
«Αλγοριθμική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών
με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πότε αξιολογείται;
Τρόπος έναρξης και συνέχισης της αντιπηκτικής
αγωγής»

Γ. Φραγκούλης
Ρευματολόγος
ΑΠΠΚ, «Λαϊκό» νοσοκομείο

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Εισαγωγή

- Μια απο τις πιο συχνές αιτίες επίκτητης υπερπηκτικότητας
 - ◆ Θρομβώσεις (φλεβών/αρτηριών/μικρών αγγείων)
 - ◆ Διαταραχές στην εγκυμοσύνη
 - * Αποβολές
 - * Εμβρυικός θάνατος
 - * Σοβαρή προεκλαμψία
- Εκτιμώμενη επίπτωση: 21/100.000
- Εκτιμώμενος επιπολασμός: 50/100.000

ΑΦΣ

Ταξινόμηση

➤ Πρωτοπαθές (~50%)

◆ Καταστροφικό

- ✿ 1%

- ✿ Θνητότητα 30-40%

- ✿ Διάφορες εκδηλώσεις: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΑΕΕ, ΠΕ, ARDS, Νεφρικές εκδηλώσεις, Δερματικά έλκη

- ✿ Ποικίλα ερεθίσματα

 - ✓ Λοιμώξεις (νέους)

 - ✓ Κακοήθειες (ηλικιωμένους)

 - ✓ Διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας

ΑΦΣ

Δευτεροπαθές

➤ Δευτεροπαθές

◆ Κυρίως σε σχέση με ΣΕΛ

- ✿ 40-50% των ΑΦΣ έχουν ΣΕΛ (υποκλινικό/κλινικό)
- ✿ 30% των ΣΕΛ έχουν ΑΦΣ αντισώματα

ΑΦΣ

Προβλήματα στη μελέτη

- Πολλές διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις
- Ετερογενείς ομάδες ασθενών
 - ◆ Αρτηριακές & φλεβικές θρομβώσεις: ανάλυση ως μια ομάδα
 - ◆ «γυναικολογικό» ΑΦΣ Vs θρομβώσεις
- Κατάλληλο εργαστήριο για μέτρηση αντισωμάτων

ΑΦΣ

Κριτήρια

TABLE 1. REVISED SYDNEY CLASSIFICATION CRITERIA FOR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME	
At least 1 clinical and 1 lab-based criterion is needed to classify antiphospholipid syndrome (APS)	
Clinical criteria	
Vascular thrombosis confirmed by objective validated criteria and including >1 episode of arterial, venous, or small vessel thrombosis in any tissue or organ	
Pregnancy-related morbidity	
≥1 unexplained deaths of a morphologically normal fetus at >10 wks gestation with morphology demonstrated by ultrasound or direct examination	
≥1 premature births of morphologically normal neonate at <34 wks gestation related to eclampsia, severe preeclampsia, or placental insufficiency	
≥3 unexplained consecutive spontaneous abortions at <10 wks gestation with maternal anatomic/hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded	
Lab-based criteria (>1 present on 2 occasions, 12 wks apart)	
β-2-glycoprotein antibodies (IgG and/or IgM) in serum or plasma measured by a standardized ELISA present in medium or high titer (>40 GPL or MPL, or >the 99th percentile)	
Lupus anticoagulant (LA) present in plasma	
Anticardiolipin (aCL) antibody (IgG and/or IgM) in serum or plasma, measured by standardized ELISA >99th percentile	
Abbreviations: ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; GPL, glycopeptidolipid; Ig, immunoglobulin; MPL, myeloproliferative leukemia virus oncogene.	

- Ταξινόμηση
 - ◆ 1 κλινικό + 1 εργαστηριακό
- Προβλήματα
 - ◆ IgA ισότυπος
 - ◆ Διακύμανση αντισωμάτων
 - ◆ «non-criteria»

«μη-κριτήρια»....

