

**ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ
ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΚΑΡΥΔΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ

Αιματολογικού Εργαστηρίου

ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISELA, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο - Ορισμός

- ▣ Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) είναι μία αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από:
 - αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις και
 - παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
- ▣ Διακρίνεται σε:
 - πρωτοπαθές, όταν δεν υπάρχει άλλο αυτοάνοσο νόσημα
 - δευτεροπαθές, όταν εμφανίζεται στο πλαίσιο άλλης αυτοάνοσης πάθησης, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Σ.Ε.Λ.)

Καταστροφικό Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΚΑΦΣ)

- ▣ Σπάνια μορφή ΑΦΣ (<1%) με μεγάλη θνητότητα που χαρακτηρίζεται από:
 - ταχύτατα επαναλαμβανόμενες θρομβώσεις μικρών αγγείων ή/και
 - υποτροπιάζουσες θρομβώσεις μεγάλων αγγείων
 - πολύ υψηλό τίτλο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
- ▣ Τελικό αποτέλεσμα:
 - εκτεταμένες νεκρώσεις ιστών – γάγγραινα
 - πολυοργανική ισχαιμία και ανεπάρκεια

Ιστορικό του ΚΑΦΣ

- Περιγράφηκε το 1992 από τον Asherson.
- Το European Forum on Antiphospholipid Antibodies δημιούργησε το 2000 το Κέντρο Καταγραφής και Μελέτης του συνδρόμου (CAPS Registry).
- Σκοπός: Η διευκόλυνση της μελέτης και της καλύτερης κατανόησης του ΚΑΦΣ που είναι δύσκολη λόγω της σπανιότητάς του, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτού.

Παθογένεση ΚΑΦΣ

- ▣ Οι γενικοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση (κατάκλιση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, παχυσαρκία, νεφρωσικό σύνδρομο, κληρονομική θρομβοφιλία) δεν φαίνεται να παίζουν ρόλο στη γένεση του συνδρόμου.
- ▣ Είναι ακόμη ασαφές γιατί κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες θρομβώσεις μεγάλων αγγείων, ενώ άλλοι ταχύτατα επαναλαμβανόμενες θρομβώσεις, κυρίως μικρών αγγείων.

Παθογένεση ΚΑΦΣ

Φαίνεται να είναι πρωτοπαθής αυτοάνοσος κατάσταση (40%), ενώ στο 60% των ασθενών φαίνεται να υπάρχει κάποιο εκλυτικό αίτιο που πυροδοτεί την έναρξη του ΚΑΦΣ.

Παθογένεση ΚΑΦΣ

ΕΚΛΥΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ (CAPS-Registry-250 ασθενείς)

■ Άγνωστο	40%
■ Λοιμώξεις	22%
■ Τραύμα-επέμβαση	14%
■ Διακοπή αντιπηκτικής αγωγής	7,2%
■ Νεοπλασία	6,8%
■ Μαιευτικές επιπλοκές	4,6%
■ Έξαρση Σ.Ε.Λ.	3%
■ Άλλο	5,5%

Παθογένεση ΚΑΦΣ

- Ανευρίσκεται πολύ υψηλός τίτλος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.
- Συνοδεύεται συχνά από βαριά αυτοάνοση διαταραχή, όπως θρομβοπενία ή μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία.
- Η νέκρωση των ιστών, λόγω των πολλαπλών θρομβώσεων, οδηγεί σε απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων κυτοκινών και TNF, που πυροδοτεί την εμφάνιση του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) με κύρια εκδήλωση το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).

Μηχανισμοί δράσης των ΑΦΑ στο ΚΑΦΣ

1. Κυτταρική ενεργοποίηση

- ενδοθηλιακών κυττάρων
- μονοκυττάρων
- αιμοπεταλίων

Μηχανισμός κυτταρικής ενεργοποίησης

Σύνδεση του συμπλέγματος αντι-B2GPI/B2GPI σε υποδοχείς της επιφάνειας του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα:

