

## Εξελιξίσεις στη θεραπεία του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία θρομβώσεων, επανειλημμένων αποβολών και αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η αντιμετώπιση της οξείας αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με το σύνδρομο δεν διαφέρει από αυτή άλλης αιτιολογίας. Η πρόληψη της υποτροπής της θρόμβωσης μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής από του στόματος και η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτόν. Η θρομβοπενία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Όταν όμως η θρομβοπενία είναι ανθεκτική στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλα φάρμακα και η σπληνεκτομή. Η αντιμετώπιση των ασθενών με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που δεν έχουν εμφανίσει θρόμβωση είναι δυνατό να γίνει με τακτική παρακολούθηση, απομάκρυνση περαιτέρω επιβαρυντικών παραγόντων και με μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης, όταν χορηγείται πριν από τη σύλληψη σε γυναίκες με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, μπορεί να βοηθήσει στην εμφύτευση του εμβρύου. Η χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης και ηπαρίνης είναι δυνατό να ελαττώσει τις αποβολές σε εγκύους με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες με το σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης θα πρέπει να χορηγείται ηπαρίνη, καθώς η βαρφαρίνη συνδυάζεται με εμβρυοπάθεια. Η κύηση σε γυναίκες ασθενείς απαιτεί εξειδικευμένη φροντίδα από ομάδα ειδικών.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) χαρακτηρίζεται από ιστορικό φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων, ιστορικό ατυχούς έκβασης κυήσεων και από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντιπηκτικού του λύκου.<sup>1</sup> Το ΑΦΣ μπορεί να απειλήσει τη ζωή και να προσβάλλει και νέους ανθρώπους. Η κλινική έρευνα που σχετίζεται με την επιδημιολογία και την εφαρμογή νεότερων θεραπευτικών μεθόδων στο ΑΦΣ είναι σχετικά περιορισμένη. Οι ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες για την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών ελλείπουν και η τρέχουσα θεραπευτική τακτική είναι κατά κύριο λόγο εμπειρική. Η διάγνωση του ΑΦΣ συνήθως τίθεται μετά το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο, όταν γίνεται έλεγχος για την ύπαρξη προδιάθεσης για θρομβώσεις. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβώσεων<sup>2</sup> και η τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση συνίσταται στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.<sup>2-4</sup> Ωστόσο, αρκετά είναι τα ερωτήματα που απασχολούν τον κλινικό γιατρό σχετι-

κά με την αντιμετώπιση του συνδρόμου. Τα ερωτήματα σχετίζονται με τη διάρκεια και το χρόνο διακοπής της θεραπευτικής αγωγής, την αντιμετώπιση της τάσης για θρομβώσεις, όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, και την αντιμετώπιση θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς ήδη υποβαλλόμενους σε εντατική αντιπηκτική θεραπεία. Κατά τα τελευταία χρόνια, οι δυναμικές επιλογές για την αντιπηκτική αγωγή έχουν διευρυνθεί σημαντικά και έχουν συμπεριλάβει την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και αρκετές νέες ουσίες που δρουν στα αιμοπετάλια και το ινωδολυτικό σύστημα και μπορεί να είναι ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας για την αντιμετώπιση των αρτηριακών θρομβώσεων.<sup>5,6</sup>

Γίνονται προσπάθειες για τη δημιουργία υποομάδων ασθενών, με κοινά χαρακτηριστικά,<sup>7</sup> με σκοπό την καλύτερη αντιμετώπιση του συνδρόμου. Με τη διευκρίνιση των πιθανών ανοσολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στο ΑΦΣ, μπορεί να βρεθούν κατάλληλες προγνωστικές δοκιμασίες και νέες διορθωτικές θεραπείες, που θα δώσουν τέλος στην ανάγκη των ασθενών για αντιπηκτική θεραπεία εφόρου ζωής.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(6):633-642  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(6):633-642

Π. Αθανασίου

Ρευματολογικό Τμήμα,  
Γ.Ν. «Ασκληπιείο» Βούλας

Recent therapeutic developments  
in the antiphospholipid syndrome

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο  
Ασπιρίνη  
Ηπαρίνη  
Θρόμβωση  
Πολλαπλές αποβολές

Υποβλήθηκε 19.9.2002  
Εγκρίθηκε 22.5.2003

Πολλοί από τους ασθενείς με το ΑΦΣ είναι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία και μια ομάδα γυναικών διαγιγνώσκεται μετά από επανειλημμένα επεισόδια αποβολών. Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης στις ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο<sup>8</sup> και ασπιρίνης μαζί με ηπαρίνη είναι οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές.<sup>9</sup> Ωστόσο, τίθενται ορισμένα ερωτήματα, που αφορούν στη συγχορήγηση ηπαρίνης μαζί με χαμηλή δόση ασπιρίνης σε γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές του πρώτου τριμήνου χωρίς προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο, την καλύτερη θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της κύησης και την ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης. Ένα ακόμη ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί, είναι η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, αλλά που δεν έχουν εμφανίσει θρομβωτικό επεισόδιο, καθώς και η ανάγκη χορήγησης θεραπευτικής αγωγής στα άτομα αυτά.

## 2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η οξεία θεραπευτική αντιμετώπιση ενός θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΑΦΣ δεν πρέπει να διαφέρει από αυτή σε ασθενείς με αρνητικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.<sup>10</sup> Θα πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες μέθοδοι, δηλαδή αντιπηκτικά και θρομβολυτικοί παράγοντες, αν ενδεικνύονται, εξατομικευμένα σύμφωνα με την ηλικία, την περιοχή της θρόμβωσης, τη βαρύτητα της απόφραξης και την παρουσία άλλων νοσημάτων. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται για τη δραστηριότητα υποκείμενης συστηματικής νόσου, όπως είναι ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (ΣΕΛ), αλλά όχι για το θρομβωτικό επεισόδιο αυτό καθεαυτό.<sup>11</sup>

## 3. ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Ο κλινικός γιατρός που αντιμετωπίζει ασθενείς με ΑΦΣ οφείλει να απαντήσει στο ερώτημα, αν οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτική θεραπεία και ποιο θα πρέπει να είναι το είδος της θεραπείας που θα χορηγηθεί. Λίγα στοιχεία σχετίζονται με την προληπτική αντιμετώπιση της θρόμβωσης και μόνο περιορισμένα δεδομένα προέρχονται από προοπτικές μελέτες, στις οποίες είναι δυνατό να βασιστούν οι θεραπευτικές αποφάσεις.

