

# Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Το αυτοάνοσο νόσημα με τις πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις

Παναγιώτης Αθανασίου<sup>1</sup>, Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

<sup>2</sup>Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου, Επιμελήτρια Α' Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

## 1. Εισαγωγή

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) είναι ένα μη φλεγμονώδες αυτοάνοσο νόσημα. Προσβάλλει πολλά όργανα και μπορεί να έχει πολλές και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις<sup>1</sup>. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες θρομβώσεις που μπορεί να παρατηρούνται στο αρτηριακό και στο φλεβικό δίκτυο. Οι γυναίκες ασθενείς μπορεί να έχουν ιστορικό κύησης με ατυχή έκβαση. Στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Το ΑΦΣ άπτεται του αντικειμένου πολλών ιατρικών ειδικοτήτων και είναι αντικείμενο ιδιαίτερου κλινικού και ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια.

Το ΑΦΣ μπορεί να ανευρίσκεται σε ασθενείς που δεν έχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις μιας άλλης συστηματικής νόσου και τότε χαρακτηρίζεται πρωτοπαθές ΑΦΣ ή μπορεί να εμφανίζεται στα πλαίσια άλλης νόσου και τότε χαρακτηρίζεται πρωτοπαθές<sup>2</sup>. Η νόσος με την οποία συσχετίζεται πιο συχνά το ΑΦΣ είναι ο ΣΕΛ. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί: α) στο πλαίσιο νόσου παρόμοιας με το ΣΕΛ "lupus-like syndrome", δηλαδή σε ασθενείς που δεν πληρούν τα τέσσερα από τα ένδεκα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού Ρευματολογικού Κολλεγίου του 1982 για τη διάγνωση του ΣΕΛ, β) σε ασθενείς με αυτοάνοσους νόσους, όπως νόσους του συνδετικού ιστού (ειδικότερα ρευματοειδή αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjögren, σκληρόδερμα), μη διαφοροποιημένες νόσους του συνδετικού ιστού, αγγειίτιδες, νόσο του Crohn, σακχαρώδη διαβήτη, αιμολυτική αναιμία και ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, γ) σε ασθενείς με κακοήθεις νόσους, όπως υπερνεφρωμα, θύμωμα, καρκίνου

του πνεύμονα, της ωοθήκης, του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη καθώς και λέμφωμα, λευχαιμία, μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom και μυελοϋπερπλαστικές νόσους, ε) σε ασθενείς με λοιμώδεις νόσους, όπως το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, τη σύφιλη, την ελονοσία αλλά και πολλές άλλες ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις και στ) μετά από λήψη διαφόρων φαρμάκων.

## 2. Διαγνωστικά κριτήρια

Το ΑΦΣ από φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις, πολλαπλές επανειλημμένες αποβολές και από την παρουσία αυξημένων αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων ή του αντιπηκτικού του λύκου ή αμφοτέρων. Η διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να βασίζεται στην παρουσία είτε αγγειακών θρομβώσεων είτε αποβολών μαζί με την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή αντιπηκτικού του λύκου. Διεθνής επιτροπή που συναντήθηκε στο Sapporo της Ιαπωνίας έθεσε ως κριτήρια για τη διάγνωση του ΑΦΣ την παρουσία είτε αγγειακών θρομβώσεων είτε ατυχούς έκβασης κύησης μαζί με την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή αντιπηκτικού του λύκου<sup>3</sup>. Με την πρόσφατη αυτή αναθεώρηση των κριτηρίων για να τεθεί η διάγνωση του ΑΦΣ σε μια γυναίκα δεν είναι απαραίτητο η γυναίκα αυτή να έχει εμφανίσει αποβολή. Είναι αρκετό να έχει στο ιστορικό της ατυχή έκβαση κύησης και την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο αίμα. ΑΦΣ θεωρείται ότι υπάρχει όταν συνυπάρχουν τουλάχιστον ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο. Στα κλινικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται η παρουσία επεισοδίου αγγειακής

θρόμβωσης και νοσηρότητας κατά την κύηση. Ως νοσηρότητα κατά την κύηση νοούνται 1 ή περισσότεροι θάνατοι μορφολογικά φυσιολογικού εμβρύου κατά ή μετά τη 10η εβδομάδα της κύησης με φυσιολογική μορφολογία του εμβρύου επιβεβαιωμένη με υπερηχολογική ή άμεση εξέταση, 1 ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί μορφολογικά φυσιολογικού νεογνού κατά ή μετά την 34η εβδομάδα της κύησης λόγω σοβαρής προεκλαμψίας ή εκλαμψίας ή σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας ή 3 ή περισσότερες ανεξήγητες κατά συνέχεια αυτόματες αποβολές πριν την 10η εβδομάδα της κύησης όταν έχουν αποκλεισθεί μητρικές ανατομικές ή ορμονικές διαταραχές καθώς και πατρικές ή μητρικές χρωμοσωμικές διαταραχές.

