

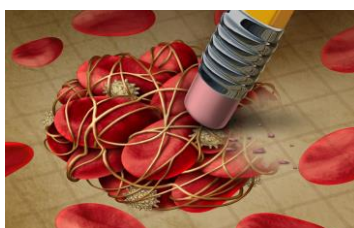


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## ***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***

### **"ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ"**

υπό

**ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΑΡΑΜΠΑΤΖΑΚΗ**

Ειδικευμένου Αιματολόγου

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

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Ελευθερία Λευκού Αιματολόγος

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Σ.Τσιάρα
3. Ε.Λευκού

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Ν.Ρούσας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Antiphospholid syndrome and pregnancy**



## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Ματσάγκα Μιλτιάδη Διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών για την καθοδήγηση του καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα. Λευκού Ελευθερία για την εμπιστοσύνη προς το πρόσωπο μου, την καθοδήγηση, την υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή έως το τέλος αυτής της προσπάθειας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο των καθηγητών που με την επιστημονική τους αρτιότητα και την μεταδοτικότητα τους με βοήθησαν να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.



## Περίληψη

Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ, Antiphospholipid syndrome, APS), ή αλλιώς σύνδρομο Hughes syndrome, αποτελεί μία δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, που αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων. Η παθογένεση της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά σίγουρα μεσολαβείται από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, τα οποία όμως μπορούν να ανιχνευθούν και σε μη παθολογικές καταστάσεις. Η διάγνωση του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό βασίζεται στα κριτήρια του Σίδνευ του 2006, ενώ σε περιπτώσεις κύησης αρκεί η θετικότητα ενός αντισώματος σε μετρήσεις με διαφορά 12 εβδομάδων. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται στο 1-5% των υγιών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.

Το μαιευτικό ΑΦΣ (obstetric APS, OAPS) εμφανίζεται σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο είτε από την πρώτη κύηση είτε σε γυναίκες που έχουν ήδη επιτυχημένες κύσεις. Οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης στο μαιευτικό APS περιλαμβάνουν ανεξήγητη επαναλαμβανόμενη πρόιμη απώλεια εγκυμοσύνης, εμβρυϊκό θάνατο ή πρόωρο τοκετό λόγω σοβαρών επιπλοκών. Στη διάγνωση του OAPS τα κριτήρια διευρύνονται και γίνεται προσπάθεια εκτίμησης κινδύνου ώστε να αυξηθεί ο αριθμός επιτυχημένων κυήσεων. Πλέον, το aPL/APS είναι η πιο συχνά θεραπεύσιμη επίκτητη θρομβοφιλία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Με την σύγχρονη κλινική αντιμετώπιση έχει μειωθεί ο κίνδυνος αποβολών του εμβρύου από ΑΦΣ, αλλά παρ' όλα αυτά η τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση αποτυγχάνει στο 20-30% των κυήσεων σε ΑΦΣ γεγονός που προβληματίζει ακόμη την επιστημονική κοινότητα

## Λέξεις- Κλειδιά:

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, θρόμβωση, κύηση, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, καρδιολιπίνη, β2GPI

## Περιεχόμενα

Συντομογραφίες .....	3
Εικόνες .....	4
Πίνακες.....	4
Εισαγωγή.....	5
Επιδημιολογία .....	5
Παθογένεση.....	6
Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.....	9
Διάγνωση.....	10
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και κύηση .....	14
Παθογένεση OAS.....	16
Βαθμολογία ΑΦΣ.....	17
Κλινική αντιμετώπιση.....	18
Συμπεράσματα .....	22
Βιβλιογραφία.....	24





## Συντομογραφίες

APL	Antiphospholipid antibodies
APS	Antiphospholipid Syndrome
CAPS	Catastrophic APS
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
NC-OAPS	Non-criteria OAPS
OAPS	Obstetric APS
OMAPS	Obstetric Morbidity Antiphospholipid Syndrome
TLR	Toll Like Receptor
ΑΦΣ	Αντιφωσfolιπιδικό Σύνδρομο
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

## Εικόνες

Εικόνα 1. Η παθογένεση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.....	9
Εικόνα 2. Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί aPL στην παθοφυσιολογία του OAPS ...	22
Εικόνα 3. Διαγράμματα προφίλ για σχετικούς όγκους αναζήτησης.....	23
Εικόνα 4. Αιτίες που έχουν καθυστερήσει τη διάγνωση του ΑΦΣ σύμφωνα με τους ασθενείς.....	23

## Πίνακες

Πίνακας 1. Περιπτώσεις εκτός ΑΦΣ που ανιχνεύονται APL .....	9
Πίνακας 2. Κριτήρια Σίδνεϋ 2006 .....	12
Πίνακας 3. APL εντός και εκτός κριτηρίων .....	13
Πίνακας 4. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του OAPS και των παραλλαγών του OMAS και NC-OAPS.....	15
Πίνακας 5. Το παγκόσμιο και το αναθεωρημένο score για το ΑΦΣ .....	18
Πίνακας 6. Συνιστώμενη φαρμακευτική αντιμετώπιση για ασθενείς με OAPS.....	19
Πίνακας 7. Συστάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης OAPS.....	21

## Εισαγωγή

Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ, Antiphospholipid syndrome, APS), ή αλλιώς σύνδρομο Hughes syndrome, αποτελεί μία δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, που αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων.

Οι ασθενείς με APS μπορούν να αναπτύξουν:

- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (deep vein thrombosis, DVT)
- Αρτηριακή θρόμβωση, που μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό ή καρδιακό επεισόδιο
- Θρόμβους στον εγκέφαλο, που μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στην ισορροπία, την κινητικότητα, την ομιλία και τη μνήμη
- Στις εγκύους μπορεί να προκληθεί αποβολή του κυοφορούμενου εμβρύου<sup>(1)</sup>.

## Επιδημιολογία

Ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα για το ΑΦΣ δεν υπάρχουν. Υπολογίζεται, πως στις Η.Π.Α. σε ένα ποσοστό υγιών ατόμων που ανέρχεται στο 5% ανιχνεύονται αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (antiphospholipid antibodies, APL). Η επίπτωση του APS αντιστοιχεί σε 5 νέες περιπτώσεις ανά 100,000 άτομα το χρόνο και ο επιπολασμός εκτιμάται σε 40-50 περιπτώσεις ανά 100,000 άτομα. Ο επιπολασμός των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με μαιευτική νοσηρότητα υπολογίζεται 6-9%, ενώ σε αρτηριακά επεισόδια και φλεβική θρομβοεμβολή είναι 9-10%. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα. Η θνησιμότητα των ασθενών με APS είναι 50-80% υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό <sup>(2)</sup>.

Το ΑΦΣ μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας και επηρεάζει τις γυναίκες 3 με 5 φορές συχνότερα από τους άντρες<sup>(1)</sup>.

## Παθογένεση

Το ΑΦΣ είναι μία αυτοάνοση νόσος μεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα, που επηρεάζουν τη ρύθμιση της πήξης του αίματος. Ωστόσο, οι μηχανισμοί της θρόμβωσης δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, μπορούν να είναι αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης (ACL IgG, ACL IgM), το αντιπηκτικό του λύκου (Lac) και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (αντι-β2GP-I). Μια υπόθεση υποστηρίζει δυσλειτουργία στην κυτταρική απόπτωση, η οποία εκθέτει τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης στη δέσμευση διαφόρων πρωτεϊνών του πλάσματος, όπως η βήτα-2 γλυκοπρωτεΐνη I. Μόλις τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια συνδεθούν με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα φωσφολιπιδίου-πρωτεΐνης και αποκαλύπτεται ένας νέος επίτοπος, ο οποίος στη συνέχεια γίνεται στόχος αυτοαντισωμάτων. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η οξειδωμένη βήτα-2 γλυκοπρωτεΐνη I είναι σε θέση να δεσμεύεται και να ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα με τρόπο παρόμοιο με την ενεργοποίηση που προκαλείται από τον υποδοχέα τύπου Toll-4 (Toll like receptor, TLR-4), ο οποίος θα μπορούσε να ενισχύσει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων<sup>(3,4)</sup>.

Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί για την υπερπηκτική δράση των αντισωμάτων APL, που μπορεί να εξαρτώνται ή όχι από τη βήτα-2 γλυκοπρωτεΐνη I, περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Παραγωγή αντισωμάτων κατά των παραγόντων πήξης, συμπεριλαμβανομένης της προθρομβίνης, της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και των αννεξινών
- Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων για ενίσχυση της ενδοθηλιακής προσκόλλησης
- Ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλίου, το οποίο, με τη σειρά του, διευκολύνει τη σύνδεση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων
- Αντίδραση αντισωμάτων σε οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, προδιαθέτοντας έτσι για αθηροσκλήρωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI).