### 3.1. Αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος

Υπάρχουν επαρκή δεδομένα από αναδρομικές<sup>2,4,12</sup> και προοπτικές μελέτες,<sup>13,14</sup> που δείχνουν ότι ασθενείς με ΑΦΣ και θρόμβωση μπορεί να εμφανίσουν υποτροπές, οι οποίες είναι δυνατό να προληφθούν με τη χορήγηση μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας.<sup>2-4</sup> Πολλοί ασθενείς με ΑΦΣ, στους οποίους διακόπηκε η αντιπηκτική θεραπεία, υπέστησαν μείζονα θρομβωτικά επεισόδια.<sup>3</sup> Έχει αναγνωριστεί ευρέως ότι ασθενείς με αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια θα πρέπει να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία. Ωστόσο, συζητείται η χρονική διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με το σύνδρομο και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια.<sup>15</sup> Οι Schulman et al<sup>13</sup> επιβεβαίωσαν σε προοπτική μελέτη ασθενών με ΑΦΣ και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι σημαντικά υψηλότερος, όταν οι ασθενείς έχουν θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα. Οι συγγραφείς αυτοί έδειξαν επίσης την ωφέλεια που προκύπτει από τη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Οι Kearon et al,<sup>14</sup> στην προοπτική τους μελέτη ασθενών με θρομβοεμβολικά επεισόδια, κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα, αναφορικά με την ανάγκη μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας στους ασθενείς με ΑΦΣ. Τα δεδομένα που προκύπτουν από τις μελέτες αυτές υποδεικνύουν ότι, μετά από ένα επιβεβαιωμένο θρομβωτικό επεισόδιο που σχετίζεται με τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, η θεραπεία με βαρφαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για μακρά χρονικά διαστήματα, πιθανόν εφόρου ζωής. Δεν είναι, ωστόσο, σαφές αν η μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία απαιτείται και σε ασθενείς με ΑΦΣ που το πρώτο τους θρομβωτικό επεισόδιο εμφανίστηκε μετά από άλλον εκλυτικό παράγοντα, όπως χειρουργείο, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, κύηση ή άλλους παράγοντες.

Η χορήγηση βαρφαρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με ΑΦΣ που έχουν υποστεί θρόμβωση. Οι περισσότεροι ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία απαντούν καλά στη χορήγηση της βαρφαρίνης, με στόχο International Normalized Ratio (INR) 2,0–3,0. Η βέλτιστη ισχύς της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα δεν είναι γνωστή. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι ασθενείς με ΑΦΣ και θρομβώσεις δεν προστατεύονται επαρκώς από υποτροπιάζουσα θρόμβωση, αν θεραπεύονται με στόχο INR 2,0–3,0.<sup>24</sup> Η θεραπεία μεγάλης ισχύος με βαρφαρίνη, με στόχο INR  $\geq 3,0$ , φαίνεται να είναι η πλέον αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τη δευτεροπαθή πρόληψη φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων,<sup>4</sup> παρά το ότι μερικοί

συγγραφείς προτιμούν τη διατήρηση INR 2,0–3,0 σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση,<sup>13</sup> επιφυλάσσοντας την εντατική αντιπηκτική θεραπεία (INR 3,0–4,0) για τους ασθενείς με αρτηριακές ή υποτροπιάζουσες φλεβικές θρομβώσεις. Η αποτελεσματικότητα της επιπρόσθετης θεραπείας με ασπιρίνη στην κατάσταση αυτή δεν είναι γνωστή, αλλά ο κίνδυνος της αιμορραγίας είναι αυξημένος, όταν η ασπιρίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιπηκτική από του στόματος θεραπεία.<sup>16</sup>

Η περιγραφή του ΑΦΣ από τον Hughes το 1983<sup>17</sup> φώτισε για πρώτη φορά την αγγειακή αιτιολογία των νευρολογικών συνδρόμων, καθώς περιγράφηκε ένα σύνδρομο που είχε ως αποτέλεσμα αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Η εγκεφαλική κυκλοφορία φαίνεται να είναι στόχος, με αποτέλεσμα εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, κινητικές διαταραχές, επιληψία, μυελοπάθεια και ημικρανία. Αναφέρεται ότι η έναρξη της επαρκούς αντιπηκτικής θεραπείας συμβαδίζει με ταχεία, συχνά θεαματική ύφεση των συμπτωμάτων. Δεν είναι σπάνιο ασθενείς με ΑΦΣ να γνωρίζουν πότε έχουν μειωμένο INR, καθώς οι κεφαλαλγίες, η δυσαρθρία, οι διαταραχές της μνήμης και τα νευρολογικά συμπτώματα επιστρέφουν με προβλεπόμενο τρόπο με τη μείωση του INR, για παράδειγμα, <3,0.

Η αντιπηκτική από του στόματος θεραπεία ενέχει κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Η αναλογία σοβαρής, απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας σε άτομα που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι τουλάχιστον 0,25% κατ' έτος.<sup>18</sup> Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να αυξάνει οξέως με την αύξηση του INR περισσότερο από 4,0. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά αφορούν σε σειρές νέων ασθενών με πρωτοπαθές ή σχετιζόμενο με το ΣΕΛ σύνδρομο. Η μεγάλη ηλικία, αυτή καθεαυτή, φαίνεται να είναι σοβαρός παράγοντας κινδύνου για βαριά αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς που τίθενται σε μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία.<sup>18,19</sup>

Η θεραπεία παιδιών με ΑΦΣ είναι παρόμοια με αυτή που ακολουθείται στους ενήλικες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη θεραπευτική αγωγή, που να βασίζονται σε μακροχρόνια παρακολούθηση της έκβασης σε παιδιά με ΑΦΣ. Συνιστάται μέσης ισχύος αντιπηκτική θεραπεία σε παιδιά που εμφανίζονται με θρόμβωση και έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα,<sup>20</sup> αλλά η διάρκειά της παραμένει ένα αναπάντητο ερώτημα.

