

# Zespół antyfosfolipidowy i ryzyko zawału mięśnia sercowego. Stan aktualnej wiedzy i wątpliwości

Linda Lóczy<sup>1</sup>, János Kappelmayer<sup>2</sup>, Tünde Tarr<sup>3</sup>, Zsuzsa Bagoly<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Division of Clinical Laboratory Sciences, Department of Laboratory Medicine, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Debreczyn, Węgry

<sup>2</sup> Department of Laboratory Medicine, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Debreczyn, Węgry

<sup>3</sup> Division of Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Debreczyn, Węgry

<sup>4</sup> MTA-DE Cerebrovascular and Neurodegenerative Research Group, Debreczyn, Węgry

## SŁOWA KLUCZOWE

świeży zawał mięśnia sercowego, przeciwciała antyfosfolipidowe, zespół antyfosfolipidowy, antykoagulant toczeniowy, zakrzepica

## STRESZCZENIE

Zespół antyfosfolipidowy (APS) obejmuje szerokie spektrum manifestacji klinicznych, które mogą się ujawnić w postaci zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub prowadzą do niepowodzeń położniczych związanych z trwałą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL). W przeciwieństwie do wrodzonych trombofilii, w których zakrzepice żyłne są bardziej prawdopodobne w porównaniu ze zdarzeniami tętniczymi, aPL mogą powodować zakrzepicę w obu typach układów naczyniowych. Zakrzepica tętnicza jest dość powszechna w APS i często dotyczy tętnic wieńcowych lub mózgowych, prowadząc do zawału mięśnia sercowego (MI) lub udaru mózgu. W niniejszym artykule przeglądowym podsumowujemy złożone patomechanizmy prowadzące do zakrzepicy związanej z aPL oraz przedstawiamy wyzwania towarzyszące laboratoryjnemu wykrywaniu tych przeciwciał. Charakterystyczne cechy MI u chorych z APS zostały podsumowane na podstawie obszernego przeglądu dostępnych w literaturze opisów przypadków. Strategie zapobiegania i leczenia omówiono na podstawie aktualnych zaleceń i najnowszych dowodów.

Przegląd literatury sugeruje, że ryzyko MI u chorych z APS jest znaczne i MI może być pierwszym objawem choroby. MI w APS wykazuje określone cechy kliniczne, w tym stosunkowo młody wiek w chwili wystąpienia, brak przewagi płci, często normalne naczynia wieńcowe bez oznak miażdżycy oraz wysokie ryzyko nawrotu zdarzeń zakrzepowych. Leczenie świeżego MI u chorych z APS często stanowi wyzwanie, a zdarzenia niepożądane, w tym zakrzepica w stencie, występują częściej niż u chorych bez APS. Strategie zapobiegawcze w APS powinny być spersonalizowane i uwzględniać ścisłą kontrolę dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwie antagonistami witaminy K (VKA). Obecne dowody nie dają podstaw do rekomendacji stosowania bezpośrednich doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w leczeniu chorych z APS i zakrzepicą tętniczą ze względu na wysokie ryzyko nawrotu.

## SKRÓTY I AKRONIMY

**aCL** (*anticardiolipin antibodies*) – przeciwciała antykardiolipinowe  
**anty-β<sub>2</sub>-GPI** (*anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I*) – przeciwciała przeciwko β<sub>2</sub>-glikoproteinie I  
**aPL** (*antiphospholipid antibodies*) – przeciwciała antyfosfolipidowe  
**APS** (*antiphospholipid syndrome*) – zespół antyfosfolipidowy  
**ASA** (*acidum acetylsalicylicum*) – kwas acetylosalicylowy

**ASTRO-APS** – Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among patients with the Antiphospholipid Syndrome  
**ATE** (*atherothrombotic events*) – aterotromboza  
**β<sub>2</sub>-GPI** (*β<sub>2</sub>-glycoprotein I*) – β<sub>2</sub>-glikoproteina I  
**ELISA** – test immunoenzymatyczny  
**EULAR** (European League Against Rheumatism) – Europejska Liga Przeciwrumatyczna  
**GPL** (*IgG phospholipid units*) – jednostki fosfolipidu IgG

