού φύλου και της δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης στην ομάδα του πρωτοπαθούς ΑΦΣ ($p=0.019$).

Οι Tan¹⁶² και συν. δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη 59 ασθενών με οριστικό ΑΦΣ. Από αυτούς 48 (81%) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία 46 ± 10 έτη, πρωτοπαθές ΑΦΣ εντοπίστηκε σε 15 ασθενείς (25%) και δευτεροπαθές σε 44 (75%),

εκ των οποίων 37 με ΣΕΛ. Πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 13 ασθενείς (22%).

Οι Cervera²⁶ και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης κοόρτης 1000 ασθενών με ΑΦΣ. Από αυτούς το 82% (820) ήταν γυναίκες, η μέση ηλικία στην έναρξη 34 (± 13) και η διάρκεια παρακολούθησης 5 έτη. Το 53% (530) των ασθενών εντοπίστηκε με πρωτοπαθές ΑΦΣ, το 36% (360) με δευτεροπαθές ΑΦΣ στο πλαίσιο ΣΕΛ, το 5% (50) με ΑΦΣ σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ και το υπόλοιπο 5% (50) με ΑΦΣ σε συνδυασμό με άλλη πάθηση. Κατά την διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης εντοπίστηκαν 22 ασθενείς (2.2%) με πνευμονική υπέρταση.

Οι Yoon¹⁶³ και συν. πραγματοποίησαν καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών 89 ασθενών με πρωτοπαθές ΑΦΣ και 57 ασθενών με δευτεροπαθές ΑΦΣ (49 με ΣΕΛ και 17 με σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ). Οι γυναίκες αντιστοιχούσαν στο 69.2% των ασθενών και η μέση ηλικία υπολογίστηκε σε 50.1 έτη. Συνολικά πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 10/ 146 ασθενείς (6.7%), σε 4/89 (4.5%) με ΠΑΦΣ και 6/57 (10.5%) με ΔΑΦΣ.

Οι Espinola-Zavaleta¹⁴⁷ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διωσοφάγειου υπερηχογραφήματος σε 29 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, τους οποίους παρακολούθησαν για διάστημα ενός χρόνου. Από τους 29 ασθενείς, οι 22 ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία 35.4 ± 10.7 έτη. Οι συγγραφείς αναφέρουν πως πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 5/29 ασθενείς (17.2%).

Οι Vianna¹⁵⁷ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα διαθωρακικού υπερηχογραφήματος σε 114 ασθενείς με ΑΦΣ, από τους οποίους 58 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ (47 γυναίκες, μέση ηλικία 32 ± 10 έτη) και 56 με ΣΕΛ/ΑΦΣ (49 γυναίκες μέση ηλικία 37 ± 12 έτη). Πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 2 ασθενείς (3.5%) με ΠΑΦΣ και σε 1 ασθενή (1.8%) με ΔΑΦΣ.

Οι Ware²³² και συν. δημοσίευσαν μελέτη 50 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και καταγραφή της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ($sPAP \geq 25$ mmHg) εντοπίστηκε σε 11/23 ασθενείς (47.8%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 2/27 ασθενείς (7.4%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Οι ασθενείς με ΑΦΑ παρουσίασαν μεγαλύτερες τιμές sPAP με 7/11 να έχουν μέτρια-σοβαρή πνευμονική υπέρταση ($sPAP \geq 40$ mmHg), ενώ στους 2 ασθενείς χωρίς ΑΦΑ οι τιμές sPAP βρέθηκαν < 40 mmHg υποδηλώνοντας υπέρταση ήπιου βαθμού. Δεν εντοπίστηκε ασθενής με διάμεση πνευμονοπάθεια, σοβαρή βαλβιδοπάθεια ή γνωστή πνευμονική υπέρταση πριν την διάγνωση του ΣΕΛ.

Οι Min²³³ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 154 ασθενών με ΣΕΛ, εκ των οποίων οι 35 με ιστορικό πνευμονικής υπέρτασης διαγνωσμένης με διαθωρακικό υπερηχογράφημα, με σκοπό την αξιολόγηση της επιβίωσης και των παραγόντων κινδύνου στον παραπάνω πληθυσμό. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 20/81 ασθενείς (24.6%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 15/73 ασθενείς (20.5%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ.

Οι Hamdani²³⁴ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 96 ασθενών με ΣΕΛ, εκ των οποίων οι 29 με δευτεροπαθές ΑΦΣ, με στόχο την καταγραφή των κλινικών

εκδηλώσεων του συνδρόμου. Οι ασθενείς διερευνήθηκαν με πνευμονική αγγειογραφία και διαθωρακικό υπερηχογράφημα προς εντόπιση ενδείξεων πνευμονικής υπέρτασης. Παρουσία πνευμονικής υπέρτασης με βάση τα ευρήματα της HRCT σημειώθηκε σε 11/28 ασθενείς (39.3%) με ΑΦΣ και ΣΕΛ και σε 9/58 ασθενείς (15.5%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΣ ($p = 0.014$). Η διαφορά ήταν μεγαλύτερη στην εντόπιση πνευμονικής υπέρτασης με βάση το υπερηχογράφημα (34.5% έναντι 80.8% αντίστοιχα, $p < 0.0001$). Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 11/29 ασθενείς (37.9%) με ΑΦΑ και σε 9/67 ασθενείς (13.4%) χωρίς ΑΦΑ. Αντιπηκτικό Λύκου εντοπίστηκε σε 23/29 ασθενείς με ΑΦΣ (79.3%) και σε μόλις 1/67 ασθενή με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΣ (1.5%), ενώ aCI σε 29/29 (100%) ασθενείς με ΑΦΣ και σε κανέναν ασθενή (0%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΣ.

Οι Hübbe-Tena²³⁵ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 39 ασθενών με ΣΕΛ, εκ των οποίων 21 με πνευμονική υπέρταση διαγνωσθείσα με διαθωρακικό υπερηχογράφημα, με στόχο την διερεύνηση της επιβίωσης. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε 2 ομάδες, με την πρώτη να περιλαμβάνει τους ασθενείς στους οποίους η πνευμονική υπέρταση χαρακτηρίστηκε ως πιθανή και την δεύτερη τους ασθενείς χωρίς πιθανή πνευμονική υπέρταση σύμφωνα με τον ορισμό της νόσου από τις εταιρείες ESC/ERS/ISHLT το 2009. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε 6/18 ασθενείς (33.3%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 7/21 ασθενείς (33.3%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ.

Οι Lee²³⁶ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 51 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την καταγραφή του επιπολασμού της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος, πνευμονική υπέρταση ($sPAP \geq 40\text{mmHg}$) εντοπίστηκε σε 5/10 ασθενείς με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 1/41 με ΣΕΛ χωρίς την παρουσία ΑΦΑ. Σε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης οι συγγραφείς απέδειξαν ότι τα IgG aCL αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (OR, 1.231, 95% CI, 1.086–1.375, μετά από στάθμιση για κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου)

Οι Kim²³⁷ και συν. έδωσαν στην δημοσιότητα μια μελέτη 114 ασθενών με ΣΕΛ, η οποία ως αντικείμενο έχε την εντόπιση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης στους παραπάνω ασθενείς και την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνισή της. Τιμή $sPAP \geq 40\text{mmHg}$ με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος εντοπίστηκε σε 2/27 ασθενείς (7.4%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 7/87 ασθενείς (8%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ.

Οι Li²³⁸ (2014) και συν. δημοσίευσαν μελέτη 1934 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την αξιολόγηση του επιπολασμού και των παραγόντων κινδύνου εμφάνισής της στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν η ύπαρξη διάμεσης πνευμονοπάθειας, βαλβιδοπάθειας και μυοκαρδιοπάθειας. Οι ασθενείς διερευνήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα με τιμή ορισμού πνευμονικής υπέρτασης $sPAP \geq 40\text{mmHg}$. Εργαστηριακός έλεγχος για ΑΦΑ πραγματοποιήθηκε σε 875 ασθενείς. Πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 17/369 ασθενείς (4.6%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 21/506 ασθενείς (4.3%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ.

Οι Akdogan²³⁹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 122 ασθενών με ΣΕΛ, στην οποία διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά των ασθενών με πνευμονική υπέρταση. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν αρχικά σε

διαθωρακικό υπερηχογράφημα με εντόπιση ενδείξεων πνευμονικής υπέρτασης σε 10 ασθενείς, με επιβεβαίωση της έπειτα από καρδιακό καθετηριασμό. Από τους 10 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση 6 ήταν ταυτόχρονα θετικοί για ΑΦΑ (6/42, 14.2%) και 4 αρνητικοί για ΑΦΑ (4/80, 5%). Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εντοπίστηκε σε 4/23 ασθενείς (17.3%) με πνευμονική υπέρταση.

Οι Lian²⁴⁰ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 147 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την αξιολόγηση της κλινικής εικόνας και των παραγόντων κινδύνου πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης στον παραπάνω πληθυσμό. Αποκλείστηκαν συμμετέχοντες με διάμεση πνευμονοπάθεια, βαλβιδοπάθεια και μυοκαρδιοπάθεια. Εντοπίστηκαν 41 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, διαγνωσθείσα με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος (sPAP \geq 25 mmHg σε ηρεμία και 30 mmHg στην κόπωση) και επιβεβαιωθείσα με καρδιακό καθετηριασμό. Με βάση αυτά τα κριτήρια, πνευμονική υπέρταση σημειώθηκε σε 22/48 ασθενείς (45.8%) με ΑΦΑ (aCL) και ΣΕΛ και σε 19/99 ασθενείς (19.2%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η παρουσία aCL αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (OR 3.505, 95% CL 1.455–8.442, p= 0.005).

Οι Cefle²⁴¹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 107 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των ΑΦΑ και της πνευμονικής υπέρτασης. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και η τιμή sPAP $>$ 30 mmHg σε ηρεμία επιλέχθηκε ως κατώφλι ορισμού της αρτηριακής υπέρτασης. Σημειώθηκε μεγαλύτερος επιπολασμός πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΑ (8/37, 21.6%) σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ (2/53, 3.8%). Συνολικά 80% των ασθενών με πνευμονική υπέρταση ήταν θετικό για ΑΦΑ έναντι 36% της ομάδας με φυσιολογικές τιμές sPAP ,p< 0.05 (70% έναντι 27.5% αντίστοιχα για IgG aCL, p= 0.007 και 60% έναντι 29% αντίστοιχα για IgM aCL, p= 0.046) .

Οι Bourré-Tessier²⁴² και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 217 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την διερεύνηση των υπερηχογραφικών ανωμαλιών και των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου πληθυσμού. Το σύνολο των ασθενών υποβλήθηκε σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και αυξημένη sPAP \geq 30 mmHg εντοπίστηκε σε 22 ασθενείς. Πνευμονική υπέρταση σημειώθηκε σε 10/70 ασθενείς (14.2%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 12/147 ασθενείς (8.2%) με ΣΕΛ χωρίς την παρουσία ΑΦΑ.

Οι Kamel²⁴³ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 74 ασθενών με ΣΕΛ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα προς διερεύνηση της συχνότητας ασυμπτωματικής πνευμονικής υπέρτασης και των παραγόντων κινδύνου εμφάνισής της. Ως παθολογικές ορίστηκαν οι τιμές sPAP \geq 30 mmHg. Πνευμονική υπέρταση σημειώθηκε σε 7/31 ασθενείς (22.5%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 1/43 ασθενείς (2.3%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ. Η παρουσία aCL αποδείχτηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΕΛ (OR 12.25, 95% CL 1.42–105.64, p= 0.006).

Οι Foïς²⁴⁴ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 93 ασθενών με ΣΕΛ, οι οποίοι διερευνήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα με σκοπό την καταγραφή της συχνότητας πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Για τον ορισμό της πνευμονικής

υπέρτασης χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι η τιμή sPAP ≥ 35 mmHg. Παθολογικές τιμές πνευμονικής αρτηρίας εντοπίστηκαν σε 9/34 ασθενείς (26.4%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και 3/59 ασθενείς (5%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Σε μονοπαραγοντική ανάλυση αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΑΦΑ και την πνευμονικής υπέρτασης (75% στους ασθενείς με ΑΦΑ έναντι 31% απουσία ΑΦΑ, $p=0.007$).

Οι Prabu²⁴⁵ και συν. παρουσίασαν μια μελέτη 283 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού και των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με καταγραφή της sPAP, η οποία ορίστηκε παθολογική εάν είχε τιμή >30 mmHg και στην συνέχεια σε καρδιακό καθετηριασμό. Εντοπίστηκαν παθολογικές τιμές sPAP σε 5/68 ασθενείς (7.4%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και 7/215 ασθενείς (3.3%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ. Η παρουσία aCL αναγνωρίστηκε ως ο μοναδικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης ($p=0.005$).

Οι Sahin²⁴⁶ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 59 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την διερεύνηση συσχέτισης των ΑΦΑ με τις κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις στον παραπάνω πληθυσμό. Για τον υπολογισμό της τιμής sPAP χρησιμοποιήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Παρουσία πνευμονικής υπέρτασης εντοπίστηκε σε 6/15 ασθενείς (40%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 0/44 ασθενείς (0%) με ΣΕΛ απουσία ΑΦΑ.

Οι Gin²⁴⁷ και συν δημοσίευσαν μια μελέτη 40 ασθενών με ΣΕΛ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με σκοπό την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της sPAP και του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Ως παθολογικές θεωρήθηκαν τιμές sPAP ≥ 40 mmHg. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 7/11 ασθενείς (64%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και 13/29 ασθενείς (45%) με ΣΕΛ χωρίς ΑΦΑ.

Οι Farzaneh-Far²⁴⁸ δημοσίευσαν μελέτη 200 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των ΑΦΑ και των αγγειακών, καρδιακών και αρτηριακών εκδηλώσεων. Χρησιμοποιήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με στόχο τον υπολογισμό της sPAP και ορίστηκε παθολογικά αυξημένη σε περίπτωση που ξεπερνούσε τα 35 mmHg. Εντοπίστηκε πνευμονική υπέρταση σε 7/42 ασθενείς (17%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και 28/158 ασθενείς (18%) με ΣΕΛ απουσία ΑΦΑ ($p=0.87$).

Οι Houman²⁴⁹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 100 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την καταγραφή των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου πληθυσμού. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 2/8 ασθενείς (25%) με ΣΕΛ και παρουσία $\alpha\beta 2$ GPI αντισωμάτων και σε 1/50 ασθενείς (2%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας $\alpha\beta 2$ GPI αντισωμάτων και της πνευμονικής υπέρτασης (25% έναντι 2%, $p < 0.000010$).

Οι Johnson²⁵⁰ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 117 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την διερεύνηση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης και της συσχέτισης μεταξύ αυτής και των ΑΦΑ. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα και τιμές sPAP ≥ 35 mmHg θεωρήθηκαν παθολογικά αυξημένες.

Πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 7/63 ασθενείς (11.1%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 9/54 ασθενείς (16.7%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ.

Οι Falcão²⁵¹ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 70 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την αξιολόγηση της συχέτισης μεταξύ των ΑΦΑ και των υπερηχογραφικών ανωμαλιών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με ορισμό πνευμονικής υπέρτασης τιμές sPAP ≥ 30 mmHg. Παθολογικά αυξημένες τιμές πνευμονικής αρτηρίας εντοπίστηκαν σε 10/35 ασθενείς (28.5%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 5/35 ασθενείς (14.2%) με ΣΕΛ απουσία ΑΦΑ. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ΑΦΑ και aCL με την ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΕΛ ($p < 0.05$).

Οι Tanaka²⁵² και συν. δημοσίευσαν μελέτη 71 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την διερεύνηση της κλινικής εικόνας και της θεραπείας της πνευμονικής υπέρτασης στους παραπάνω ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα, με κατώφλι ορισμού πνευμονικής υπέρτασης sPAP ≥ 40 mmHg και καρδιακός καθετηριασμός σε ορισμένους ασθενείς για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 1/8 ασθενείς (12.5%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 10/56 ασθενείς (17.8%) με ΣΕΛ απουσία ΑΦΑ.

Οι Tektonidou²¹⁴ και συν. δημοσίευσαν τα ευρήματα μιας συγχρονικής μελέτης 179 ασθενών στόχο την αξιολόγηση της καρδιακής διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με aCL αντισώματα. Δεκαπέντε συμμετέχοντες αποκλείστηκαν εξαιτίας συστολικής δυσλειτουργία ή σοβαρής βαλβιδικής νόσου. Συνολικά μελετήθηκαν 164 ασθενείς, 29 ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, 26 με ΑΦΣ και ΣΕΛ, 56 με ΣΕΛ και ΑΚΑ, 43 με ΣΕΛ χωρίς ΑΚΑ και 36 υγιείς εθελοντές. Ως μέσο αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε το διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Παθολογικά υψηλές τιμές πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (sPAP ≥ 30 mmHg) εντοπίστηκαν σε 6/56 ασθενείς (10.7%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ, σε 4/43 ασθενείς (9.3%) με ΣΕΛ απουσία ΑΦΑ, σε 4/29 ασθενείς (13.8%) με πρωτοπαθές ΑΦΣ και σε 5/26 ασθενείς (19.2%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ.