### 3.2. Ανοσοκαταστολή

Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών στη θεραπεία ασθενών με ΑΦΣ και ιστορικό θρόμ-

βωσης παραμένει αβέβαιος. Τα φάρμακα αυτά έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όταν χορηγούνται μακροχρόνια, και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δεν καταστέλλονται πάντοτε. Η χρήση τους ενδείκνυται πιθανότατα μόνο σε ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως επανειλημμένα επεισόδια θρόμβωσης παρά την επαρκή αντιπηκτική θεραπεία, όπως είναι το καταστροφικό ΑΦΣ.<sup>21</sup> Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σπάνιας αυτής, αλλά απειλητικής για τη ζωή κατάστασης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η π्लाσμαφαίρεση.<sup>21</sup>

## 4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Η θρομβοπενία, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση του ΑΦΣ, αλλά συχνότερα παρατηρείται μαζί με άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου.<sup>22,23</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η θρομβοπενία δεν προστατεύει απαραίτητα τους ασθενείς από τη θρόμβωση και αριθμός αιμοπεταλίων  $50-100 \times 10^9/L$  στο ΑΦΣ δεν πρέπει να μεταβάλλει την πολιτική θεραπευτικής αντιμετώπισης της θρόμβωσης με βαρφαρίνη. Αν τα αιμοπετάλια ελαττωθούν  $<50 \times 10^9/L$ , θα πρέπει να διακοπεί η βαρφαρίνη<sup>24</sup> και να αρχίσει θεραπευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή. Αν η θρομβοπενία είναι απειλητική για τη ζωή, μπορεί να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή και ενδοφλέβιες ώσεις ανοσοσφαιρίνης για 5 ημέρες. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση, μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης ανά μήνα. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ανέλθει  $>50 \times 10^9/L$ , μπορεί να επαναχορηγηθεί μέσης ισχύος θεραπεία με βαρφαρίνη. Αρκετά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση θρομβοπενίας ανθεκτικής στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση, η υδροξυκλωροκίνη, η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η δαναζόλη και η δαψόνη. Η σπληνεκτομή έχει επίσης εφαρμοστεί με ασφάλεια και επιτυχία σε ασθενείς με ΑΦΣ για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας.<sup>25</sup> Πρόσφατα, μια μεγάλη σειρά ασθενών έχει εκτιμηθεί αναδρομικά για την έκβαση της θεραπείας ανάλογα με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Τα κορτικοστεροειδή, η σπληνεκτομή και η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ήταν αποτελεσματικά, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.<sup>26</sup> Σπληνεκτομή έγινε σε 23 ασθενείς. Σταθερή απάντηση στη θεραπευτική αγωγή παρατηρήθηκε σε περίπου 60% των περιπτώσεων σε όλες τις ομάδες ασθενών.

## 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΜΦΑΝΙΣΕΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Ο επιπολασμός των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε έναν πληθυσμό εξαρτάται από τη φύση του πληθυσμού που μελετάται. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται επιπολασμός 2–12% για το γενικό πληθυσμό, 40–50% για τους ασθενείς με ΣΕΛ,<sup>27</sup> 10–26% σε ασθενείς κατά το πρώτο εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>28</sup> και 10–40% σε γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές. Δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης, που σχετίζεται με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, μπορεί να είναι σημαντικός.<sup>29–33</sup> Μέχρι στιγμής, άτομα με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αλλά χωρίς ιστορικό θρόμβωσης δεν λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή ή σε ορισμένες περιπτώσεις λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη. Στις επιλογές για την αντιμετώπιση ασθενών με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς θρόμβωση συμπεριλαμβάνεται η παρακολούθηση χωρίς χορήγηση θεραπευτικής αγωγής, η ασπιρίνη, ανθελονοσιακά φάρμακα και αντιπηκτική αγωγή χαμηλής ισχύος από του στόματος. Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, άτομα με εμμένοντα θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή αντιπηκτικό του λύκου θα πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη σε χαμηλή δόση, 75–150 mg, επ' αόριστο. Σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπως είναι μια χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς θα πρέπει να καλύπτονται με υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης.

### 5.1. Παρακολούθηση χωρίς θεραπεία

Παρά το ότι οι σχετικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς θρομβώσεις μπορεί να είναι σημαντικός, μερικοί μπορεί να μην εμφανίσουν ποτέ θρομβώσεις. Φαίνεται ότι απαιτείται η συνύπαρξη και άλλων παραγόντων εκτός από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα για την εμφάνιση θρόμβωσης. Στοιχεία για την αναγνώριση των ασθενών που δεν θα εμφανίσουν θρομβώσεις δεν υπάρχουν. Η προφύλαξη στους ασθενείς αυτούς μπορεί να εστιασθεί στην απομάκρυνση ή βελτίωση άλλων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστεριναιμία και η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων που περιέχουν οιστρογόνα. Σε μελέτες κληρονομικών αιτίων υπερπηκτικότητας, η προσθήκη αντισυλληπτικών δισκίων αυξάνει πολύ τον κίνδυνο της θρόμβωσης.<sup>34,35</sup> Σε μοντέλο μελέτης σε ποντικούς, τα οιστρογόνα βρέθηκε να αυξάνουν τους τίτλους των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων.<sup>36</sup>

### 5.2. Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη αρτηριακής θρόμβωσης σε άτομα με άλλους παράγοντες κινδύνου εκτός από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με ασπιρίνη ελαττώνει τον κίνδυνο του πρώτου εμφράγματος του μυοκαρδίου,<sup>37</sup> αλλά τα δεδομένα δεν είναι κατηγορηματικά όσον αφορά στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και της ολικής θνητότητας από αγγειακά επεισόδια. Ελεγχόμενη μελέτη, στα πλαίσια της Physician's Health Study, εξέτασε το ρόλο της ασπιρίνης, σε δόση 325 mg ημερησίως, ως προληπτικού παράγοντα.<sup>29</sup> Η ασπιρίνη δεν πρόσφερε προφύλαξη από την εμφάνιση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε άνδρες γιατρούς με θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα.<sup>29</sup> Αντίθετα, η ασπιρίνη μπορεί να παρέχει προστασία από την εμφάνιση θρόμβωσης σε γυναίκες με ΑΦΣ και προηγούμενες αποβολές.<sup>38</sup> Η χορήγηση, επ' αόριστο, χαμηλής δόσης ασπιρίνης συνιστάται σε άτομα που έχουν εμμένοντα θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή αντιπηκτικό του λύκου.