Adres do korespondencji  
 Zsuzsa Bagoly, MD, PhD, Division of Clinical Laboratory Sciences, Department of Laboratory Medicine, University of Debrecen, Faculty of Medicine, 98 Nagyerdei krt., 4032 Debrecen, Hungary, tel.: +36 52 431956, e-mail: bagoly@med.unideb.hu  
 © Autorzy, 2020

**IgA** (*immunoglobulins A*) – immunoglobuliny A  
**IgG** (*immunoglobulins G*) – immunoglobuliny G  
**IgM** (*immunoglobulins M*) – immunoglobuliny M  
**INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany  
**LA** (*lupus anticoagulant*) – antykoagulant toczniowy  
**MI** (*myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego  
**MINOCA** (*myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*) – zawał serca bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych  
**MPL** (*IgG phospholipid units*) – jednostki fosfolipidu IgM

### Wprowadzenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest układową chorobą autoimmunizacyjną objawiającą się zakrzepicą tętniczą i żylną i/lub niepowodzeniami położniczymi związanymi z trwałą obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL).<sup>1-5</sup> Przeciwciała antyfosfolipidowe to grupa różnorodnych przeciwciał, których cechą wspólną jest działanie przeciwko białkom związanym z fosfolipidami. Zazwyczaj aPL – czyli antykoagulant toczniowy (LA), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) i przeciwciała przeciwko  $\beta_2$ -glikoproteinie I (anty- $\beta_2$ -GPI) – identyfikuje się za pomocą testów krzepnięcia (LA) lub immunoenzymatycznych (ELISA; aCL i anty- $\beta_2$ -GPI). Kryterium laboratoryjnym trwale dodatniego wyniku testu jest co najmniej dwukrotne wykrycie któregośkolwiek z aPL w odstępie co najmniej 12 tygodni. Ostateczne rozpoznanie APS opiera się na obecności co najmniej 1 kryterium klinicznego i 1 kryterium laboratoryjnego.<sup>6</sup> Zespół antyfosfolipidowy został opisany stosunkowo niedawno (1983 r.) jako typ nabytej trombofilii.<sup>7</sup> Występuje zazwyczaj u dorosłych w młodym

**NOAC** (*direct oral anticoagulants*) – bezpośrednio doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K  
**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przeszskórna interwencja wieńcowa  
**RATIO** – Risk of Arterial Thrombosis In Relation to Oral Contraceptives  
**SLE** (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy  
**TRAPS** – Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrom  
**VKA** (*vitamin K antagonists*) – antagoniści witaminy K  
**VTE** (*venous thromboembolism*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

lub średnim wieku i może być klasyfikowany jako choroba pierwotna lub związana ze stosowaniem wybranych leków lub z obecnością pewnych chorób. Najczęściej wymieniane są: toczeń rumieniowaty układowy (SLE), nowotwory, infekcje lub sporadycznie zaburzenia autoimmunizacyjne. Obecność aPL może dawać różne obrazy kliniczne, od osób bezobjawowych z dodatnim wynikiem aPL, poprzez klasyczny APS spełniający 1 kryterium kliniczne i 1 kryterium laboratoryjne, do katastrofalnego APS – rzadkiej manifestacji choroby charakteryzującej się rozsianą zakrzepicą małych naczyń i „burzą cytokinową” prowadzącą do gwałtownego rozwoju niewydolności wielonarządowej skutkującej wysoką śmiertelnością.<sup>7</sup> Co ciekawe, rozpowszechnienie aPL w populacji ogólnej bez żadnych objawów klinicznych mieści się pomiędzy 1% a 10%, a tylko u części tych osób rozwinię się APS.