Οι Li²⁵³ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη με 419 ασθενείς με ΣΕΛ με στόχο την αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΣΕΛ και πνευμονική υπέρταση. Ως μέσο μέτρησης της αρτηριακής πνευμονικής πίεσης χρησιμοποιήθηκε το διαθωρακικό υπερηχογράφημα με παθολογικές τις τιμές sPAP ≥ 30 mmHg σε ηρεμία. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 7/131 ασθενείς (5.3%) με ΣΕΛ και ΑΦΑ και σε 11/288 ασθενείς (3.8%) με ΣΕΛ απουσία ΑΦΑ.

Οι Shen²⁵⁴ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 84 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την καταγραφή του επιπολασμού και των μηχανισμών της πνευμονικής υπέρτασης στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Όλοι οι ασθενείς διερευνήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα και 12 με καθετηριασμό καρδιακών κοιλοτήτων. Πνευμονική υπέρταση (SPAP > 30 mmHg και MPAP > 20 mmHg) εντοπίστηκε σε 4/24 ασθενείς (16.7%) με ΣΕΛ και παρουσία ΑΦΑ και σε 5/60 ασθενείς (8.3%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ.

Οι Jouhikainen²⁵⁵ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 74 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την διερεύνηση των καρδιακών εκδηλώσεων και της συχέτισής τους με το αντιπηκτικό του Λύκου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό

υπερηχογράφημα. Παρουσία πνευμονικής υπέρτασης εντοπίστηκε σε 2/37 ασθενείς (5.4%) με ΑΛ και ΣΕΛ και σε κανέναν από τους 37 ασθενείς (0%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΛ.

Οι Miyata²⁵⁶ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 10 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των aCL αντισωμάτων και της πνευμονικής υπέρτασης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δαθωρακικό υπερηχογράφημα. Αυξημένες τιμές sPAP (≥ 25 mmHg) καταγράφηκαν σε 5/6 ασθενείς (83%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 1/4 ασθενείς (25%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Δεν καταγράφηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των aCL αντισωμάτων και της πνευμονικής υπέρτασης.

Οι Sturfelt²⁵⁷ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 75 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την καταγραφή των καρδιαγγειακών επιπλοκών στον πληθυσμό αυτό. Με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος σημειώθηκαν οι τιμές πνευμονικής συστολικής αρτηριακής πίεσης με παθολογικές τις τιμές sPAP ≥ 30 mmHg. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 7/24 ασθενείς (29%) με ΑΦΑ- aCL και ΣΕΛ και σε 3/51 ασθενείς (5.8%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ ($p < 0.01$).

Οι Leung²⁵⁸ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 75 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την καταγραφή των καρδιακών ανωμαλιών στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος, πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 1/23 (4.3%) ασθενείς με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε κανέναν από τους 52 ασθενείς με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ.

Οι Pradmakumar²⁵⁹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 55 ασθενών με ΣΕΛ με στόχο την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ του ΑΛ και των κλινικών εκδηλώσεων στον παραπάνω πληθυσμό. Πνευμονική υπέρταση αναφέρθηκε σε 0/7 ασθενείς με ΑΛ και ΣΕΛ και σε 2/48 ασθενείς (4.2%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΛ.

Οι Alarcon-Segovia²⁶⁰ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 500 ασθενών με στόχο την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των ΑΦΑ και των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 4/266 ασθενείς (1.5%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 1/234 ασθενείς (0.4%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας IgM aCL αντισωμάτων και της πνευμονικής υπέρτασης ($p = 0.03$).

Οι Petri²⁶¹ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 60 ασθενών με ΣΕΛ με σκοπό την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των ΑΦΑ και των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Αυξημένες τιμές sPAP εντοπίστηκαν σε 2/17 ασθενείς (11.8%) με ΑΦΑ και ΣΕΛ και σε 2/43 ασθενείς (4.7%) με ΣΕΛ και απουσία ΑΦΑ.

Οι Jiang²⁶² και συν. δημοσίευσαν 297 ασθενών με χρόνια θρομβοεμβολική υπέρταση (CTEPH) με σκοπό την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ του ΑΦΣ και της CTEPH. Για την διάγνωση της CTEPH χρησιμοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής και πνευμονολογικής εταιρίας του 2015, για την διάγνωση του ΑΦΣ και των ΑΦΑ οι οδηγίες των Miyakis (2006) και Denreese (2018), αντίστοιχα. Οι ασθενείς επιπλέον υποβλήθηκαν σε πνευμονική αγγειογραφία για την εντόπιση της ανατομικής τοποθεσίας και της στένωσης ή απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας. Εντοπίστηκαν 23 ασθενείς με ΑΦΑ (7.7%) και 17 ασθενείς (74%) με ταυτόχρονη παρουσία και των τριών τύπων ΑΦΑ. Οι ασθενείς με ΑΦΣ

είχαν σημαντικά μικρότερη ηλικία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΑΦΣ (30.0 ± 11.1 έναντι 55.6 ± 12.9 έτη, $p < 0.0001$) και μεγαλύτερη συχνότητα πνευμονικής εμβολής στο ιστορικό τους (95.6% έναντι 65.7% , $p < 0.003$). Επιπλέον, στους ασθενείς με ΑΦΣ οι βλάβες εντοπίστηκαν σε εγγύτερα τμήματα της πνευμονικής αρτηριακής κυκλοφορίας και η συστολική και μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (sPAP, mPAP) σημείωσαν χαμηλότερες τιμές στην ομάδα ασθενών με ΑΦΣ (69.7 ± 18.6 έναντι 84.8 ± 22.0 mmHg, $p=0.002$ και 44.4 ± 11.8 έναντι 50.5 ± 12.2 mmHg, $p=0.03$ αντίστοιχα). Αναφορικά με την θεραπεία, το 35% των ασθενών με ΑΦΣ και το 25.5% αυτών χωρίς ΑΦΣ υποβλήθηκαν σε πνευμονική ενδαρτηρεκτομή, με την mPAP να παρουσιάζει μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα του ΑΦΣ (26 ± 9.9 mmHg έναντι 21.9 ± 13.4 mmHg).

Οι Park²⁶³ και συν δημοσίευσαν μια μελέτη 134 ασθενών με CTEPH με σκοπό την αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών και της επιβίωσης στον παραπάνω πληθυσμό. Συνολικά εντοπίστηκαν 7 ασθενείς (5.2%) με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Οι Pepke-Zaba²⁶⁴ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 426 ασθενών με CTEPH με σκοπό την αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών και της αντιμετώπισης των παραπάνω ασθενών. Εντοπίστηκαν 43 ασθενείς (10.1%) με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Οι D'Armini²⁶⁵ και συν. διεξήγαγαν μια μελέτη με 184 ασθενών με CTEPH, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πνευμονική ενδαρτηρεκτομή, με σκοπό την αξιολόγηση της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών με ΑΦΑ και αυτών χωρίς ΑΦΑ. Συνολικά εντοπίστηκαν 28 ασθενείς με IgG ΑΦΑ (>10 U/ml) με σημαντικά μικρότερη ηλικία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΑΦΑ (39 ± 13 έναντι 53 ± 16 έτη, $p=0.00001$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφορικά με τις μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές αλλά στην ομάδα των ασθενών με ΑΦΑ σημειώθηκαν περισσότερες παροδικές νευρολογικές διαταραχές (32% έναντι 10% , $p=0.023$). Σε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση η παρουσία των ΑΦΑ αναδείχτηκε σε μοναδικό παράγοντα κινδύνου για πρώιμη νευρολογική επιδείνωση.

Οι Wong²⁶⁶ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 245 ασθενών με ιστορικό πνευμονικής υπέρτασης, εκ των οποίων 45 με CTEPH, με στόχο την ανεύρεση κληρονομικών και επίκτητων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Παρουσία οποιουδήποτε ΑΦΑ εντοπίστηκε σε $1/40$ ασθενείς (2.5%) με CTEPH και $19/174$ ασθενείς (10.9%) με πνευμονική υπέρταση. Αντιπηκτικό Λύκου εντοπίστηκε σε $1/24$ (4.2%) ασθενή με πνευμονική υπέρταση.

Οι Sompradeekul²⁶⁷ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 14 ασθενών με CTEPH με σκοπό την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου, της κλινικής εικόνας και της θεραπείας. Καταγράφηκαν 2 ασθενείς (14.3%) με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Οι Colorio²⁶⁸ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 24 ασθενών με CTEPH με στόχο την αξιολόγηση του επιπολασμού παραγόντων θρομβοφιλίας σε αυτό τον πληθυσμό. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο για ανίχνευση αντιπηκτικό του Λύκου και aCL. Συνολικά εντοπίστηκαν 12 ασθενείς με ΑΦΑ/ΑΦΣ (50%). Από αυτούς 2 ασθενείς (8.3%) βρέθηκαν θετικοί μόνο στο ΑΛ, 8 ασθενείς θετικοί στο ΑΛ και σε aCL (33.3%) και 2 ασθενείς (8.3%) θετικοί αποκλειστικά σε aCL.

Οι Wolf²⁶⁹ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 116 ασθενών με CTEPH και 83 ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση με σκοπό την αξιολόγηση κληρονομικών και επίκτητων θρομβωτικών παραγόντων κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς. Συνολικά εντοπίστηκαν 25/116 ασθενείς (21.5%) με ΑΦΑ και CTEPH, ενώ αντιπηκτικό του Λύκου βρέθηκε σε 16/79 ασθενείς (20%) με CTEPH. Επίσης καταγράφηκαν 8/83 ασθενείς (9.6%) με ΑΦΑ και πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, με ανεύρεση αντιπηκτικού Λύκου σε 9/73 (12.3%). Υψηλός τίτλων αντισωμάτων (40-100 UPL/ml) εντοπίστηκε στους μισούς ασθενείς με CTEPH και ΑΦΑ και σε μόλις 1 ασθενή με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και ΑΦΑ.

Οι Auger²⁷⁰ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 216 ασθενών με CTEPH με σκοπό να καταγραφεί της συχνότητας του αντιπηκτικού του Λύκου και της συσχέτισής του με την θρομβοπενία σε αυτό τον πληθυσμό. Εντοπίστηκαν συνολικά 23 ασθενείς (10.6%) με ΑΛ και CTEPH.

Οι Simonneau²⁷¹ και συν. δημοσίευσαν μελέτη 72 ασθενών με CTEPH με σκοπό την έκθεση της διαγνωστικής και θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών. Πραγματοποιήθηκε εργαστηριακή διερεύνηση για το αντιπηκτικό του Λύκου σε 38 ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα σε 9 (23.6%).

Οι Li²⁷² και συν. δημοσίευσαν τα μια αναδρομική μελέτη 20 ασθενών με ΑΦΣ και χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH) με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και του περιεγχειρητικού κινδύνου της θρομβοενδαρτηρεκτομής (PTE) σε αυτό τον πληθυσμό. Συνολικά στην μελέτη εντάχθηκαν 13 γυναίκες, η διάμεση ηλικία υπολογίστηκε σε 29 (19-51) έτη και στην επέμβαση υποβλήθηκαν 8 ασθενείς, εκ των οποίων οι 4 γυναίκες. Ο διάμεσος χρόνος από την διάγνωση της CTEPH υπολογίστηκε σε 18 (1-44) μήνες. Αναφορικά με την κλινική συμπτωματολογία, θωρακικό άλγος εντοπίστηκε στο 25% των ασθενών που έλαβαν χειρουργική θεραπεία έναντι 33.3% αυτών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Δύσπνοια στην κόπωση σημειώθηκε σε όλους τους ασθενείς και αιμόπτυση σε 25% έναντι 41.7% αντίστοιχα, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές. Στην ομάδα η οποία αντιμετωπίστηκε χειρουργικά βρέθηκαν 3 ασθενείς με λειτουργική τάξη κατά WHO II και 5 ασθενείς με τάξη III. Στην δεύτερη ομάδα βρέθηκαν 4 ασθενείς τάξης II, 6 τάξης III και 2 τάξης IV, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν warfarin. Επιπλέον στην ομάδα με χειρουργική αντιμετώπιση, 5 ασθενείς έλαβαν sildenafil ή tadalafil (PDE5i) και 2 bosentan (ETRA). Στην δεύτερη ομάδα 5 ασθενείς έλαβαν sildenafil ή tadalafil και 2 έλαβαν bosentan. Δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφορά αναφορικά με την φαρμακευτική θεραπεία μεταξύ των 2 ομάδων (p=0.65 για PDE5i και 1 για την χρήση ETRA). Μετά την παρέμβαση παρατηρήθηκε βελτίωση στην λειτουργική τάξη κατά WHO, με 7 ασθενείς στην τάξη I στην πρώτη ομάδα και 1 στην τάξη II, ενώ στην δεύτερη ομάδα καταγράφηκαν 3 ασθενείς τάξης I, 6 τάξης II και 3 τάξης III. Σε ανάλυση δοκιμασίας χ^2 (Chi-square test) παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στην βραχυπρόθεσμη πρόγνωση μεταξύ των 2 ομάδων (p= 0.01). Διενεργήθηκε καρδιακός καθετηριασμός σε 4 ασθενείς της ομάδας με χειρουργική αντιμετώπιση με τιμή mPAP <25mmHg σε όλους. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (διάμεση τιμή 12 μήνες, εύρος 1-40), δυσμενή πρόγνωση είχαν 6 ασθενείς από την ομάδα της συντηρητικής θεραπείας (3 επιδείνωση καρδιακής

λειτουργίας και 3 θάνατος εξαιτίας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας) έναντι κανενός στην ομάδα με χειρουργική αντιμετώπιση. Σε ανάλυση Kaplan–Meier εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την μακροχρόνια πρόγνωση στις 2 ομάδες ($p=0.04$).

Οι Camous²⁷³ και συν. δημοσίευσαν μια μελέτη 17 ασθενών με ΑΦΣ και 190 μαρτύρων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΡΤΕ, με σκοπό την αξιολόγηση την επίπτωση του ΑΦΣ στην θνητότητα και θνησιμότητα μετά από την συγκεκριμένη επέμβαση. Στην ομάδα του ΑΦΑ συγκαταλέχθηκαν 10 γυναίκες (41%) και η μέση ηλικία υπολογίστηκε σε 42 ± 15 έτη. Στην ομάδα των μαρτύρων εντάχθηκαν 93 γυναίκες (49%) και η μέση ηλικία υπολογίστηκε σε 58 ± 15 έτη. Τα πρώιμα αποτελέσματα μεταξύ των 2 ομάδων ήταν παρόμοια με μείωση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης κατά $36 \pm 25\%$ στην ομάδα του ΑΦΣ και $39 \pm 30\%$ στην ομάδα των μαρτύρων ($p=0.72$). Η μέση προεγχειρητική mPAP στην ομάδα του ΑΦΣ βρέθηκε 45 ± 14 mmHg, ενώ η μετεγχειρητική 27 ± 6 mmHg. Οι αντίστοιχες τιμές για τους μάρτυρες ήταν 46 ± 12 και 26 ± 8 mmHg, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές ($p=0.80$ και 0.69 αντίστοιχα). Ωστόσο διαφορά σημειώθηκε αναφορικά με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές με τους ασθενείς με ΑΦΣ να εμφανίζουν τις περισσότερες (ισχαιμικό ΑΕΕ 11.8 έναντι 1%, $p=0.03$, οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο 47 έναντι 20% $p=0.02$). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε διαφορά αναφορικά με την θνησιμότητα εντός της ΜΕΘ (0/17 έναντι 7/190 (3.7%), $p=0.49$).

Οι Peng²⁷⁴ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 19χρονης γυναίκας με ιστορικό δευτεροπαθούς ΑΦΣ στα πλαίσια ΣΕΛ, η οποία υποβλήθηκε σε ΡΤΕ εξαιτίας CTEPH. Η ασθενής παρουσίασε βελτίωση όσον αφορά στις αιμοδυναμικές παραμέτρους με πτώση της sPAP από 65 σε 32 mmHg (PCWP 12 mmHg) και νέο σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης έδειξε σημαντική μείωση της αναντιστοιχίας. Η 19χρονη εξήλθε με οδηγίες για συνέχιση θεραπείας με warfarin.

Οι Kamezaki²⁷⁵ και συν. δημοσίευσαν την περίπτωση 19χρονου άνδρα με ΑΦΣ και CTEPH υπό warfarin, beraprost και οξυγονοθεραπεία. ο οποίος υποβλήθηκε σε ΡΤΕ. Ο ασθενής παρουσίασε σημαντική βελτίωση με πτώση της mPAP από 50 σε 16 mmHg και αλλαγή της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA από III σε I.

Οι De La Mata²⁷⁶ και συν. δημοσίευσαν μελέτη ενός 55χρονου και ενός 14χρονου άνδρα με ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση, οι οποίοι εντάχθηκαν σε θεραπευτικό πρωτόκολλο με iloprost. Τα αποτελέσματα της θεραπείας αξιολογήθηκαν με την χρήση δεξιού καθετηριασμού στις 0, 2 και 32 εβδομάδες. Οι συγγραφείς εντόπισαν σημαντική πτώση της πνευμονικής αντίστασης (PVR) κατά $\geq 16\%$ και αύξηση του SpO₂ κατά 30%, στις 2 εβδομάδες. Η τιμή mPAP σημείωσε πτώση από 70 σε 59 mmHg (στην 32^η εβδομάδα) στον πρώτο και από 85 σε 66 mmHg (στην 2^η εβδομάδα) στον δεύτερο ασθενή. Η λειτουργική τάξη κατά NYHA των 2 ασθενών παρουσίασε βελτίωση από III σε II και παρέμειναν σε μακροχρόνια θεραπεία με iloprost και warfarin.