### 5.3. Ανθελονοσιακά φάρμακα

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της υδροξυκλωροκίνης και της κλωροκίνης είναι γνωστή. Οι Wallace et al<sup>39</sup> έδειξαν ότι ασθενείς με ΣΕΛ και ασθενείς με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που ελάμβαναν υδροξυκλωροκίνη είχαν λιγότερες θρομβώσεις από ασθενείς με ΣΕΛ και ασθενείς με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, που δεν έπαιρναν το φάρμακο αυτό. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν σε προοπτική μελέτη.<sup>40</sup> Η ανάγκη παρακολούθησης για την εμφάνιση τοξικότητας από τον αμφιβληστροειδή περιορίζει τη μακροχρόνια χρήση ανθελονοσιακών στην πρωτοπαθή πρόληψη της θρόμβωσης, σε άτομα με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

### 5.4. Αντιπηκτική θεραπεία χαμηλής ισχύος από του στόματος

Η αντιπηκτική θεραπεία είναι εναλλακτική λύση για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη των αποφρακτικών αγγειακών επεισοδίων. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής από του στόματος θεραπείας για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>37</sup> Ο κίνδυνος αιμορραγίας συσχετίζεται στενά με την ισχύ της αντιπηκτικής θεραπείας και μερικοί συγγραφείς έχουν υποδείξει τη χρήση σχημάτων αντιπηκτι-

κής θεραπείας χαμηλής ισχύος, με στόχο INR περίπου 1,5. Για το λόγο αυτόν, η χορήγηση βαρφαρίνης σε χαμηλή δόση, με στόχο INR περίπου 1,5, μπορεί να είναι χρήσιμη για την πρόληψη της θρόμβωσης σε άτομα με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

## 6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το σύνδρομο των πολλαπλών αγγειακών αποφράξεων, με υψηλό τίτλο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, είναι γνωστό ως καταστροφικό ΑΦΣ.<sup>21</sup> Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η καλύτερη δυνατή θεραπεία του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι αβέβαιη.<sup>21</sup> Δεν υπάρχει κέντρο με μεγάλη σειρά ασθενών με καταστροφικό ΑΦΣ. Για το λόγο αυτόν, η θεραπεία είναι εμπειρική. Καθώς το καταστροφικό ΑΦΣ είναι μια θρομβοφιλική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη μικροαγγειοπάθεια, η λογική της θεραπείας εστιάζεται στην πρόληψη της θρόμβωσης με αντιπηκτική αγωγή, στην πρόληψη της παραγωγής και κυκλοφορίας διαβιαστών που δημιουργούν την κατάσταση υπερπηκτικότητας ή στην πρόληψη και των δύο. Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, ανοσοκατασταλτικών, όπως κορτικοστεροειδών ή κυτταροτοξικών φαρμάκων, ή εφαρμογή πλασμαφαίρεσης. Ο ρόλος που παίζουν οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης και η ινωδολυτική θεραπεία είναι λιγότερο σαφής. Σε μελέτη, ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό αντιπηκτικής αγωγής μαζί με στεροειδή και θεραπεία που μπορεί να επιτύχει ταχεία ελάττωση του τίτλου των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, όπως η πλασμαφαίρεση ή η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη,<sup>41</sup> είχαν τη μεγαλύτερη αναλογία επιβίωσης, περίπου 70%. Σε πολύ βαριές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η κυκλοφωσφαμίδη.

## 7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΤΥΧΟΥΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΚΥΗΣΕΩΝ

Η σχέση μεταξύ του ΑΦΣ και των υποτροπιαζουσών αποβολών είναι καλά γνωστή και οι αποβολές κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι πολύ συχνές. Σε κύσεις που δεν καταλήγουν σε αποβολή ή εμβρυϊκό θάνατο, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα προεκλαμψίας πρώιμης εισβολής, ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου, αποκόλλησης του πλακούντα και πρόωρου τοκετού.<sup>42</sup> Καθώς έχουν αναθεωρηθεί τα κριτήρια ταξινόμησης του ΑΦΣ, ασθενής με ατυχή έκβαση

κύησης μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει ΑΦΣ χωρίς ιστορικό αποβολής.<sup>1</sup> Ο κίνδυνος απώλειας του εμβρύου σχετίζεται ευθέως με τον τίτλο των αντισωμάτων, ειδικά με τα IgG αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αν και μερικές γυναίκες με ιστορικό αποβολής έχουν μόνο IgM αντισώματα. Το μέγεθος του κινδύνου είναι δύσκολο να καθοριστεί και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν αποκλείει επιτυχή κύηση. Το προβληματικό μαιευτικό ιστορικό είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης εμβρυϊκής απώλειας. Ο επιπολασμός των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε γυναίκες που δεν είναι γνωστό ότι έχουν ΑΦΣ, αλλά με επιπλοκές της κύησης, όπως βαριά πρώιμη εισβολής προεκλαμψία και ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο, είναι αυξημένος.<sup>43</sup>