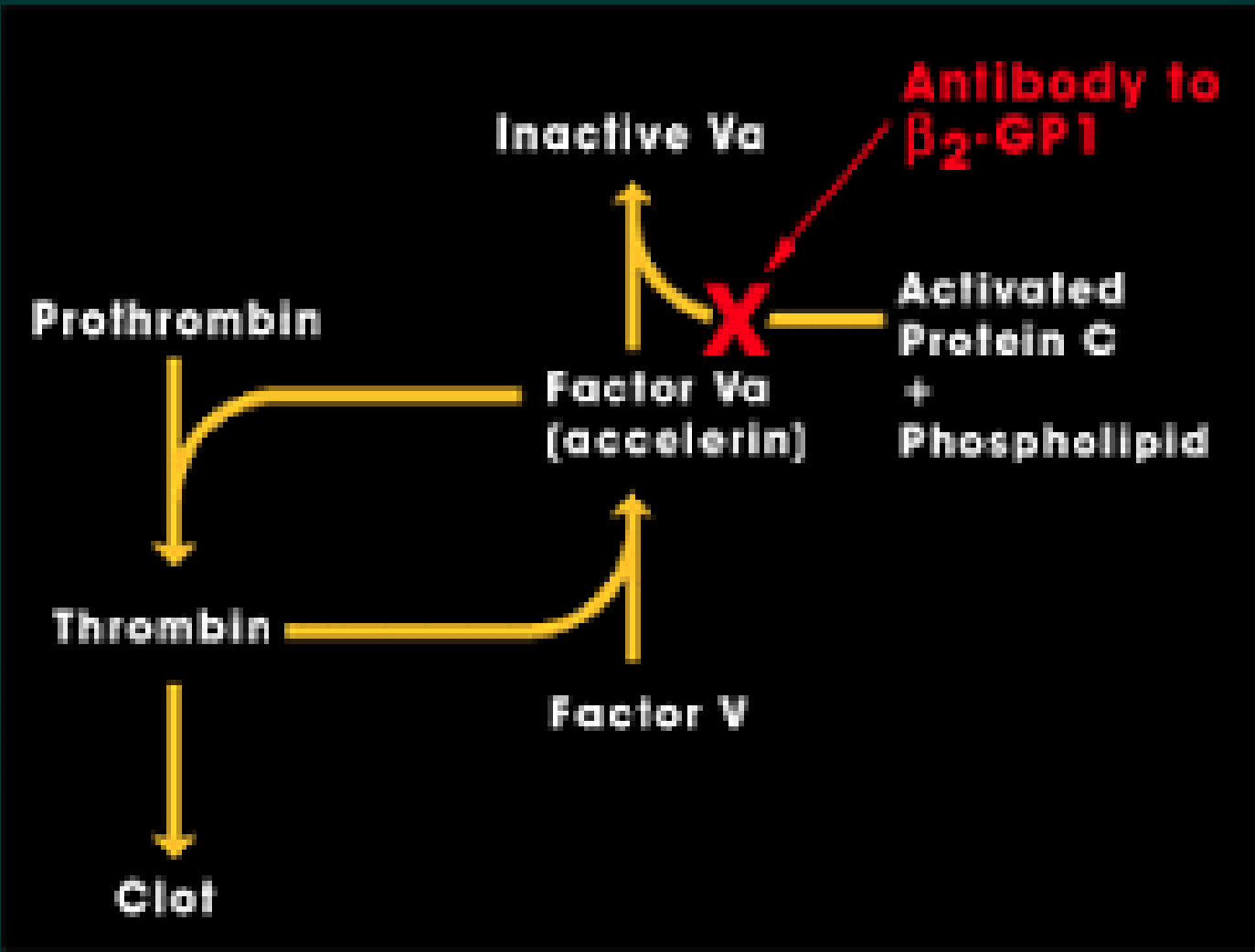
- Μετάπτωση αυτών σε προθρομβωτική-προφλεγμονώδη κατάσταση.
- Πρόκληση οξειδωτικού stress σε ενδοθηλιακά κύτταρα και μονοκύτταρα \Rightarrow αύξηση έκφρασης του TF στην επιφάνεια αυτών.
- Ανεπάρκεια οξειδίων του αζώτου με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και αύξηση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο.

Μηχανισμοί δράσης των ΑΦΑ στο ΚΑΦΣ

2. Αναστολή των φυσικών ανασταλτών της πήξης

▣ Οδός της πρωτεΐνης C

- ⇒ Αναστολή της συγκέντρωσης του συμπλέγματος της πρωτεΐνης C.
- ⇒ Ελάττωση της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C μέσω του συμπλέγματος θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης.
- ⇒ Καταστολή της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C.
- ⇒ Σύνδεση με τους παράγοντες Va και VIIIa που είναι οι στόχοι δράσης της πρωτεΐνης C, με αποτέλεσμα την προστασία τους από την πρωτεόλυση.
- ⇒ Αύξηση της κάθαρσης της πρωτεΐνης C.