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Για την εκτίμηση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ εντοπίστηκαν συνολικά 8 μελέτες. Μελετήθηκαν 1909 ασθενείς με ΑΦΣ,

από τους οποίους οι 1148 (60.1%) με πρωτοπαθές και οι 761 (39.9%) με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Καταγράφηκαν συνολικά 1549 γυναίκες (81.1%) και 360 άνδρες (18.9%) και η μέση ηλικία κυμάνθηκε από 27 έως 50.1 έτη. Πνευμονική υπέρταση εντοπίστηκε σε 79/ 1909 ασθενείς (4.13%) με ΑΦΣ και συγκεκριμένα σε 33/603 (5.5%) ασθενείς με πρωτοπαθές και σε 11/247 (4.45%) ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Η συχνότητα της παρουσίασε διακύμανση από 1.7% έως 22% στις υπό μελέτη δημοσιεύσεις. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα με εξαίρεση 53 ασθενείς συγκεκριμένης μελέτης οι οποίοι διερευνήθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα.

Για την εκτίμηση του επιπολασμού της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ αξιολογήθηκαν 31 μελέτες με συνολικά 4513 ασθενείς από τους οποίους οι 4464 χρησιμοποιήθηκαν στην τελική ανάλυση. Εντοπίστηκαν τουλάχιστον 2964 γυναίκες και 290 άνδρες μέση ηλικίας από 24.9 έως 47.1 έτη. Σε 28 μελέτες ως μέθοδος υπολογισμού της sPAP χρησιμοποιήθηκε το διαθωρακικό υπερηχογράφημα και σε 7 μελέτες η επιβεβαίωση των αυξημένων πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία έγινε μέσω καρδιακού καθετηριασμού των δεξιών κοιλοτήτων. Πνευμονική υπέρταση καταγράφηκε σε 217/1660 ασθενείς (13%) με ΣΕΛ/ΑΦΑ+ και σε 205/2804 ασθενείς (7.3%) με ΣΕΛ/ΑΦΑ-. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των aCL αντισωμάτων και της πνευμονικής υπέρτασης διαπιστώθηκε από 4 συγγραφείς σε δείγμα 381 ασθενών ενώ μεταξύ των αβ2GPI αντισωμάτων και της πνευμονικής υπέρτασης από 1 συγγραφέα σε δείγμα 58 ασθενών. Επιπλέον η συχνότητα της πνευμονικής υπέρτασης συνδεόμενη με κολλαγονώσεις (ΑΡΑΗ) και όχι άλλες αιτίες (όπως εν προκειμένω η πνευμονική εμβολή), σε δείγμα 771 ασθενών με ΣΕΛ (σύμβολο † στον πίνακα), ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς με ΑΦΑ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΑΦΑ (43/ 227 ή 18.9% έναντι 51/544 ή 9.4% αντίστοιχα).

Για την εκτίμηση του επιπολασμού των ΑΦΑ σε ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTPEH) αξιολογήθηκαν 10 μελέτες και 1489 ασθενείς. Καταγράφηκαν τουλάχιστον 416 γυναίκες και 425 άνδρες (0.98:1) με μέση ηλικία από 45 έως 63 έτη. Σε 3 μελέτες δεν γίνεται αναφορά στον τύπο των ΑΦΑ ως προς τον οποίο διερευνήθηκαν οι ασθενείς. Σε όλες τις υπόλοιπες ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε ανίχνευση για αντιπηκτικό του Λύκου, σε 5 μελέτες ανίχνευση για aCL αντισώματα και σε 4 έλεγχο για αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης. Συμπερασματικά, ΑΦΑ εντοπίστηκαν σε 173/ 1489 ασθενείς (11.6%) με CTPEH.

Αναφορικά με την θεραπεία εντοπίστηκαν 2 μελέτες με 20 και 17 ασθενείς με ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση, οι οποίες έδειξαν βελτίωση των πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή. Μάλιστα στην μια φάνηκε πως οι 8 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά είχαν καλύτερη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Εντοπίστηκαν δυο δημοσιεύσεις περιστατικών με σημαντική βελτίωση των τιμών sPAP και mPAP στους 2 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση ενδαρτηρεκτομής. Τέλος άλλος συγγραφέας διαπίστωσε πως η συντηρητική αγωγή με iloprost 2 ασθενών με ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση συμβάλει σε πτώση της τιμής mPAP και βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA.

Πίνακας 16. Επιπολασμός πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΕΛ και παρουσία ή απουσία ΑΦΑ

Μελέτη/ έτος	Ασθενείς με ΣΕΛ, n	Φύλο Α/Γ	Ηλικία, μέση ή διάμεση* τιμή (έτη)	Τύπος ΑΦΑ/ Υπογραμμισμένα αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση	Κατώφλι ορισμού πνευμονικής υπέρτασης	Μέθοδος αξιολόγησης	Πνευμονική υπέρταση, n/ % ΣΕΛ+/ΑΦΑ+	ΣΕΛ+/ΑΦΑ-
Waren ²³² (2015)	50	4/46	26.1	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM aCL, αβ2GPI	sPAP≥ 25mmHg	TTE	11/23 (47.8%)	2/27 (7.4%)
Min ²³³ (2015)	154	9/145	29.4	Συνολικά, ΑΛ, IgG aCL, IgG αβ2GPI	ΔΑ	TTE±RCA	20/81 (24.6%)	15/73 (20.5%)
Hamdani ²³⁴ (2015)	96	9/87	38	ΑΦΣ/ Συνολικά, ΑΛ, aCL	ΔΑ	TTE/ CT	11/29 (37.9%)	9/67 (13.4%)
Hübbe-Tena ²³⁵ (2014)	39	1/38	34.5-49.5*	ΑΛ, , IgG/IgM aCL	Unlikely-likely-possible ^a	TTE	6/18 (33.3%)	7/21 (33.3%)
Lee ²³⁶ (2014)†	51	19/32	47.1	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM aCL	sPAP≥ 40mmHg	TTE	5/10 (50%)	1/41 (2.4%)
Kim ²³⁷ (2014) †	114	13/101	36.5	ΑΛ, aCL, αβ2GPI	sPAP≥ 40mmHg	TTE	2/27 (7.4%)	7/87 (8%)
Li ²³⁸ (2014)	875	ΔΑ	30.1-33	Συνολικά, ΑΛ, aCL, αβ2GPI	sPAP≥ 40mmHg	TTE	17/369 (4.6%)	21/506 (4.3%)
Akdogan ²³⁹ (2013)	122	15/107	38.5	ΑΛ, aCL	sPAP≥ 40mmHg	TTE±RCA	6/42 (14.2%)	4/80 (5%)
Lian ²⁴⁰ (2012) †	147	20/147	26.6-29.7	aCL	sPAP≥ 30mmHg σε ηρεμία	TTE	22/48 (45.8%)	19/99 (19.2%)
Cefle ²⁴¹ (2011)	90	ΔΑ	ΔΑ	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE	8/37 (21.6%)	2/53 (3.8%)
Bourré-Tessier ²⁴² (2011)	217	18/199	44.5	Συνολικά, ΑΛ, , IgG/IgM aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE	10/70 (14.2%)	12/147 (8.2%)
Kamel ²⁴³ (2011)	74	0/74	ΔΑ	IgG aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE	7/31 (22.5%)	1/43 (2.3%)
Foïs ²⁴⁴ (2010)	93	8/85	32	ΑΛ, , aCL, αβ2GPI	sPAP≥ 35mmHg	TTE±RCA	9/34 (26.4%)	3/59 (5%)
Prabu ²⁴⁵ (2009)	283	17/266	41*	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE±RCA	5/68 (7.4%)	7/215 (3.3%)
Sahin ²⁴⁶ (2007)	59	6/53	35	ΑΦΣ/ Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM/IgA aCL	ΔΑ	TTE	6/15 (40%)	0/44 (0%)
Gin ²⁴⁷ (2006) †	40	1/39	38	aCL	sPAP≥ 40mmHg	TTE	7/11 (64%)	13/29 (45%)
Farzaneh-Far ²⁴⁸ (2006)	200	ΔΑ	43	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM aCL	sPAP≥ 35mmHg	TTE	7/42 (17%)	28/158 (18%)
Houman ²⁴⁹ (2004)	58/100	8/92	32-37	αβ2GPI	ΔΑ	ΔΑ	2/8 (25%)	1/50 (2%)
Johnson ²⁵⁰ (2004)	117	14/103	42.1-48.3	aCL	sPAP≥ 40mmHg	TTE	7/63 (11.1%)	9/54 (16.7%)
Falcão ²⁵¹ (2002)	70	3/67	33.5	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE	10/35 (28.5%)	5/35 (14.2%)
Tanaka ²⁵² (2002)	64/71	7/64	36.1	ΑΛ, aCL	sPAP≥ 40mmHg	TTE±RCA	1/8 (12.5%)	10/56 (17.8%)
Tektonidou ²¹⁴ (2001)	99	10/89	36.9-39.3*	Συνολικά, aCL, αβ2GPI	sPAP≥ 30mmHg	TTE	6/56 (10.7%)	4/43 (9.3%)
Li ²⁵³ (1999) †	419	26/393	30.5	Συνολικά, ΑΛ, aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE	7/131 (5.3%)	11/288 (3.8%)
Shen ²⁵⁴ (1999)	84	4/80	36.8	aCL	sPAP≥ 30mmHg, mPAP≥ 20mmHg σε ηρεμία	TTE±RCA	4/24 (16.7%)	5/60 (8.3%)
Jouhikainen ²⁵⁵ (1994)	74	ΔΑ	ΔΑ	ΑΛ	ΔΑ	TTE	2/37 (5.4%)	0/37 (0%)
Miyata ²⁵⁶ (1993)	10	2/8	34	IgG aCL	sPAP≥ 25mmHg	TTE	5/6 (83%)	1/4 (25%)
Sturfelt ²⁵⁷ (1992)	75	14/61	50*	IgG aCL	sPAP≥ 30mmHg	TTE	7/24 (29%)	3/51 (5.8%)
Leung ²⁵⁸ (1990)	75	6/69	32	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM/IgA aCL	ΔΑ	TTE±RCA	1/23 (4.3%)	0/52 (0%)
Pradmakumar ²⁵⁹ (1990)	55	1/54	24.9	ΑΛ	ΔΑ	ΔΑ	0/7 (0%)	2/48 (4.2%)
Alarcon-Segovia ²⁶⁰ (1989)	500	50/450	34.4*	Συνολικά, IgG/IgM aCL	ΔΑ	ΔΑ	4/266 (1.5%)	1/234 (0.4%)
Petri ²⁶¹ (1987)	60	5/55	34.4	Συνολικά, ΑΛ, IgG/IgM/IgA aCL	ΔΑ	TTE	2/17 (11.8%)	2/43 (4.7%)

(Υπόμνημα πίνακα 16)

Συνολικά : Σύνολικός αριθμός ασθενών με ΑΦΑ που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, ΤΤΕ: Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, sPAP: Συστολική αρτηριακή πίεση πνευμονικής αρτηρίας, mPAP: μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, ΔΑ: Δεν Αναφέρεται, ΑΛ: Αντιπηκτικό του Λύκου, aCL: Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αβ2GPI: Αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης, CT: Αξονική τομογραφία

^a Σύμφωνα με τις οδηγίες των ESC/ERS/ISHLT (2009)

† Μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του επιπολασμού της ΑΡΑΗ

Πίνακας 17. Επιπολασμός ΑΦΑ σε ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTΡΕΗ)

Μελέτη/ έτος	Ασθενείς, n	ΦύλοΑ/Γ	Ηλικία (έτη)	Τύπος ΑΦΑ	ΑΦΑ +, n, %
Jiang ²⁶² (2019)	297	157/140	53.6±14.5	ΑΛ, , IgG/IgM aCL, IgG/IgM αβ2GPI	23/297 (7,7%)
Park ²⁶³ (2016)	134	76/58	58±16	ΔΑ	7/134 (5.2%)
Pepke-Zaba ²⁶⁴ (2011)	426	ΔΑ	63 (51–72) ^a	ΑΛ, aCL, αβ2GPI	43/426 (10.1%)
D'Armini ²⁶⁵ (2010)	184	100/84	50.8±16	ΔΑ	28/184 (15.2%)
Wong ²⁶⁶ (2010)	45	ΔΑ	55 (18–92) ^b	ΑΛ, aCL, αβ2GPI	1/40 (2.5%)
Sompradeekul ²⁶⁷ (2011)	14	5/9	55 (28–79) ^b	ΔΑ	2/14 (14.3%)
Colorio ²⁶⁸ (2001)	24	10/14	45 (24–71) ^b	ΑΛ, aCL	12/24 (50%)
Wolf ²⁶⁹ (2000)	116	59/57	54±14	ΑΛ(16/79), [aCL, αβ2GPI (25/116)]	25/116 (21.5%)
Auger ²⁷⁰ (1995)	216	ΔΑ	ΔΑ	ΑΛ	23/216 (10.6%)
Simonneau ²⁷¹ (1995)	72	18/54	52±15	ΑΛ	9/38 (23.6%)

ΔΑ: Δεν Αναφέρεται

^aΔιάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), ^bΔιάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη τιμή)

Πίνακας 18. Επιπολασμός πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ

Μελέτη/ έτος	Ασθενείς, n	ΦύλοΑ/Γ	Ηλικία (έτη)	Πνευμονική υπέρταση, n, %	
				ΠΑΦΣ	ΔΑΦΣ
Pardos-Gea ²¹⁹ (2013)	53	20/33	37±15	4/34 (11.8%)	2/19 (10.5%)
Singh ²³⁰ (2013)	179	12/167	27±4.3	3/179 (1.7%)	-
Stojanovich ²³¹ (2017)	329	67/262	45.6±14.3	15/214 (7%)	2/115 (1.7%)
Tan ¹⁶² (2009)	59	11/48	46 ±10	13/59 (22%)	-
Cervera ²⁶ (2009)	1000	180/820	34±13	22/1000 (2.2%)	-
Yoon ¹⁶³ (2003)	146	45/101	50.1	4/89 (4.5%)	6/57 (10.5%)
Espinola-Zavaleta ¹⁴⁷ (1999)	29	7/22	35.4±10.7	5/29 (17.2%)	-
Vianna ¹⁵⁷ (1994)	114	18/96	34.5±11.3	2/58 (3.4%)	1/56 (1.8%)

ΠΑΦΣ: Πρωτοπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, ΔΑΦΣ: Δευτεροπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί την πρώτη συστηματική ανασκόπηση η οποία μελετά σε τέτοιο εύρος τις καρδιακές επιπλοκές σε ασθενείς με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο.

Η αξιολόγηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (intima-media thickness, IMT) είναι μια μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος ανίχνευσης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης²⁷⁷⁻²⁷⁸, ενώ ο δείκτης IMT είναι ευρέως αποδεκτός ως ένας από τους ισχυρότερους προβλεπτικούς παράγοντες καρδιαγγειακών συμβάντων²⁷⁹⁻²⁸⁰. Κάθε αύξηση στην τιμή IMT της καρωτίδας κατά 0.163 mm ισοδυναμεί με αύξηση του κινδύνου εμφράγματος κατά 43% στον γενικό

πληθυσμό²⁸¹ και οι αυξημένες τιμές σχετίζονται με 3πλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και ισχαιμικών ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΦΣ⁵⁹. Η επαγόμενη από την αιματική ροή διάταση της βραχιόνιας αρτηρίας (flow-mediated dilatation, FMD), η επαγόμενη από νιτρώδη διάταση της βραχιονίου (NMD), η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) και ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) αποτελούν επίσης δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης και ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες καρδιαγγειακών συμβάντων^{278,282-283} ιδίως με συναξιολόγηση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον κάθε αύξηση κατά 1% στην τιμή του δείκτη FMD οδηγεί σε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 12%²⁸⁴.

Όπως προκύπτει από την παρούσα ανασκόπηση, όλοι οι παραπάνω δείκτες είναι επιδεινωμένοι και ο αριθμός αθηρωματικών πλακών μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΑΦΣ αποδεικνύοντας τον αυξημένο κίνδυνο υποκλινικής αθηρωμάτωσης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται από προηγούμενες μελέτες στις οποίες γίνεται αναφορά στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα και ρευματικά νοσήματα²⁸⁵⁻²⁸⁶. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αποδοθεί απευθείας στο ΑΦΣ καθώς σε υποανάλυση συμπεριληφθείσας μελέτης έχοντας αποκλείσει ασθενείς και μάρτυρες με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου οι τιμές IMT για την κοινή καρωτίδα ήταν μεγαλύτερες στον ομάδα του ΑΦΣ. Ο μικρός ωστόσο αριθμός συμμετεχόντων δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπαγών συμπερασμάτων. Εξάλλου, η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του ΑΦΣ και της αθηρωμάτωσης υποστηρίζεται και από την μελέτη των Prandoni και συνεργατών οι οποίοι παρατήρησαν αυξημένη συχνότητα αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με αυτόματη θρόμβωση έναντι των υγείων μαρτύρων και ασθενών με δευτεροπαθή θρόμβωση και κατέληξαν στο ότι η αθηρωμάτωση προάγει την θρόμβωση ή οι 2 καταστάσεις μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου²⁸⁷.