Η αντιμετώπιση της κύησης σε γυναίκες με ΑΦΣ αποτελεί θέμα ευρείας συζήτησης. Υπάρχουν αρκετές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες σε γυναίκες με εμβρυϊκή απώλεια, που δείχνουν ότι η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση είναι αποτελεσματική<sup>8</sup> και ότι μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της εμβρυϊκής απώλειας, σε πειραματικά προκληθέν ΑΦΣ σε ποντικούς.<sup>44</sup> Τα περισσότερα κέντρα συνηθίζουν τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75–100 mg) σε όλες τις γυναίκες με ΑΦΣ, ακόμη και πριν από τη σύλληψη, βασισμένα στην άποψη ότι η πλακουντιακή βλάβη παρατηρείται νωρίς κατά την κύηση και ότι η ασπιρίνη μπορεί να προλάβει την αποτυχία της εμφύτευσης. Ωστόσο, σε μια προοπτική μελέτη γυναικών που είχαν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και επανειλημμένες πρόωρες αποβολές χωρίς ιστορικό θρόμβωσης ή ΣΕΛ, παρατηρήθηκε παρόμοια συχνότητα γέννησης ζώντων νεογνών (περίπου 80%) με τη χρήση είτε χαμηλής δόσης ασπιρίνης είτε εικονικού φαρμάκου,<sup>45</sup> υποδεικνύοντας ότι μπορεί να μη χρειάζεται χορήγηση θεραπευτικής αγωγής σε μερικές γυναίκες.

Το ΑΦΣ είναι η πλέον συχνή αιτία επίκτητης τάσης για θρόμβωση. Γυναίκες με ΑΦΣ και προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο βρίσκονται σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο υποτροπής κατά την κύηση και τη λοχεία και θα πρέπει να τους χορηγείται υποδόρια ηπαρίνη κατά την κύηση. Η χορήγηση βαρφαρίνης αντενδείκνυται κατά την κύηση, γιατί η βαρφαρίνη διέρχεται τον πλακούντα. Η έκθεση σε βαρφαρίνη κατά την 6η–12η εβδομάδα της κύησης σχετίζεται με εμβρυοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από διάσχιση των επιφύσεων, ρινική υποπλασία, ριζομελία, δυσπλασία των δακτύλων, δυσπλασία των οφθαλμών και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η χρήση της βαρφαρίνης αποφεύγεται κατά την κύηση, εκτός εάν η γυναίκα εμφανίσει παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή άλλα θρομβοεμβολικά επεισόδια.<sup>46</sup> Η ηπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του τοκετού και της λοχείας.

Οι περισσότεροι ειδικοί θεωρούν το ΑΦΣ ως αποδεδειγμένη και ίσισμη αιτία επανειλημμένων αποβολών.<sup>47</sup> Η ελεγχόμενη μελέτη των Cowchock et al<sup>9</sup> έδειξε ισόδύναμη εμβρυϊκή επιβίωση και μικρότερη μητρική και εμβρυϊκή νοσηρότητα στο θεραπευτικό σχήμα ασπιρίνης και ηπαρίνης, σε σύγκριση με το συνδυασμό ασπιρίνης και πρεδνιζολόνης. Σε σχετικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση ηπαρίνης μαζί με χαμηλή δόση ασπιρίνης είναι περισσότερο αποτελεσματική από την ασπιρίνη μόνη της όσον αφορά στη γέννηση ζώντων νεογνών σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και υποτροπιάζουσες αποβολές και ότι μπορεί να βελτιώσει την αναλογία ζώντων νεογνών από 40% σε 70–80%.<sup>48–52</sup> Προς το παρόν, η ηπαρίνη θεωρείται η θεραπεία εκλογής σε εγκύους με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και επανειλημμένες αποβολές μετά την υπερηχογραφική απόδειξη της ύπαρξης ζώντος νεογνού, η δοσολογία όμως συζητείται. Σε γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές χωρίς ιστορικό θρόμβωσης μπορεί να χορηγηθούν 5.000 IU ηπαρίνης, 2 φορές ημερησίως,<sup>48</sup> ενώ οι ειδικοί συνιστούν μεγαλύτερες δόσεις σε γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης.<sup>53</sup> Η καταλληλότερη δόση της ηπαρίνης σε γυναίκες με αποβολές κατά την εμβρυϊκή περίοδο χωρίς ιστορικό θρόμβωσης αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.<sup>9,42,54</sup> Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να χρησιμοποιηθούν, καθώς έχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα, μακρύτερο χρόνο ημιζωής και μπορεί να χορηγούνται εφάπαξ ημερησίως.<sup>53,55</sup>

Η ανοσοκαταστολή με τη χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και πλάσμαφαίρεσης έχει δοκιμαστεί, αλλά οι αριθμοί των γυναικών που θεραπεύτηκαν δεν επιτρέπουν την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη είναι δαπανηρή και φαίνεται σωστό να χρησιμοποιείται μόνο ως θεραπεία διάσωσης σε γυναίκες που εμφανίζουν επιπλοκές παρά τη χορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης.<sup>56</sup> Σε μια ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη μελέτη δεν βρέθηκε πρόσθετη ωφέλεια από τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης σε σχέση με τη χορήγηση ηπαρίνης και ασπιρίνης, όσον αφορά στην ελάττωση ατυχούς έκβασης της κύησης σε γυναίκες με ΑΦΣ.<sup>57</sup> Απαιτείται στενή παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου. Η παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου με υπερήχους και η παρακολούθηση της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας είναι σημαντικές.

Μερικοί γιατροί είναι βέβαιοι ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα σχετίζονται με υπογονιμότητα. Ωστόσο, η σχέση αυτή αμφισβητείται από τους ειδικούς. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η θεραπεία με ηπαρίνη δεν μεταβάλλει την αναλογία επιτυχούς κύησης μετά από τεχνητή γονιμοποίηση.<sup>58</sup>

## 8. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΛΛΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η ημικρανία είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό του ΑΦΣ και συνήθως ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία. Μερικοί από τους ασθενείς με ΑΦΣ και κεφαλαλγία βελτιώνονται σημαντικά μετά από τη λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης και σε πολύ ανθεκτικές περιπτώσεις η βαρφαρίνη μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία.