Μηχανισμοί δράσης των ΑΦΑ στο ΚΑΦΣ

- Αννεξίνη A_5

Εν δυνάμει αναστολέας της πήξης με ισχυρή συγγένεια για αρνητικά φορτισμένα προθρομβωτικά φωσφολιπίδια, όπως η φωσφατιδυλοσερίνη.

Τα ΑΦΑ αναστέλλουν τη δράση της.

Μηχανισμοί δράσης των ΑΦΑ στο ΚΑΦΣ

3. Αναστολή ινωδόλυσης

Τα ΑΦΑ:

- αναστέλλουν τον t-PA (μετατροπή πλασμινογόνου σε πλασμίνη)
- συνδέονται με την B₂GPI και αναστέλλουν τη δράση της (συμπαράγων του t-PA)
- αναστέλλουν τη δράση της Αννεξίνης A₂ (επιφανειακός υποδοχέας του t-PA που διευκολύνει τη δράση του)

Μηχανισμοί δράσης των ΑΦΑ στο ΚΑΦΣ

4. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος

- Παραγωγή C_{3A} ⇒ ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
- Παραγωγή C_{3b} ⇒ ενεργοποίηση μονοκυττάρων
↓
αυξημένη φαγοκυττάρωση
- Παραγωγή C_{5a} , C_{5b} ⇒ 1. αύξηση έκφρασης του ΤF
↓
ενεργοποίηση του VII
↓
ενεργοποίηση πήξης

2. ενεργοποίηση του PAI-1
↓
αναστολή της ινωδόλυσης

Κλινικές εκδηλώσεις

- ▣ Άνδρες : 29,2%
- ▣ Γυναίκες : 70,8%
- ▣ Μέση ηλικία : 37 ± 14 έτη
- ▣ Πρωτοπαθές ΑΦΣ : 47,5%
- ▣ Σε έδαφος Σ.Ε.Λ. : 41%
- ▣ Σπάνια εμφανίζεται ως de novo CAPS
- ▣ Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται:
 - Από τα όργανα που προσβάλλονται
 - Από την έκταση των θρομβώσεων
 - Από την εκδήλωση SIRS

Κλινικές εκδηλώσεις

- Πόνος ή αίσθημα δυσανεξίας στην κοιλιά
Οφείλεται σε θρομβωτικές επιπλοκές στην κοιλιά που αφορούν νεφρούς, ενδοκρινείς αδένες, σπλήνα, πάγκρεας, έντερο κ.λ.π.
- Σημεία υπερουριχαιμίας λόγω προσβολής των νεφρών (70%).

Κλινικές εκδηλώσεις

▣ Δύσπνοια

Οφείλεται σε πνευμονικές επιπλοκές όπως: ARDS, πνευμονική εμβολή, αιμορραγία, μικροθρομβώσεις, οίδημα.

▣ Σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, κώμα (60%) λόγω εγκεφαλικών εμφράκτων και θρομβώσεων εγκεφαλικών φλεβών.

Κλινικές εκδηλώσεις

- ▣ Καρδιακές επιπλοκές (55%): αρρυθμίες, στηθάγχη
 - Ανεπάρκεια βαλβίδων (αορτής, μιτροειδούς)
 - Έμφραγμα μυοκαρδίου (25%)
- ▣ Δερματολογικές εκδηλώσεις
 - Εξάνθημα
 - Δικτυωτή πελίδνωση
 - Δερματικές νεκρώσεις (66%)



Κλινικές εκδηλώσεις

▣ Επιπλοκές από άλλα όργανα

- Έμφρακτα όρχεων-
ωοθηκών-μήτρας
- Νέκρωση προστάτη
- Άσηπτη χολοκυστίτιδα
- Έμφρακτα μυελού οστών
- Θρομβωτική παγκρεα-
τίτιδα
- Ρήξη οισοφάγου, γιγά-
ντιου πεπτικού έλκους
κ.λ.π.
- Γάγγραινα σε θρομβώ-
σεις μεγάλων αγγείων