Η ανίχνευση APL δεν υποδηλώνει απαραίτητα την ύπαρξη του συνδρόμου. Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται σε ένα ποσοστό υγιών ατόμων που ανέρχεται στο 5% αλλά και σε ηλικιωμένα άτομα<sup>(2)</sup>. Επίσης, εμφανίζονται στο 30-40% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ), αλλά μόνο το 10% αναπτύσσει APS. Το ίδιο ισχύει και σε άλλα φλεγμονώδη νοσήματα<sup>(5)</sup>.

Ένας ακόμα παράγοντας που φαίνεται να επιδρά στην ανάπτυξη ΑΦΣ, είναι το συμπλήρωμα. Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, οδηγεί σε άμεσο κυτταρικό τραυματισμό και θρόμβωση που προκαλείται από το συμπλήρωμα<sup>(6)</sup>.

Αναδύομενα στοιχεία από μοντέλα ποντικών υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση συμπληρώματος με τη μεσολάβηση APL μπορεί να είναι ένα πρωταρχικό συμβάν στην απώλεια εγκυμοσύνης<sup>(3,6)</sup>. Σπάνιες παραλλαγές βλαστικής σειράς στα ρυθμιστικά γονίδια του συμπληρώματος έχουν βρεθεί στο 60% των ασθενών με καταστροφικό APS, σε σύγκριση με το 21,8% των ασθενών με APS και το 23,3% των φυσιολογικών μαρτύρων<sup>(7)</sup>. Κλινικά, η σειρά συμβάντων που οδηγεί σε υπερπηκτικότητα και υποτροπιάζουσα θρόμβωση μπορεί να επηρεάσει σχεδόν οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- Περιφερικό φλεβικό σύστημα (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [DVT])
- Περιφερικό νευρικό σύστημα (περιφερική νευροπάθεια συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré)
- Αιματολογικά (θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία)
- Μαιευτική (απώλεια εγκυμοσύνης, εκλαμψία)
- Αναπνευστικό (πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση)
- Δέρμα (livedo reticularis, πορφύρα, εμφράγματα/έλκη)
- Καρδιαγγειακό (βαλβιδοπάθεια Libman-Sacks, MI, διαστολική δυσλειτουργία)
- Όραση (αμύρωση, θρόμβωση αμφιβληστροειδούς)
- Επινεφρίδια (έμφραγμα/αιμορραγία)
- Μυοσκελετικό (αγγειακή νέκρωση των οστών)
- Νεφρικό (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)

Ο νεφρός είναι ένα κύριο όργανο-στόχος στο APS. Η νεφροπάθεια στο APS χαρακτηρίζεται από αγγειοαποφρακτικές αλλοιώσεις μικρών αγγείων που σχετίζονται με ινώδη υπερπλασία του εσωτερικού έσω χιτώνα των μεσολοβιακών αρτηριών, θρόμβους επανακαναλοποίησης σε αρτηρίες και αρτηρίδια και εστιακή ατροφία<sup>(8)</sup>.

Έχει προταθεί μια θεωρία «δύο χτυπημάτων» στην οποία ένας δεύτερος παράγοντας κινδύνου (ηλικία, υπέρταση, διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, εγκυμοσύνη, χειρουργική επέμβαση, άλλη γενετική υπερπηκτική κατάσταση) υποκινεί τις θρομβωτικές επιδράσεις των APL<sup>(9)</sup>.

Η συμβολή του γενετικού υποβάθρου στο ΑΦΣ είναι υπό διερεύνηση. Υπάρχουν ενδείξεις πως κάποια γονίδια εμπλέκονται στην ανάπτυξη του συνδρόμου. Για παράδειγμα ο πολυμορφισμός valine/leucine247 γονιδίου β2GPI σχετίζεται με την ανάπτυξη ΑΦΣ<sup>(10)</sup>.

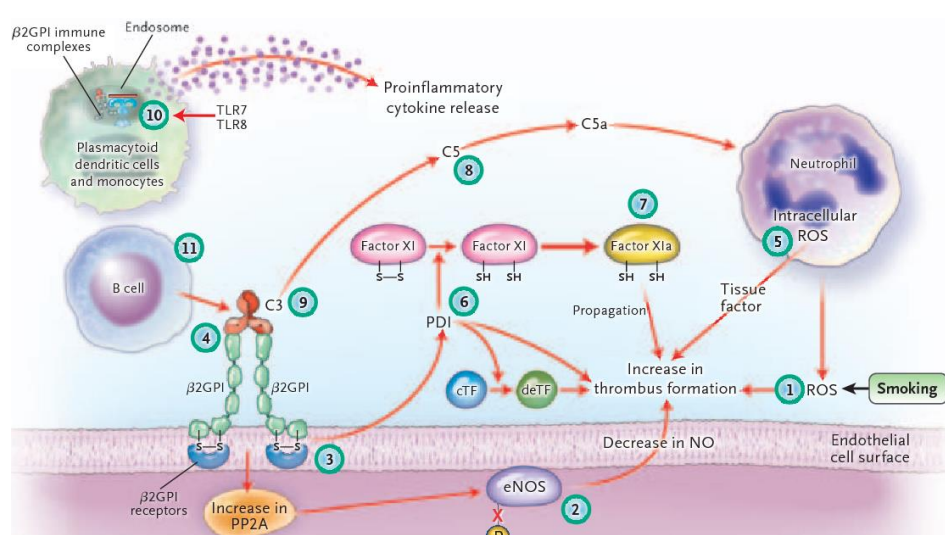
Σύμφωνα, με κάποιες μελέτες εμπλέκονται αρκετά γονίδια είτε σχετίζονται είτε όχι με το ανοσιακό σύστημα<sup>(11)</sup>.

Ένας ακόμη παράγοντας που φαίνεται να συμβάλλει στην ανάπτυξη του ΑΦΣ, είναι το εντερικό μικροβίωμα. Είναι πλέον γνωστό, πως όταν διαταράσσεται η εντερική ομοιόσταση λόγω δυσβίωσης της μικροχλωρίδας, επάγεται η ανοσολογική απάντηση. Αυτό συμβαίνει σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα<sup>(12)</sup>.

Οι Kriegel και συνεργάτες, θέλοντας να εξετάσουν αυτή τη θεωρία, ανέλυσαν 60 δείγματα κοπράνων από 22 ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, 13 δείγματα από έξι άτομα με θρομβοφιλία που δεν οφείλεται σε αυτοάνοσο νόσημα και 49 δείγματα από 19 υγιή άτομα. Τα δείγματα ελήφθησαν στην αρχή της μελέτης, τέσσερις εβδομάδες μετά και οκτώ εβδομάδες αργότερα.

Στο μικροβίωμα των κοπράνων των ασθενών με ΑΦΣ βρέθηκε σημαντική μείωση σε βακτήρια *Bilophila* και αύξηση σε *Slackia*. Τα τελευταία μπορούν να παράγουν φωσfolιπίδια, συμπεριλαμβανομένης της καρδιολιπίνης, ένα από τα βασικά λιπίδια που στοχεύουν τα αντισώματα που ανευρίσκονται στο σύνδρομο. Οι ερευνητές θεωρούν ότι η καρδιολιπίνη που προέρχεται από αυτά τα βακτήρια μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοση αντίδραση. Ενδεχομένως, το μικροβίωμα να μπορεί να λειτουργήσει στο μέλλον ως βιοδείκτης ή ακόμα και θεραπευτικός στόχος της νόσου <sup>(13)</sup>.

*Εικόνα 1Η παθογένεση του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου*



## Αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα

Το APS είναι μια αυτοάνοση διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας. Τα APL είναι μια ετερογενής ομάδα ανοσοσφαιρινών που στρέφονται ενάντια σε αρνητικά φορτισμένα φωσfolιπίδια, συμπαράγοντες ή συμπλέγματα φωσfolιπιδίου-συμπαράγοντα που υπάρχουν συνήθως σε μεμβράνες μονοκυττάρων, τροφοβλαστών, ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων<sup>(14-16)</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι τα APL σχετίζονται με διάφορες κλινικές καταστάσεις όπως αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις και φάρμακα. Σε πολλές περιπτώσεις παρόλο που ανιχνεύονται τα APL, δεν αναπτύσσεται ΑΦΣ<sup>(17,18)</sup> (Πίνακας 1).