W ostatnim dziesięcioleciu dokonano ważnych postępów w poznaniu patofizjologii zakrzepicy związanej z aPL, jednak dokładny mechanizm wciąż nie jest całkowicie poznany. W odróżnieniu od wrodzonych trombofilii, w których

**TABELA 1.** Prawdopodobne mechanizmy odpowiedzialne za zakrzepicę w zespole antyfosfolipidowym

<b>dysfunkcja komórek śródbłonna</b>
zależna od aPL inhibicja eNOS
wzmoczenie ekspresji cząstek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, selektyna E, itd.)
nasiloną adhezją leukocytów do śródbłonna
zwiększona produkcja endoteliny-1 i czynnika tkankowego
obniżona produkcja prostacyklin
<b>aktywacja płytek krwi</b>
wzmoczona produkcja tromboksanu A <sub>2</sub>
zwiększona aktywacja płytek krwi prowadząca do zwiększonej ekspresji glikoproteiny IIb/IIIa
zaburzenie zależnej od vWF adhezji płytek krwi
zwiększone powstawanie mikrocząstek pochodzenia płytkowego
<b>aktywacja układu dopełniacza</b>
aktywacja dopełniacza (C3, C5) i depozycja
<b>komórkowe procesy zapalne</b>
wzmoczona ekspresja czynnika tkankowego na monocytach (i mikrocząstkach wydzielających się z monocytów)
podwyższone uwalnianie IL-8
uwalnianie neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych (NEToza)
<b>upośledzenie mechanizmów antykoagulacyjnych</b>
zależne od aPL upośledzenie właściwości antykoagulacyjnych aneksyny 5
hamowanie układu białka C
zaburzenie działania antytrombiny
hamowanie TFPI
<b>hamowanie fibrylizacji / nieprawidłowa struktura skrzepu</b>
hamowanie wiązania plazminogenu, aktywacji i aktywności plazminy
podwyższony poziom PAI-1
prozakrzepowy fenotyp skrzepu: gęstsze sieci włókien fibryny, niska przepuszczalność i zmniejszona podatność na lizę

Skróty: aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe, C3 – składowa układu dopełniacza 3, C5 – składowa układu dopełniacza 5, eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu, ICAM-1 – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1, IL-8 – interleukina-8, NET – neutrofilowe pułapki zewnątrzkomórkowe, PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu 1, TFPI – inhibitor czynnika tkankowego, VCAM-1 – naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej 1, vWF – czynnik von Willebranda

zakrzepice żyłne są bardziej prawdopodobne w porównaniu z zakrzepicą tętniczą,<sup>8,9</sup> aPL może powodować zakrzepicę w obu typach łożyska naczyniowego. Zakrzepica tętnicza w APS występuje dość powszechnie, często dotyczy tętnic wieńcowych lub mózgowych, prowadząc do zawału mięśnia sercowego (MI) lub udaru mózgu. Dane z dużych badań obejmujących 1000 chorych z APS z 13 krajów europejskich pokazują, że najczęstszym objawem zakrzepowym jest zakrzepica żył głębokich (38,9%), ale często występuje również zakrzepica tętnicza (udar – 19,8%, MI – 5,5%, zakrzepica obwodowych naczyń tę-

nicznych – 7%).<sup>10</sup> Tylko u 2,8% pacjentów APS był diagnozowany w związku z MI jako pierwszym objawem choroby. Z drugiej strony w analizie 120 badań obecność aPL stwierdzono u 13,5% pacjentów z udarem mózgu i 11% pacjentów z MI w populacji ogólnej (u których wcześniej nie zdiagnozowano APS).<sup>11</sup> Podkreśla to znaczenie identyfikacji chorych, u których APS manifestuje się w postaci zakrzepicy tętniczej.