Το γεγονός ότι στην μελέτη των Di Minno οι ασυμπτωματικοί φορείς ΑΦΑ αποδείχτηκε πως έχουν παρόμοια αυξημένες τιμές IMT κοινής καρωτίδας με τους ασθενείς με ΑΦΣ και στατιστικά σημαντική διαφορά με τους μάρτυρες είναι κεφαλαιώδους σημασίας καθώς ο επιπολασμός αυτών των αντισώματων στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1-5%²⁸⁴. Με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό των ΑΦΑ στον γενικό πληθυσμό και της συσχέτισής του με πρόωμη αθηρωμάτωση θα πρέπει ίσως να αξιολογηθεί η κατάταξη και ο συνυπολογισμός τους με τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η θεραπευτική προσέγγιση της αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με ΑΦΣ θα πρέπει να είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Στόχος είναι η επιθετική τροποποίηση των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης) τόσο μέσω φαρμακευτικής θεραπείας όσο μέσω αλλαγών του τρόπου ζωής²⁸⁸. Η προφύλαξη με ασπιρίνη ίσως προσφέρει ενδεχόμενο όφελος σε ασθενείς με ΑΦΑ εμποδίζοντας την θρόμβωση²⁸⁹ και η θεραπεία με στατίνες, εκτός από το προφανές όφελος στα επίπεδα χοληστερόλης, βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξάνει την σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών και μειώνει το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή²⁹⁰⁻²⁹¹. Επιπρόσθετα, η χρήση της υδροξυχλωροκίνης υποστηρίζεται από την αποτελεσματικότητά της στην μείωση των επιπέδων των ΑΦΑ σε ασθενείς

με ΑΦΣ²⁹²⁻²⁹³. Παρόλα αυτά απουσιάζουν μελέτες για την επίδραση των παραπάνω θεραπειών στο καρδιαγγειακό προφίλ των ασθενών με ΑΦΑ²⁹⁴⁻²⁹⁵.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι η μεγαλύτερη από αυτές με σειρές περιστατικών και μεμονομένα περιστατικά με αντικείμενο την διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του ΑΦΣ και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η μέση ηλικία εκδήλωσης εμφράγματος σε ασθενείς με ΑΦΣ υπολογίστηκε σε 38.3 έτη, σημαντικά μικρότερη από την μέση ηλικία εκδήλωσης εμφράγματος στον γενικό πληθυσμό, η οποία ανέρχεται σε 62-68 έτη²⁹⁶⁻²⁹⁷. Οι Adler²⁹⁸ και συν. διαπίστωσαν ότι ο τίτλος των ΑΦΑ ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 50 ετών σε σχέση με μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς με έμφραγμα. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε επικράτηση του ενός φύλου έναντι του άλλου, με τις γυναίκες να αποτελούν το 48.7%. Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε αντιπαράθεση με τα αποτελέσματα μεγάλης κλίμακας προοπτικών μελετών στις οποίες οι γυναίκες αποτελούν μόλις το 26-36% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο συμβάν²⁹⁶⁻²⁹⁷. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα και επομένως και το ΑΦΣ εκδηλώνονται συχνότερα σε γυναίκες²⁹⁹. Αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τα ποσοστά υπέρτασης, καπνίσματος και δυσλιπιδαιμίας δεν βρέθηκαν μεγαλύτερα αυτών στον γενικό πληθυσμό με έμφραγμα χωρίς ΑΦΣ³⁰⁰⁻³⁰¹.

Αξίζει να σημειωθεί πως συχνότερο από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εντοπίστηκε το Αντιπηκτικό του λύκου σε ποσοστό 85%. Αυτή η παρατήρηση είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης με σχεδιασμό ασθενών μαρτύρων (RATIO [Risk of Arterial Thrombosis In Relation to Oral Contraceptives]) στην οποία το Αντιπηκτικό του Λύκου παρουσίασε ισχυρότερη συσχέτιση έναντι των υπόλοιπων ΑΦΑ με την απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων³⁰². Επιπλέον ο ισότυπος IgG των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και των αντισωμάτων κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης φαίνεται πως σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος από των ισότυπο IgM των παραπάνω ΑΦΑ, χρειάζονται όμως ισχυρότερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν ή να απορρίψουν αυτή τη διαπίστωση. Παρόλα αυτά, υπάρχουν δημοσιεύσεις που συνδέουν όλους τους τύπους ΑΦΑ με αυξημένο κίνδυνο OEM. Οι Vaarala³⁰³ και συν. απέδειξαν πως η παρουσία aCL αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε κοόρτη μεσήλικων δυσλιπιδαιμικών ανδρών. Οι Meroni³⁰⁴ και συν. εντόπισαν συσχέτιση μεταξύ των αντισωμάτων έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης και του κινδύνου για έμφραγμα σε δείγμα 172 γυναικών με OEM μικρότερες των 45 ετών. Οι Brey³⁰⁵ και συν. σε μελέτη 8006 Αμερικανών διαπίστωσαν ότι τα των IgG aCL αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μελλοντικό έμφραγμα. Επιπλέον υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν αυξημένη συχνότητα αβ2GPI αντισωμάτων σε ασθενείς με ασταθή και σταθερή στηθάγχη³⁰⁶⁻³⁰⁸.

Απουσία παθολογίας στα στεφανιαία, δηλαδή έμφραγμα MINOCA διαπιστώθηκε στο 32.8% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ΑΦΣ. Την παρατήρηση αυτή έρχεται να συμπληρώσει η πρόσφατη μελέτη των Stepien³⁰⁹ και συν. οι οποίοι εντόπισαν πως το 23.8% των ασθενών με MINOCA έχουν κληρονομική θρομβοφιλία και το 15.5% πάσχει από Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, γεγονός το οποίο δικαιολογεί τον συστηματικό έλεγχο για θρομβοφιλία και ΑΦΣ

ιδίως στις νεαρές ηλικίες. Η συχνότητα θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης σε ασθενείς με ΑΦΣ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική εξαιτίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου υπολογίστηκε σε 32.5%. Αντίθετα το αντίστοιχο ποσοστό στο γενικό πληθυσμό που υποβάλλεται σε αγγειοπλαστική είναι σημαντικά μικρότερο. Πράγματι οι Perl³¹⁰ και συνεργάτες κατά την διάρκεια 3ετούς παρακολούθησης 1094 ασθενών με PTCA λόγω STEMI διαπίστωσαν επαναστένωση της ένοχης βλάβης σε ποσοστό 15.6%.

Τα παραπάνω καθιστούν την ανάγκη προφύλαξης στους ασθενείς με ΑΦΣ επιτακτική. Οι ασθενείς αυτοί με αρτηριακά συμβάντα που δεν αφορούν τον εγκέφαλο αντιμετωπίζονται συχνά με αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία ή συνδυασμό των 2 χωρίς σχέδιο διακοπής. Προς το παρόν δεν υπάρχουν συστάσεις για εντατική αντιπηκτική θεραπεία για δευτερογενή πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης, αν και οι ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στους οποίους ο κίνδυνος θρόμβωσης υπερβαίνει αυτόν της αιμορραγίας αναμένεται να ωφεληθούν. Τα δεδομένα για την χρήση άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) στους ασθενείς με ΑΦΣ είναι μέχρι σήμερα περιορισμένα. Η χρήση των στατινών θα πρέπει να εξετάζεται καθώς in-vitro μελέτες απέδειξαν αντιφλεγμονώδεις δράσεις, οι οποίες ίσως να εμποδίζουν την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση που παρατηρείται στο ΑΦΣ³¹¹. Η ανάπτυξη ειδικών κλιμάκων αξιολόγησης του θρομβωτικού κινδύνου όπως το aGAPSS score³¹² θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανίχνευση των ασθενών με ΑΦΣ και υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο και άρα των υποψήφιων ασθενών για πιο εντατική αντιθρομβωτική θεραπεία.

Ο κίνδυνος επαναστένωσης της ένοχης βλάβης ή εμφάνισης νέου εμφράγματος σε ασθενείς με ΑΦΑ που υποβάλλονται σε επέμβαση επαναγγείωσης είτε μέσω PTCA είτε μέσω CABG φαίνεται να είναι διπλάσιος σχέση με αυτόν ασθενών χωρίς ΑΦΑ (25.4% έναντι 12.8%, αντίστοιχα). Μόνο 2 μελέτες (Perl και Gurlek) χρησιμοποίησαν το σημερινό αποδεκτό όριο θετικότητας aCL ≥ 40 GPL, με συμπέρασμα ωστόσο το οποίο επιβεβαιώνει τον προηγούμενο ισχυρισμό. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με την παρατήρηση των Bundhun³¹³ και συν. οι οποίοι σε πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα εμφράγματος και δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΑΦΣ που υποβλήθηκαν σε PCI. Βέβαια στην προαναφερθείσα μελέτη συμμετείχε μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με ΣΕΛ, απ' ό,τι στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και όπως είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων³¹⁴.

Ο κίνδυνος επαναστένωσης σε ασθενείς με ΑΦΑ είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν που προκύπτει από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες στον γενικό πληθυσμό καθώς η χρήση των νεότερων ενδοπροσθέσεων έχει μειώσει την συγκεκριμένη επιπλοκή σε ποσοστό της τάξης του 5-10% και το κίνδυνο θρόμβωσης εντός της ενδοπρόσθεσης σε 0.61% στο πρώτο έτος³¹⁵⁻³¹⁸. Επομένως τα ΑΦΑ και ιδιαίτερα τα IgG aCL θα μπορούσαν να ενταχθούν στους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, ωστόσο χρειάζεται σχεδιασμός μελετών που να αξιολογήσουν τον σχετικό κίνδυνο των ΑΦΑ και σε σχέση με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η προσβολή των καρδιακών βαλβίδων συνιστά την συχνότερη καρδιακή επιπλοκή του ΑΦΣ²⁹⁹. Όπως προέκυψε από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, βαλβιδική νόσος εντοπίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών με ΑΦΣ, με τους ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ να είναι περισσότερο επιρρεπείς. Οι πιο συχνά υπερηχογραφικά ευρισκόμενες ανωμαλίες είναι η πάχυνση και η παλινδρόμηση βαλβίδας, με την μιτροειδή βαλβίδα και ακολούθως την αορτική να πλήττονται συχνότερα, πιθανόν εξαιτίας της μεγαλύτερης διατμητικής τάσης από την παλινδρόμηση και στροβιλώδη ροή στις αριστερές κοιλότητες. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον επιπολασμό της βαλβιδικής νόσου μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές ΑΦΣ, με εξαίρεση τις εκβλαστήσεις οι οποίες είναι συχνότερες σε ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Η διαφορά αυτή πιθανόν να οφείλεται στον επιπρόσθετο κίνδυνο στον οποίο βρίσκονται οι ασθενείς με ΣΕΛ στο δευτεροπαθές ΑΦΣ, ένα νόσημα στο οποίο άλλωστε η ενδοκαρδίτιδα Libman-Sachs απαντάται σε ποσοστό 11%³¹⁹. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στον εντοπισμό των βαλβιδικών βλαβών από το διαθωρακικό και πρέπει να προτιμάται έναντι του δεύτερου, ωστόσο δεν είναι εύκολα διαθέσιμο γεγονός που αποδεικνύεται από τον μικρότερο αριθμό ασθενών που τελικά μελετήθηκαν με αυτό.

Σε μετανάλυση μελετών με αντικείμενο την βαλβιδοπάθεια σε ασθενείς με ΣΕΛ, οι Cervera και συν. διαπίστωσαν πως οι ασθενείς με ΑΦΑ είχαν αυξημένη συχνότητα βαλβιδικής νόσου σε σχέση με αυτούς χωρίς ΑΦΑ³²⁰. Δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστό εάν η αυξημένη συχνότητα βαλβιδοπάθειας στο ΑΦΣ οφείλεται αποκλειστικά στα ή/ και σε άλλους μηχανισμούς. Οι Zirogen και συν. απέδειξαν την παρουσία υπενδοθηλιακών γραμμοειδών εναποθέσεων IgG aCL σε καρδιακές επηρεασμένες βαλβίδες ασθενών με πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΑΦΣ³²¹. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Amital³²² και συν. σε ασθενή με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ με ενδοκαρδίτιδα Libman-Sachs στην μιτροειδή. Και οι δύο συγγραφείς κατέληξαν ότι η εναπόθεση των ΑΦΑ ενεργοποιεί μια φλεγμονώδη διαδικασία με ενεργοποίηση του συμπληρώματος και ανάπτυξη ενδοκαρδίτιδας. Οι Afek και συν. παρατήρησαν ότι όλοι οι δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι ρυθμισμένοι προς τα πάνω προτείνοντας ότι η εναπόθεση των ΑΦΑ οδηγεί σε ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων³²³.

Οι ασθενείς με ΑΦΣ και βαλβιδοπάθεια είναι συνήθως ασυμπτωματικοί αλλά η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή στο 3-5%³²⁴, με το 4-6% των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση λόγω παλινδρόμησης βαλβίδας να είναι ασθενείς με ΑΦΣ³²⁵. Ακόμη, η χειρουργική διόρθωση των βαλβιδικών βλαβών σε αυτούς τους ασθενείς σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα³²⁶⁻³²⁸. Η κλινική σημασία της βαλβιδοπάθειας είναι ουσιαστική καθώς σε συμπεριληφθείσα μελέτη η συνύπαρξή της με ισχαιμικό ΑΕΕ καταγράφηκε σε 77.4% των ασθενών. Η αντιθρομβωτική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική για την πρόληψη νέων και την εξέλιξη των υπαρχουσών βλαβών και το όφελος της θεραπείας με ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν έχει αποδειχθεί. Τα αντιπηκτικά με κύριο εκπρόσωπο την warfarin έχουν θέση σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια και θρόμβωση και η ασπιρίνη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, χωρίς να τεκμηριώνονται από συστηματικές

μελέτες²⁸⁸. Η προφύλαξη των ασθενών με πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές ΑΦΣ και βαλβιδοπάθεια για το ενδεχόμενο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας δεν συνίσταται ³²⁹.

Η ενδοκαρδιακή θρόμβωση σε ασθενείς με ΑΦΣ φαίνεται πως είναι μια σχετικά σπάνια αλλά συχνά θανατηφόρα επιπλοκή. Ασθενείς με ΑΦΣ και συμπτωματολογία δύσπνοιας, πνευμονική εμβολή, νευρολογική σημειολογία, επιβεβαιωμένο ΑΕΕ και πυρετό άγνωστης αιτιολογίας θα πρέπει να διερευνώνται υπερηχογραφικά για εντόπιση ενδοκαρδιακού θρόμβου. Η ακριβής αιτιολογία του πυρετού στα θρομβωτικά επεισόδια δεν είναι ξεκάθαρη. Ίσως να οφείλεται στην φλεγμονώδη απάντηση στα επαναλαμβανόμενα έμφρακτα, σε επιμόλυνση του εμφράκτου ή στην ανάπτυξη πνευμονίτιδας ³³⁰⁻³³³. Σε μικρό ποσοστό η εντόπιση της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης είναι τυχαία καθώς οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί.

Όπως προκύπτει από την συστηματική ανασκόπηση των Galli και συν. υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ενδοκαρδιακής θρόμβωσης σε ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ σε έδαφος ΣΕΛ, αντιπηκτικό Λύκου και αυξημένο τίτλο aCL ³³⁴. Σύμφωνα με τα ευρήματα αναδρομικής μελέτης, η φλεβική θρόμβωση με την μορφή της πνευμονικής εμβολής είναι συχνότερη σε ασθενείς με αντιπηκτικό Λύκου ενώ η αρτηριακή με τις εκδηλώσεις στεφανιαίων, εγκεφαλικών και περιφερικών επεισοδίων θρόμβωσης είναι συχνότερη σε ασθενείς με αυξημένα aCL ³³⁵. Ωστόσο στην παρούσα ανασκόπηση συχνότερα ΑΦΑ σε ασθενείς με ενδοκαρδιακό θρόμβο αποδείχθηκαν τα aCL ακολουθούμενα από το αντιπηκτικό Λύκου και τέλος τα aβ2GPI.

Η ενδοκαρδιακή θρόμβωση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν προβλεπτικός δείκτης μελλοντικών θρομβώσεων στο ΑΦΣ καθώς σε 5ετή προοπτική μελέτη αποδείχθηκε ότι το διάμεσο διάστημα για νέο θρομβωτικό συμβάν ήταν μικρότερο σε ασθενείς με με υψηλό τίτλο aCL και ενδοκαρδιακή θρόμβωση ³³⁶. Η διαφοροδιάγνωση του θρόμβου από το μύξωμα αποτελεί συχνά πρόκληση ³³⁷⁻³³⁸. Και οι 2 οντότητες έχουν εντοπιστεί στον δεξιό ή αριστερό κόλπο, στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, μπορεί να είναι κινητές ή επασβεστωμένες ³³⁹. Δεν υπάρχει καθιερωμένη συσχέτιση μεταξύ του καρδιακού μύξωματος και του ΑΦΣ εκτός ορισμένων περιστατικών ³⁴⁰. Υπάρχει μάλιστα υπόθεση ότι η παραγόμενη από το μύξωμα ιντερλευκίνη-6 μπορεί να οδηγήσει σε ΑΦΣ ³⁴¹, χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί.