*Πίνακας 1 Περιπτώσεις εκτός ΑΦΣ που ανιχνεύονται APL*

Αυτοάνοσο Νόσημα	Λοίμωξη	Φαρμακευτική ουσία
ΣΕΛ	Σύφιλη	Προκαϊναμίδη

Σύνδρομο Sjögren -	Ηπατίτιδα Γ	Κινιδίνη
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	HIV λοίμωξη	Προπρανολόλη
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα	Λοίμωξη ανθρώπινων T-κυττάρων λεμφοτροφικού ιού τύπου 1	Υδραλαζίνη
Ψωριασική αρθρίτιδα	Ελονοσία	Φαιντοϊνη
Συστηματική σκλήρυνση	Βακτηριακή σηψαιμία	Χλωροπρομαζίνη
Μικτή νόσο του συνδετικού ιστού		Ιντερφερόνη άλφα
Ρευματική πολυμυαλγία ή γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα		Κινίνη
Σύνδρομο Behcet		Αμοξικιλίνη
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία		
Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού		

Επιπλέον, ορισμένα εμβόλια έχουν συσχετιστεί με το APS. Για παράδειγμα, ο εμβολιασμός με τοξοειδές τετάνου μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό αντισωμάτων που αντιδρούν διασταυρούμενα με τη βήτα-2 γλυκοπρωτεΐνη Ι, λόγω του μοριακού μιμητισμού μεταξύ των δύο μορίων <sup>(19)</sup>.

Τέλος, έχει βρεθεί APL αντισώματα στο αίμα συγγενών ατόμων με γνωστό APS σε ποσοστό που μπορεί να φθάνει το 33% <sup>(20)</sup>.

## Διάγνωση

Η διάγνωση του ΑΦΣ και των APL ξεκίνησε το 1906 με το τεστ Wasserman για τη σύφιλη, όπου η καρδιολιπίνη, που εξάχθηκε από μύες ή καρδιά βοοειδών, χρησιμοποιήθηκε ως αντιγόνο. Ωστόσο, το τεστ Wasserman δεν είναι ειδικό για τη σύφιλη και σύντομα παρατηρήθηκε ότι και οι ασθενείς με ΣΕΛ, ελονοσία ή φυματίωση θα μπορούσαν να έχουν θετικά αποτελέσματα<sup>(21)</sup>. Το 1952 από τους Conley και Hartmann αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά σε δύο ασθενείς με ΣΕΛ ένας αναστολέας της πήξης που αργότερα ονομάστηκε αντιπηκτικό του λύκου (LA)<sup>(22)</sup>. Αυτοί οι αρχικοί ασθενείς παρουσίασαν αιμορραγία και και οι δύο διαγνώστηκαν με ψευδώς θετικό τεστ Wasserman. Ένα



κυκλοφορούν αντιπηκτικό αντίσωμα περιγράφηκε από τους Laurell και Nilsson το 1957<sup>(23)</sup> και η ονομασία αντιπηκτικό λύκου εισήχθη από τον Feinstein το 1972<sup>(24)</sup>. Αυτή η ονομασία θεωρείται εσφαλμένη καθώς οι περισσότεροι θετικοί στο LA ασθενείς δεν πάσχουν από ΣΕΛ, ενώ οι ασθενείς θετικοί στο τεστ LA, παρουσιάζουν κυρίως αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και όχι αιμορραγίας<sup>(25)</sup>. Το 1975, οι Nilsson et al ανέφεραν για πρώτη φορά τη συσχέτιση μεταξύ LA και επαναλαμβανόμενων αποβολών<sup>(26)</sup>.

Ο συνδυασμός ενός θετικού τεστ LA μαζί με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις και εμβρυϊκή απώλεια καθιερώθηκε από πολλές ομάδες στις αρχές της δεκαετίας του 1980<sup>(27,28)</sup>. Το 1983 οι Harris και συνεργάτες έδειξαν το ότι η παρατηρούμενη επικάλυψη μεταξύ μιας θετικής δοκιμασίας για σύφιλη και μιας θετικής δοκιμασίας LA μπορούσε να εξηγηθεί από αντισώματα που στοχεύουν το αρνητικά φορτισμένο φωσφολιπίδιο και την καρδιολιπίνη, η οποία χρησιμοποιείται ως αντιγόνο στο τεστ σύφιλης, εξηγώντας έτσι τις προηγούμενες παρατηρήσεις με ψευδώς θετικά τεστ για σύφιλη σε ασθενείς με αυτοανοσία. Ανέπτυξαν μια δοκιμασία στερεάς φάσης για την ανίχνευση αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (aCL) και μπόρεσαν να προσδιορίσουν μια υποομάδα ασθενών με ΣΕΛ με θετικότητα LA και προηγούμενη φλεβική ή/και αρτηριακή θρόμβωση<sup>(29)</sup>. Με βάση αυτή τη δοκιμή, το σύνδρομο ονομάστηκε αρχικά το σύνδρομο αντικαρδιολιπίνης<sup>(30)</sup> και αργότερα άλλαξε στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο<sup>(31)</sup>.

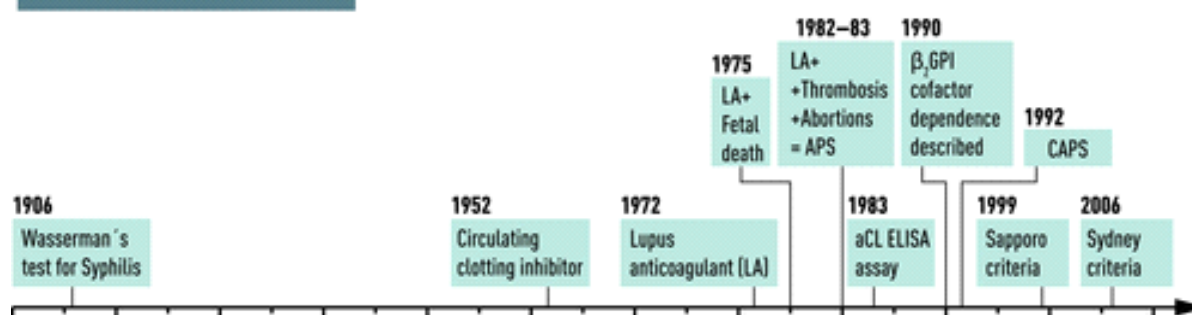
Το 1990, περιγράφηκε από 3 ανεξάρτητες ομάδες ότι ήταν αναγκαία η παρουσία ενός πρωτεϊνικού συμπαράγοντα για τη δέσμευση του aCL στην καρδιολιπίνη στις ενζυμικές ανοσοπροσροφητικές δοκιμασίες (ELISA). Ο συμπαράγοντας ταυτοποιήθηκε ως β2γλυκοπρωτεΐνη I (β2GPI), μια άφθονη γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος 50-KDa<sup>(32,33)</sup>. Το β2GPI συνδέεται εύκολα με τα φωσφολιπίδια και ως σήμερα θεωρείται ότι είναι το κύριο αντιγόνο στο ΑΦΣ<sup>(34)</sup>.

Το 1992, ο Asherson περιέγραψε την πιο σοβαρή μορφή APS, το καταστροφικό APS (catastrophic APS, CAPS), μια οξεία απειλητική για τη ζωή, ταχέως εξελισσόμενη διαταραχή πολλαπλών θρομβώσεων που συχνά επηρεάζουν μικροαγγεία σε ζωτικά όργανα<sup>(35)</sup>.

Τα πρώτα κριτήρια ταξινόμησης για το ΑΦΣ δημοσιεύθηκαν το 1999 από ένα εργαστήριο ειδικών στο Sapporo, τα κριτήρια Sapporo<sup>(36)</sup>. Αυτά τα κριτήρια αναθεωρήθηκαν αργότερα στο Σύνδευ το 2006<sup>(37)</sup>.

*Εικόνα 2. Η ιστορία του ΑΦΣ<sup>(38)</sup>*

## History of APS



Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών, έχουν εντοπιστεί αρκετά προφίλ υψηλού κινδύνου aPL, τριπλή θετικότητα aPL<sup>(39)</sup>, θετικότητα LA<sup>(40)</sup> και αντισώματα που στοχεύουν την ουρά, περιοχή 1, του μορίου  $\beta_2$ GP1<sup>(41,42)</sup>. Αυτά τα προφίλ αντισωμάτων έχουν όλα συσχετιστεί με υψηλότερους κινδύνους τόσο θρόμβωσης όσο και επιπλοκών εγκυμοσύνης<sup>(38)</sup>.

Σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης του Σίδνεϋ το σύνδρομο υπάρχει όταν εμφανίζεται επίμονα θετικό aPL μαζί με ένα σύνολο καθορισμένων κλινικών εκδηλώσεων<sup>(37)</sup>. Η επίμονη θετικότητα aPL ορίζεται ως επανειλημμένα θετικά τεστ με διαφορά 12 εβδομάδων. Πέντε τεστ, τα LA, aCL IgG ή IgM και  $\alpha\beta_2$ GP1 IgG ή IgM περιλαμβάνονται στα κριτήρια του Σίδνεϋ. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν φλεβική, αρτηριακή ή μικροαγγειακή θρόμβωση και/ή μαιευτικές νοσηρότητες. Τέλος, δεν πρέπει να περάσουν περισσότερα από 5 χρόνια μεταξύ της εξέτασης και του κλινικού συμβάντος (Πίνακας 2).