Κλινικά & εργαστηριακά

- Νευρολογικές εκδηλώσεις (10-30%)
 - ◆ Χορεία
 - ◆ Μυελίτιδα
- Αιματολογικές εκδηλώσεις (30%)
 - ◆ Θρομβοπενία
- Νεφροπάθεια του ΑΦΣ
 - ◆ Υπέρταση/πρωτεινουρία
- Δερματολογικές (40%)
 - ◆ Δικτυωτή πελιδνώση
 - ◆ Δερματικά έλκη



Noncriteria antiphospholipid antibodies

Anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT)
Domain-specific anti-beta 2 glycoprotein I
Annexin A5
IgA isotopes

Αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων

Είναι πάντα ΑΦΣ?

➤ Σε νέους υγιείς

- ◆ 1%-5% μπορεί να έχουν ΑΦΣ αντισώματα

- ✱ Anticardiolipin > LA

- ◆ Σε μεγαλύτερους σε ηλικία

- ✱ 12%: anticardiolipin και αντι-beta 2 glycoprotein I

➤ Καταστάσεις που σχετίζονται με εμφάνιση ΑΦΣ αντισωμάτων (σχέση με θρόμβωση?)

- ◆ Ιογενείς λοιμώξεις (HIV, HCV)

- ◆ Βακτηριακές (σύφιλη, λέπρα)

- ◆ Νεοπλασίες

➤ ΑΦΣ αντισώματα

- ◆ 6% με νοσηρότητα εγκυμοσύνης

- ◆ 13.5% με ΑΕΕ

- ◆ 11% με OEM

- ◆ 9.5% με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Petri M. Trans Res 2020

Petri M JAI 2000

Brey R et al. Stroke 2001

Sammaritano L Best Clin Pr Rheum 2020

Vlachoyiannopoulos Crit Rev Clin Lab Sci 2007

Υποτροπιάζουσες θρομβώσεις

Είναι πάντα ΑΦΣ?

➔ Επίκτητα αίτια

- ◆ Μηχανική ↓ ροής
 - ✿ Ακινησία
 - ✿ Καρδιακή ανεπάρκεια
 - ✿ Κίρσοι
- ◆ Πηκτικότητα
 - ✿ Φάρμακα
 - ✿ Νεφρωσικό σύνδρομο
 - ✿ Υπεργλοιότητα
- ◆ Βλάβη Αγγειακού Τοιχώματος
 - ✿ Σηψαιμία
 - ✿ Τραυματισμοί

➤ Κληρονομικά αίτια

- Παράγοντας V Leiden
- Μετάλλαξη προθρομβίνης (20210A)
- Έλλειψη πρωτεΐνης C
- Έλλειψη πρωτεΐνης S
- Έλλειψη αντιθρομβίνης III
- Ομοκυστειναιμία

Συμπεράσματα

Διαγνωστική προσέγγιση

➤ ΑΦΣ αντισώματα

- ◆ Δεν είναι πάντα ΑΦΣ

 - ✿ Υγιείς/άλλες καταστάσεις

- ◆ Τίτλος

- ◆ Επανάληψη

➤ Κλινική εικόνα

- ◆ Θρόμβωση

 - ✿ Να αποκλειστούν και άλλες καταστάσεις

- ◆ “non-criteria”

 - ✿ Να λαμβάνονται υπόψη

Ρίσκο

- Φλεβική θρόμβωση
 - ◆ OR: 6.14 (2.74–13.8) in LA-positive patients
 - ◆ 1.46 (CI 1.06–2.03) in aCL-positive patients
- Αρτηριακή θρόμβωση
 - ◆ 3.58 (CI 1.29–9.92) LA-positive patients
 - ◆ 2.65 (CI 1.75–4.00) aCL-positive patients
 - ◆ 3.12 (CI 1.51–6.44) β 2GpI-positive patients

Ρίσκο

ΑΦΣ – σχετιζόμενοι παράγοντες

- ◆ Ο τίτλος παίζει ρόλο
 - ◆ Εμμενούσα θετικότητα
 - ◆ LA: υψηλότερο ρίσκο (θρόμβωση ή/ και εγκυμοσύνη)
 - ◆ IgG>IgM: υψηλότερο ρίσκο
- the Global APS Score (GAPSS) (?)
- ◆ Hyperlipidaemia, Arterial hypertension
 - ◆ aCL IgG/IgM, Anti-b2GPI IgG/IgM, aPS/PT IgG/IgM, LA