SIRS: Κλινικές εκδηλώσεις – Εργαστηριακά ευρήματα

- ▣ Πυρετός $> 38^{\circ}\text{C}$ ή υποθερμία $< 36^{\circ}\text{C}$
- ▣ Ταχυκαρδία (>90 σφύξεις/min)
- ▣ Ταχύπνοια (>20 αναπνοές/min)
- ▣ Υποκαπνία ($\text{PaCO}_2 < 52$ mmHg)
- ▣ Λευκοπενία ($\text{WBC} < 4.000/\text{mm}^3$)
- ▣ Λευκοκυττάρωση ($\text{WBC} > 12.000/\text{mm}^3$)
- ▣ Αριστερή στροφή

Κλινικές εκδηλώσεις

Συμμετοχή οργάνων στο ΚΑΦΣ

Νεφροί	71%	Φλεβ. θρόμβωση	23%
Πνεύμονες	64%	Σπλήνας	19%
ΚΝΣ	62%	Επινεφρίδια	13%
Καρδιά	51%	Αρτηριακή θρόμβωση	11%
Δέρμα	50%	Πάγκρεας	8%
Ήπαρ	33%	Αμφιβληστροειδής	7%
Γαστρεντερικός σωλήνας	25%	ΠΝΣ	5%
		Μυελός	4%

Antiphospholipid Syndrome



Normal



Livedo Reticularis sign of Antiphospholipid syndrome



Εργαστηριακά ευρήματα

□	ACA IgG	83%
□	LA	82%
□	ANA	66%
□	Θρομβοκυτοπενία	46%
□	ACA IgM	38%
□	Αιμολυτική αναιμία	35%
□	Σχιστοκύτταρα	16%
□	Εργ. Ευρήματα ΔΕΠ	20%

* χαμηλό ινωδογόνο
αυξημένα D-dimers, FDPs

Εργαστηριακά ευρήματα

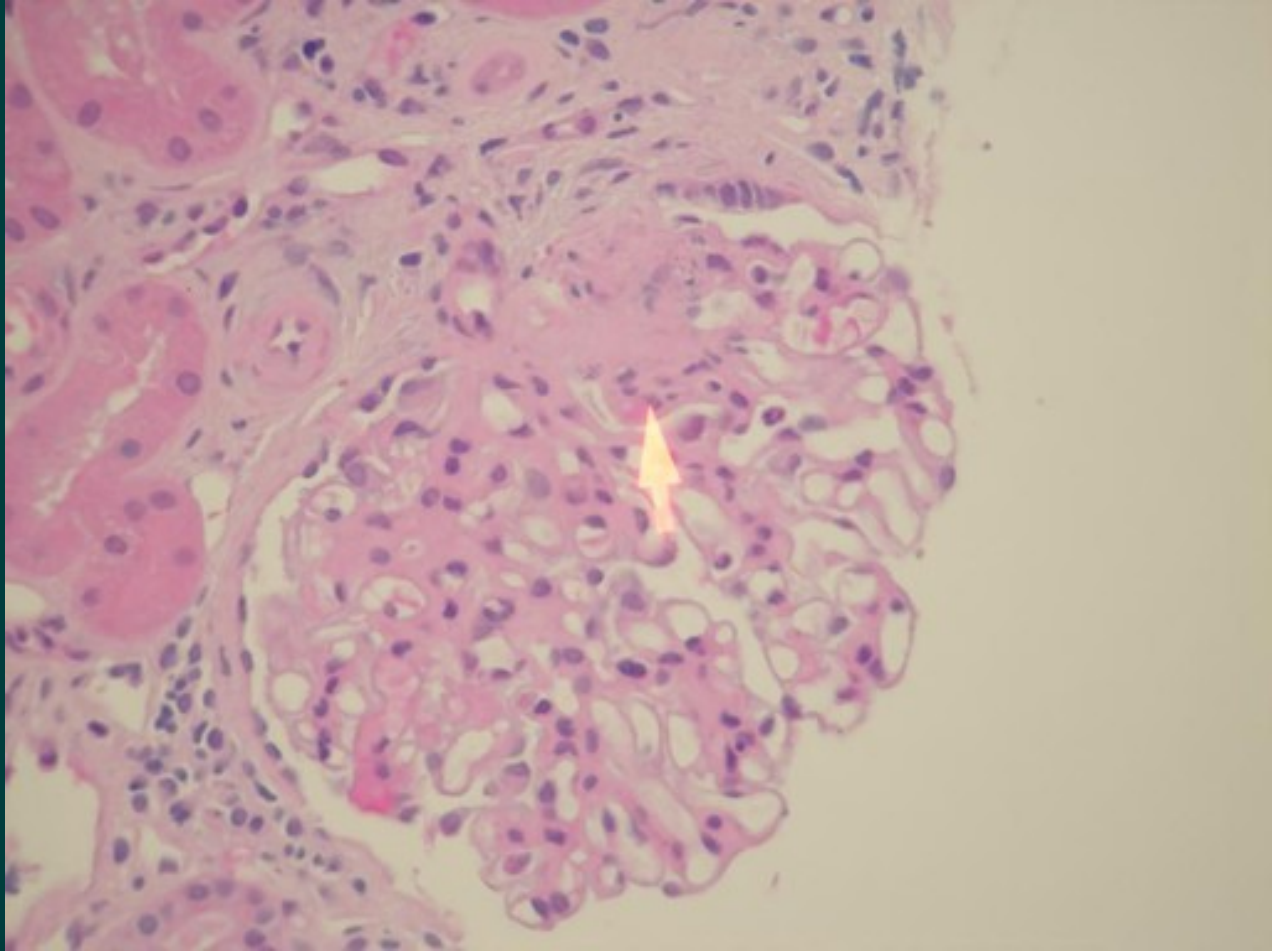
Πρωτεΐνες οξείας φάσεις:

- ▣ Αξιολογείται αύξηση >25% σε σχέση με τις αρχικές τιμές κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.
- ▣ Συνήθως αφορά: CRP, Α αμυλοειδές, φερριτίνη, ΤΚΕ, παράγοντες πήξης (VIII), ινωδόλυσης, παράγοντες συμπληρώματος.
- ▣ Δεν αυξάνονται η τρανσφερίνη και η αλβουμίνη.

Εργαστηριακά ευρήματα

Ιστολογικά ευρήματα:

Κατά τον παθολογοανατομικό έλεγχο των πασχόντων ιστών και οργάνων, ανευρίσκεται εικόνα οξείας θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.



Διαγνωστικά κριτήρια ΚΑΦΣ

▣ ΒΕΒΑΙΟ ΚΑΦΣ:

1^ο : Προσβολή ≥ 3 οργάνων ή συστημάτων.

2^ο : Ανάπτυξη του συνδρόμου σε λιγότερο από 1 εβδομάδα.

3^ο : Παθολογοανατομική επιβεβαίωση της θρόμβωσης.

4^ο : Εργαστηριακή επιβεβαίωση της παρουσίας ΑΦΑ δύο φορές σε μεσοδιάστημα 6 εβδομάδων.

Διαγνωστικά κριτήρια ΚΑΦΣ

▣ ΠΙΘΑΝΟ ΚΑΦΣ:

- Η προσβολή να αφορά δύο όργανα.
- Η δεύτερη εργαστηριακή επιβεβαίωση των ΑΦΑ να μην είναι δυνατή λόγω θανάτου του ασθενούς.
- Να μην υπάρχει παθολογοανατομική επιβεβαίωση της θρόμβωσης.
- Η ανάπτυξη του συνδρόμου να γίνεται σε περισσότερο από 1 εβδομάδα και μέχρι 1 μήνα.

Διαφορική διάγνωση

- ▣ HIT
- ▣ ΔΕΠ
- ▣ Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες:
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)
 - Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS)
 - Σύνδρομο HELPP (αιμολ. αναιμία, θρομβοπενία, ↑ ηπατικών ενζύμων) κατά την εγκυμοσύνη

Διαφορική διάγνωση HIT-CAPS

	HIT	CAPS
Μέτρια θρομβοπενία	+	+
Θρομβώσεις πολλαπλών οργάνων	+	+
Ιστορικό λήψης ηπαρίνης	+	-
ΑΦΑ	-	+
Αντι-PF4	++	+/-

Διαφορική διάγνωση ΔΕΠ-ΚΑΦΣ

	ΔΕΠ	ΚΑΦΣ
Παρουσία σοβαρού νοσήματος	+	-
Αιμορραγική διάθεση	+	-
Ινωδογόνο	↓	↓
D-dimers, FDPs	↑	↑
PT	↑ (οξεία)	κ.φ.
APTT	↑ (οξεία)	↑ [LA(+)]

Διαφορική διάγνωση CAPS, HUS, TTP

	CAPS	HUS	TTP
Σοβαρή θρομβοπενία σχιστοκυττάρωση	+/-	++	+++
APTT ↑	+/-	-	-
AΦΑ	+++	-	-
ADAMTS-13	κ.φ.	κ.φ.	↓ (<5%)
Εντεροπαθογόνο <i>E. coli</i>	-	+	-
Πυρετός	+/-	+	++
Προσβολή νεφρών	+	+++	+