Η εγκάρσια μυελίτιδα και η νόσος που ομοιάζει με τη σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν περιγραφεί στο ΑΦΣ. Οι ισχαιμικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από το ΑΦΣ στη λευκή ουσία μπορεί να μην είναι δυνατό να διαφοροδιαγνωστούν από τις βλάβες της σκλήρυνσης κατά πλάκας στη μαγνητική τομογραφία.<sup>59</sup> Οι ασθενείς με ΑΦΣ και βλάβες που προσομοιάζουν με τη σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία με βαρφαρίνη.

Παρατηρείται υψηλή συχνότητα βλαβών των καρδιακών βαλβίδων σε ασθενείς με ΑΦΣ.<sup>60</sup> Σε μερικές περιπτώσεις, η βαλβιδική βλάβη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αιμοδυναμική διαταραχή και να είναι αναγκαία η χειρουργική αντιμετώπιση. Έχουν χρησιμοποιηθεί βιολογικές και μηχανικές βαλβίδες, με καλά αποτελέσματα. Όλοι οι ασθενείς με ΑΦΣ και προσθετική βαλβίδα χρειάζονται πλήρη αντιπηκτική αγωγή.

Ινωδολυτική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε μικρό αριθμό ασθενών με ΑΦΣ. Σε μερικούς ασθενείς με ΑΦΣ και θρόμβωση των μικρών αγγείων των δακτύλων έχουν χρησιμοποιηθεί ανάλογα της προστακυκλίνης.<sup>61</sup> Η εκλεκτική πνευμονική θρομβοενδαρτηριοκτομή μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματική και να διασώσει τη ζωή ασθενών με ΑΦΣ και χρόνια μακροαγγειακή θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση.<sup>62</sup>

Μερικές δερματικές βλάβες απαντούν καλά στη θεραπεία με βαρφαρίνη και μερικά δερματικά έλκη στην ινωδολυτική θεραπεία.<sup>63</sup> Η θεραπευτική αντιμετώπιση της δερματικής πελίωσης, της συχνότερης δερματικής βλάβης στο ΑΦΣ, είναι ακόμη άγνωστη.

## 9. ΝΕΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το ΑΦΣ χαρακτηρίζεται από ποικίλη πρόγνωση.<sup>64</sup> Η ανίχνευση των αντισωμάτων κατά της β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνης Ι έδειξε ότι αυτά συσχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>65,66</sup> Η ανίχνευση των αντισωμάτων αυτών, αλλά και άλλων αντισωμάτων, όπως

είναι τα αντισώματα έναντι της προθρομβίνης, μπορεί να οδηγήσουν στην ανακάλυψη προγνωστικών δεικτών, που θα διαφωτίσουν καλύτερα την πρόγνωση και κατά συνέπεια την ανάγκη θεραπευτικής αγωγής σε ομάδες ασθενών με ΑΦΣ.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με στατίνες, που ελαττώνει τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα, μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων, χωρίς αγγειογραφικές ενδείξεις ελάττωσης του μεγέθους των πλάκων.<sup>67</sup> Υπάρχουν ενδεικτικά στοιχεία ότι η θεραπεία ελάττωσης των λιπιδίων του αίματος σταθεροποιεί τις αθηροσκληρωτικές βλάβες, μειώνοντας τις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις μέσα στην πλάκα αλλά και στο ενδοθήλιο. Οι στατίνες μπορεί να επηρεάζουν την κυτταρική ινωδολυτική ισορροπία και να αυξάνουν την ινωδολυτική δραστηριότητα σε ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής επιμύων.<sup>68</sup> Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες *in vitro* και *in vivo* για να διερευνηθεί το ερώτημα κατά πόσο οι στατίνες μπορεί να είναι θεραπευτικά χρήσιμες στο ΑΦΣ.<sup>69</sup>

Η εργαστηριακή έρευνα δείχνει ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αντιδρούν με τα αιμοπετάλια και ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι χαρακτηριστικό του ΑΦΣ.<sup>70</sup> Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν ότι αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που είναι ισχυρότερα από την ασπιρίνη μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία του ΑΦΣ. Τέτοια φάρμακα, όπως είναι οι αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIΑ-IIIΒ, αναπτύσσονται και δοκιμάζονται ήδη για νόσους του καρδιαγγειακού συστήματος.<sup>71</sup>

Η ιδανική προληπτική θεραπεία σε ΑΦΣ θα ήταν η πρόληψη παραγωγής των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με την επαγωγή ανοχής. Η τεχνολογία εισαγωγής ανοχής στα Β-κύτταρα έχει δώσει αποτελέσματα με την ανακάλυψη του LJP394, που προκαλεί ανοχή στα

Β-κύτταρα για τα αντι-dsDNA αντισώματα και έχειδειχθεί ότι ελαττώνει τα αντι-dsDNA αντισώματα σε ασθενείς με ΣΕΛ.<sup>72</sup> Οι Iverson et al<sup>73</sup> αναγνώρισαν επίτοπο πεπτιδίου, που δεσμεύεται σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα εξαρτώμενα από τη β<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνη Ι, και τον δέσμευσαν σε οργανική βάση. Η εισαγωγή του επιτόπου ελάττωσε την παραγωγή αντισωμάτων σε πειραματικό μοντέλο ανοσοποιημένου ποντικού.

Ριζικότερη προσπάθεια για την επαγωγή ανοχής είναι η μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Σε γυναίκα με ΣΕΛ και δευτεροπαθές ΑΦΣ, η μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων οδήγησε σε εξαφάνιση των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και του αντιπηκτικού του λύκου, υποδεικνύοντας ότι η μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων μπορεί να έχει δυνητικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΑΦΣ.<sup>74</sup>

## 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ΑΦΣ, λόγω των πολλών και ποικίλων εκδηλώσεών του, αφορά σε πολλές ιατρικές ειδικότητες. Από τις εργασίες που έχουν γίνει και αφορούν στην πρόγνωση και τη θεραπεία του συνδρόμου προκύπτουν ορισμένα χρήσιμα δεδομένα, τα οποία αφορούν στην αντιμετώπισή του. Υπάρχουν πλέον αρκετές ενδείξεις ότι ασθενείς με ΑΦΣ και θρομβώσεις κινδυνεύουν από υποτροπές και χρειάζονται προληπτική θεραπεία. Η μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία φαίνεται να εμφανίζει το μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης στους ασθενείς αυτούς. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης κατά την κύηση είναι αποτελεσματική θεραπεία σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υποτροπιάζουσες αποβολές.