Τα υπάρχοντα δεδομένα για την διαχείριση της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης στους ασθενείς με ΑΦΣ είναι ανεπαρκή και προέρχονται από σποραδικές περιπτώσεις δημοσιευμένων περιστατικών. Σε κάποιες περιστατικά η αντιπηκτική αγωγή αποδείχθηκε επαρκής για την εξαφάνιση του θρόμβου, ωστόσο η πλειοψηφία των συγγραφέων επέλεξε την χειρουργική αντιμετώπιση- θρομβεκτομή και την συνέχιση της θεραπείας με αντιπηκτικά. Σύμφωνα με τις συστάσεις του 2003 ειδικής επιτροπής επιστημόνων με αντικείμενο την αντιμετώπιση των καρδιακών επιπλοκών στο ΑΦΣ, η χορήγηση εντατικής θεραπείας με warfarin προτείνεται στην περίπτωση ενδοκαρδιακής θρόμβωσης ενώ η απόφαση για χειρουργική παρέμβαση πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της θέσης του θρόμβου, της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς και του κινδύνου επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ²⁸⁸. Η θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ΑΦΣ και θρομβωτικά επεισόδια, με δεδομένο τον κίνδυνο επανεμφάνισης ¹⁶, συνίσταται σε μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με warfarin και στόχο INR 2-3 και εντατικοποίηση της σε περίπτωση αποτυχίας.

Εναλλακτικά θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών στην αντιπηκτική αγωγή³⁴².

Οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσιάζουν διαταραχές της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας με διατήρηση φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης. Λαμβάνοντας υπόψη τις νεότερες μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση τις νέες συστάσεις των ASE/EACVI του 2016 για την διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας³⁴³, οι ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ, χωρίς βαλβιδική ή στεφανιαία νόσο, παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και οι παράμετροι αξιολόγησης είναι κατά μέσο όρο περισσότεροι επιδεινωμένοι σε σχέση με τους ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ. Δεν υπάρχουν ωστόσο δεδομένα που να εξηγούν την παραπάνω διαπίστωση.

Η εντόπιση καθυστερημένης ενίσχυσης από γαδολίνιο, ενδεικτική της μυοκαρδιακής ίνωσης, στο 1/3 των ασθενών με ΑΦΣ αποτελεί σίγουρα αιτία των προαναφερθέντων διαταραχών. Μάλιστα η απουσία μακροαγγειοπάθειας των στεφανιαίων στην πλειοψηφία αυτού του πληθυσμού συνηγορεί υπέρ της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας ενδεικτική της υπερπηκτικότητας της νόσου. Ο κίνδυνος σιωπηλής ισχαιμικής καρδιακής νόσου στο ΑΦΣ πιθανόν να δικαιολογεί τον πρώιμο και συστηματικό έλεγχο των ασθενών πριν την εμφάνιση κλινικά έκδηλης καρδιακής δυσλειτουργίας. Το γεγονός ότι τα ευρήματα αυτά εντοπίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονταν ήδη σε αντιπηκτική αγωγή εγείρει ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με warfarin στην ισχαιμική νόσο σχετιζόμενη με το ΑΦΣ. Η χρήση αντιστηθαγικών σε διαβητικούς ασθενείς με μειωμένο MPRI και χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο φάνηκε ότι βελτιώνει την μικροαγγειακή ισχαιμία και ενδεχομένως θα μπορούσε να εφαρμοσθεί και σε ασθενείς με ΑΦΣ³⁴⁴, ωστόσο αυτό το όφελος θα πρέπει αποδειχθεί από καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

Η διάχυτη μυοκαρδιοπάθεια είναι μια λιγότερο συχνά αναφερόμενη εκδήλωση του ΑΦΣ. Στην παρούσα εργασία συμπεριλήφθηκαν μεμονομένα δημοσιευμένα περιστατικά στα οποία περιγράφεται πιθανή ιστοπαθολογική συσχέτιση μεταξύ της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και της παρουσίας ΑΦΑ σε ασθενείς χωρίς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Η αυτοψία αποκάλυψε διάχυτη μικροαγγειακή απόφραξη και περιοχές μικρο-εμφράκτων και η ιστοπαθολογική εξέταση απέκλεισε το ενδεχόμενο αγγειίτιδας ενισχύοντας την άποψη ότι τα ΑΦΑ προκαλούν βλάβη διαμέσου της θρόμβωσης και όχι της βλάβης του αγγειακού τοιχώματος³⁴⁵.

Η πνευμονική υπέρταση φαίνεται πως επιπλέκει συχνά τους ασθενείς με Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο καθώς στον υπό μελέτη πληθυσμό ο επιπολασμός της υπολογίστηκε σε 4.13%. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό καθώς στον τελευταίο ο επιπολασμός της σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε να είναι μόλις 2.6% και συγκεκριμένα 8.3% σε ηλικιωμένους άνω των 85 ετών και μόλις 0.8% σε αυτούς μεταξύ 65 και 70 ετών³⁴⁶. Αξίζει να σημειωθεί πως η μέση ηλικία των ασθενών στην μελέτη αυτή υπολογίστηκε σε 76.4 έτη, σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης (μέση ηλικία 27 έως 50.1 έτη). Επομένως μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως το ΑΦΣ συνιστά παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης και μάλιστα σε

μικρότερη ηλικία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Με δεδομένο ότι η 5ετής επιβίωση των ασθενών με πνευμονική υπέρταση οι οποίοι δεν λαμβάνουν καμία θεραπεία υπολογίστηκε πρόσφατα σε 57%³⁴⁷, είναι αυτονόητη η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης της και τους ασθενείς με ΑΦΣ. Παρόλα αυτά η πνευμονική υπέρταση δεν αναφέρθηκε ως αιτία θανάτου σε μελέτη 1000 ασθενών με ΑΦΣ και περίοδο παρακολούθησης 10 ετών¹⁸, εξαιτίας ίσως του μικρού αριθμού (n=22) ασθενών με αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία.

Αυτός ο επιπλέον κίνδυνος για ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΣ θα μπορούσε ενδεχομένως να αποδοθεί στην παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων αυτών καθ'αυτών. Πράγματι όπως προκύπτει από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση ο επιπολασμός της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο είναι σχεδόν διπλάσιος σε ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία ΑΦΑ σε σχέση με τους ασθενείς με απουσία ΑΦΑ (13% έναντι 7.3%). Ακόμα τα ΑΦΑ αποδείχτηκε πως αυξάνουν το κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης και μέσω μηχανισμού διαφορετικού από αυτόν της θρόμβωσης/ εμβολής, αφού η συχνότητα της πνευμονικής υπέρτασης συνδεδεμένη με κολλαγονώσεις (ΑΡΑΗ), αποκλείοντας ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή, βρέθηκε διπλάσια σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΑ από αυτούς με ΣΕΛ και χωρίς ΑΦΑ (18.9% έναντι 9.4%, αντίστοιχα).

Σύμφωνα με μεγάλη διεθνή μελέτη καταγραφής, 75% των ασθενών με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (CTEPH) έχουν στο ιστορικό τους επεισόδιο πνευμονικής εμβολής³⁴⁸. Επίσης η πνευμονική εμβολή αποτελεί την συχνότερη πνευμονική κλινική εκδήλωση του ΑΦΣ, σε ποσοστό 38.9%³⁴⁹. Τα παραπάνω καθιστούν δικαιολογημένη την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των δύο οντοτήτων η οποία επιχειρήθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία. Από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας προέκυψε ότι ο επιπολασμός των ΑΦΑ σε ασθενείς με CTEPH αγγίζει το 11.6%. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με την παρατήρηση των Moser³⁵⁰ και συν, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι 15% των ασθενών με CTEPH έχει τουλάχιστον έναν θρομβοφιλικό παράγοντα με το Αντιπηκτικό του Λύκου να αποτελεί τον συχνότερο και προηγούμενων μελετών ότι το ΑΦΣ συνδέεται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεβικής θρομβοεμβολής^{82,351-352}.

Τα δεδομένα όσον αφορά στην θεραπεία των ασθενών με πνευμονική υπέρταση και ΑΦΣ είναι πραγματικά ελάχιστα. Από τις συμπεριληφθείσες μελέτες προκύπτει ότι η επεμβατική θεραπεία υπερτερεί έναντι της φαρμακευτικής, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Ωστόσο 20-40% των ασθενών με CTEPH δεν δύναται να αντιμετωπιστούν με θρομβεκτομή είτε λόγω ύπαρξης απομακρυσμένων, μη εύκολα προσβάσιμων βλαβών είτε λόγω συννοσηροτήτων, ενώ στο 35% η νόσος επιμένει ή επανέρχεται³⁵⁴. Με βάση την βιβλιογραφία η εξέλιξη της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΦΑ σχετίζεται στενά με νέα θρομβοεμβολικά επεισόδια και δυσλειτουργία της αριστερής καρδιάς³⁵⁵. Επιπλέον επειδή ο επιπολασμός της θρόμβωσης σε νεκροτομικές μελέτες ασθενών και των διαταραχών του πηκτικού μηχανισμού σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι υψηλός οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ιδιοπαθή ή πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με νοσήματα συνδεδετικού ιστού και στην περίπτωση θρομβωτικής προδιάθεσης με εξατομικευμένη προσέγγιση³⁵⁶.

Πρόσφατα, η μελέτη COMPERA³⁵⁷ επιβεβαίωσε τα πλεονεκτήματα της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση αλλά όχι στις άλλες μορφές της. Ωστόσο όπως προκύπτει από την βιβλιογραφία στους ασθενείς με θρόμβωση, ΑΦΣ και πνευμονική υπέρταση συστήνεται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής²⁸⁸.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, τα σημερινά αποδεκτά κριτήρια του ΑΦΣ είναι αυτά που διατυπώθηκαν στο Sapporo της Ιαπωνίας το 2006 και επομένως οι συμπεριληφθήσες μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν από αυτή την χρονολογία δεν είναι απόλυτα σύμφωνες με αυτά. Επιπλέον μερικοί συγγραφείς δεν επιβεβαίωσαν την παρουσία ΑΦΑ σε επαναληπτική μέτρηση μετά από 12 εβδομάδες όπως απαιτείται για την διάγνωση του οριστικού ΑΦΣ. Ακόμη, επειδή ο πληθυσμός των ασθενών με ΑΦΣ είναι σίγουρα περιορισμένος, οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν δεν έχουν τον επιθυμητό αριθμό συμμετεχόντων που θα επιτρέψει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων και την γενίκευση αυτών. Αξιοποιήθηκαν δημοσιεύσεις περιστατικών τα οποία υστερούν από άποψη ποιότητας σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες. Επιλέον η υποψία για ΑΦΣ σε ασθενείς με θρόμβωση είναι εντονότερη σε μικρότερες ηλικίες και ενδομένως να διαφεύγουν μεγαλύτεροι ηλικιακά ασθενείς. Το γεγονός αυτό πιθανόν να συμβάλλει στο μικρό ηλικιακό μέσο όρο των ασθενών οι οποίοι διερευνώνται για τις καρδιακές επιπλοκές του συνδρόμου. Ακόμη οι ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ εξ' ορισμού πάσχουν και από άλλες αυτοάνοσες διαταραχές οι οποίες πιθανόν να συνεισφέρουν στην εμφάνιση καρδιακών επιπλοκών. Έτσι οι ασθενείς με δευτεροπαθές ΑΦΣ και ΣΕΛ βρίσκονται σε διπλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και είναι γνωστός αυτός ο επιπλέον κίνδυνος στον ΣΕΛ. Άρα δεν προκύπτει ξεκάθαρη σχέση αιτίου και αιτιατού μεταξύ του ΑΦΣ και καρδιακών εκδηλώσεων στο δευτεροπαθές ΑΦΣ. Τέλος η έρευνα και η επιλογή μελετών έγινε από έναν ερευνητή, μέσω μιας βάσης δεδομένων (PUBMED) και ενδεχομένως να παραλήφθηκαν μελέτες δημοσιευμένες αλλού.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε το σύνολο των καρδιακών επιπλοκών που παρουσιάζονται σε ασθενείς με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Συγκεκριμένα αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρώιμης αθηρωμάτωσης, όπως προκύπτει από την μεγαλύτερη μέση τιμή IMT στο σύστημα των καρωτίδων και της κοινής μηριαίας, την επιδείνωση των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας FMD και NMD και τον μεγαλύτερο αριθμό αθηρωματικών πλακών σε σχέση με τους μάρτυρες. Η ενδοθηλιακή και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών, η μειωμένη δραστηριότητα της παραοξονάσης, τα αυξημένα επίπεδα αυτοαντισωμάτων anti-HDL, anti-ApoA-I, συμπλεγμάτων oxLDL-β2GPI και hs-CRP ενισχύουν την άποψη ότι οι ασθενείς με ΑΦΣ παρουσιάζουν διαταραχή του αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικού μηχανισμού άμυνας. Επιπλέον ορισμένοι συγγραφείς παρατήρησαν την ύπαρξη διασταυρούμενων αντιδράσεων μεταξύ των aCL, της HDL και της ApoA-I, την επαγόμενη από τα aCL πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα και την αυξημένη ενεργοποίηση της οδού

mTOR από τα ΑΦΑ, η οποία οδηγεί σε υπερπλασία των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων.

Επιπλέον οι ασθενείς με ΑΦΣ κινδυνεύουν από έμφραγμα μυοκαρδίου σε μικρότερη ηλικία από αυτήν του γενικού πληθυσμού, ενώ δεν παρατηρείται επικράτηση του ενός φύλου έναντι του άλλου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το έμφραγμα αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου και οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν διαφέρουν από τον γενικό πληθυσμό. Το αντιπηκτικό του Λύκου εντοπίζεται συχνότερα από τα άλλα ΑΦΑ στους ασθενείς με ΑΦΣ και έμφραγμα. Ακόμη το 1/3 των καταγεγραμμένων εμφραγμάτων συμβαίνουν χωρίς εντόπιση απόφραξης στα στεφανιαία, δηλαδή αποτελούν εμφράγματα MINOCA. Η επιπλοκή της θρόμβωσης της ενδοπρόσθεσης είναι αρκετά συχνή και συμβαίνει περίπου στο 32.5% των ασθενών με ΑΦΣ που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Όπως αποδείχθηκε οι ασθενείς με PTCA ή CABG και ΑΦΑ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επαναστένωση της ένοχης βλάβης ή θρόμβωσης του μοσχεύματος σε σχέση με αυτούς χωρίς ΑΦΑ. Αναφορικά με τις καρδιακές βαλβίδες, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πάχυνση, παλινδρόμηση και εκβλαστήσεις κυρίως της μιτροειδούς και στη συνέχεια της αορτικής. Η μονοθεραπεία με αντιθρομβωτική αγωγή είναι από μόνη της αναποτελεσματική στην πρόληψη εμφάνισης και εξέλιξης των βαλβιδικών βλαβών. Επιπρόσθετα η θρόμβωση εντός των καρδιακών κοιλοτήτων είναι σχετικά σπάνια, επισυμβαίνει συχνότερα εντός του δεξιού κόλπου και στο 15% των περιπτώσεων είναι θανατηφόρα. Η μεγάλη συχνότητα επανεμφάνισης, περίπου 10%, καθιστά την αντιπηκτική αγωγή επιβεβλημένη.

Ο επιπολασμός της δυσλειτουργίας/ μυοκαρδιοπάθειας της αριστερής κοιλίας στο ΑΦΣ υπολογίστηκε σε 5%. Αν και πολλοί ασθενείς με ΑΦΣ δεν πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση της διαστολικής δεξιάς ή αριστερής διαστολικής δυσλειτουργίας, παρουσιάζουν επιδείνωση των αντίστοιχων υπερηχογραφικών δεικτών ακόμα και αν δεν έχουν ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή βαλβιδοπάθειας. Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας φαίνεται πως διατηρείται φυσιολογική, αν και αυτή πιθανόν να έπεται της διαστολικής. Προτείνεται λοιπόν ο σχεδιασμός ισχυρότερων προοπτικών μελετών με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Η ύπαρξη ασυμπτωματικής καρδιακής ισχαιμίας είναι γεγονός στους παραπάνω ασθενείς όπως αποδείχτηκε από μελέτες με τη χρήση stress CMR, CMR, 13N-ammonia PET scan και σπινθηρογράφημα με Tc 99m sestamibi.

Η πνευμονική υπέρταση επιπλέκει το 4.5-5.5 % των ασθενών με ΑΦΣ. Η παρουσία ΑΦΑ φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΕΛ αλλά και πνευμονικής υπέρτασης σχετιζόμενη με κολλαγονώσεις (ΑΡΑΗ). Πάντως ΑΦΑ εντοπίζονται στο 11.6% των ασθενών με Χρόνια Θρομβεμβολική Πνευμονική Υπέρταση (CTEPH). Η ενδαρτηρεκτομή αποτελεί μια αποδεκτή μέθοδο αντιμετώπισης με καλά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΑΦΣ ενώ η φαρμακευτική αγωγή με iloprost οδηγεί με πτώση της mPAP και βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA.

Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών με ΑΦΣ καθιστά αναγκαία την επαγρύπνηση και εξειδίκευση των κλινικών ιατρών και τον σχεδιασμό πρωτοκόλλων παρακολούθησης του συγκεκριμένου πληθυσμού. Καταλήγοντας, για την καλύτερη κατανόηση των καρδιακών επιπλοκών στο ΑΦΣ και την αποτελεσματικότερη διαχείριση αυτών των ασθενών υπάρχει αναμφισβήτητη ανάγκη για νέα έρευνα με έμφαση στις μεγάλης κλίμακας, τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες.