### 3. Διάγνωση και εργαστηριακή διερεύνηση

Η παρουσία στον ορό αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων χαρακτηρίζει το ΑΦΣ. Οι πιο συχνά ανιχνευόμενες υποομάδες των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι το αντιπηκτικό του λύκου, τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και τα αντισώματα έναντι της β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνης I<sup>4</sup>. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και τα αντισώματα έναντι της β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνης I<sup>4</sup>. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μετρούνται συνήθως με τη συγκολλητινοατίδραση VDRL (Venereal Disease Reference Laboratory test), το αντιπηκτικό του λύκου (lupus anticoagulant), ως αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και ως αντισώματα έναντι της β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνης I. Η διάγνωση της ΑΦΣ βασίζεται στην παρουσία θρομβώσεων, επανειλημμένων αποβολών, μέτριας θρομβοπενίας και είτε την ανίχνευση του αντιπηκτικού του λύκου, είτε αυξημένων επιπέδων αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, είτε αμφότερων. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τουλάχιστον ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό εύρημα και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται σε δύο περιπτώσεις που να απέχουν χρονικά κατά τρεις μήνες ή περισσότερο.

Η συγκολλητινοατίδραση VDRL είναι ιστορικά η παλαιότερη δοκιμασία για την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Χρονολογείται από τις αρχές της δεκαετίας του 1950, όταν βρέθηκε να είναι θετική σε ορισμένα λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο ΣΕΛ, το σύνδρομο Sjögren, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, δηλαδή σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις συ-

φιλιδικής λοίμωξης, και έτσι ονομάστηκε βιολογικά ψευδώς θετική δοκιμασία για τη σύφιλη (BFP-STS). Αυτή η δοκιμασία έχει το μειονέκτημα ότι δεν είναι πολύ ειδική, είναι ημιποσοτική και δεν παρέχει τη δυνατότητα διάκρισης της τάξης των μετρουμένων αντισωμάτων.

Το αντιπηκτικό του λύκου μπορεί να μετρηθεί με διάφορες δοκιμασίες πηκτικότητας, οι οποίες βασίζονται σε παράταση του χρόνου πήξης του πλάσματος των ασθενών, που δεν διορθώνεται με την *in vitro* προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος. Το αντιπηκτικό του λύκου έχει πολλά μειονεκτήματα, διότι όταν η μέθοδος δεν είναι αυτοματοποιημένη, η δοκιμασία εξαρτάται απόλυτα από την υποκειμενική εκτίμηση του εξετάζοντος, δηλαδή από την ακριβή χρονομέτρηση και όρασή του, γεγονός που συχνά μπορεί να οδηγήσει σε αποτελέσματα που ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και από εργαστήριο σε εργαστήριο. Επίσης, η δοκιμασία αυτή δεν μπορεί εύκολα να γίνει ποσοτική, καθώς βασίζεται σε χρόνους πήξης και όχι σε μονάδες. Εάν το αντιπηκτικό του λύκου βρεθεί θετικό, η παρουσία του πρέπει να επιβεβαιωθεί από μία τουλάχιστον άλλη μέθοδο. Τέλος, το αντιπηκτικό του λύκου δεν μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα ανθρώπων που βρίσκονται σε ορισμένα είδη αντιπηκτικής θεραπείας, η δε δοκιμασία αυτή δεν μπορεί να διακρίνει και να προσδιορίσει τους ισότυπους των μετρουμένων αντισωμάτων.

Η τρίτη από τις συνήθεις δοκιμασίες για την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι η μέτρηση αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης. Η πρώτη μέθοδος για τη μέτρησή τους δημοσιεύθηκε ως ραδιοανοσολογική δοκιμασία το 1983 και έχει σήμερα αντικατασταθεί από την ELISA για τη μέτρηση των αντικαρδιολιπινικών και άλλων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων<sup>5</sup>. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι είναι ποσοτική, ειδική, με πολύ υψηλή επαναληψιμότητα και ότι είναι πολύ πιο εύκολη και σύντομη τόσο από την VDRL όσο και από το αντιπηκτικό του λύκου. Επίσης επιτρέπει τον έλεγχο μεγάλου αριθμού δειγμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε πλάσμα όσο και σε ορό αίματος, και τέλος μπορεί να διακρίνει τον ισότυπο του αντικαρδιολιπινικού αντισώματος IgG, IgM ή IgA. Συνήθως στα περισσότερα εργαστήρια ανά τον κόσμο μετρούνται τα IgG και IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, λόγω του ότι

μέχρι σήμερα, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί καθαρά κλινικές συσχετίσεις για τον IgA ισότυπο των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων. Ο IgG ισότυπος των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων συνοδεύεται πιο συχνά από το ΑΦΣ, ενώ ο IgM και ο IgA λιγότερο συχνά. Όσο πιο ψηλά είναι τα επίπεδα των IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να εμφανισθεί το σύνδρομο, αν και η παρουσία χαμηλών επιπέδων δεν αποκλείει την εμφάνισή του. Στο ΣΕΛ και σε lupus-like syndrome έχει αναφερθεί συχνότητα αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων από 18-61%, ενώ στον γενικό πληθυσμό έχει αναφερθεί συχνότητα από 2-4%<sup>6</sup>.

Για την ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι της β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνης Ι χρησιμοποιούνται ανοσολογικές μέθοδοι που μετρούν ανοσολογική αντιδραστικότητα κατά πρωτεΐνης που δεσμεύει φωσφολιπίδιο, ήτοι της β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνης Ι<sup>7,8</sup>.

Για την ανίχνευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων πρέπει να χρησιμοποιούνται πολλαπλές δοκιμασίες<sup>9</sup>, καθώς ασθενείς μπορεί να είναι αρνητικοί σε μια δοκιμασία και θετικοί σε μια άλλη.

#### 4. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι υποτροπιάζουσες θρομβώσεις είναι το πιο χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα του ΑΦΣ<sup>10</sup>. Τα επεισόδια των θρομβώσεων τυπικά αφορούν μεγάλα αγγεία, φλέβες και αρτηρίες. Οι πιο συνήθεις εκδηλώσεις από το φλεβικό σύστημα είναι οι θρομβώσεις των εν τω βάθει φλεβών των κάτω άκρων και πνευμονικά έμβολα, ενώ από το σύστημα των αρτηριών είναι οι θρομβώσεις των εγκεφαλικών αρτηριών, αλλά έχουν ανακοινωθεί θρομβωτικά επεισόδια σε διάφορα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων αρτηριών και φλεβών. Τα θρομβωτικά επεισόδια στο ΑΦΣ είναι συνήθως υποτροπιάζοντα. Τα επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια τείνουν να έχουν την ίδια κατανομή με το αρχικό επεισόδιο. Έτσι, ασθενείς με φλεβική θρόμβωση παρουσιάζουν συνήθως υποτροπές από το φλεβικό σύστημα, ενώ αυτοί με αρτηριακή θρόμβωση από το αρτηριακό.

Οι επανειλημμένες αποβολές είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό σύμπτωμα του ΑΦΣ<sup>11</sup>. Γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν ασυνήθιστα αυξημένη αναλογία αποβολών κατά την εμβρυϊκή περίοδο, 10 ή περισσότερες εβδομάδες κύησης. Η κύηση σε γυναίκες που είναι θετικές

για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να επιπλακεί από πρόωρο τοκετό που οφείλεται σε υπέρταση που σχετίζεται με την κύηση και σε μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια. Η αγγειοπάθεια του πλακούντα εκφραζόμενη ως θρομβώσεις και έμφρακτα είναι πιθανώς το αίτιο των αποβολών και των πρόωρων νεογνών, ενώ άμεση αιτία του εμβρυϊκού θανάτου θεωρείται ότι είναι η υποξία που οφείλεται σε ανεπαρκή αιματική ροή στον πλακούντα. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί επίσης να εμποδίζουν και την εμφύτευση της τροφοβλάστησης και την παραγωγή ορμονών και με τον τρόπο αυτό να προκαλούν αποβολές αλλά και μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια.