## ABSTRACT

### Recent therapeutic developments in the antiphospholipid syndrome

P. ATHANASSIOU

Department of Rheumatology, "Asclepeion" Hospital, Voula, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):633-642

The antiphospholipid syndrome is characterized by thrombosis, recurrent abortions and detection of antiphospholipid antibodies. The management of acute arterial and venous thrombosis is no different from that of thrombosis of other etiology. Thromboprophylaxis can be achieved by long-term administration of oral anticoagulant therapy and warfarin can be used for this purpose. Thrombocytopenia may be managed by corticosteroids and for corticosteroid resistant thrombocytopenia other agents may be used, as well as splenectomy. The management of patients with positive antiphospholipid antibodies who have not suffered an episode of thrombosis consists of long-term follow-up, the removal of other risk factors and the long-term administration

of low dose aspirin. Low dose aspirin can be used preconception in women with antiphospholipid antibodies as it may improve placentation. The administration of aspirin and heparin may reduce abortions in women with the antiphospholipid syndrome. In pregnant women with a history of thrombosis heparin should be used for the prevention of thrombosis recurrence, as warfarin can induce fetal damage. Pregnancy in women with the antiphospholipid syndrome should be managed by an expert team approach.

**Key words:** Antiphospholipid syndrome, Aspirin, Heparin, Recurrent abortions, Thrombosis

## Βιβλιογραφία

1. WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T, LOCKSHIN MD, BRANCH DW, PIETTE JC ET AL. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999, 42:1309–1311
2. ROSOVE MH, BREWER PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992, 117:303–308
3. DERKSEN RH, DE GROOT PG, KATER L, NIEUWENHUIS HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993, 52:689–692
4. KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F, TAUB NA, HUNT BJ, HUGHES GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995, 332:993–997
5. BHATT DL, TOPOL EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2000, 84:163–179
6. WEITZ JI, BATES SM. Beyond heparin and aspirin: new treatment for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000, 160:749–758
7. FINAZZI G. The Italian registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica* 1997, 82:101–105
8. BALASCH J, CARMONA F, LOPEZ-SOTO A, FONT J, CREUS M, FABREGUES F ET AL. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993, 8:2234–2239
9. COWCHOCK FS, REECE EA, BALABAN D, BRANCH DW, PLOUFFE L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomised trial comparing prednisolone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166:1318–1323
10. McNEIL HP, CHESTERMAN CN, KRILIS SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991, 49:193–280
11. LOCKSHIN MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993, 19:235–247
12. KRNIC-BARRIE S, O'CONNOR CR, LOONEY SW, PIERANGELI SS, HARRIS EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997, 157:2101–2108
13. SCHULMAN S, SVENUNGSSON E, GRANQVIST S, AND THE DURATION OF ANTICOAGULATION STUDY GROUP. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998, 104:332–338
14. KEARON C, GENT M, HIRSH J, WEITZ J, KOVACS MJ, ANDERSON DR ET AL. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999, 340:901–907
15. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P, DONOVAN D, MOFATT K, JOHNSTON M ET AL. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995, 86:3685–3691
16. MEADE TW, MILLER GJ. Combined use of aspirin and warfarin in primary prevention of ischemic heart disease in men at risk. *Am J Cardiol* 1995, 75:23B–26B
17. HUGHES GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983, 287:1088–1099
18. PALARETI G, LEALI N, COCCHERI S, POGGI M, MANOTTI C, D'ANGELO A ET AL. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996, 348:423–428
19. PIETTE JC, CACOUB P. Antiphospholipid antibody syndrome in the elderly: caution. *Circulation* 1998, 97:2195–2196
20. RAVELLI A, MARTINI A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23:657–676
21. ASHERSON RA, CERVERA R, PIETTE JC, SHOENFELD Y, ESPINOSA G, PETRI MA ET AL. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998, 77:195–207
22. DAVIES KA, ATHANASSIOU P, LOIZOU SA. Thrombocytopenia and other haematological abnormalities in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y (eds) *The antiphospholipid syndrome*. CRC Press, Inc, New York, 1996:219–234
23. CUADRADO MJ, MUJIC F, MUNOZ E, KHAMASHTA MA, HUGHES GRV. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997, 56:194–196
24. PETRI M. Treatment of the antiphospholipid antibody syndrome: progress in the last five years? *Curr Rheumatol Rep* 2000, 2:256–261