Ρίσκο

άλλοι παράγοντες

➔ Θρόμβωση

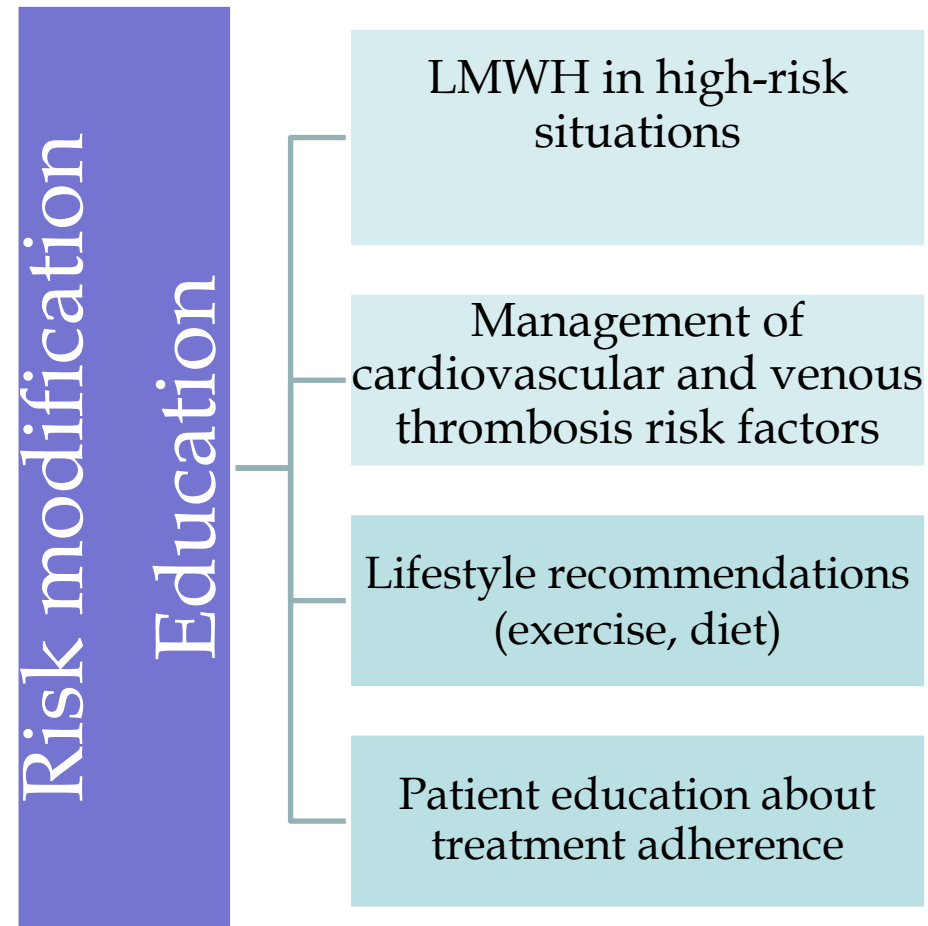
- ◆ ΣΕΛ
- ◆ Θρομβοφιλία (γενετική)
- ◆ Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- ◆ Κάπνισμα
- ◆ Ακινητοποίηση/χειρουργείο
- ◆ Ορμονική θεραπεία/αντισυλληπτικά
- ◆ Εγκυμοσύνη
- ◆ Νεφρωσικό σύνδρομο
- ◆ Χρόνια φλεγμονή

➔ Εγκυμοσύνη

- ◆ Προηγούμενη θρόμβωση
- ◆ Προηγούμενο πρόβλημα σε εγκυμοσύνη
- ◆ ΣΕΛ
- ◆ ↓ συμπλήρωμα
- ◆ ↑ ομοκυστεΐνη
- ◆ Θρομβοφιλία (γενετική) (?)
- ◆ ↓ ηλικία

Διαχείριση

Γενικές οδηγίες



EULAR recommendations

Διαχείριση του ΑΦΣ

Recommendation

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,¹ Laura Andreoli,² Marteen Limper,³ Zahir Amoura,⁴ Ricard Cervera,⁵ Nathalie Costedoat-Chalumeau,⁶ Maria Jose Cuadrado,⁷ Thomas Dörner,⁸ Raquel Ferrer-Oliveras,⁹ Karen Hambly,¹⁰ Munther A Khamashta,¹¹ Judith King,¹² Francesca Marchiori,¹³ Pier Luigi Meroni,¹⁴ Marta Mosca,¹⁵ Vittorio Pengo,¹⁶ Luigi Raio,¹⁷ Guillermo Ruiz-Irastorza,¹⁸ Yehuda Shoenfeld,¹⁹ Ljudmila Stojanovich,²⁰ Elisabet Svenungsson,²¹ Denis Wahl,²² Angela Tincani,² Michael M Ward²³