Θεραπεία

- ▣ Προφυλακτική
- ▣ Ειδική
- ▣ Μη ειδική

Προφυλακτική θεραπεία

- Θεραπεία υπάρχουσας λοίμωξης.
- Προσοχή σε ασθενείς με ΑΦΣ που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.
- Αντιπηκτική αγωγή με LMWH σε εγκυμοσύνη και λοχεία.
- Σε έξαρση Σ.Ε.Λ. χορήγηση LMWH, ακόμα και αν δεν έχει προηγηθεί θρόμβωση.

Μη ειδική θεραπεία

- ▣ Νοσηλεία σε Μ.Ε.Θ.
- ▣ Μηχανικός αερισμός σε ARDS
- ▣ Αιμοδιύλυση, αντιυπερτασικά σε Ο.Ν.Α.
- ▣ Ινοτρόπα φάρμακα σε καρδιακή κάμψη κ.λ.π.

Ειδική Θεραπεία

▣ 1^η γραμμή

→ Αντιπηκτική αγωγή

- ηπαρίνη (1500 IU) I.V. Για 7-10 ημέρες, ακολουθεί αγωγή με
- per os κουμαρινικά με στόχο INR: 3

→ Κορτικοστεροειδή

- 1-2 mg/kg Β.Σ. I.V. Για 3 ημέρες, ακολουθεί
- per os αγωγή 1 mg/kg Β.Σ.

Ειδική Θεραπεία

▣ 2^η γραμμή

→ Πλασμαφαίρεση για 5 ημέρες.

→ Ενδοφλέβια έγχυση γαμμασφαιρινών (IVIg)
400 mg/kg ΒΣ για 5 ημέρες.

Ο συνδυασμός ηπαρίνης-κορτικοστεροειδών-πλασμαφαίρεσης με ή χωρίς IVIG φαίνεται να οδηγεί σε ανάρρωση το 78% των ασθενών.

Ειδική Θεραπεία

▣ 3^η γραμμή

Ασθενείς ανθεκτικοί στις προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις ανταποκρίθηκαν θεαματικά στη χορήγηση

→ rituximab (αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα)

→ eculizimab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι C5 κλάσματος του συμπληρώματος).

* Περαιτέρω στοιχεία είναι απαραίτητα πριν κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα προηγηθεί της κλασικής θεραπείας: ηπαρίνη-κορτικοειδή-πλασμαφαίρεση +/- IVIG.

Πρόγνωση

- Κακή: θνητότητα ~ 50%
- Αίτια θανάτου
 - εγκεφαλικές επιπλοκές
 - καρδιακές επιπλοκές
 - λοιμώξεις
 - πολυοργανική ανεπάρκεια
 - ARDS
 - ηπατική ανεπάρκεια και οξεία κοιλία

Συνοψίζοντας...

(1)

Τα ευρήματα που χαρακτηρίζουν το ΚΑΦΣ είναι:

- 👉 Θρομβώσεις μικρών αγγείων σε ασυνήθη όργανα (όρχεις, ωοθήκες, μήτρα).
- 👉 Υψηλή συχνότητα ARDS.
- 👉 Κοιλιακό άλγος λόγω θρομβώσεων στην κοιλιά.
- 👉 Πρώιμη απώλεια συνείδησης.
- 👉 Εργαστηριακά ευρήματα ΔΕΠ (20%).
- 👉 Υψηλή συχνότητα συνδρόμου HELPP σε εγκυμονούσες.
- 👉 Πτωχή πρόγνωση.

Συνοψίζοντας...

(2)

- 👉 Ιστολογικά το ΚΑΦΣ χαρακτηρίζεται από οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.
- 👉 Ανάγκη Δ.Δ. από άλλες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες.
- 👉 Η έγκαιρη διάγνωση και η επιθετική θεραπεία είναι καθοριστικές για την επιβίωση του ασθενούς.
- 👉 Θεραπεία εκλογής:
I.V. ηπαρίνη-κορτικοστεροειδή-IG-πλασμαφαίρεση
- 👉 Προληπτικά μέτρα στους ασθενείς με ΑΦΣ μπορεί να προλαμβάνουν την εμφάνιση του ΚΑΦΣ.