Για να χαρακτηριστεί το ΑΦΣ χρειάζεται τουλάχιστον ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό εύρημα<sup>(35)</sup>, ενώ στα κριτήρια δε συμπεριλαμβάνονται όλα τα APL<sup>(43)</sup> (Πίνακας 3).

Πίνακας 2. Κριτήρια Σίδνεϋ 2006

Κλινικά Συμπτώματα	Εργαστηριακά Ευρήματα
<u>Θρόμβωση</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλεβική</li> <li>• Αρτηριακή</li> <li>• Τριχοειδική</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θετικός έλεγχος για LA</li> <li>• Θετικά αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (aCL) του ισοτύπου IgG και/ή IgM (μεσαίος/υψηλός τίτλος, δηλ. &gt;40 GPL ή MPL, ή &gt; το 99ο εκατοστημόριο του γενικού πληθυσμού)</li> </ul>
<u>Επιπλοκές εγκυμοσύνης</u>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εμβρυϊκός θάνατος, μετά τη 10η εβδομάδα κύησης</li> <li>• Πρόωρος τοκετός πριν την 34η εβδομάδα κύησης λόγω προεκλαμψίας ή ανεπάρκειας πλακούντα</li> <li>• Τρεις πρόωρες αποβολές, πριν τη 10η εβδομάδα κύησης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θετικά αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (aCL) του ισοτύπου IgG και/ή IgM (μεσαίος/υψηλός τίτλος, δηλ. &gt;40 GPL ή MPL, ή &gt; το 99ο εκατοστημόριο του γενικού πληθυσμού)</li> </ul>
<p>Πρόσθετες απαιτήσεις:</p> <p>Θετικό τεστ σε δύο ή περισσότερες περιπτώσεις, με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων</p> <p>Όχι περισσότερα από 5 χρόνια μεταξύ του κλινικού συμβάντος και της δοκιμής aPL</p>	

Πίνακας 3. APL εντός και εκτός κριτηρίων

APL κριτηρίων	APL εκτός κριτηρίων
Αντιπηκτικό λύκου	Αντί-φωσφτιδυλοσερίνη/προθρομβίνη (aPS/PT)
Αντικαρδιολιπίνη	Ειδική περιοχή αντί-β2γλυκοπρωτεΐνης I
Ααντιβ2γλυκοπρωτεΐνη I	Annexin A5
	IgA Ισότοπα

## Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και κύηση

Το ΑΦΣ αποτελεί μεγάλο κίνδυνο κατά την εγκυμοσύνη. Το μαιευτικό ΑΦΣ (obstetric APS, OAPS) αποτελεί μία υποκατηγορία του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και εμφανίζεται σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο. Μπορεί να εμφανιστεί σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είτε από την πρώτη κύηση είτε σε γυναίκες που έχουν ήδη επιτυχημένες κυήσεις<sup>(44,45)</sup> . Διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές. Το πρωτοπαθές σχετίζεται μόνο με την κύηση και δημιουργούνται παροδικά αντισώματα. Σε αυτή την περίπτωση οι γυναίκες που κυοφορούν δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις. Στο δευτεροπαθές συνυπάρχουν και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης στο μαιευτικό APS περιλαμβάνουν ανεξήγητη επαναλαμβανόμενη πρόωμη απώλεια εγκυμοσύνης, εμβρυϊκό θάνατο ή πρόωρο τοκετό λόγω σοβαρής προεκλαμψίας, εκλαμψίας, περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης ή άλλες συνέπειες της ανεπάρκειας του πλακούντα.

Υπάρχουν 2 παραλλαγές του OAPS . Το OAPS χωρίς κριτήρια (non-criteria OAPS, NC-OAPS) και το OMAPS αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μαιευτικής νοσηρότητας (obstetric morbidity antiphospholipid syndrome, OMAPS) (Πίνακας 4).

Γυναίκες με χαμηλό τίτλο APL ή με μόνο μία θετική διάγνωση που δεν πληρούν τα κριτήρια του Σίδνεϋ μπορούν να παρουσιάσουν αυτοαντισώματα έναντι άλλων φωσφολιπιδίων, όπως το φωσφατιδικό οξύ, η φωσφατιδυλοσερίνη, η φωσφατιδυλινοσιτόλη, η φωσφατιδυλογλυκερόλη, η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη ή η

φωσφατιδυλοχολίνη. συμπαράγοντες όπως η προθρομβίνη, η αννεξίνη A5 ή η βιμεντίνη. IgA aCL ή IgA αβ2GPI. Όλα αυτά αναφέρονται ως μη κριτήρια aPL <sup>(46,47)</sup> .

Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται στο 1-5% των υγιών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>(48)</sup>. Το aPL/APS είναι η πιο συχνά θεραπεύσιμη επίκτητη θρομβοφιλία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>(49)</sup> και ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Στην πραγματικότητα, το 10-29% των γυναικών με κακή μαιευτική έκβαση είναι φορείς του aPL<sup>(50)</sup>.

*Πίνακας 4. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του OAPS και των παραλλαγών του OMAS και NC-OAPS<sup>(51)</sup>.*

<b>OAPS</b>	<b>Κλινικά κριτήρια</b>
	1. $\geq 3$ διαδοχικές αποβολές πριν από την εβδομάδα 10 της κύησης
	2. Τουλάχιστον μία απώλεια εμβρύου μετά τη 10η εβδομάδα κύησης
	3. Τουλάχιστον ένας πρόωρος τοκετός πριν από την εβδομάδα 34 κύησης λόγω PE/εκλαμψίας ή ανεπάρκειας πλακούντα
	<b>Εργαστηριακά κριτήρια</b>
	1. Δύο θετικές δοκιμασίες LA με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων
	2. Δύο θετικές δοκιμασίες IgG ή IgM aCL με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων
	3. Δύο θετικές δοκιμασίες IgG ή IgM αβ2GPI με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων
<b>OMAPS</b>	<b>Κλινικά κριτήρια</b>
	1. Δύο διαδοχικές ανεξήγητες αποβολές καλοσηματισμένων εμβρύων
	2. Τρεις ή περισσότερες μη διαδοχικές αποβολές καλοσηματισμένων εμβρύων
	3. ΠΕ/εκλαμψία μετά την 34η εβδομάδα κύησης ή κατά τη λοχεία
	4. Αποκόλληση πλακούντα
	5. Όψιμος πρόωρος τοκετός
	6. Πρόωρη ρήξη μεμβρανών
	7. Ανεξήγητη επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης στην εξωσωματική γονιμοποίηση *
	<b>Εργαστηριακά κριτήρια</b>
	εργαστηριακά κριτήρια που περιγράφονται για το OAPS
<b>NC-OAPS</b>	<b>Κλινικά κριτήρια</b>
	Κλινικά κριτήρια που περιγράφονται για το OAPS
	<b>Εργαστηριακά κριτήρια</b>

	1. Η θετικότητα για LA, aCL ή aβ2GPI ανιχνεύθηκε μόνο μία φορά
	2. Χαμηλοί θετικοί τίτλοι IgG/IgM aCL ή aβ2GPI
	3. Επίμονη θετικότητα για aPL χωρίς κριτήρια, συμπεριλαμβανομένων των IgA-aCL και aβ2GPI
	4. Αντοχή στην αντιπηκτική δράση της Annexin A5
	5. Θρομβοπενία

\* Αποτυχία τουλάχιστον 3 εμβρύων εμβρυομεταφοράς καλής ποιότητας. aCL: IgG/IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. aβ2GPI: IgG/IgM αντισώματα αντιβ2-γλυκοπρωτεΐνης I. aPL: αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. LA: αντιπηκτικό λύκου; OAPS: μαιευτικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. NC-OAPS: OAPS χωρίς κριτήρια. OMAPS: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μαιευτικής νοσηρότητας. ΠΕ: προεκλαμψία

Η παρουσία του aPL θεωρείται το «πρώτο χτύπημα» που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση φλεγμονωδών -κυρίως με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος- και οδών πήξης όταν συνοδεύεται από έναν άλλο προπηκτικό έναυσμα, το «δεύτερο χτύπημα»<sup>(16)</sup>. Η έκφραση ενός παράγοντα ιστού (TF) σε ενδοθηλιακά και κύτταρα της φυσικής ανοσίας, η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB), η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η παραγωγή ενδοκυτταρικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και η επαγωγή του καταρράκτη του συμπληρώματος είναι μερικά από τα πιο μελετημένα μοριακά συμβάντα που εξηγούν την ανάπτυξη αυτού του συνδρόμου<sup>(7,52)</sup>.