### Patomechanizm zakrzepicy u chorych z zawałem mięśnia sercowego z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych

Zakrzepice łożysk żylnych i tętniczych były dotychczas postrzegane jako jednostki odrębne patofizjologicznie, różnicowane na podstawie dominującej roli płytek krwi w zakrzepicy tętniczej i większej roli układu krzepnięcia w zakrzepicy żylniej. Współcześnie rosnąca liczba dowodów przemawia za tym, że ta dychotomia może stanowić nadmierne uproszczenie bardziej złożonego mechanizmu procesów zakrzepowych.<sup>12</sup> Patogeneza zakrzepicy w APS jest dobrym przykładem, choć wiele aspektów związanych z działaniem APL wymaga dalszych badań. Pomimo licznych badań ukierunkowanych na odkrycie zagadkowego charakteru tych przeciwciał nadal nie ustalono jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaki związek ma ich obecność z występowaniem zakrzepicy. Niemniej poczyniono znaczące postępy w identyfikowaniu potencjalnych mechanizmów zakrzepicy, a najważniejsze mechanizmy wymieniono w tabeli 1. Wykrycie aPL u zdrowych osób bez objawów klinicznych doprowadziło do wniosku, że obecność przeciwciała nie wystarcza do wywołania zakrzepicy i APS. Głównym docelowym antygenem, poprzez który aPL powodują zakrzepicę, jest  $\beta_2$ -glikoproteina I ( $\beta_2$ -GPI). Nie zdefiniowano określonej funkcji biologicznej przypisanej temu białku.<sup>1</sup> Doniesienia wskazują, że szczególnie immunoglobuliny G (IgG) skierowane przeciwko domenie I  $\beta_2$ -GPI silnie korelują z wytworzeniem się zakrzepicy.  $\beta_2$ -GPI może występować w 2 konformacjach: w pierwszej domena I jest ukryta w kulistej strukturze, w drugiej – struktura ta po związaniu białka z anionowymi błonami fosfolipidowymi otwiera się i ujawnia domenę I. U osób z genetyczną predyspozycją do rozwoju APS ekspozycja domeny I jako neoepitopu stymuluje odpowiedź autoimmunizacyjną i tworzenie kompleksu aPL- $\beta_2$ -GPI.<sup>13</sup> Kilka innych antygenów stanowi również cele dla aPL, m.in. protrombina, białko C, białko S, aneksyna A5 czy aneksyna A2.<sup>1</sup> Zakrzepica żylna i zakrzepica tętnicza w APS mogą być powiązane przez uszkodzenie komórek śródbłonna, które wydaje się niezbędne do rozwoju objawów klinicznych.<sup>2</sup> Chorzy z APS charakteryzują się znacznie upośledzoną produkcją tlenu azotu, a mechanizmem jest hamowanie przez aPL śródbłonkowej syntazy dla tego gazu. Może to prowadzić do zwiększonych predyspozycji rozwo-

ju miażdżycy i zakrzepicy.<sup>14</sup> Komórki śródbłonna mogą być aktywowane przez aPL wykazujące powinowactwo do  $\beta_2$ -GPI. Aktywowane komórki śródbłonna zwiększają ekspresję cząsteczek adhezyjnych i produkcję czynnika tkankowego. Wykazano, że indukowana poprzez aPL w APS dysfunkcja komórek śródbłonna jest związana ze wzrostem grubości kompleksu błony środkowej i błony wewnętrznej. Prowadzi to do zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych; wiele badań klinicznych wykazało przyspieszenie miażdżycy tętnic w obecności krążących przeciwciał aPL.<sup>2,15</sup> Wykazano, że stan zapalny odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu zakrzepicy u chorych z APS.<sup>2</sup> Można go połączyć z czynnikami spustowymi związanymi z infekcjami, urazami, operacjami lub ciążą. Tradycyjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak palenie papierosów, również mogą mieć znaczenie. Dokładny patomechanizm prowadzący do zakrzepicy stanowi złożoną kombinację zdarzeń, które obejmują aktywację i agregację płytek krwi, aktywację i depozycję układu dopełniacza oraz wiele prozakrzepowych i antyfibrynolitycznych zmian w układzie hemostazy. Te ostatnie obejmują zmiany w działaniu antykoagulantów, zwiększoną ekspresję czynnika tkankowego przez komórki śródbłonna i monocyty, zmniejszoną fibrynolizę i nieprawidłowe właściwości skrzepu fibrynowego. Aktywacja kaskady układu dopełniacza to często ważny końcowy element łańcucha zdarzeń wywołujących zakrzepicę.