*Level of evidence (LoE): 1a: systematic review of RCTs; 1b: individual RCT; 2a: systematic review of cohort studies; 2b: individual cohort study (and low-quality RCT); 3a: systematic review of case-control studies; 3b: individual case-control study; 4: case series and poor-quality cohort and case-control studies; 5: expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or 'first principles'.

†Grade of recommendation (GoR): A: consistent level 1 studies; B: consistent level 2 or 3 studies, or extrapolations from level 1 studies; C: level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies; D: level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level.

Ορισμοί

Ρίσκο

High-risk antiphospholipid antibody (aPL) profile

Lupus anticoagulant (x2 occasions 12 weeks apart, according to ISTH guidelines), or

Double aPL positivity, or

Triple aPL positivity, or

Persistently high aPL titres

↑ Τίτλοι: >40 μοναδες (aCL)
>99th percentile (aCL or b2Gpi)

Low-risk aPL profile

Isolated aCL or anti-beta2glycoprotein I antibodies at low-medium titres,
particularly if transiently positive

Πρωτογενής θρομβοπροφύλαξη

ΑΦΣ με **aPL** προφίλ υψηλού ρίσκου

Ασυμπτωματικοί **aPL** φορείς
LoE/GoR: 2a/B

Ασθενείς με ΣΕΛ, χωρίς ΑΦΣ
LoE/GoR: 2a/B

Ιστορικό γυναικολογικού ΑΦΣ
LoE/GoR: 2b/B

Ίσως σε ασθενείς χαμηλού ρίσκου, λιγα δεδομένα

Μετα-ανάλυση 7 μελετών έδειξε ότι μειώθηκαν στο μισό οι θρομβώσεις

Ασπιρίνη
χαμηλή δόση
(75-100 mg)

Δευτερογενής θρομβοπροφύλαξη

Φλεβική θρόμβωση

VKA
target INR 2.0-3.0
1b/B

Αρτηριακή θρόμβωση

- VKA over LDA alone 2b/C
- INR 2-3 or 3-4 (risk/benefit) 1b/B
- INR 2-3 plus LDA 4/C