## Παθογένεση OAS

Ιστολογικές μελέτες διαπίστωσαν ότι το έμφραγμα του πλακούντα, η εξασθενημένη αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας, η φλεγμονή της ντεκίδουας και η εναπόθεση προϊόντων διαχωρισμού του συμπληρώματος ήταν τα πιο κοινά χαρακτηριστικά στους πλακούντες των θετικών σε aPL γυναικών (Πίνακας 2). Αυτές οι παθολογικές εκδηλώσεις υποδηλώνουν το ρόλο των θρομβωτικών, αντιαγγειογενετικών και φλεγμονωδών παραγόντων στην παθολογική διαδικασία της νόσου<sup>(53-55)</sup>. Το aPL έχει αποδειχθεί ότι έχει άμεση εμβρυοτοξική επίδραση επηρεάζοντας τόσο το έμβryo όσο και τη μήτρα, με αποτέλεσμα μειωμένη εμφύτευση ή ανάπτυξη εμβρύου<sup>(56,57)</sup>. Το aPL εμφανίζει αυτήν την εμβρυοτοξικότητα δρώντας σε διαφορετικούς κυτταρικούς στόχους: έμφυτα κύτταρα του ανοσοποιητικού (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια), ενδοθηλιακά κύτταρα και

κύτταρα τροφοβλαστών (Εικόνα 3). Οι κλινικές εκδηλώσεις του OAPS, όπως αποβολή, απώλεια εμβρύου, ανεπάρκεια PE ή πλακούντα, θα μπορούσαν να είναι ως απόκριση στη δράση του aPL σε οποιοδήποτε από αυτά τα κύτταρα. Η επίδραση του aPL σε κύτταρα του ανοσοποιητικού ή ενδοθηλίου οδηγεί σε πήξη του αίματος και μειωμένη αγγειογένεση. Το aPL διαταράσσει την κυτταρική βιολογία των τροφοβλαστών με επίδραση από την εμφύτευση έως την αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών<sup>(58,59)</sup>.

## Βαθμολογία ΑΦΣ

Πρόσφατα, οι Sciascia και συνεργάτες πρότεινε μια βαθμολογία κινδύνου για τη διαστρωμάτωση των ασθενών με APS ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών εκδηλώσεων, το Global APS Score (GAPSS) και την επακόλουθη προσαρμοσμένη έκδοσή του (aGAPSS)<sup>(60)</sup> (Πίνακας 4). Επί του παρόντος, δεν υπάρχει τιμή αναφοράς aGAPSS που να αξιολογεί αυτόν τον θρομβωτικό κίνδυνο. Η ομάδα APS ACTION<sup>(61)</sup> εξέτασε και υπολόγισε το αθροιστικό aGAPSS μιας κοόρτης OAPS. Βρήκαν τη μέση τιμή aGAPSS 11,5 σημαντική για την ανίχνευση ασθενών με υψηλότερες πιθανότητες ανάπτυξης μαιευτικής νοσηρότητας που υποτίθεται ότι σχετίζεται με θρομβωτικά συμβάντα του πλακούντα. Οι Udry et al. ανέφεραν ότι, σε γυναίκες με OAPS, ένα aGAPSS  $\geq 7$  είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με ένα πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο<sup>(62)</sup>. Τα δεδομένα από την ομάδα μελέτης EUROAPS συμφώνησαν με αυτό το αποτέλεσμα, προτείνοντας επίσης aGAPSS  $\geq 7$  ως τιμή αποκοπής για θρομβωτικό κίνδυνο. Πρόσφατα, οι Pregnolato και συνεργάτες εφάρμοσαν έναν νέο αλγόριθμο γνωστό ως EUREKA που θεωρούσε ασθενείς που πληρούσαν τα εργαστηριακά κριτήρια του Σύνδρου και επίσης ασθενείς με τίτλους χαμηλότερους από τα όρια που ήταν αποδεκτά ως κριτήρια ταξινόμησης. Αυτός ο αλγόριθμος βελτιώνει την τρέχουσα διαδικασία διαστρωμάτωσης κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη τις δοκιμές aPL που εκτελούνται τακτικά σε κάθε εργαστήριο. Επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να οπτικοποιήσουν αμέσως τον κίνδυνο για το συγκεκριμένο προφίλ aPL<sup>(63)</sup>. Οι μελέτες συνεχίζονται για την καλύτερη αντιμετώπιση αυτού του θέματος. Η επιτροπή εμπειρογνομόνων EULAR εργάζεται επίσης επί του παρόντος σε αυτόν τον τομέα.

Πίνακας 5. Το παγκόσμιο και το αναθεωρημένο score για το ΑΦΣ

Χαρακτηριστικό	GAPSS	aGAPSS
aCL	5	5
aβ2GPI	4	4
LA	4	4
aPS/PT complex	3	-
Υπερλιπιδαιμία	3	3
Αρτηριακή υπέρταση	1	1
Total	20	17

### Κλινική αντιμετώπιση

Όπως αναφέρεται στις συστάσεις της EULAR είναι θεμελιώδες να γνωρίζουμε οποιαδήποτε προηγούμενη επιπλοκή εγκυμοσύνης ή/και θρομβωτικό συμβάν, την παρουσία των λεγόμενων μη κριτηρίων συμπτωμάτων, άλλα συναφή αυτοάνοσα νοσήματα (κυρίως ΣΕΑ ή σύνδρομο Sjögren), πιθανή γενετική θρομβοφιλία, εμπλοκή μείζονος οργάνου που σχετίζεται με aPL ή δευτερογενή σε άλλες αιτιολογίες, την ύπαρξη συνοσηρότητας, π.χ., κάπνισμα, παχυσαρκία, διαβήτη και τη διαστρωμάτωση κινδύνου σύμφωνα με το επιλεγμένο προφίλ κινδύνου που βασίζεται στο aPL <sup>(64)</sup>.

Εκτός από τον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας πρώτου και δεύτερου τριμήνου, οι ασθενείς με OAPS θα πρέπει να υποβάλλονται σε συμπληρωματική επιτήρηση στο τρίτο τρίμηνο, τουλάχιστον σε μηνιαία διαστήματα, με βάση τα βιομετρικά ευρήματα και τα ευρήματα Doppler για την πρόιμη ή όψιμη διάγνωση PE και/ή FGR και τον προγραμματισμό του χρόνου τοκετού<sup>(64)</sup>. Σε όλες αυτές τις έγκυες γυναίκες, θα πρέπει να πραγματοποιείται μία σειρά εξετάσεων αίματος, δίνοντας έμφαση σε αυτές τις γυναίκες με ιστορικό επιπλοκών σχετιζόμενων με ανεπάρκεια του πλακούντα ή με τρέχουσα ή προηγούμενη νεφρική προσβολή. Επιπλέον, η αρτηριακή πίεση και η πρωτεϊνουρία των ούρων 24 ωρών θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος για τουλάχιστον 1 μήνα πριν από τη σύλληψη και καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας θα πρέπει να συνιστάται ιδιαίτερα, ιδιαίτερα σε αδύνατες έγκυες γυναίκες ή όταν λαμβάνουν ηπαρίνη ή πρεδνιζόνη. Σε περιπτώσεις ακινησίας, σε άτομα με παρελθόν ή τρέχον θρομβωτικό επεισόδιο ή ακόμα, γενικά, η χρήση καλτσών συμπίεσης μπορεί να μειώσει τον θρομβωτικό κίνδυνο, μαζί με το πρότυπο φροντίδας<sup>(65)</sup>.



Επί του παρόντος, παρά τα περιορισμένα στοιχεία, ο χρυσός κανόνας θεραπείας είναι το LDA πριν από τη σύλληψη (100 mg/ημέρα per os) σε συνδυασμό με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low molecular weight heparin, LMWH) σε προφυλακτικές δόσεις (0,4–0,6 mg/kg/ημέρα· 4000–6000 IU/ημέρα κατά sc.) από τη στιγμή του θετικού τεστ εγκυμοσύνης<sup>(44)</sup>. Σε ασθενείς με προηγούμενα θρομβωτικά επεισόδια, θα πρέπει να χορηγείται δευτερογενής θρομβοπροφύλαξη με πλήρεις μη κλασματοποιημένες δόσεις ή δόσεις LMWH ή θεραπεία με αντιβιταμίνη Κ<sup>(66)</sup>. Το τελευταίο πρέπει να αποφεύγεται μεταξύ 5ης και 12ης εβδομάδας κύησης.