25. GALINDO M, KHAMASTHA MA, HUGHES GRV. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 1999, 38:848–853
26. STASI R, STIPA E, SCIARRA A, PERROTTI A, OLIVIERI M. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994, 84:4203–4207
27. LOVE PE, SANTORO SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990, 112:682–698
28. THE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN STROKE STUDY GROUP. Anticardiolipin antibodies are independent risk factors for first ischemic stroke. *Neurology* 1993, 43:2069–2073
29. GINSBURG KS, LIANG MH, NEWCOMER L, GOLDHABER SZ, SCHUR PH, HENNEKENS CH ET AL. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992, 117:997–1002
30. SILVER RM, DRAPER ML, SCOTT JR, LYON JL, READING J, BRANCH DW. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: a historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994, 83:372–377
31. VAARALA O, MANTTARI M, MANNINEN V, TENKANEN L, PUURUNEN M, AHO K ET AL. Anticardiolipin antibodies and the risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995, 91:23–27
32. FINAZZI G, BRANCACCIO V, MOIA M, CIAVERELLA N, MAZZUCONI MG, SCHINCO PC ET AL. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996, 100:530–536
33. SHAH N, KHAMASTHA MA, ATSUMI T, HUGHES GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 years follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998, 7:3–6
34. BLOEMENKAMP KW, ROSENDAAL FR, HELMERHORST FM, BULLER HR, VANDENBROUCKE JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995, 346:1593–1596
35. MARTINELLI I, SACCHI E, LANDI G, TAIOLI E, DUCA F, MANNUCCI PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998, 338:1793–1797
36. VERTHELYI D, ANSAR-AHMED S. Characterization of estrogen-induced autoantibodies to cardiolipin in nonautoimmune mice. *J Autoimmun* 1997, 10:115–125
37. THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S GENERAL PRACTICE RESEARCH FRAMEWORK. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998, 351:233–241
38. ERKAN D, MERRILL JT, YAZICI Y, SAMMARITANO L, BUYON JP, LOCKSHIN MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1466–1467
39. WALLACE DJ, LINKER-ISRAELI M, METZGER AI, STECHER VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993, 2(Suppl):S13–S15
40. PETRI M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore lupus cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996, 5(Suppl):S16–S22
41. YU Z, LENNON VA. Clinical implications of basic research: mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999, 340:227–228
42. LIMA F, KHAMASTHA MA, BUCHANAN NM, KERSLAKE S, HUNT BJ, HUGHES GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996, 14:131–136
43. LANGFORD K, NELSON-PIERCY C. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1999, 11:93–98
44. KRAUSE I, BLANK M, GILBRUT B, SHOENFELD Y. The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1993, 29:155–161
45. BRANCH DW, SILVER R, PIERANGELI S, VAN LEEUWEN I, HARRIS EN. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997, 89:549–555
46. HUNT BJ, KHAMASTHA MA, LAKASING L, WILLIAMS FM, NELSON-PIERCY C, BEWLEY S ET AL. Thromboprophylaxis in antiphospholipid syndrome pregnancies with previous cerebral arterial thrombotic events: is warfarin preferable? *Thromb Haemost* 1998, 79:1060–1061
47. MANAGEMENT OF RECURRENT PREGNANCY LOSS. ACOG Practice Bulletin. No 24. Washington, DC, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001
48. CLIFFORD K, RAI R, WATSON H, REGAN L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994, 9:1328–1332
49. KUTTEH WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174:1584–1589
50. YETMAN DL, KUTTEH WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996, 66:540–546
51. RAI R, COHEN H, DAVE M, REGAN L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant humans with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997, 314:253–257
52. EMPSON M, LASSERE M, CRAIG JC, SCOTT JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002, 99:135–144

53. GINSBERG JS, GREER I, HIRSH J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001, 119(Suppl):122S–131S
54. BRANCH DW, SILVER RM, BLACKWELL JL, READING JC, SCOTT JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992, 80:614–620
55. NELSON-PIERCY C, LETSKY EA, DE SWIET M. Low-molecular-weight heparin for obstetric prophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynaecol* 1997, 176:1062–1068
56. GORDON C, KILBY MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998, 7:429–433
57. BRANCH DW, PEACEMAN AM, DRUZIN M, SILVER RK, EL-SAYED Y, SILVER RM ET AL. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:122–127
58. BRANCH DW, HATASAKA HH. Antiphospholipid antibodies and infertility: fact or fallacy? *Lupus* 1998, 7(Suppl):S90–S94
59. IJDO JW, CONTI-KELLY AM, GRECO P, ABEDI M, AMOS M, PROVENZALE JM ET AL. Antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS of APS? *Lupus* 1999, 8:109–115
60. KHAMASTHA MA, CERVERA R, ASHERSON RA, FONT J, GIL A, COLTART DJ ET AL. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990, 335:1541–1544
61. ZAHAVI J, CHARACH G, SCHAFER R, TOEG A, ZAHAVI M. Ischemic necrotic toes associated with antiphospholipid syndrome and treated with iloprost. *Lancet* 1993, 335:1541–1544
62. SANDOVAL J, AMIGO MC, BARRAGAN R, IZAGUIRRE R, REYES PA, MARTINEZ-GUERRA ML ET AL. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996, 23:772–775
63. GERTNER E, LIE JT. Systemic therapy with fibrinolytic agents and heparin for recalcitrant non-healing cutaneous ulcer in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994, 21:2159–2161
64. TEKTONIDOU MG, IOANNIDIS JPA, BOKI KA, VLACHOYIANNOPOULOS PG, MOUTSOPOULOS HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Q J Med* 2000, 93:523–530
65. CARRERAS LO, FORASTIERO RR, MARTINUZZO ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000, 15:163–172
66. LEVINE JS, BRANCH W, RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002, 346:752–763
67. GOULD AL, ROSSOUW JE, SANTANELLO NC, HEYSE JF, FURBERG CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998, 97:946–952
68. ESSIG M, VRTOVSNIK F, NGUYEN G, SRAER JD, FRIEDLANDER G. Lovastatin modulates *in vivo* and *in vitro* the plasminogen activator/plasmin system of rat proximal tubular cells: role of gen granylation and Rho proteins. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:1377–1388
69. HUNT BJ, KHAMASTHA MA. Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Curr Rheumatol Rep* 2000, 2:252–255
70. REVERTER JC, TASSIES D, FONT J, KHAMASTHA MA, ICHIKAWA K, CERVERA R ET AL. Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998, 41:1420–1427
71. TOPOL EJ, BYZOVA TV, PLOW EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999, 353:227–231
72. WEISMAN MH, BLUESTEIN HG, BERNER CM, DE HAAN HA. Reduction in circulating dsDNA antibody titer after administration of LJP 394. *J Rheumatol* 1997, 24:314–318
73. IVERSON GM, JONES DS, MARQUIS D, LINNIK MD, VICTORIA EJ. A chemically defined, toleragen-based approach for targeting anti-beta<sub>2</sub>-glycoprotein I antibodies. *Lupus* 1998, 7(Suppl 2):S166–S169
74. MUSSO M, PORRETTO F, CRESCIMANNO A, BONDI F, POLIZZI V, SCALONE R ET AL. Autologous peripheral blood stem and progenitor (CD34+) cell transplantation for systemic lupus erythematosus complicated by Evans syndrome. *Lupus* 1998, 7:492–494

*Corresponding author:*

P. Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece