



## Δημιουργία Ελληνικού Πολυκεντρικού Προοπτικού Αρχείου Ασθενών με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Μαρία Τεκτονίδου

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

### Εισαγωγή

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Antiphospholipid syndrome-APS) χαρακτηρίζεται από τη σταθερή παρουσία ετερογενούς ομάδας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (αντιπηκτικό του λύκου [LAC], αντισώματα κατά καρδιολιπίνης [aCL IgG, aCL IgM], ή και αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι [αντι-β2GPI]), σε συνδυασμό με ιστορικό είτε αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης (κυρίως ΑΕΕ, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή), είτε επιπλοκών κύησης (υποτροπιάζουσες αποβολές, ενδομήτριος θάνατος, επιβράδυνση της ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωροι τοκετοί). Το APS μπορεί να είναι πρωτοπαθές (primary APS) ή δευτεροπαθές σε ασθενείς με άλλη υποκείμενη συστηματική αυτοάνοση πάθηση (κυρίως Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο [ΣΕΛ]). Ένας μικρός αριθμός ασθενών (<1%) με APS αναπτύσσει καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη θρόμβων σε μικρού μεγέθους αγγεία από τουλάχιστον 3 διαφορετικά όργανα και εμφάνιση των αντίστοιχων κλινικών εκδηλώσεων σε χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας.<sup>1-4</sup> Ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν άτομα με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στην εκδήλωση του APS, καθώς και των παραγόντων κινδύνου για υποτροπιάζουσες θρομβώσεις σε ασθενείς διαγνωσμένους με APS βάσει των κριτηρίων του Sydney (2006) αποτελούν αντικείμενο μελέτης μέσα από μεγάλες κοορτές και προοπτικά αρχεία ασθενών που συλλέγονται σε

διαφορετικά κέντρα διεθνώς.<sup>5-8</sup> Η μεγαλύτερη μέχρι στιγμής βάση δεδομένων αφορά την προοπτική συλλογή δεδομένων από 1000 ασθενείς από διαφορετικά κέντρα στην Ευρώπη. Αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης APS μεταξύ ατόμων με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμφανίζεται σε 1) ασθενείς με θετικά αντισώματα καρδιολιπίνης ή αντι-β2GPI αντισώματα σε υψηλούς τίτλους στην πλειοψηφία των μετρήσεων, 2) ασθενείς με θετικό το αντιπηκτικό του λύκου και 3) ασθενείς με τριπλή θετικότητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

### Ασθενείς και μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη αφορά στη δημιουργία προοπτικού αρχείου διαδοχικών ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι οποίοι παρακολουθούνται ενεργά σε Πανεπιστημιακά Νοσοκομειακά Κέντρα της Ελλάδας. Τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά, η νοσηρότητα και η συννοσηρότητα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με APS θα καταγράφονται λεπτομερώς και απολύτως αποταυτοποιημένα σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων μετά από ενυπόγραφη πληροφορημένη συγκατάθεση. Η καταγραφή θα γίνεται μέσω ασφαλούς πρόσβασης σε ιστότοπο ειδικά διαμορφωμένο για τη διενέργεια της μελέτης, και για κάθε ασθενή θα δημιουργείται ένας μοναδικός κωδικός από τον συνδυασμό του ονοματεπώνυμου, κέντρου παρακολούθησης, έτους γέννησης και έτους πρώτης επίσκεψης στο κέντρο παρακολούθησης. Η περίοδος καταγραφής θα είναι 12 μήνες και θα γίνεται με μια ειδική φόρμα που θα συμπληρώνεται από τον θεράποντα ιατρό είτε σε εκτυπώσιμη μορφή (ταχυδρομική αποστολή ή τηλετύπος), είτε διαδικτυακά (online). Η βάση δεδομένων θα ανανεώνεται ανά έτος με δεδομένα που θα αντλούνται μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας των ερευνητών με τον θεράποντα ιατρό, και στην τριετία

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Επικ. Καθηγήτρια Ρευματολογίας,  
Μονάδα Ρευματολογίας  
Α' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική,  
Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,  
Γ.Ν.Α 'Λαϊκό', Αθήνα  
Αγίου Θωμά 17  
11572 Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ.: 213-206-1027  
Fax: 210-779-1473  
e-mail: mtektionidou@gmail.com

*Mediterr J Rheumatol 2016; 27(2):85-7*

Λέξεις-κλειδιά: αυτοάνοσα νοσήματα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αρχείο ασθενών

με πλήρη καταγραφή νέων δεδομένων από το κέντρο παρακολούθησης.