*Πίνακας 6. Συνιστώμενη φαρμακευτική αντιμετώπιση για ασθενείς με OAPS*

Gold Standard therapy in spontaneous pregnancy loss: recurrent miscarriage/fetal loss	LMWH 0.4–0.6 mg/kg/day (“prophylactic” dose) since the positive pregnancy test combined with preconception daily LDA at least one month before starting attempts for a new pregnancy.
Gold Standard Therapy in assisted reproductive techniques (ART)	LMWH 0.4–0.6 mg/kg/day since estrogens are started in the substituted cycle (or 14 days prior to the transfer, if not), combined with preconception LDA, at least one month before starting ART
Women with a previous history of thrombotic APS or thrombosis that appeared during pregnancy	LMWH 1 mg/kg/12 h since the thrombotic event, combined with LDA.
Presence of severe thrombocytopenia (less than 20,000 platelets) or presence of mild-moderate bleeding	Stop LDA LMWH 0.2 mg/kg/day in the case of OAPS LMWH 1 mg/kg/day in thrombotic APS Monitor total platelet count Monitor anti-factor Xa activity
Presence of mild-moderate renal failure (GFR 15–45 mL/min)	Reduce the LMWH dose that was administered and discontinue aspirin. Monitor anti-factor Xa activity monthly
Presence of extreme weights (less than 40 kg or greater than 120 Kg)	LMWH 0.2 to 0.8 mg/kg/day (prophylactic dose adjusted to body weight), since positive pregnancy test combined

	with preconception LD., Monitoring anti-factor Xa activity monthly.
--	---------------------------------------------------------------------

APS: antiphospholipid syndrome; ART: assisted reproductive techniques; GFR: glomerular filtration rate; LDA: low-dose aspirin; LMWH: low molecular weight heparin; OAPS: obstetric antiphospholipid syndrome.

Το 2020, οι Hamulyák και συνεργάτες στη μεταανάλυση τους<sup>(67)</sup> εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης μόνη της ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη για τη θεραπεία ασθενών με RPL που σχετίζεται με θετικότητα aPL. Το κύριο συμπέρασμα ήταν ότι η ηπαρίνη μόνη ή συνδυασμένη με LDA ήταν ανώτερη από την LDA μόνη ή το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία αυτών των περιπτώσεων. Αντίθετα, η θεραπεία με ασπιρίνη από μόνη της δεν έχει καμία επίδραση στη βελτίωση του ποσοστού ζώντων γεννήσεων. Συνήθως, η LDA σε συνδυασμό με τη θεραπεία LMWH συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ηπαρίνη μπορεί να αποτρέψει το RM/RPL που σχετίζεται με το aPL φαίνεται να υπερβαίνει την αντιπηκτική τους δράση<sup>(68)</sup>. Εν συντομία, το LMWH είναι σε θέση να αποτρέψει την ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος<sup>(69)</sup>, το οποίο αποτελεί μέρος της κύριας παθογένεσης της ενδοθηλιακής βλάβης που σχετίζεται με το aPL. Η αναστολή του C5a θα αποτρέψει την απελευθέρωση φλεγμονωδών και προθρομβωτικών μορίων όπως ο TNF-α και ο TF<sup>(70)</sup>. Από την άλλη πλευρά, η ικανότητα αναστολής του σχηματισμού του συμπλέγματος TF-Factor Xa θα επηρεάσει άμεσα την ενεργοποίηση των υποδοχέων PAR-2, των μεμβρανικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μηχανισμό της φλεγμονής και της διήθησης των ουδετερόφιλων<sup>(70)</sup>. Έτσι, έχει αναφερθεί ότι το LMWH σε προφυλακτικές ημερήσιες δόσεις μπορεί να αποτρέψει το 80% των FL και RM<sup>(45)</sup>. Στην λοχεία, συνιστάται η διατήρηση της προφύλαξης LMWH για 6-8 εβδομάδες για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος στη μητέρα<sup>(71)</sup>. Σε περιπτώσεις τεκμηριωμένης υπερευαισθησίας στο LMWH, η χρήση του fondaparinux είναι μια καλή επιλογή πριν από την πραγματοποίηση των αλλεργικών δοκιμών

Στις περιπτώσεις που δεν απαντάνε σε αυτά τα σχήματα δοκιμάζονται άλλοι θεραπευτικοί συνδυασμοί με καλά αποτελέσματα (Πίνακας 7).

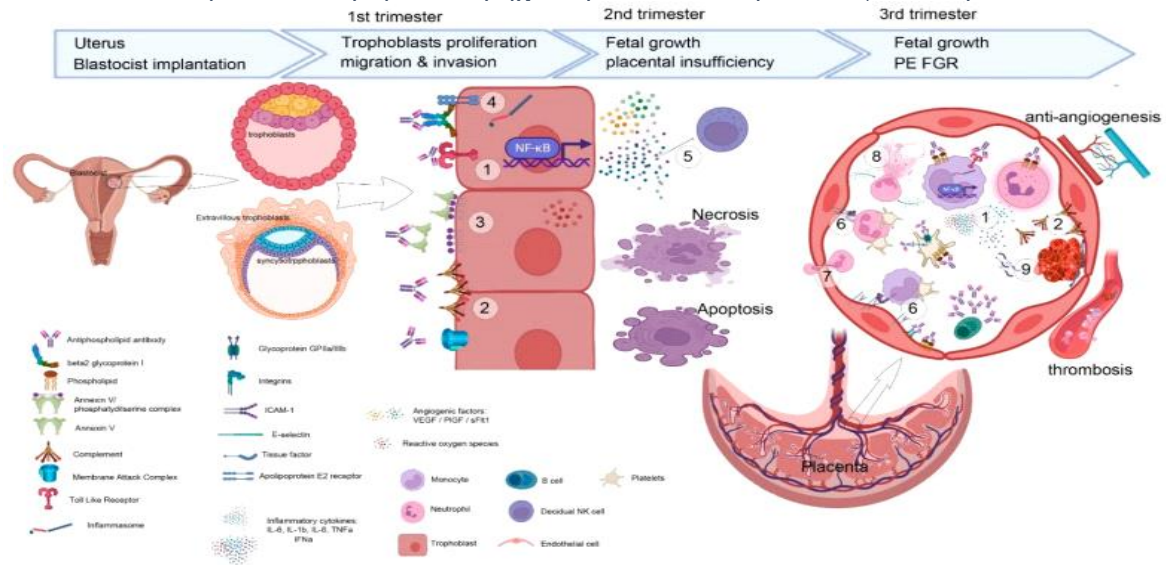
Τέλος, εξετάζεται η επίδραση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη ρευματολογία, όπως υδροξυχλωροκίνη, κορτικοστεροειδή, ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες και βιολογικοί παράγοντες<sup>(51)</sup>.

Πίνακας 7. Συστάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης OAPS

Step 1	ASA 100 mg started 4 weeks before gestation. Prophylactic LMWH from the time of knowing pregnancy
Step 2	Step 1 + HCQ 200–400 mg/day, according to body weight
Step 3	Step 2 + low-dose prednisone 10 to 15 mg/d (started as soon as pregnancy is known) or increasing LMWH dose.
Step 4	Step 3 + add IVIGs and/or perform plasma exchange
Step 5	Step 4 + add anti-TNF (infliximab, etanercept, but better use adalimumab or certolizumab).
Step 6	Consider adding hydrophilic statins (pravastatin 20–40 mg/day), or eculizumab.

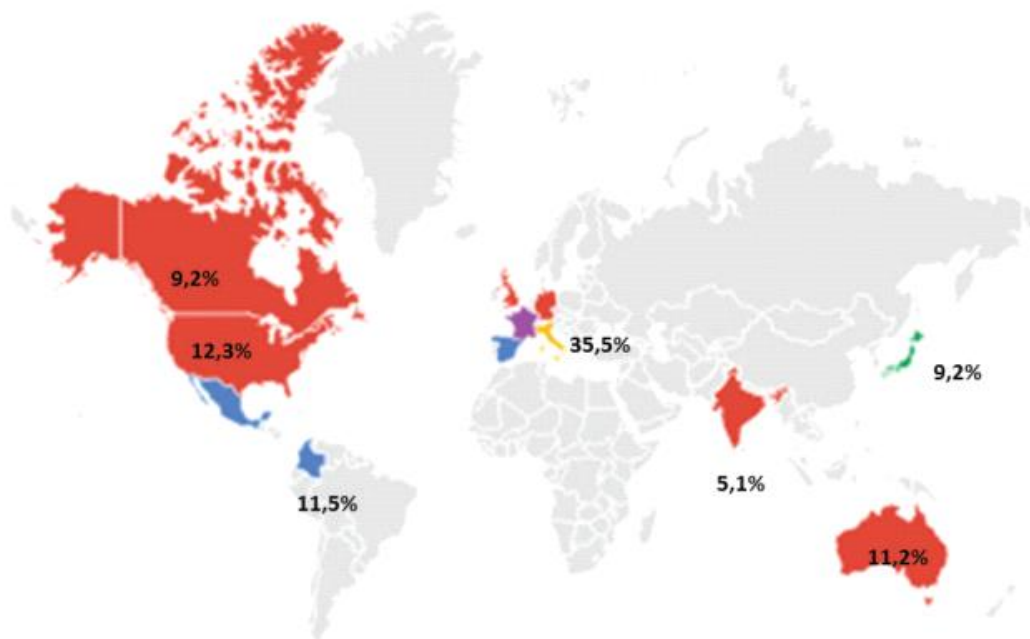
*ASA: acetylsalicylic acid; HCQ: Hydroxychloroquine; IVIGs: intravenous immunoglobulins; LMWH: low molecular weight; OAPS: obstetric antiphospholipid syndrome; RPL: recurrent pregnancy loss (includes recurrent miscarriage, recurrent fetal loss and stillbirths); TNF: tumor necrosis factor*