Υποτροπιάζουσα
θρόμβωση
Παρά τη θεραπεία

- Προσθήκη LDA, ή
- αύξηση INR σε 3.0-4.0, ή
- Αλλαγή σε LMWH
4-5/D

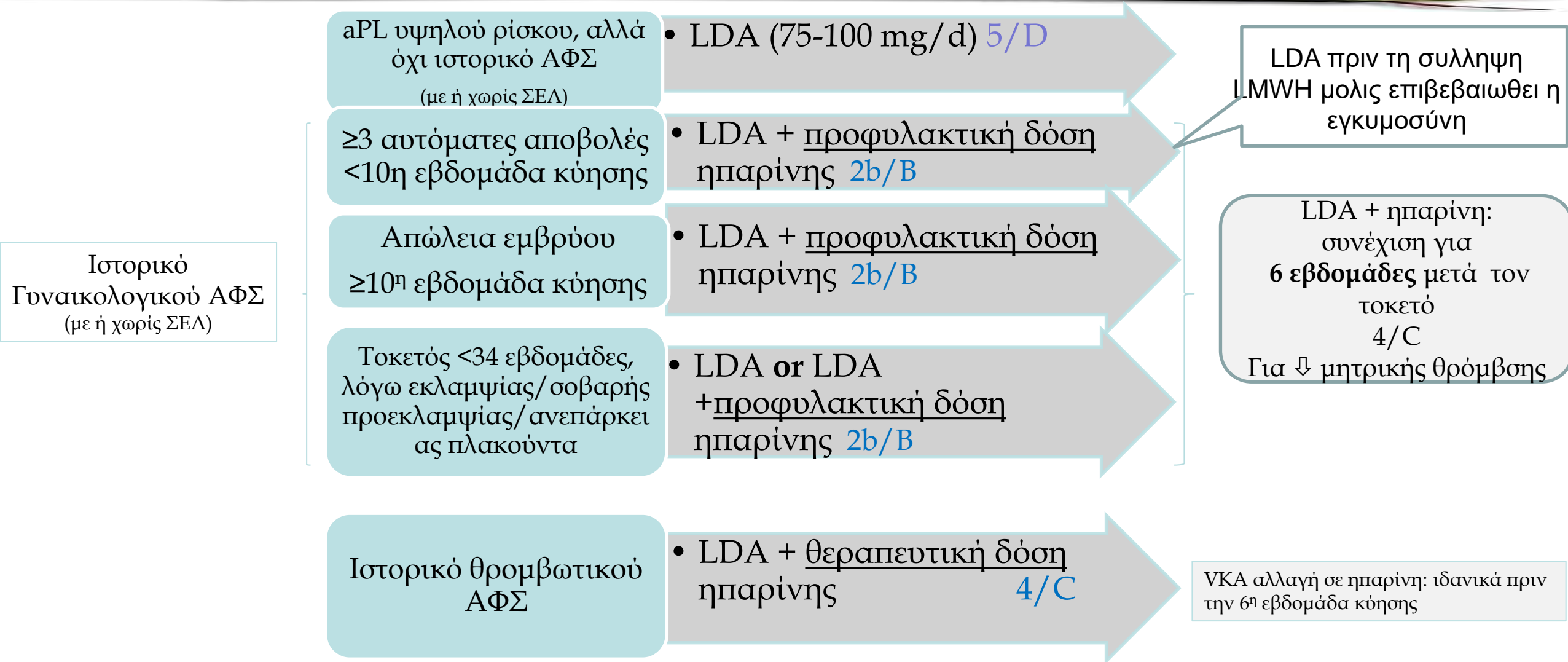
Για πόσο?

- Μακροχρονίως για απρόκλητη φλεβική θρόμβωση 2b/B
 - ◆ λιγα δεδομενα
- Όπως στο γενικό πληθυσμό αν υπάρχει αιτιολογικός παράγοντας
 - ◆ Εκτός αν είναι 3πλα (+) ή υπάρχουν και άλλοι παράγοντες: ↑

Direct oral anticoagulants (DOAC)

- Δεν προτείνονται...
- Αδυναμία επίτευξης θεραπευτικού INR
- Αλλεργία στα κουμαρινικά
- Να **ΜΗΝ** χρησιμοποιείται σε ΑΦΣ με τριπλή **aPL θετικότητα**

Γυναικολογικό ΑΦΣ



Γυναικολογικό ΑΦΣ

Υπτροπιάζουσες επιπλοκές εγκυμοσύνης

Παρά τη θεραπεία με LDA +
προφυλακτική ηπαρίνη

- αύξηση ηπαρίνης σε θεραπευτική δόση (5/D) ή
- προσθήκη υδροξυχλωκίνης (4/D)
- ή
- προσθήκη χαμηλής δόσης κορτιζόνης στο 1^ο τρίμηνο (4/D)
- IVIG μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις (5/D)

Συμπεράσματα

Θεραπευτική προσέγγιση

- Τροποποίηση κλασικών παραγόντων κινδύνου
- Υπολογισμός ρίσκου
 - ◆ LDA σε υψηλό ρίσκο
- Θρομβώσεις
 - ◆ Κουμαρινικά
 - ◆ DOAC να αποφεύγονται
- Γυναικολογικό ΑΦΣ
 - ◆ LDA+heparin (προφυλακτική)
 - ◆ Σε ανθεκτικές περιπτώσεις LDA+heparin (θεραπευτική)

Αναπάντητα ερωτήματα....

➔ Πρωτογενής προφύλαξη

- ◆ Ρόλος υδροξυχλωροκίνης
- ◆ Ρόλος ανοσοκατασταλτικών παραγόντων

➔ Δευτερογενής προφύλαξη

- ◆ Αρτηριακή θρόμβωση
 - ✿ INR of 3–4 Vs INR of 2–3 + LDA
- ◆ Διάρκεια θεραπείας με κουμαρινικά

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!