Θα καταγραφούν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων:

1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με APS (ηλικία, φύλο, εργασιακή κατάσταση).
2. Οι ασθενείς με ιστορικό πρωτοπαθούς αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου και του συνδρόμου που σχετίζεται με τον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) ( $\geq 4/11$  ACR κριτήρια), τον υποκλινικό ΣΕΛ ( $3/11$  ACR κριτήρια), την ρευματοειδή αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren's, σκληρόδερμα, τις αγγειίτιδες.
3. Οι περιπτώσεις με καταστροφικό APS.
4. Οι αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις, και οι εκδηλώσεις που αφορούν επιπλοκές της κύησης των ασθενών με APS.
5. Το εύρος και η συχνότητα των μη κλασικών (εκτός κριτηρίων) εκδηλώσεων των ασθενών (θρομβοπενία, δικτυωτή πελίωση, νεφρική προσβολή, βαλβιδική νόσος).
6. Το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Η συχνότητα των διαφορετικών αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα κατά καρδιολιπίνης, αντι- $\beta 2$ GPI αντισώματα) και δεδομένα σχετικά με τον τίτλο και τον ισότυπο (IgG, IgM).
7. Οι νοσηλείες των ασθενών με APS το τελευταίο έτος και τα αίτια των νοσηλείων.
8. Η παρούσα και προηγούμενη χρήση θεραπειών (αντιπηκτικά, κορτικοστεροειδή, ανοσορρυθμιστικά).
9. Οι κλασικοί παράγοντες για θρόμβωση και άλλες συννοσηρότητες (σωματικό βάρος, κάπνισμα, αλκοόλ, υπέρταση, Σακχ. Διαβήτης, στεφανιαία νόσος, υπερλιπιδαιμία, οιστρογόνα, οστεοπόρωση).
10. Το ιστορικό λοιμώξεων και νεοπλασματικών παθήσεων.

### Στόχοι της μελέτης

Η παρούσα μελέτη στοχεύει τόσο στην περιγραφή της επιδημιολογίας και των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών του APS στην Ελλάδα, όσο και στη μελέτη ερευνητικών υποθέσεων σχετικά με παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση και την βαρύτητα της νόσου. Συγκεκριμένα θα μελετηθούν:

1. Ο επιπολασμός των διάφορων κατηγοριών του συνδρόμου στον ελληνικό χώρο (σύμφωνα με τα αντίστοιχα κριτήρια): (i) Πρωτοπαθές APS· (ii) Δευτεροπαθές στα πλαίσια άλλου συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος (καταγραφή όλων των υποκείμενων αυτοανόσων νοσημάτων, όπως π.χ. ΣΕΛ)· (iii) Θρομβωτικό APS (αμιγώς θρομβωτικές εκδηλώσεις)· (iv) Μαιευτικό APS (αμιγώς μαιευτικές εκδηλώσεις-επιπλοκές της κύησης)· (v)

Συνδυασμός Θρομβωτικού και Μαιευτικού APS (συνδυασμός θρομβωτικών και μαιευτικών εκδηλώσεων)· και (vi) Καταστροφικό APS.

2. Η συχνότητα και το εύρος των διαφορετικών κλινικών εκδηλώσεων (θρομβωτικών και μαιευτικών) του συνδρόμου στον Ελλαδικό χώρο και οι πιθανές διαφορές στη συχνότητα των εκδηλώσεων αυτών μεταξύ του πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς APS, όπως και μεταξύ ανδρών/γυναικών και διαφορετικών ηλικιακών ομάδων.
3. Η συχνότητα και το εύρος των μη κλασικών εκδηλώσεων του συνδρόμου όπως η θρομβοπενία, η δικτυωτή πελίωση, η βαλβιδοπάθεια και η νεφρική προσβολή, καθώς και η συσχέτισή τους με τις κλασικές εκδηλώσεις του συνδρόμου και με το προφίλ των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (ισότυπος, τίτλος, διπλή θετικότητα, τριπλή θετικότητα).
4. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με APS: Θα εξεταστούν οι διαφορετικές μορφές αντιθρομβωτικής αγωγής, δηλαδή (i) κλασική θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά· (ii) συνδυασμός αντιπηκτικών με αντιαιμοπεταλιακά· (iii) χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη· (iv) νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, καθώς και η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης (με βάση νεότερα θεραπευτικά δεδομένα) και ανοσορρυθμιστικής αγωγής (κορτικοστεροειδή/ανοσοκατασταλτικά) ή βιολογικών παραγόντων.
5. Η παρουσία συννοσηροτήτων και η πιθανή συσχέτισή τους με συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (π.χ. παρουσία υπέρτασης και αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις) αλλά και με την κατηγορία του συνδρόμου (π.χ. παρουσία καταγμάτων σε ασθενείς με πρωτοπαθές APS σε σύγκριση με APS σχετιζόμενο με ΣΕΛ).
6. Η συχνότητα των νοσηλείων που σχετίζονται με το ίδιο το σύνδρομο ή άλλα αίτια σε σχέση με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του συνδρόμου με σκοπό να αναγνωρισθούν χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την βαρύτητά του.
7. Η συχνότητα λοιμώξεων και νεοπλασματικών νοσημάτων, και η πιθανή συσχέτισή τους με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου όπως και με το είδος της χορηγούμενης θεραπείας.