Σύνοψη διπλωματικής εργασίας

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης και παλαιότερης βιβλιογραφίας, αξιοποιώντας την βάση δεδομένων MEDLINE- PubMed, σκοπό την διερεύνηση των καρδιακών επιπλοκών σε ασθενείς με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Αρχικά, έγινε μια σύντομη περιγραφή της νόσου με αναφορά σε παρόμοιες δημοσιεύσεις που πραγματεύονται το θέμα. Στην συνέχεια εκτέθηκαν ο στόχος της μελέτης, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (πίνακας PICO), η στρατηγική αναζήτησης (τεχνική PRISMA), η εξαγωγή δεδομένων, η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και οι ορισμοί. Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν και παρουσιάστηκαν σε 7 ενότητες και συγκεκριμένα τις ενότητες της αθηρωμάτωσης, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, της επαναστένωσης/ εμφάνισης νέου εμφράγματος, της βαλβιδικής νόσου, της ενδοκαρδιακής θρόμβωσης, της καρδιακής δυσλειτουργίας/ μυοκαρδιοπάθειας και της πνευμονικής υπέρτασης. Στην συζήτηση έγινε σύγκριση των ευρημάτων της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης με άλλες δημοσιευμένες μελέτες και καταγράφηκαν οι περιορισμοί της. Τέλος, τα συμπεράσματα κάθε ενότητας συγκεντρώθηκαν και παρουσιάστηκαν στο τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας. Καταλήγοντας, αποδείχτηκε πως οι ασθενείς με ΑΦΣ βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, με την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα να καθίσταται επιβεβλημένη.

Βιβλιογραφία

- [1] **Hughes GR.** The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*. 1993 Aug 7;342(8867):341-4
- [2] **Cervera R, Reverter JC, Khamashta MA.** Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2009.
- [3] **Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J.** Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 209–13.
- [4] **Mehrania T, Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. Amsterdam: Elsevier; 2009.
- [5] **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- [6] **Agostinis C, Biffi S, Garrovo C, et al.** In vivo distribution of b2 glycoprotein I under various pathophysiologic conditions. *Blood* 2011; 118: 4231–8.
- [7] **Meroni PL.** Anti-beta-2 glycoprotein I epitope specificity: from experimental models to diagnostic tools. *Lupus* 2016; 25:905–10.
- [8] **Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F.** Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:330–9.
- [9] **Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y.** Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev* 2003; 2:86-93.

- [10] **Giannakopoulos B, Krilis SA.** The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:1033-44.
- [11] **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019-27.
- [12] **Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Iervolino S, Peluso R, Di Minno MN.** Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2014; 46:693–702.
- [13] **Amigo MC.** Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 509–22.
- [14] **Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D.** Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2014;10: 279–89.
- [15] **Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145–51.
- [16] **Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al.** for the Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 1011–8.
- [17] **Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al.** for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530–4.

- [18] **Cervera, R. et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10 year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74, 1011–1018.
- [19] **Tektonidou, M. G., Ioannidis, J. P., Boki, K. A., Vlachoyiannopoulos, P. G. & Moutsopoulos, H. M.** Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM* 2000;93, 523–530.
- [20] **Danowski, A., de Azevedo, M. N., de Souza Papi, J. A. & Petri, M.** Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2009;36, 1195–1199.
- [21] **Ruiz-Irastorza, G. et al.** Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20, 206–218.
- [22] **Cohen H, et al.** Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016 Sep;3(9):e426-36.
- [23] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926170> (2016).
- [24] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157272> (2017).
- [25] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02295475> (2017).

- [26] **Cervera R, Boffa M-C, Khamashta M, Hughes G.** The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-893.
- [27] **Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G.** Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol*. 2019 May 10; 10:941.
- [28] **Koniari, I., Siminelakis, S.N., Baikoussis, N.G. et al.** Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg* 2010;5, 101.
- [29] **Brian R. Long, Ferdinand Leya.** The Role of Antiphospholipid Syndrome in Cardiovascular Disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 2, 279–94.
- [30] **Pál Soltész , Zoltán Szekanez , Emese Kiss , Yehuda Shoenfeld.** Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 379–386.
- [31] **Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD.** Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2006 Aug;32(3):491-507.
- [32] **Amigo, MC.** The Heart and APS. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007;32, 178–183.
- [33] **Luijendijk HJ.** How to create PICO questions about diagnostic tests. *BMJ Evid Based Med*. 2021 Mar 31;bmjebm-2021-111676.
- [34] **Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group,** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, 2019;40(3), 237–269.
- [35] **Nazzareno Galiè, et al.** ESC Scientific Document Group, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *European Heart Journal*, 2016; 37(1), 67–119.

- [36] **Di Minno MND, Emmi G, Ambrosino P, Scalera A, Tufano A, Cafaro G, Peluso R, Bettiol A, Di Scala G, Silvestri E, Prisco D.** Subclinical atherosclerosis in asymptomatic carriers of persistent antiphospholipid antibodies positivity: A cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 1;274:1-6.
- [37] **Di Minno MND, Emmi G, Ambrosino P, Scalera A, Tufano A, Cafaro G, Peluso R, Bettiol A, Di Scala G, Silvestri E, Prisco D.** Impact of cardiovascular and immunologic variables on subclinical carotid atherosclerosis in subjects with anti-phospholipid antibodies. *Data Brief.* 2018; 27(19):1799-1803.
- [38] **Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfikakis PP, Tektonidou MG.** Carotid and femoral atherosclerosis in antiphospholipid syndrome: Equivalent risk with diabetes mellitus in a case-control study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47(6):883-889.
- [39] **Andrade D, Bortolotto L, Bonfá E, Borba E.** Primary antiphospholipid syndrome: absence of premature atherosclerosis in patients without traditional coronary artery disease risk factors. *Lupus.* 2016 ;25(5):472-8.
- [40] **Conti F, Spinelli FR, Alessandri C, Pacelli M, Ceccarelli F, Marocchi E, Montali A, Capozzi A, Buttari B, Profumo E, Sorice M, Arca M, Valesini G, Riganò R.** Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: focus on β 2GPI-specific T cell response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):661-8.

- [41] **Cugno M, Borghi MO, Lonati LM, Ghiadoni L, Gerosa M, Grossi C, De Angelis V, Magnaghi G, Tincani A, Mari D, Riboldi P, Meroni PL.** Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *J Autoimmun.* 2010 Mar;34(2):105-10.
- [42] **Caraba A, et al.** Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome . *Annals of the Romanian Society for Cell Biology.* 2010; 15: 293 – 8 .
- [43] **Gresele P, Migliacci R, Vedovati MC, et al.** Patients with primary antiphospholipid antibody syndrome and without associated vascular risk factors present a normal endothelial function. *Thromb Res.* 2009;123(3):444-451.
- [44] **Charakida M, Besler C, Batuca JR, et al.** Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. *JAMA.* 2009;302(11):1210-1217.
- [45] **Bilora F, Sartori MT, Zanon E, Campagnolo E, Arzenton M, Rossato A.** Flow-mediated arterial dilation in primary antiphospholipid syndrome. *Angiology.* 2009;60(1):104-107.
- [46] **Ames PR, Antinolfi I, Scenna G, Gaeta G, Margaglione M, Margarita A.** Atherosclerosis in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):537-542.
- [47] **Soltész P, Der H, Veres K, et al.** Immunological features of primary antiphospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1628-1634.
- [48] **Belizna CC, Richard V, Primard E, et al.** Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):373-380.

- [49] **Margarita A, Batuca J, Scenna G, et al.** Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:475-480.
- [50] **Der H, Kerekes G, Veres K, et al.** Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2007;16(7):497-503.
- [51] **Stalc M, Poredos P, Peternel P, Tomsic M, Sebestjen M, Kveder T.** Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2006;118(4):455-461.
- [52] **Christodoulou C, Zain M, Bertolaccini ML, et al.** Prevalence of an abnormal ankle-brachial index in patients with antiphospholipid syndrome with pregnancy loss but without thrombosis: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):683-684.
- [53] **Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D, et al.** Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(6):756-761.
- [54] **Barón MA, Khamashta MA, Hughes GR, D'Cruz DP.** Prevalence of an abnormal ankle-brachial index in patients with primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):144-146.
- [55] **Ames PR, Tommasino C, Fossati G, et al.** Lymphocyte subpopulations and intima media thickness in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005;14(10):809-813.
- [56] **Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V.** Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):315-317.

- [57] **Roch B, Kopprasch S, Pietzsch J, Schröder HE.** Oxidativ modifizierte Lipoproteine und deren Antikörper bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom und Systemischem Lupus erythematoses [Oxidatively modified lipoproteins and their antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2004;63(4):331-337.
- [58] **Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ioannidis JP, Tektonidou MG, Mastorakou I, Moutsopoulos HM.** Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):645-651.
- [59] **Medina G, Casaos D, Jara LJ, et al.** Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):607-610.
- [60] **Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G.** Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus.* 2003;12(4):302-307.
- [61] **Ames PR, Matsuura E, Batuca JR, et al.** High-density lipoprotein inversely relates to its specific autoantibody favoring oxidation in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19(6):711-716.
- [62] **Delgado Alves J, Kumar S, Isenberg DA.** Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(7):893-899.
- [63] **Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, et al.** Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of

the disease and effects of coenzyme Q(10) treatment. *Blood*. 2012;119(24):5859-5870.

- [64] **Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T.** Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1997;107(3):569-573.
- [65] **Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al.** Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-312.
- [66] **Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Popovic M, Zdravkovic M.** Double trouble: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as a presentation of Hughes syndrome in monozygotic twins. *Lupus*. 2020;29(5):505-508.
- [67] **Gandhi H, Ahmed N, Spevack DM.** Prevalence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) amongst acute coronary syndrome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:148-149.
- [68] **Zafar A, Mohib A, Syed H, Kumar S.** Role of Cardiologists in the Management of Systemic Lupus Erythematosus: First Reported Case of Three-vessel Disease in a Young Woman in Pakistan. *Cureus*. 2019;11(7):e5096.
- [69] **Murai K, Sakata K, Gamou T, et al.** Acute myocardial infarction in a patient positive for lupus anticoagulant: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):167.
- [70] **Ayan M, Alshebani Y, Tantoush H, et al.** Acute myocardial infarction in a young man with large left ventricular thrombus and the antiphospholipid syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(1):110-112.

- [71] **Gonzalez-Cordero A, Ruiz-Rodriguez M, Ramos-Parra B, Carrillo-Vanas J, Mesa-Pabon M, Franqui-Rivera H.** Acute ST-elevation myocardial infarction in a young patient with antiphospholipid syndrome. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X19848597.
- [72] **Cranley J, Krishnan U, Tweed K, Duehmke RM.** Catastrophic antiphospholipid syndrome causing ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *BMJ Case Rep.* 2019;12(1).
- [73] **Riga JP, Leone A, Lambot F, Cappeliez O, Friart A.** A microvascular myocardial infarction in a 16-year-old girl with antiphospholipid syndrome: a case report. *Acta Clin Belg.* 2019;74(5):351-354.
- [74] **Correia AF, Oliveira DC, Sanctos M.** Coronary Artery Thromboses, Stent Thrombosis and Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report. *Cardiol Res.* 2018;9(2):129-132.
- [75] **Peng X, Zhu Z, Tang J, Zhou S.** Spontaneous Coronary Artery Dissection Accompanied with Antiphospholipid Syndrome and Leukemia. *Int Heart J.* 2018;59(4):891-894.
- [76] **Kawai Y, Kitayama M, Motoyama A, et al.** Chronic total occlusions of the right coronary and left anterior descending coronary arteries in a young adult patient with antiphospholipid syndrome. *J Cardiol Cases.* 2016;14(2):46-48.
- [77] **Rosenbaum AN, Anavekar NS, Ernste FC, et al.** A case of catastrophic antiphospholipid syndrome: first report with advanced cardiac imaging using MRI. *Lupus.* 2015;24(12):1338-1341.
- [78] **Vavlukis M, Kotlar I, Chaparoska E, et al.** Antiphospholipid Syndrome - A Case Report of Pulmonary Thromboembolism, Followed with Acute Myocardial

Infarction in Patient with Systemic Sclerosis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(4):705-709.

- [79] **Smukowska-Gorynia A, Mularek-Kubzdela T, Araszkievicz A.** Recurrent acute myocardial infarction as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome: treatment and management. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(1):91-94.
- [80] **Lee YH, Yang HM, Tahk SJ, et al.** Recurrent stent thrombosis in a patient with antiphospholipid syndrome and dual anti-platelet therapy non-responsiveness. *Korean Circ J*. 2015;45(1):71-76.
- [81] **Gupta T, Khera S, Kolte D, et al.** Back from the brink: catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am J Med*. 2015;128(6):574-577.
- [82] **Denas G, Jose SP, Bracco A, Zoppellaro G, Pengo V.** Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):214-222.
- [83] **Marti V, Seixo F, Santalo M, Serra A.** Antiphospholipid syndrome and acute myocardial infarction: treatment with thrombectomy and abciximab. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):465 e461-464.
- [84] **Yokokawa T, Sugimoto K, Iwaya S, et al.** A case of acute myocardial infarction during perioperative period of non-cardiac surgery in a patient with antiphospholipid syndrome and a history of coronary artery bypass surgery. *J Cardiol Cases*. 2014;9(5):189-191.
- [85] **Gonzalez-Pacheco H, Eid-Lidt G, Pina-Reyna Y, Amezcua-Guerra LM, Aldana-Sepulveda N, Martinez-Sanchez C.** Acute left main coronary artery thrombosis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus and

- catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am J Emerg Med.* 2014;32(2):197 e193-195.
- [86] **Abdullah AS, Yagoub H, Kiernan TJ, Daly C.** Rapidly progressive coronary artery disease as the first manifestation of antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
- [87] **Tabata R, Tabata C, Kita Y.** Management of myocardial infarction in immune thrombocytopenic purpura with anti-phospholipid antibodies. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(1):115-118.
- [88] **Snipelisky D, Stancampiano F, Shapiro B.** Antiphospholipid syndrome as a cause for recurrent myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2013;15(3):80-82.
- [89] **Thapamagar SB, Aung TT, Mascarenhas D.** Recurrent acute coronary events in a young adult. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(2):290-294.
- [90] **Gualtierotti R, Biggioggero M, Meroni PL.** Cutting-edge issues in coronary disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44(1):51-56.
- [91] **Paroli M, Polidoro A, Romano S, Accapezzato D.** Churg-Strauss syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a patient with recurrent myocardial and cerebral ischemia. *Int Med Case Rep J.* 2012;5:79-81.
- [92] **Javaid MM, Grigoriou A, Katsianos D, Kon SP.** Nephrotic and anti-phospholipid syndromes: multisystem conditions associated with acute myocardial infarction in young patients. *J Ren Care.* 2012;38(1):9-14.
- [93] **Miranda CH, Gali LG, Marin-Neto JA, Louzada-Junior P, Pazin-Filho A.** Coronary thrombosis as the first complication of antiphospholipid syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4): 66-69.

- [94] **Katikireddi VS, Kandiah DA.** Progression of antiphospholipid antibody syndrome to catastrophic antiphospholipid antibody syndrome acutely with cessation of antithrombotic therapy. *Intern Med J.* 2012;42(5):585-591.
- [95] **Sharma AK, Baig MW, Heist EK.** Intracardiac thrombosis and acute myocardial infarction as initial presentation of antiphospholipid syndrome. *Am J Med Sci.* 2011;342(3):254-256.
- [96] **Park S, Hwang HY, Kang HJ, Kim KB.** Myocardial revascularization in two patients associated with antiphospholipid syndrome: different pathogenic patterns and angiographic results. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;44(6):423-426.
- [97] **Cakmak HA, Aslan S, Durmaz E, Karadag B, Enar R.** Acute myocardial infarction due to antiphospholipid antibody syndrome in a young pregnant woman. *J Cardiol Cases.* 2011;4(1):e8-e12.
- [98] **Abid L, Frikha F, Bahloul Z, Kammoun S.** Acute myocardial infarction in young adults with antiphospholipid syndrome: report of two cases and literature review. *Pan Afr Med J.* 2011;8:13.
- [99] **Mito T, Miura SI, Takada K, et al.** A case of coronary artery disease with antiphospholipid syndrome that showed repeated stent thrombosis. *J Cardiol Cases.* 2011;4(2):e80-e86.
- [100] **Biceroglu S, Ildizli Demirbas M, Karaca M, Yalcin M, Yilmaz H.** Acute thrombotic occlusion of right coronary and left circumflex coronary arteries in a patient with antiphospholipid syndrome: successful stent implantation. *Case Rep Med.* 2010;2010:198594.