Η θρομβοπενία είναι συνήθως ήπια, τα αιμοπετάλια κυμαίνονται μεταξύ 100-150 × 10<sup>9</sup>/l αλλά βαριά θρομβοπενία, με κλινική εικόνα παρόμοια με αυτή της θρομβοπενικής πορφύρας μπορεί επίσης να παρατηρηθεί<sup>12,13</sup>.

Νεφρικές εκδηλώσεις έχουν επίσης συμπεριληφθεί στο ΑΦΣ και οφείλονται σε θρομβώσεις των νεφρικών αγγείων, του κορμού ή των κλάδων της νεφρικής αρτηρίας, ενδονεφρικών αρτηριών ή αρτηριολίων, τριχοειδών του σπειράματος και της νεφρικής φλέβας<sup>14</sup>. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφρικής προσβολής είναι πρωτεϊνουρία, υπέρταση, φλοιική νέκρωση και νεφρική ανεπάρκεια. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ είναι η δικτυωτή πελίωση, οι ημικρανίες, η ενδοκρανιακή νόσος, η πνευμονική υπέρταση και οι διάφορες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως η επιληψία, η χορεία και η άνοια οφειλόμενη σε πολλαπλά έμφρακτα.

Το καταστροφικό ΑΦΣ μπορεί να απειλήσει τη ζωή και αναφέρεται σε ασθενείς με το σύνδρομο που εμφανίζουν σε σύντομο χρονικό διάστημα αγγειακά έμφρακτα σε πολλαπλά όργανα με αποτέλεσμα την ανεπάρκειά τους<sup>15,16</sup>. Χαρακτηρίζεται από την προσβολή τουλάχιστον 3 συστημάτων οργάνων σε περίοδο ημερών ως εβδομάδων με ιστολογικές ενδείξεις πολλαπλών αποφράξεων σε μικρά ή μεγάλα αγγεία. Οι ασθενείς με το καταστροφικό ΑΦΣ τείνουν να εμφανίζουν οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που προσβάλλει μικρά αγγεία σε πολλαπλά όργανα. Ο νεφρός είναι το όργανο που προσβάλλεται συχνότερα και ακολουθείται από τους πνεύμονες, το κεντρικό νευρικό σύστημα, την καρδιά και το δέρμα. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη που δεν παρατηρείται στο πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές

ΑΦΣ παρατηρείται σε περίπου 25% των ασθενών με το καταστροφικό. Μικροαγγειακές εκδηλώσεις του καταστροφικού ΑΦΣ είναι η νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, οι εγκεφαλικοί μικροθρόμβοι και τα μικροέμφρακτα και οι μυοκαρδιακοί μικροθρόμβοι. Οι περισσότεροι ασθενείς με νεφρική προσβολή έχουν υπέρταση, που συχνά είναι κακοήθης και περίπου 25% απαιτούν αιμοκάθαρση. Η θνητότητα είναι 50% και ο θάνατος οφείλεται συνήθως σε πολυοργανική ανεπάρκεια.

### 5. Θεραπεία

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία του ΑΦΣ, η οξεία αντιμετώπιση της φλεβικής ή της αρτηριακής θρόμβωσης στους ασθενείς αυτούς δεν διαφέρει από αυτή άλλης αιτιολογίας<sup>17</sup>.

Σε ασθενείς με το σύνδρομο που υπέστησαν φλεβική θρόμβωση δίδεται προφυλακτική αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος. Σε ασθενείς που υπέστησαν επεισόδιο αρτηριακής θρόμβωσης δίδεται ασπιρίνη ή ασπιρίνη και διπυριδαμόλη ή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία. Σε μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς με το σύνδρομο, που είχαν επεισόδιο θρόμβωσης, η μακρόχρονη εντατική θεραπεία με βαρφαρίνη με ή χωρίς χαμηλή δόση ασπιρίνης είναι αποτελεσματική όσο αφορά την πρόληψη των περαιτέρω θρομβωτικών επεισοδίων<sup>18</sup>. Η χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας για την ελάττωση του ποσοστού των υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων βρέθηκε να είναι ωφέλιμη σε τρεις αναδρομικές μελέτες<sup>18-20</sup>. Σε μικρή σειρά 19 ασθενών με το ΑΦΣ το ποσοστό των υποτροπών μετά τα 8 έτη ήταν 0% στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά<sup>20</sup>. Ανάμεσα στους ασθενείς που σταμάτησαν την αντιπηκτική θεραπεία το ποσοστό υποτροπής ήταν 50% μετά από 2 έτη και 78% μετά από 8 έτη. Σε δύο μεγαλύτερες σειρές το επίπεδο προστασίας από φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις συσχετιζόταν άμεσα με την ισχύ της αντιπηκτικής θεραπείας. Φαίνεται ότι η θεραπεία με βαρφαρίνη μέσης και υψηλής ισχύος ελαττώνει σημαντικά το ποσοστό υποτροπής της θρόμβωσης, ενώ η χαμηλής ισχύος δεν προσφέρει σημαντική προστασία. Η θεραπεία με βαρφαρίνη πρέπει να είναι μακροχρόνια, καθώς η διακοπή της φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης ή ακόμη και θανάτου, ιδιαίτερα τους