### Αναμενόμενα οφέλη

Η δημιουργία του Ελληνικού προοπτικού αρχείου ασθενών με APS θα προσφέρει πολύτιμα δεδομένα σχετικά με τη βασική επιδημιολογία, την συχνότητα, και τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών, αλλά και τη σημασία πιθανών συννοσηροτήτων (για παράδειγμα των κλασικών παραγόντων κινδύνου για αγγειακά συμβάματα όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και το

κάπνισμα), συγκεκριμένα στον ελληνικό πληθυσμό.<sup>9-11</sup> Επίσης, θα επιτευχθεί η έγκυρη αποτύπωση του φάσματος της κλινικής έκφρασης τόσο του θρομβωτικού όσο και του μαιευτικού APS, αλλά και της συχνότητας των μη κλασικών (εκτός κριτηρίων) εκδηλώσεων.<sup>12-14</sup> Ιδιαίτερα σημαντική είναι η καταγραφή του είδους και της διάρκειας των χρησιμοποιούμενων θεραπειών, καθώς και τυχόν συνδυασμών διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών, για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους στην καθ' ημέρα πράξη. Επίσης, μέσα από τη μελέτη μακροχρόνιας έκβασης των ασθενών, θα αντληθεί το υλικό για την μελέτη προγνωστικών δεικτών, παραγόντων κινδύνου για υποτροπή θρομβωτικών επεισοδίων και μαιευτικών επιπλοκών, και τις διαχρονικές αλλαγές του φορτίου νόσου του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου στον Ελλαδικό χώρο, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται στη συχνότητα και τη διάρκεια των σχετικών νοσηλείων.<sup>15</sup>

#### ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΤΗΣ ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

Βασιλόπουλος Δημήτριος (Β' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ), Βούλγαρη Παρασκευή (Κλινική Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων), Δαούσης Δημήτριος (Κλινική Παθολογίας/Ρευματολογική Μονάδα Πανεπιστημίου Πατρών), Δρόσος Αλέξανδρος, (Κλινική Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων), Λιόσης Σταμάτιος-Νικόλαος (Κλινική Παθολογίας/Ρευματολογική Μονάδα Πανεπιστημίου Πατρών), Μπερτσιάς Γεώργιος (Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης), Μποκή Κυριακή (Ρευματολογική Κλινική, Γ.Ν. Σισμανόγλειο), Μπούμπας Δημήτριος (Δ' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ), Σακκάς Λάζαρος (Κλινική Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας), Σιδηρόπουλος Πρόδρομος (Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης), Σφηκάκης Πέτρος (Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ), Τεκτονίδου Μαρία, (Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ)

#### ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T, Branch D W, Brey R L, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus* 2010;19:412-8.
- Cervera R, Piette J C, Font J, Khamashta M A, Shoenfeld Y, Camps M T, et al; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G J, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011-8.
- Erkan D, Lockshin M D; APS ACTION members. APS ACTION - AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and InternatiOnal Networking. *Lupus* 2012;21:695-8.
- Abreu M M, Danowski A, Wahl D G, Amigo M C, Tektonidou M, Pacheco M S, et al. The relevance of «non-criteria» clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015;14:401-14.
- Andrade D, Tektonidou M. Emerging therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:22.
- Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015;14:192-200.
- Kampolis C, Tektonidou M, Moysakakis I, Tzelepis GE, Moutsopoulos H, Vlachoyiannopoulos P G. Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:558-65.
- Tektonidou M G, Sotsiou F, Moutsopoulos H M. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol* 2008;35:1983-8.
- Cuadrado M J, Bertolaccini M L, Seed P T, Tektonidou M G, Aguirre A, Mico L, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:275-84.
- Griksa E P, Ziakas P D, Zintzaras E, Moutsopoulos H M, Vlachoyiannopoulos P G. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:516-23.
- Cervera R, Tektonidou M G, Espinosa G, Cabral A R, González E B, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011;20:174-81.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M J, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20:206-18.
- Tektonidou M G, Ioannidis J P, Boki K A, Vlachoyiannopoulos P G, Moutsopoulos H M. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM* 2000;93:523-30.