- [101] **Grzybczak R, Undas A, Rostoff P, et al.** Life-threatening cardiac manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Heart Vessels*. 2010;25(3):267-269.
- [102] **Miyamoto H, Hazui H, Hoshiga M, et al.** Multiple channel appearance with low-echoic divisions detected by intravascular ultrasound image in acute myocardial infarction with antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):114-115.
- [103] **Sussman B, Simons B.** Antiphospholipid antibody syndrome causing acute myocardial infarction in a young adult. *Elsevier*. 2010;2:139-143.
- [104] **Morchi GS, Wolfe RR, Kay JD.** Antiphospholipid syndrome leading to myocardial infarction in a Fontan patient 17 years after Norwood palliation. *Congenit Heart Dis*. 2009;4(1):54-58.
- [105] **Reade CC, Morris RJ, Acker MA, Jessup M, Banbury MK, Woo YJ.** Acute myocardial infarction requiring mechanical bridge to transplantation in a patient with undiagnosed anti-phospholipid antibody syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(6):682-684.
- [106] **Abu Romeh IS, Chhatrwalla AK, Atik FA, Bhatt DL, Navia JL.** Myocardial infarction secondary to a coronary ostial thrombus in antiphospholipid syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(3):1170-1171.
- [107] **Kiernan TJ, Rochford M.** Postpartum spontaneous coronary artery dissection: an important clinical link with anticardiolipin antibody. *Int J Cardiol*. 2007;114(2):E75-76.
- [108] **Williams EL, Endean AL, Edwards CJ.** Myocardial infarction in a young man with antiphospholipid syndrome and cocaine use. *Lupus*. 2007;16(6):444-446.

- [109] **Yamamoto H, Iwade T, Nakano R, Mohri M, Amari Y, Noma M.** Images in cardiovascular medicine. Numerous small vegetations revealing Libman-Sacks endocarditis in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Circulation*. 2007;116(20):e531-535.
- [110] **Davies JO, Hunt BJ.** Myocardial infarction in young patients without coronary atherosclerosis: assume primary antiphospholipid syndrome until proved otherwise. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):379-384.
- [111] **Ikeda Y, Yagi S, Yamaguchi H, et al.** Intra-vascular ultrasound findings of diffuse coronary atherosclerotic change in systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. *Circ J*. 2006;70(8):1082-1085.
- [112] **Raddino R, Pedrinazzi C, Zanini G, Procopio R, Dei Cas L.** Acute myocardial infarction in a young woman with antiphospholipid syndrome and occasional cocaine abuse. *Int J Cardiol*. 2005;105(2):236-238.
- [113] **Gotsman I, Mosseri M.** Acute myocardial infarction in a young women with normal coronary arteries and a combined thrombophilia. *Int J Cardiol*. 2005;99(3):483-484.
- [114] Santos JL, Cruz I, Martin Herrero F, Albarran C, Gonzalez Matas JM, Martin Luengo C. [Recurrent coronary thrombosis, factor V Leiden, primary antiphospholipid syndrome and HIV]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(10):997-999.
- [115] **Musuraca G, Imperadore F, Terraneo C, et al.** Successful treatment of post-exertion acute myocardial infarction by primary angioplasty and stenting in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15(1):95-98.
- [116] **Koschmieder S, Miesbach W, Fauth F, Bojunga J, Scharrer I, Brodt HR.** Combined plasmapheresis and immunosuppression as rescue treatment of a

patient with catastrophic antiphospholipid syndrome occurring despite anticoagulation: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(4):395-399.

- [117] **Stoupakis G, Bejjanki R, Arora R.** Case report: Acute myocardial infarction in a 32-year-old white male found to have antiphospholipid antibody syndrome and MTHFR mutation homozygosity. *Heart Lung*. 2003;32(4):266-271.
- [118] **Kurum T, Soy M, Karahasanoglu E, Ozbay G, Sayin NC.** A case of primary antiphospholipid syndrome who developed acute myocardial infarction followed by early-onset pre-eclampsia. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):160-161.
- [119] **Sajeev CG, Vivek Nambiar K, Fasaludeen M, Jayakumar TG, Krishnan MN, Venugopal K.** Myocardial infarction in a young woman with antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol*. 2003;91(1):99-100.
- [120] **Su HM, Lee KT, Chu CS, Sheu SH, Lai WT.** Acute thrombosis after elective direct intracoronary stenting in primary antiphospholipid syndrome: a case report. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003;19(4):177-182.
- [121] **de Vries PA, van der Sluis A, van der Horst JC, van Veldhuisen DJ.** Myocardial ischaemia with a normal coronary angiogram due to the primary antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):183-184.
- [122] **Famularo G, Antonelli S, Barracchini A, Menichelli M, Nicotra GC, Minisola G.** Catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(2):100-102.
- [123] **Lagana B, Baratta L, Tubani L, Golluscio V, Delfino M, Rossi Fanelli F.** Myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with primary antiphospholipid syndrome--case report and literature review. *Angiology*. 2001;52(11):785-788.

- [124] **Okamoto R, Saito K, Miyahara M, et al.** Acute myocardial infarction in a patient with anomalous left coronary artery origin and primary antiphospholipid syndrome. *Jpn Circ J.* 2000;64(3):214-217.
- [125] **Ogimoto A, Sekiya M, Funada J, Miyagawa M, Kubo Y, Akutsu H.** Antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction and portal vein occlusion: a case report. *Jpn Circ J.* 2000;64(6):468-470.
- [126] **Ahmed N, Gandhi H, Lopez EM, Yedlapati N, Spevack D.** Outcomes of Coronary Artery Revascularization Procedures in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(12):1053-1055.
- [127] **Perl L, Netzer A, Rechavia E, et al.** Long-term outcome of patients with antiphospholipid syndrome who undergo percutaneous coronary intervention. *Cardiology.* 2012;122(2):76-82.
- [128] **Gürlek A, Ozdöl C, Pamir G, Dinçer I, Tutkak H, Oral D.** Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J.* 2005;46(4):631-638.
- [129] **Chiarugi L, Prisco D, Antonucci E, et al.** Lipoprotein (a) and anticardiolipin antibodies are risk factors for clinically relevant restenosis after elective balloon percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Atherosclerosis.* 2001;154(1):129-135.
- [130] **Bili A, Moss AJ, Francis CW, Zareba W, Watelet LF, Sanz I.** Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. Thrombogenic Factors, and Recurrent Coronary Events Investigators. *Circulation.* 2000;102(11):1258-1263.

- [131] **Ludia C, Domenico P, Monia C, et al.** Antiphospholipid antibodies: a new risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty?. *Autoimmunity*. 1998;27(3):141-148.
- [132] **Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al.** Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythmatosus patients: a controlled prospective study. *Am J Med*. 1996;101(4):381-386.
- [133] **Yilmaz E, Adalet K, Yilmaz G, et al.** Importance of serum anticardiolipin antibody levels in coronary heart disease. *Clin Cardiol*. 1994;17(3):117-121.
- [134] **Bick RL, Ismail Y, Baker WF Jr.** Coagulation abnormalities in patients with precocious coronary artery thrombosis and patients failing coronary artery bypass grafting and percutaneous transcatheter angioplasty. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19(4):412-417.
- [135] **Raghavan C, Ditchfield J, Taylor RJ, Haeney MR, Barnes PC.** Influence of anticardiolipin antibodies on immediate patient outcome after myocardial infarction. *J Clin Pathol*. 1993;46(12):1113-1115.
- [136] **Cortellaro M, Boschetti C, Cardillo M, Barbui T.** Antiphospholipid antibodies in patients with previous myocardial infarction. *Lancet*. 1992;339(8798):929-930.
- [137] **Eber B, Schumacher M, Auer-Grumbach P, Toplak H, Klein W.** Increased IgM-anticardiolipin antibodies in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1992;69(16):1255-1258.
- [138] **Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Arnesen H, Wisløff F.** Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*. 1992;339(8791):451-453.

- [139] **Sletnes KE, Larsen EW, Stokland O, Wisløff F.** Antiphospholipid antibodies detected as anticephalin and anticardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction: immunological response to myocardial necrosis? [published correction appears in *Thromb Res* 1991 May 1;62(3):231]. *Thromb Res.* 1990;59(3):675-680.
- [140] **De Caterina R, d'Ascanio A, Mazzone A, et al.** Prevalence of anticardiolipin antibodies in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65(13):922-923.
- [141] **Morton KE, Gavaghan TP, Krilis SA, et al.** Coronary artery bypass graft failure--an autoimmune phenomenon? [published correction appears in *Lancet* 1987 Oct 24;2(8565):977-8]. *Lancet.* 1986;2(8520):1353-1357.
- [142] **Hamsten A, Norberg R, Björkholm M, de Faire U, Holm G.** Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet.* 1986;1(8473):113-116.
- [143] **Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al.** Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;96(4):574-579.
- [144] **Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M.** Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 2005;36(3):592-596.
- [145] **Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC.** Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2402-2407.
- [146] **Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E.** Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary

antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus*. 2000;9(6):406-412.

- [147] **Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, et al.** Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1999;137(5):973-978.
- [148] **García-Torres R, Amigo MC, de la Rosa A, Morón A, Reyes PA.** Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus*. 1996;5(1):56-61.
- [149] **Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J.** Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med*. 1992;116(4):293-298.
- [150] **Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al.** High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1991;1(1):43-47.
- [151] **Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA.** Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(4):931-936.
- [152] **Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Banicevic S, Smiljanic D, Milovanovic B.** Relationship between cerebrovascular and valvular manifestations in a Serbian cohort of patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):850-855.
- [153] **Kampolis C, Tektonidou M, Moysakis I, Tzelepis GE, Moutsopoulos H, Vlachoyiannopoulos PG.** Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):558-565.

- [154] **Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Avegliano G, et al.** Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus*. 2010;19(5):575-582.
- [155] **Krause I, Lev S, Fraser A, et al.** Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1490-1493.
- [156] **Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA, Mazzacurati G, Masala C.** Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol*. 1995;51(2):117-126.
- [157] **Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al.** Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994;96(1):3-9.
- [158] **Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, Harris EN.** A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J*. 1993;125(4):1123-1129.
- [159] **Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH.** Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1127-1134.
- [160] **Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D.** Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with

primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(3):162-167.

[161] **Teh CL, Leong TS.** Antiphospholipid syndrome in Sarawak: real world experience in a developing country. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):175-178.

[162] **Tan BE, Thong BY, Shivananda S, Han WW, Chng HH.** Clinical manifestations and outcomes of antithrombotic treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore antiphospholipid syndrome cohort. *Lupus*. 2009;18(8):752-758.

[163] **Yoon, K.H., Fong, K.Y., Sivalingam, P., Koh, D.R., Ng, S.C., Lim, T.C. and Kassim, S.** Antiphospholipid syndrome in Asians: clinical manifestations, serological markers and outcome of the National University of Singapore/National University Hospital antiphospholipid cohort. *APLAR Journal of Rheumatology*, (2003);6: 128-136.

[164] **Waisyarat J, Plumworasawat S, Vilaiyuk S, Sirachainan N.** Intracardiac thrombus in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: an autopsy case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:253-258.

[165] **Akdime F, Voiriot G, Lalevée S, et al.** Simultaneous Left and Right Ventricular Thrombi Caused by Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):e147-e149.

[166] **Suzuki K, Totsugawa T, Hiraoka A, et al.** A Left Ventricular Thrombus in a Patient With Primary Antiphospholipid Syndrome Removed Under Thoracoscopic Support. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):e109-e111.

- [167] **Panopoulos S, et al.** Intracardiac thrombosis in a young female as first presentation of primary antiphospholipid syndrome: A case report. *Mediterr J Rheumatol* 2016;27(4):194-7.
- [168] **Dhibar DP, Sahu KK, Varma SC, et al.** Intra-cardiac thrombus in antiphospholipid antibody syndrome: An unusual cause of fever of unknown origin with review of literature. *J Cardiol Cases*. 2016;14(5):153-156.
- [169] **Voigtlaender M, Conradi L, Hinsch A, Langer F.** Right Atrial Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome with Secondary Immune Thrombocytopenia. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2015;4(1):40-43.
- [170] **Uyar IS, Uyar B, Erdogan I, Sivrikoz ON, Kobak S, Alayunt EA.** Intracardiac multiple thrombus formation as a rare manifestation of primary antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Lupus*. 2014;23(7):721-723.
- [171] **Onea R, Germain P, Zimmermann A.** Coronary microvasculopathy and intracardiac thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(8-9):461-462.
- [172] **Abanador-Kamper N, Wolfertz J, Kamper L, Haage P, Seyfarth M.** Disseminated intracardiac thrombosis: a rare manifestation of antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(6):537.
- [173] **Sharma AK, Baig MW, Heist EK.** Intracardiac thrombosis and acute myocardial infarction as initial presentation of antiphospholipid syndrome. *Am J Med Sci*. 2011;342(3):254-256.
- [174] **Permanyer E, Alegret JM, Muñoz-Guijosa C, Padró JM.** Inferior vena cava obstruction by a cardiac mass: unusual presentation of primary antiphospholipid syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(3):182-183.

- [175] **Rawat SK, Mehta Y, Vats M, Mishra Y, Khurana P, Trehan N.** Anesthetic management of right atrial mass removal and pulmonary artery thrombectomy in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(1):39-43.
- [176] **Bittencourt MS, Seltmann M, Muschiol G, Achenbach S.** Calcified right intraventricular thrombus in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2010;4(4):276-278.
- [177] **de Agustín JA, Nuñez-Gil IJ, Ruiz-Mateos B, et al.** Calcified right ventricular thrombus and antiphospholipid syndrome. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(3):471-472.
- [178] **Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, et al.** Left ventricular thrombus mimicking primary cardiac tumor in a patient with primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J.* 2009;16(6):560-563.
- [179] **Guedes-Barbosa LS, Martins DC, Barros A.** Clinical Image: Intracardiac thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1036.
- [180] **Amigo MC.** The Heart and APS. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(2):178-183.
- [181] **Bahlmann E, Schneider C, Kuck KH.** Images in cardiology. Intramyocardial dissecting haemorrhage and multiple left ventricular thrombus formations in subacute myocardial infarction and antiphospholipid syndrome. *Heart.* 2006;92(5):698.
- [182] **Ye ZX, Yu WC, Hsueh CM, Leu HB, Chen JW, Lin SJ.** Antiphospholipid syndrome presenting as intracardiac thrombus with pulmonary embolism. *Circ J.* 2005;69(10):1290-1292.

- [183] **Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F.** Elevated levels of procoagulant microparticles in a patient with myocardial infarction, antiphospholipid antibodies and multifocal cardiac thrombosis. *Thromb J.* 2005;3:15.
- [184] **Basso C, Bottio T, Rubino M, et al.** Antiphospholipid syndrome and right atrial mass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(5):1462-1463.
- [185] **Lim E, Wicks I, Roberts LJ.** Intracardiac thrombosis complicating antiphospholipid antibody syndrome. *Intern Med J.* 2004;34(3):135-137.
- [186] **Willens HJ, Lowery MH, Lopez E, Ewing MH, Myerburg RJ.** Rapid resolution of left ventricular thrombus in antiphospholipid syndrome. *Echocardiography.* 2003;20(1):67-70.
- [187] **Marie I, Derumeaux G, Delahaye F, et al.** Intracardiac thrombi in primary antiphospholipid syndrome: two case reports. *Eur J Intern Med.* 2003;14(8):504-508.
- [188] **Mottram PM, Gelman JS.** Mitral valve thrombus mimicking a primary tumor in the antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(7):746-748.
- [189] **Latagliata R, Celesti F, Bongarzoni V, et al.** Intracardiac thrombus in a patient with autoimmune hemolytic anemia leading to a diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Acta Haematol.* 2002;107(3):170-172.
- [190] **Granel B, Garcia E, Serratrice J, et al.** Asymptomatic intracardiac thrombi and primary antiphospholipid syndrome. *Cardiology.* 1999;92(1):65-67.
- [191] **Plein D, Van Camp G, Efira A, Brunet A, Vandebossche JL.** Intracardiac thrombi associated with antiphospholipid antibodies. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(6):891-893.

- [192] **Yeghen T, Benjamin S, Boyd O, Pumphrey C, Bevan DH.** Sickle cell anemia, right atrial thrombosis, and the antiphospholipid antibody. *Am J Hematol.* 1995;50(1):46-48.
- [193] **Bruce D, Bateman D, Thomas R.** Left ventricular thrombi in a patient with the antiphospholipid syndrome. *Br Heart J.* 1995;74(2):202-203.
- [194] **Nickele GA, Foster PA, Kenny D.** Primary antiphospholipid syndrome and mitral valve thrombosis. *Am Heart J.* 1994;128(6 Pt 1):1245-1247.
- [195] **Matos V, Pinheiro B, Maia P, Leite H, Coelho A, Fernandes A.** Recurrent intracardiac mass in a pregnant woman with antiphospholipid syndrome. *Acta Med Port.* 1994;7 Suppl 1:S56-S60.
- [196] **Baum RA, Jundt JW.** Intracardiac thrombosis and antiphospholipid antibodies: a case report and review of the literature. *South Med J.* 1994;87(9):928-932.
- [197] **O'Hickey S, Skinner C, Beattie J.** Life-threatening right ventricular thrombosis in association with phospholipid antibodies. *Br Heart J.* 1993 Sep;70(3):279-81.
- [198] **Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, Furie RA.** Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J.* 1992;124(5):1331-1338.
- [199] **Leventhal LJ, Borofsky MA, Bergey PD, Schumacher HR Jr.** Antiphospholipid antibody syndrome with right atrial thrombosis mimicking an atrial myxoma. *Am J Med.* 1989;87(1):111-113.
- [200] **Lubbe WF, Asherson RA.** Intracardiac thrombus in systemic lupus erythematosus associated with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 1988;31(11):1453-1454.