πρώτους 6 μήνες μετά τη διακοπή.

Σε ασθενείς που ποτέ δεν είχαν επεισόδιο θρόμβωσης, αλλά έχουν υψηλά επίπεδα IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων ή θετικό το αντιπηκτικό του λύκου συνιστάται προφυλακτική αντιπηκτική θεραπεία με ασπιρίνη. Παρ' όλα αυτά, η ασπιρίνη δεν βρέθηκε να προφυλάσσει από εντω βάθει θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή σε ελεγχόμενη μελέτη ανδρών ιατρών που είχαν αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Η ασπιρίνη προσέφερε, ωστόσο, προστασία από θρομβωτικό επεισόδιο σε γυναίκες με το ΑΦΣ και προηγούμενη αποβολή. Η υδροξυχλωροκίνη μπορεί να προστατεύει από θρομβωτικό επεισόδιο ασθενείς με συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο και δευτεροπαθές ΑΦΣ. Όλοι οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε θρομβωτικό επεισόδιο θα πρέπει να εξαλειφθούν. Επιπλέον, η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκληρώσεως είναι πολύ χρήσιμη.

Για το καταστροφικό ΑΦΣ, τα κορτικοστεροειδή και η αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να μην αρκούν και μπορεί να χρειαστεί πλασμαφαίρεση<sup>15</sup>. Μέτρια θρομβοπενία δεν χρήζει ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, εάν δεν οφείλεται σε ενεργό ΣΕΛ<sup>21</sup>. Σε μέτρια θρομβοπενία, όταν ανιχνεύονται αντικαρδιολιπινικά αντισώματα η ασπιρίνη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων<sup>12</sup>. Σε σοβαρή θρομβοπενία έχουν προταθεί ενδοφλέβιες ώσεις γ-σφαιρίνης ή μικρές δόσεις πρεδνιζολόνης με αζαθειοπρίνη ή μικρές δόσεις πρεδνιζολόνης με κυκλοφωσφαμίδη.

Η αντιμετώπιση γυναικών με το ΑΦΣ κατά τη διάρκεια της κύησης συζητείται και έχει εξελιχθεί σημαντικά. Οι γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία εάν δεν έχουν αποδεδειγμένο ιστορικό αποβολών. Γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπινικά αντισώματα που είχαν μια προηγούμενη αποβολή θα έχουν ατυχή έκβαση μιας νέας κύησης σε ποσοστό 85%. Η έκβαση της κύησης είναι σημαντικά βελτιωμένη στις γυναίκες αυτές μετά από θεραπεία. Οι γυναίκες θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της κύησης από ομάδα ειδικών και να γίνεται τακτική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Οι κυήσεις θα πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, εμβρυϊκής δυσπραγίας, εμβρυϊκού θανάτου, προεκλαμψίας και θρομβοπενίας<sup>22</sup>. Σε ασθενείς με ιστορικό α-