Εικόνα 2 Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί aPL στην παθοφυσιολογία του OAPS



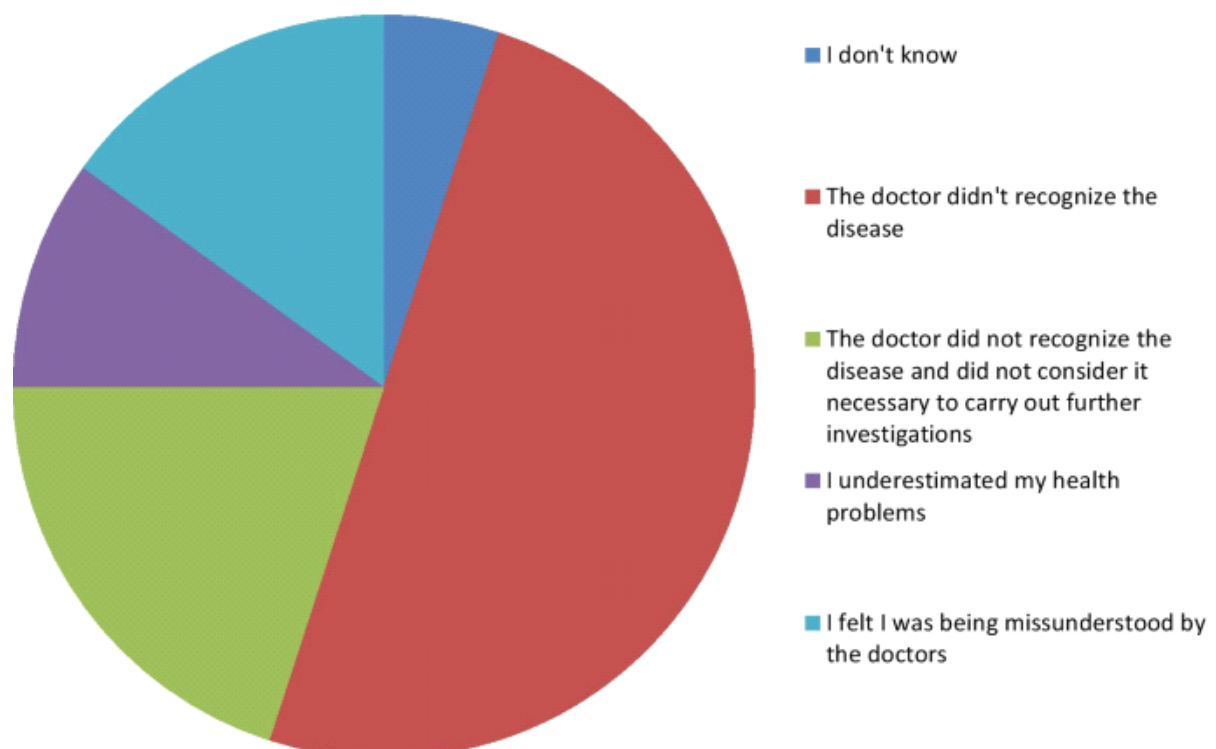
## Συμπεράσματα

Το ΑΦΣ αποτελεί κίνδυνο ανάπτυξης θρομβώσεων σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα. Δυστυχώς, δεν έχουν εξακριβωθεί οι παθογενετικοί μηχανισμοί καθώς είναι ένα σύνδρομο που άρχισε να μελετάται πρόσφατα, αλλά άρχισε να κεντρίζει το ενδιαφέρον των επιστημόνων ανά τον κόσμο (Εικόνα 4). Πρόκειται για ένα νόσημα αυτοάνοσης αρχής, παρουσία αντισωμάτων.



Εικόνα 3. Διαγράμματα προφίλ για σχετικούς όγκους αναζήτησης. Τα διαγράμματα προφίλ δείχνουν τους σχετικούς όγκους αναζήτησης, από τον Ιανουάριο του 2011 έως τον Ιανουάριο του 2016, για "αντιφωσφολιπίδιο" χρησιμοποιώντας το Google

Μέχρι πρότινος, υπήρχαν πολλοί θεράποντες που δεν μπορούσαν να αναγνωρίσουν τη νόσο, με ότι επακόλουθο είχε αυτό για τους ασθενείς<sup>(72)</sup> (Εικόνα 5).



Εικόνα 4 Αιτίες που έχουν καθυστερήσει τη διάγνωση του ΑΦΣ σύμφωνα με τους ασθενείς.

Ο μηχανισμός δράσης του OAPS φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με την ενεργοποίηση της προφλεγμονώδους οδού, κυρίως μέσω των πρωτεϊνών του συμπληρώματος και του TNF-α, που καθοδηγείται από την αλληλεπίδραση συμπλόκων φωσφολιπιδίου-aPL σε τροφοβλάστη, αιμοπετάλια και έμφυτα ανοσοκύτταρα με την περαιτέρω παροχή αντιαγγειογενή μόρια και TF. Είναι ενδιαφέρον ότι μόνο το 50% των πλακούντων των γυναικών OAPS εμφάνισαν σημεία θρόμβωσης. Συνολικά, οι υποτροπιάζουσες απώλειες εγκυμοσύνης είναι ο βασικός άξονας των κλινικών εκδηλώσεων, ακολουθούμενες από αυτές που σχετίζονται με την πρόωμη ανεπάρκεια του πλακούντα. Η τριπλή θετικότητα είναι η εργαστηριακή κατηγορία που σχετίζεται περισσότερο με κακή μαιευτική έκβαση. Οι περιπτώσεις OMAPS και NC-OAPS εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς. Η καλύτερη κατηγοριοποίηση αυτών των ασθενών είναι κρίσιμη για να μην υποδιαγνωσθούν και να αποφευχθούν πιθανές περαιτέρω επιπλοκές της εγκυμοσύνης, καθώς και θρομβωτικά επεισόδια. Νέες εργαστηριακές τεχνολογίες που στοχεύουν στην καλύτερη ανίχνευση του aPL βρίσκονται επί του παρόντος υπό αξιολόγηση. Επιπλέον, η ανάλυση των λεγόμενων μη κριτηρίων aPL θα μπορούσε να βελτιώσει τη διαχείριση του NC-OAPS. Ένας επαναπροσδιορισμός των κριτηρίων του Σίδνεϊ ή η κατασκευή νέων διαγνωστικών εργαλείων θα βοηθήσει τους γιατρούς σε αυτόν τον τομέα. Το SC βασίζεται στον συνδυασμό LDA και προφυλακτικού LMWH. Η προσεκτική, καλά παρακολουθούμενη μαιευτική φροντίδα με τη χρήση ασπιρίνης και ηπαρίνης πιθανότατα βελτίωσε την έκβαση της εγκυμοσύνης στη μαιευτική APS και επί του παρόντος περίπου το 70-80% των εγκύων γυναικών με APS έχουν επιτυχή έκβαση εγκυμοσύνης. Ωστόσο, το τρέχον πρότυπο περίθαλψης δεν προλαμβάνει όλες τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης, καθώς η τρέχουσα θεραπεία αποτυγχάνει στο 20-30% των κυήσεων APS<sup>(73)</sup>.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, συνιστάται θεραπεία με HCQ και/ή χαμηλή δόση πρεδνιζόνης. Οι υψηλού κινδύνου και υποτροπιάζουσες ανθεκτικές περιπτώσεις θα μπορούσαν να λάβουν θεραπείες που βασίζονται σε αναστολείς TNF-α, IVIG, ανταλλαγή πλάσματος και αναστολείς συμπληρώματος. Όλοι αυτοί οι θεραπευτικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί, με προκαταρκτικά καλά αποτελέσματα.