- [201] **Coppock MA, Safford RE, Danielson GK.** Intracardiac thrombosis, phospholipid antibodies, and two-chambered right ventricle. *Br Heart J.* 1988;60(5):455-458.
- [202] **Gorelick PB, Rusinowitz MS, Tiku M, McDonald LW, Robbins L.** Embolic stroke complicating systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1985;42(8):813-815.
- [203] **Duman D, Demirtunc R, Duman D, Sungur F, Agirbasli M, Cakmak M.** Paradoxical mesentery embolism and silent myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome: a case report. *Heart Surg Forum.* 2006;9(2):E592-4.
- [204] **Tamura K, Nakahara H, Furukawa H, Watanabe M.** [A case of mitral regurgitation with a giant thrombus thought to be caused by antiphospholipid syndrome]. *Kyobu Geka* 2002; 55: 249–51.
- [205] **Ghirarduzzi A, Galimberti D, Silingardi M, Cerioli GC, Parravicini R, Salvarani C et al.** [Left atrial thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome and mesenchymal abnormal septum]. *Ital Heart J* 2001; 2 (10 Suppl): 1111–6.
- [206] **Aguilar JA, Summerson C.** Intracardiac thrombus in antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 873–5.
- [207] **Amato S, Gaeta G, Brancaccio V, Belfiore G.** [Primary antiphospholipid antibody syndrome with left atrial intracardiac thrombosis]. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 380–6.
- [208] **Gertner E, Leatherman JW.** Intracardiac mural thrombus mimicking atrial myxoma in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1293–8.
- [209] **Kjernsmo A.** Antifosfolipidsyndrome med massiv trombe i høyre atrium. Differensialdiagnose til myxom [Antiphospholipid syndrome with massive right

atrial thrombus. Differential diagnosis of myxoma]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1990 Mar 10;110(7):837-9.

- [210] **Ramadane M, Gryman R, Bacques O, Callard P, Kleinknecht D.** [Renal cortex ischemia, right atrial thrombosis and coronary occlusion in antiphospholipid antibody syndrome]. *Nephrologie* 1989; 10: 189–93.
- [211] **Tufano A, Lembo M, Di Minno MN, et al.** Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 2018;271:366-370.
- [212] **Kampolis C, Tektonidou M, Moysakis I, Tzelepis GE, Moutsopoulos H, Vlachoyiannopoulos PG.** Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):558-565.
- [213] **Paran D, Caspi D, Levartovsky D, et al.** Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):506-510.
- [214] **Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moysakis I, et al.** Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(1):43-48.
- [215] **Hasnie AM, Stoddard MF, Gleason CB, et al.** Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1995;129(5):1009-1013.
- [216] **Coudray N, de Zuttere D, Blétry O, et al.** M mode and Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in primary antiphospholipid syndrome. *Br Heart J*. 1995;74(5):531-535.

- [217] **Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM.** Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990;82(2):369-375.
- [218] **Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW.** Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1990;89(4):411-419.
- [219] **Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A, Vilardell M, Ordi-Ros J.** Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(1):76-83.
- [220] **Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, et al.** Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol*. 2001;87(5):663-A11.
- [221] **Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Karapanagiotou O, et al.** Silent Myocardial Perfusion Abnormalities Detected by Stress Cardiovascular Magnetic Resonance in Antiphospholipid Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2019;8(7):1084.
- [222] **Padjas A, Plazak W, Celińska-Lowenhoff M, et al.** Myocardial Ischaemia, Coronary Atherosclerosis and Pulmonary Pressure Elevation in Antiphospholipid Syndrome Patients. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(6):1199-1205.
- [223] **Alexánder E, Gómez-León A, Vargas A, et al.** Myocardial ischaemia in patients with primary APS: a ¹³N-ammonia PET assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):894-896.

- [224] **Sacré K, Brihaye B, Hyafil F, et al.** Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: a controlled cardiac magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2093-2100.
- [225] **Vaccaro F, Caccavo D, Roumpedaki E, et al.** Dilated cardiomyopathy due to thrombotic microangiopathy as the only manifestation of antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(1):237-241.
- [226] **Lauwerys BR, Lambert M, Vanoverschelde JL, Cosyns JP, Houssiau FA.** Myocardial microangiopathy associated with antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2001;10(2):123-125.
- [227] **Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al.** Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. *Heart.* 2000;84(2):149-156.
- [228] **Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB, et al.** Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med.* 1992;116(12 Pt 1):974-976.
- [229] **Murphy JJ, Leach IH.** Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J.* 1989;62(1):61-64.
- [230] **Singh NK, Behera DR, Agrawal A, et al.** Hospital based prospective longitudinal clinical and immunologic study of 179 patients of primary antiphospholipid syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):547-555.
- [231] **Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, Ilijevski N, Stanisavljevic N, Marisavljevic D.** Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(3):223-226.

- [232] **Ware D, Sharma V, Kalekar L, Kamble A, Mahajan A, Gokhale Y.** Higher Incidence of Pulmonary Hypertension in Antiphospholipid Antibody Positive Lupus. *J Assoc Physicians India.* 2015;63(4):17-20.
- [233] **Min HK, Lee JH, Jung SM, et al.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *Korean J Intern Med.* 2015;30(2):232-241.
- [234] **Hamdani MA, Saud Al-Arfaj AR, Parvez K, Naseeb F, Ibrahim Ael F, Cal JH.** Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus patients with and without antiphospholipid syndrome. *Pak J Med Sci.* 2015;31(1):70-75.
- [235] **Hübbe-Tena C, Gallegos-Nava S, Márquez-Velasco R, et al.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: echocardiography-based definitions predict 6-year survival. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1256-1263.
- [236] **Lee JH, Im Cho K.** Arterial stiffness, antiphospholipid antibodies, and pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Cardiol.* 2014;64(6):450-455.
- [237] **Kim KJ, Baek IW, Park YJ, Yoon CH, Kim WU, Cho CS.** High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(5):524-532.
- [238] **Li M, Wang Q, Zhao J, et al.** Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(10):1085-1091.

- [239] **Akdogan A, Kilic L, Dogan I, et al.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: pulmonary thromboembolism is the leading cause. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(8):421-425.
- [240] **Lian F, Chen D, Wang Y, et al.** Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1727-1731.
- [241] **Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int.* 2011;31(2):183-189.
- [242] **Bourré-Tessier J, Huynh T, Clarke AE, et al.** Features associated with cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(14):1518-1525.
- [243] **Kamel SR, Omar GM, Darwish AF, Asklany HT, Ellabban AS.** Asymptomatic pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:77-86.
- [244] **Foïs E, Le Guern V, Dupuy A, Humbert M, Mouthon L, Guillevin L.** Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6):836-841.
- [245] **Prabu A, Patel K, Yee CS, et al.** Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1506-1511.
- [246] **Sahin M, Duzgun N, Tunc SE, Tutkak H.** Clinical manifestations and antiphosphatidylserine antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: is there an association?. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):154-160.

- [247] **Gin PL, Wang WC, Yang SH, Hsiao SH, Tseng JC.** Right heart function in systemic lupus erythematosus: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(4):441-449.
- [248] **Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, et al.** Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3918-3925.
- [249] **Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M.** Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus.* 2004;13(3):204-211.
- [250] **Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT.** Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus.* 2004;13(7):506-509.
- [251] **Falcao CA, Alves IC, Chahade WH, Duarte AL, Lucena-Silva N.** Echocardiographic abnormalities and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(3):285-291.
- [252] **Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol.* 2002;29(2):282-287.
- [253] **Li EK, Tam LS.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol.* 1999;26(9):1923-1929.
- [254] **Shen JY, Chen SL, Wu YX, et al.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1999;18(4):147-151.

- [255] **Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E.** Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994;3(3):167-172.
- [256] **Miyata M, Suzuki K, Sakuma F, et al.** Anticardiolipin antibodies are associated with pulmonary hypertension in patients with mixed connective tissue disease or systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;100(4):351-354.
- [257] **Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S.** Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(4):216-223.
- [258] **Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW.** Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1990;89(4):411-419.
- [259] **Padmakumar K, Singh RR, Rai R, Malaviya AN, Saraya AK.** Lupus anticoagulants in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical associations. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(12):986-989.
- [260] **Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al.** Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):353-365.
- [261] **Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L.** The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med*. 1987;106(4):524-531.

- [262] **Jiang X, Du Y, Cheng CY, et al.** Antiphospholipid Syndrome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Well-Defined Subgroup of Patients. *Thromb Haemost.* 2019;119(9):1403-1408.
- [263] **Park SY, Lee SM, Shin JW, et al.** Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Korea: results from the Korean registry. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):305-312.
- [264] **Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-1981.
- [265] **D'Armini AM, Totaro P, Nicolardi S, et al.** Impact of high titre of antiphospholipid antibodies on postoperative outcome following pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(3):418-422.
- [266] **Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M.** Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(3):201-206.
- [267] **Sompradeekul S, Minipan M.** Clinical features and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Thai. *J Med Assoc Thai.* 2010;93 Suppl 1:S79-S85.
- [268] **Colorio CC, Martinuzzo ME, Forastiero RR, Pombo G, Adamczuk Y, Carreras LO.** Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12(6):427-432.
- [269] **Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al.** Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15(2):395-399.

- [270] **Auger WR, Permpikul P, Moser KM.** Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. *Am J Med.* 1995;99(4):392-396.
- [271] **Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Dartevielle PG, Musset D, Duroux P.** Surgical management of unresolved pulmonary embolism. A personal series of 72 patients. *Chest.* 1995;107(1 Suppl):52S-55S.
- [272] **Li C, Zhao J, Liu S, et al.** Pulmonary thromboendarterectomy is a curative resolution for chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study. *Lupus.* 2018;27(14):2206-2214.
- [273] **Camous J, Decrombecque T, Louvain-Quintard V, Doubine S, Dartevielle P, Stéphan F.** Outcomes of patients with antiphospholipid syndrome after pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(1):116-120.
- [274] **Peng SW, Mitchell JP.** Thromboendarterectomy as treatment in the antiphospholipid syndrome. *MedGenMed.* 2006;8(3):7.
- [275] **Kamezaki F, Tasaki H, Yamanaka A, et al.** Successful thromboendarterectomy for severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension caused by primary antiphospholipid syndrome. *J UOEH.* 2004;26(3):287-294.
- [276] **de la Mata J, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, Gomez-Reino JJ.** Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1994;37(10):1528-1533.
- [277] **Bots ML, Grobbee DE.** Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16(4):341-351.

- [278] **de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al.** Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III33-III38.
- [279] **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr.** Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
- [280] **Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al.** Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-494.
- [281] **van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC.** Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-1094.
- [282] **Calabia J, Torguet P, Garcia M, et al.** Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:13.
- [283] **Khan TH, Farooqui FA, Niazi K.** Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(2):101-106.
- [284] **Gómez-Puerta JA, Cervera R.** Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-25.
- [285] **Di Minno MN, Iervolino S, Lupoli R, et al.** Cardiovascular risk in rheumatic patients: the link between inflammation and atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):497-505.

- [286] **Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ.** Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):1014-1026.
- [287] **Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al.** An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1435-1441.
- [288] **Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al.** Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003;12(7):518-523.
- [289] **Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP.** Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med.* 2000;160(13):2042-2048.
- [290] **Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al.** Inflammatory response and the endothelium. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):329-334.
- [291] **Liao JK, Laufs U.** Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.
- [292] **Belizna C.** Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):358-362.
- [293] **Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, et al.** Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65(1):17-24.
- [294] **Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y.** Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2007;6(6):379-386.

- [295] **Sciascia S, Radin M, Bazzan M, Roccatello D.** Novel diagnostic and therapeutic frontiers in thrombotic anti-phospholipid syndrome. *Intern Emerg Med.* 2017;12(1):1-7.
- [296] **Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al.** The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285-2293.
- [297] **Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al.** Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90(4):358-363.
- [298] **Adler Y, Finkelstein Y, Zandeman-Goddard G, et al.** The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus.* 1995;4(4):309-313.
- [299] **Cervera R, Piette JC, Font J, et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.
- [300] **González-Pacheco H, Vargas-Barrón J, Vallejo M, et al.** Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:815-823.
- [301] **Alberty R, Studenčan M, Kovář F.** Prevalence of Conventional Cardiovascular Risk Factors in Patients with Acute Coronary Syndromes in Slovakia. *Cent Eur J Public Health.*

- [302] **Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A.** Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):998-1005.
- [303] **Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, et al.** Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation.* 1995;91(1):23-27.
- [304] **Meroni PL, Peyvandi F, Foco L, et al.** Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and the risk of myocardial infarction in young premenopausal women. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2421-2428.
- [305] **Brey RL, Abbott RD, Curb JD, et al.** beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. *Stroke.* 2001;32(8):1701-1706.
- [306] **Veres K, Lakos G, Kerényi A, et al.** Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus.* 2004;13(6):423-427.
- [307] **Diaz MN, Becker RC.** Anticardiolipin antibodies in patients with unstable angina. *Cardiology.* 1994;84(6):380-384.
- [308] **Farsi A, Domeneghetti MP, Fedi S, et al.** High prevalence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity.* 1999;30(2):93-98.
- [309] **Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A.** High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol.* 2019;290:1-6.

- [310] **Perl L, Netzer A, Rechavia E, et al.** Long-term outcome of patients with antiphospholipid syndrome who undergo percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2012;122(2):76-82.
- [311] **Chaturvedi S, McCrae KR.** The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:53-60.
- [312] **Radin M, Schreiber K, Costanzo P, et al.** The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2017;240:72-77.
- [313] **Bundhun PK, Boodhoo KD, Long MY, Chen MH.** Impact of Antiphospholipid Syndrome and/or Systemic Lupus Erythematosus on the Long-term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3200.
- [314] **Kreps A, Paltoo K, McFarlane I.** Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Med Case Rep*. 2018;6(9):180-183.
- [315] **Tian R, Shu-Zheng LV, Liu H.** [Clinical follow up observation of drug eluting stent and bare metal stent for coronary heart disease]. *Chinese Journal of Difficult & Complicated Cases*. 2013;12:90–92.
- [316] **Phillip F.** Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation. *J Am Col Cardiol*. 2015;65:1619–29.
- [317] **Byrne RA, Joner M, Kastrati A.** Stent thrombosis and restenosis: What have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*, 2015; 36: 3320–31.

- [318] **Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al.** Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 3: 309–10.
- [319] **Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM.** Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-642.
- [320] **Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al.** Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20(2):165-173.
- [321] **Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al.** Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus*. 1996;5(3):196-205.
- [322] **Amital H, Langevitz P, Levy Y, et al.** Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(1):99-102.
- [323] **Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, et al.** Increased endothelial cell expression of alpha3beta1 integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1999;8(7):502-507.
- [324] **Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E.** Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:101.
- [325] **Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD.** Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(3):491-507.

- [326] **Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RD.** The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(2):168-181.
- [327] **Colli A, Mestres CA, Espinosa G, et al.** Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(1):154-158.
- [328] **Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, et al.** Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1256-1260.
- [329] **Habib G, Hoen B, Tornos P, et al.** Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-2413.
- [330] **Cervera R, Espinosa G, Cordero A, et al.** Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(5):287-296.
- [331] **Espinosa G, Santos E, Cervera R, et al.** Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(2):106-118.
- [332] **Nucifora G, Badano L, Hysko F, Allocca G, Gianfagna P, Fioretti P.** Pulmonary embolism and fever: when should right-sided infective endocarditis be considered?. *Circulation.* 2007;115(6):e173-e176.

- [333] **Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG.** Fever in acute pulmonary embolism. *Chest.* 2000;117(1):39-42.
- [334] **Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.** Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;101(5):1827-1832.
- [335] **Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G.** Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus.* 2003;12(4):302-307.
- [336] **Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al.** Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke.* 2005;36(7):1490-1494.
- [337] **Gertner E, Leatherman JW.** Intracardiac mural thrombus mimicking atrial myxoma in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(8):1293-1298.
- [338] **Denie C, Lefebvre C, Dion R, Coche E.** Thrombus de l'oreillette droite simulant un myxome au cours d'un syndrome primaire des antiphospholipides [Thrombus of the right atrium simulating myxoma in primary antiphospholipid syndrome]. *Rev Med Interne.* 1994;15(6):409-411.
- [339] **Cianciulli TF, Saccheri MC, Redruello HJ, et al.** Right atrial thrombus mimicking myxoma with pulmonary embolism in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(4):454-457.

- [340] **Pliakos C, Alexiadou E, Metallidis S, et al.** Right atrium myxoma coexisting with antiphospholipid syndrome: a case report. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:47.
- [341] **Quintanilla S, Ferrer S, Bravo M.** Mixoma y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos [Myxoma and antiphospholipid antibody syndrome].
- [342] **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al.** Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-218.
- [343] **Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al.** Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
- [344] **Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V, et al.** Ranolazine in Symptomatic Diabetic Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Impact on Microvascular and Diastolic Function. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):005-027.
- [345] **Long BR, Leya F.** The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(1):79-vii.
- [346] **Moreira EM, Gall H, Leening MJ, et al.** Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130072.

- [347] **Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD.** An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-456.
- [348] **Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al.** Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-2264.
- [349] **Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y.** The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis. ELSEVIER; 2002. p. 1–457.
- [350] **Moser KM, Auger WR, Fedullo PF.** Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81(6):1735-1743.
- [351] **Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al.** Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242.
- [352] **Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published correction appears in *N Engl J Med* 1999 Jul 22;341(4):298]. *N Engl J Med*. 1999;340(12):901-907.
- [353] **Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C.** Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood*. 2013;122(5):817-824.
- [354] **Smith ZR, Makowski CT, Awdish RL.** Treatment of patients with chronic thrombo embolic pulmonary hypertension: focus on riociguat. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:957-964.

- [355] **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL.** Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-587.
- [356] **Kato F, Tanabe N, Ishida K, et al.** Coagulation-Fibrinolysis System and Postoperative Outcomes of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016;80(4):970-979.
- [357] **Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al.** Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65.