ποβολής η θεραπεία με πρεδνιζολόνη έχει συγκριθεί με τη θεραπεία με ασπιρίνη και υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης και βρέθηκε ότι η επιτυχία όσο αφορά την επιβίωση του εμβρύου ήταν συγκρίσιμη στις δύο μορφές θεραπείας, αλλά η τοξικότητα όσο αφορά τη μητέρα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν πρεδνιζολόνη. Οι Branch et al<sup>23</sup> συνέκριναν θεραπεία με πρεδνιζολόνη και ασπιρίνη, ηπαρίνη και ασπιρίνη, ταυτόχρονη χορήγηση πρεδνιζολόνης, ασπιρίνης και ηπαρίνης και άλλες μορφές θεραπείας σε εγκύους ασθενείς με ΑΦΣ. Η ποσοστιαία αναλογία ζώντων νεογνών ήταν 54% στις ασθενείς που έλαβαν πρεδνιζολόνη και ασπιρίνη, 74% σε ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη και ασπιρίνη, 83% σε αυτές που έλαβαν τριπλή θεραπεία και 58% στις ασθενείς που έλαβαν άλλες μορφές θεραπείας. Έχει ακόμη δοκιμασθεί επιτυχώς η ανοσοσφαιρίνη σε διαλείπουσα ενδοφλέβια χορήγηση, αλλά η θεραπεία έχει μεγάλο κόστος. Προτείνεται η ασπιρίνη ως αρχική θεραπευτική προσπάθεια, αλλά εάν η γυναίκα έχει προηγούμενες αποβολές και θρομβωτικό επεισόδιο, η ηπαρίνη σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ασπιρίνης θα πρέπει να προτιμάται. Φαίνεται ότι η έναρξη της θεραπείας πριν από την κύηση σε ασθενείς με επανειλημμένες αυτόματες αποβολές και αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα και έχει καλύτερο αποτέλεσμα όσο αφορά την έκβαση της κύησης. Οι περισσότεροι ειδικοί αναγνωρίζουν το ΑΦΣ ως αποδεδειγμένη ιάσιμη αιτία επανειλημμένων αποβολών. Η χορήγηση ηπαρίνης σε εγκύους γυναίκες μετά την υπερηχογραφική απόδειξη της ύπαρξης ζώντος εμβρύου θεωρείται η θεραπεία εκλογής<sup>24</sup>. Γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου θα πρέπει να λαμβάνουν 5.000 U ηπαρίνης ημερησίως, αλλά γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου θα πρέπει να λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με το ΑΦΣ που έχουν υποστεί θρομβωτικό επεισόδιο δίδεται προφυλακτική αντιπηκτική θεραπεία. Σήμερα η καλύτερη προφυλακτική θεραπεία για την πρόληψη των αποβολών σε γυναίκες με το ΑΦΣ θεωρείται η ηπαρίνη.

## 6. Πρόγνωση

Σε ασθενείς με ΑΦΣ και αρτηριακά και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια ο κίνδυνος υποτροπής

είναι υψηλός εάν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν επαρκή αντιπηκτική αγωγή<sup>25</sup>.

Η φυσική ιστορία των ασθενών που εμφανίζονται με εγκεφαλικό επεισόδιο έχει επίσης μελετηθεί. Σε αναδρομική μελέτη των ασθενών αυτών οι Levine et al<sup>26</sup> βρήκαν υψηλή συχνότητα υποτροπιάζοντων επεισοδίων. Στη μελέτη APASS (Anti-phospholipid Antibody and Stroke Study) ο κίνδυνος εμφάνισης υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού ή οιουδήποτε επεισοδίου (εγκεφαλικού, εμφράγματος μυοκαρδίου ή θανάτου) ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα.

Σε μελέτη 139 ασθενών με ΣΕΛ η παρουσία του IgM ιστύπου των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων ήταν ο μόνος ισότυπος των αντισωμάτων που συσχετιζόταν αρνητικά με την επιβίωση. Το ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων είχε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση, αλλά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν ήταν από τις συνήθεις αιτίες θανάτου. Σε μια άλλη μελέτη επιβίωσης 667 ασθενών με ΣΕΛ βρέθηκε ότι η παρουσία ΑΦΣ οδήγησε σε ελαττωμένη επιβίωση εξαιτίας μερικών από τις εκδηλώσεις, όπως της θρομβοπενίας, των αρτηριακών αποφράξεων και της αιμολυτικής αναιμίας, αλλά όχι των εκδηλώσεων του συνδρόμου.