## Βιβλιογραφία

1. Antiphospholipid syndrome (APS) - NHS [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/antiphospholipid-syndrome/>

2. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 Dec 1;23(12).
3. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb 1;34(1).
4. Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033–44.
5. El Hasbani G, Viola M, Sciascia S, Taher AT, Uthman I. Antiphospholipid Antibodies in Inflammatory and Autoimmune Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Beyond Lupus: A Systematic Review of the Available Evidence. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar 1;8(1):81.
6. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021 Mar 1;19(3):607–16.
7. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020 Jan 23;135(4):239–51.
8. Scheen M, Adedjouma A, Esteve E, Buob D, Abisror N, Planche V, et al. Kidney disease in antiphospholipid antibody syndrome: Risk factors, pathophysiology and management. *Autoimmun Rev*. 2022 May 1;21(5):103072.
9. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome topical collection on antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jan 22;16(3):1–8.
10. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between the valine/leucine247 polymorphism of  $\beta$ 2-glycoprotein i and susceptibility to anti-phospholipid syndrome: A meta-analysis. *Lupus*. 2012 Jul 7;21(8):865–71.
11. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, et al. Genetic Factors in Antiphospholipid Syndrome: Preliminary Experience with Whole Exome Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 2;21(24):1–17.
12. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019 Jan 1;195(1):74–85.
13. Ruff WE, Vieira SM, Kriegel MA. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome.
14. Misasi R, Longo A, Recalchi S, Caissutti D, Riitano G, Manganelli V, et al. Molecular Mechanisms of “Antiphospholipid Antibodies” and Their Paradoxical

- Role in the Pathogenesis of “Seronegative APS.” *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 1;21(21):1–24.
15. Lackner KJ, Müller-Calleja N. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: recent insights and emerging concepts. <https://doi.org/101080/1744666X20191546578>. 2018 Feb 1;15(2):199–209.
  16. Radic M, Pattanaik D. Cellular and Molecular Mechanisms of Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2018 May 7;9(MAY).
  17. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ.* 2010 May 14;340(7756):1125–32.
  18. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Oct 1;20(10).
  19. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jul;24(4):389–93.
  20. Hudson N, Busque L, Rauch J, Kassis J, Fortin PR. Familial antiphospholipid syndrome and HLA–DRB gene associations. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct 1;40(10):1907–8.
  21. Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol.* 2008 Jan;26(1):79–88.
  22. Conley CL HR. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant inpatientns withdisseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest* 1952; 31: 621–2.
  23. Laurell AB NI. Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wassermann reaction; a study in two cases.
  24. Feinstein DI RS. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75–95 [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: [https://books.google.gr/books?id=r6RcEAAQBAJ&pg=PA1314-IA10&lpg=PA1314-IA10&dq=.+Feinstein+DI,+Rapaport+SI.+Acquired+inhibitors+of+blood+coagulation.+Prog+Hemost+Thromb+1972;+1:+75–95.&source=bl&ots=BQyeu-HQS9&sig=ACfU3U0dUABpGdFOXi0Z--sJR\\_1-s8hZDg&hl=en](https://books.google.gr/books?id=r6RcEAAQBAJ&pg=PA1314-IA10&lpg=PA1314-IA10&dq=.+Feinstein+DI,+Rapaport+SI.+Acquired+inhibitors+of+blood+coagulation.+Prog+Hemost+Thromb+1972;+1:+75–95.&source=bl&ots=BQyeu-HQS9&sig=ACfU3U0dUABpGdFOXi0Z--sJR_1-s8hZDg&hl=en)
  25. Sanchez Medal L, Lisker R. Circulating Anticoagulants in Disseminated Lupus Erythema tosus. 1959.



26. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U BD. Intrauterine death and circulating anticoagulant (“antithromboplastin”). *Acta Med Scand* 1975; 197: 153–9. Vol. 197, *Acta med. scand.* 1975.
27. Carreras LO VJ. “Lupus” anticoagulant and thrombosis—possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48: 38–40. [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6813993/>
28. G H. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus antikoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088–9.
29. Harris EN, Boey ML, Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Patel BM, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211–4. *Lancet.* 1983 Nov 26;322(8361):1211–4.
30. Hughes GR HN. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486–9. [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3735270/>
31. Alarcón-Segovia D, Delezé M. Oria CV al e. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353–65. [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://books.google.gr/books?id=rc9hn3wYhtEC&pg=PA218&lpg=PA218&dq=A+larcón-Segovia+D,+Delezé+M.+Oria+CV,+axle.+Antiphospholipid+antibodies+and+the+antiphospholipid+syndrome+in+systemic+lupus+erythematosus.+A+prospective+a+analysis+of+500+consecutive+patien>
32. Galli M, Barbui T, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, Zwaal RFA, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990 Jun 30;335(8705):1544–7.
33. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet.* 1990 Jul 21;336(8708):177–8.
34. De Groot PG, Meijers JCM.  $\beta(2)$  -Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9(7):1275–84.
35. RA. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508–12. [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593568/>

36. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–11. *ARTHRITIS Rheum.* 1999;42(7):1309–11.
37. 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 Feb;4(2):295–306.
38. Svenungsson E, Antovic A. The antiphospholipid syndrome - often overlooked cause of vascular occlusions? *J Intern Med.* 2020 Apr 1;287(4):349–72.
39. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb;8(2):237–42.
40. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus. <https://doi.org/107326/M14-2235>. 2015 Aug 4;163(3):153–63.
41. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of  $\beta$ 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost.* 2015 May 1;13(5):782–7.
42. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IEM, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2009 Nov;7(11):1767–73.
43. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020 Nov 1;225:70–81.
44. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Síndrome antifosfolípídico obstétrico. *Rev Clínica Española.* 2016 Apr 1;216(3):135–45.
45. Alijotas-Reig J, Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jun 1;59(6):1306–14.
46. Pires da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. “Non-criteria” antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec 1;19(12).
47. Roggenbuck D, Borghi MO, Somma V, Büttner T, Schierack P, Hanack K, et al. Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among

- patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 21;18(1):1–14.
48. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):77–82.
  49. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr 1;18(4):406–14.
  50. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498–509.
  51. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022 Feb 1;11(3):675.
  52. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al. Anti-2-Glycoprotein I Antibodies Induce Monocyte Release of Tumor Necrosis Factor and Tissue Factor by Signal Transduction Pathways Involving Lipid Rafts. *ARTHRITIS Rheum*. 2007;56(8):2687–97.
  53. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb 1;101(2):258–63.
  54. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015 May 1;14(5):446–71.
  55. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RHW. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Oct 8;41(3):179–86.
  56. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, Giannelou P, Rapani A, et al. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 2;20(4).
  57. Stern C, Chamley L. Antiphospholipid antibodies and coagulation defects in women with implantation failure after IVF and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(1):29–37.
  58. Schreiber K, Radin M, Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid

- syndrome. *Curr Opin Obs Gynecol*. 2019 Dec 1;29(6):397–403.
59. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):2010–21.
  60. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug 1;70(8):1517–8.
  61. de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Barbhaiya M, Tektonidou M, Banzato A, et al. Factors Associated with First Thrombosis in Patients Presenting with Obstetric Antiphospholipid Syndrome in APS Alliance For Clinical Trials & International Networking (APS ACTION) Clinical Database And Repository: a retrospective study. *BJOG*. 2019 Apr 1;126(5):656.
  62. Udry S, Pérez SM, Belizna C, Aranda F, Esteve-Valverde E, Wingeyer SP, et al. Clinical and therapeutic value of the adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score in primary obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2022 Mar 1;31(3):354–62.
  63. Pregnolato F, Gerosa M, Raimondo MG, Comerio C, Bartoli F, Lonati PA, et al. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021 Mar 1;60(3):1114–24.
  64. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD open*. 2019 Apr 1;5(1):e000924.
  65. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 1;76(3):476–85.
  66. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar 1;151 Suppl 1:S43–7.
  67. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane database Syst Rev*. 2020 May 2;5(5).
  68. Alijotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a

- primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv.* 2010 Jan;65(1):39–45.
69. Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss:: Potential therapeutic benefits beyond anticoagulation. *J Reprod Immunol.* 2005 Jun 1;66(1):45–51.
  70. Rao LVM, Rapaport SI, Hoang AD. Binding of factor VIIa to tissue factor permits rapid antithrombin III/heparin inhibition of factor VIIa. *Blood.* 1993 May 15;81(10):2600–7.
  71. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, LLurba E, Ruffatti A, Tincani A, et al. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med Clin (Barc).* 2018 Sep 21;151(6):215–22.
  72. Radin M, Foddai SG, Barinotti A, Cecchi I, Rubini E, Sciascia S, et al. Reducing the diagnostic delay in Antiphospholipid Syndrome over time: a real world observation. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 1;16(1):1–5.
  73. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019 Sep 1;181:S41–6.