Σε μελέτη δεκαετούς παρακολούθησης 52 ασθενών με θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, 31 ασθενείς δεν είχαν κλινικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ στην αρχή της παρακολούθησης και 21 δεν είχαν. Ο τίτλος του IgG ιστύπου αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων ήταν υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών με το ΑΦΣ σε σχέση με την ομάδα των ασθενών χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, αλλά δεν υπήρχε διαφορά στον τίτλο του IgM ιστύπου των αντισωμάτων μεταξύ των δύο ομάδων. Εννέα ασθενείς (28%) στην ομάδα των ασθενών με το σύνδρομο εμφάνισαν υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, ενώ 11 από τους ασθενείς που δεν είχαν κλινικές εκδηλώσεις στην αρχή της παρακολούθησης εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο ή θρομβοπενία ή αποβολή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Οκτώ ασθενείς με χαμηλούς τίτλους αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων εμφάνισαν το σύνδρομο. Πέντε ασθενείς (10%), όλοι από την ομάδα των ασθενών με το σύνδρομο κατά την αρχή της μελέτης απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της δε-

καετούς παρακολούθησης, δείχνοντας πτωχή πρόγνωση του συνδρόμου. Από τη μελέτη αυτή συμπεραίνεται ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα υποτροπών ή νέων συμβάντων σε ασθενείς με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και η προσεκτική παρακολούθηση είναι απαραίτητη.

## 7. Συμπέρασμα

Το ΑΦΣ είναι ένα μη φλεγμονώδες αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από τάση για εμφάνιση θρομβώσεων στο αρτηριακό και το φλεβικό δίκτυο και εμφανίζει πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις. Οι ασθενείς χρειάζονται αντιπηκτική θεραπεία και οι κυήσεις σε γυναίκες ασθενείς με το σύνδρομο είναι υψηλού κινδύνου και χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση και αντιμετώπιση.

## Βιβλιογραφία

1. Αθανασίου Π. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ελληνική Ρευματολογία 2003, 14: 66-77.
2. Αθανασίου Π. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ιατρική 1998, 73: 336-340.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. Arthritis Rheum 1999, 42: 1309-1311.
4. Αθανασίου Π. Χρησιμότητα των εργαστηριακών εξετάσεων στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 2004, 49: 170-180.
5. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, et al. Isotype distribution and phospholipid specificity in the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 1987, 46: 1-6.
6. Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds) Dubois Lupus Erythematosus, Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 471-491.
7. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. Lancet 1990, 335: 1544-1547.
8. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: b2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87: 4120-4124.
9. Αθανασίου Π. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση. Ασκληπειακά Χρονικά 2001, 1: 26-32.

10. Αθανασίου Π, Κωνσταντοπούλου Π. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Κλινικές εκδηλώσεις. Ασκληπειακά Χρονικά 2001, 1: 33-37.
11. Αθανασίου Π, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και κύηση. Ιατρική 2004, 86: 39-49.
12. Davies KA, Athanassiou P, Loizou S. The antiphospholipid syndrome, thrombocytopenia, and other haematological abnormalities. In The Antiphospholipid Syndrome, eds Anderson RA, Cervera R, Piette J-C, Schoenfeld Y, CRC Press, 1996, pp 219-234.
13. Αθανασίου Π. Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και αιμοπετάλια. Ελληνική Ρευματολογία 2003, 14: 11-19.
14. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestation of the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum 1994, 23: 357-366.
15. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992, 19: 508-512.
16. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore) 1998, 77: 195-207.
17. Αθανασίου Π. Εξελίξεις στη θεραπεία του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2003, 20: 633-642.
18. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995, 332: 993-997.
19. Rosove M, Brewer MC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 1992, 117: 303-308.
20. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. Ann Rheum Dis 1993, 52: 689-692.
21. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1994, 20: 45-59.
22. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Rheum Dis Clin North Am 2007, 33: 287-297.
23. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. Obstet Gynecol 1992, 80: 614-620.
24. Di Simone N, Luigi MP, Marco D, et al. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid syndrome: a review of the literature: a review of the literature. Ann NY Acad Sci 2007, 1108: 505-514.
25. Hughes G. Hughes Syndrome: the antiphospholipid syndrome-a clinical overview. Clin Rev Allergy Immunol 2007, 32: 3-12.
26. Levine SR, Brey RL, Kittner SJ. Antiphospholipid antibodies and recurrent thromboocclusive events. Lancet 1992, 340: 117-118.

Εἷς εὖ φρονῶν μυρίων μὴ φρονούντων κρείττων ἐστί

(Ένας καλώς σκεπτόμενος είναι ανώτερος μυρίων που δεν σκέπτονται καλά)

Πλάτων