Istnieją bezpośrednie dowody, że aPL zakłócają właściwości antykoagulacyjne aneksyny A5 na komórkach śródbłonna. Jest to następ-

stwem rozpoznawania przez przeciwciała epitopu na domenie I  $\beta_2$ -GPI, co koreluje ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy.<sup>16,17</sup> W obecności anty- $\beta_2$ -GPI skierowanym przeciwko domenie I zachodzi zmiana konformacyjna i dimeryzacja  $\beta_2$ -GPI, a kompleksy anty- $\beta_2$ -GPI- $\beta_2$ -GPI wypierają aneksynę A5 z powierzchni fosfolipidów. Prowadzi to do upośledzenia właściwości antykoagulacyjnych aneksyny A5, co powoduje zaburzenie równowagi hemostazy i zakrzepicę. W APS aPL mogą interferować ze szlakiem białka C na wiele różnych sposobów i zwiększać przez to ryzyko zakrzepowe.<sup>1</sup> U chorych z APS regulacja generacji trombiny jest często zaburzona, co prowadzi do zwiększonej konwersji protrombiny, szczególnie u osób z zakrzepicą w wywiadzie.<sup>18</sup> Hamowanie układu fibrynolitycznego przez aPL zachodzi w efekcie działania wielu mechanizmów.<sup>1</sup> W APS wiązanie tkankowego aktywatora plazminogenu i plazminogenu do receptora powierzchniowego śródbłonna, aneksyny 2, mogą być utrudnione.<sup>19</sup> aPL mogą bezpośrednio hamować nie tylko aktywację plazminogenu, ale także aktywność plazminy. Podwyższony poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 w APS może również przyczynić się do obniżonej fibrynolizy.<sup>20</sup> Wykazano, że w APS tzw. prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego przyczynia się do epizodów zakrzepowych, szczególnie do epizodów zakrzepicy tętniczej.<sup>21,22</sup> Chorzy z prozakrzepowym fenotypem skrzepu fibrynowego charakteryzują się niekorzystnymi właściwościami skrzepu fibrynowego. Składa się on z gęstszych sieci fibrynowych o cieńszych włóknach, co prowadzi do ich mniejszej przepuszczalności i mniejszej podat-

**TABELA 2.** Profile przeciwciał antyfosfolipidowych wskazujące na wysokie i niskie ryzyko zakrzepicy i niepowodzeń położniczych zgodnie z zaleceniami Europejskiej Ligi Przewietrzającej (EULAR)

Profil	LA	aCL	anty-β <sub>2</sub> -GPI
wysokie ryzyko	+		
	+	+	
	+		+
	+	+	+
niskie ryzyko		+ <sup>a</sup>	
			+ <sup>a</sup>

W celu uzyskania szczegółowych informacji – por. Tektonidou i wsp.<sup>30</sup>

**a** Niskie lub średnie miana. Obecność utrzymujących się wysokich mian jest uważana za profil wysokiego ryzyka.

Skróty: aCL – przeciwciała antykardiolipinowe, anty-β<sub>2</sub>-GPI – przeciwciała przeciwko β<sub>2</sub>-glikoproteinie I, LA – antykoagulant toczniowy

ności na lizę.<sup>21,23</sup> Ponadto ostatnie badania wykazały, że skład białkowy skrzepów fibrynowych powstałych z osocza chorych z zakrzepicą i APS różni się znacznie od składu białkowego skrzepów fibrynowych pochodzących od chorych z zakrzepicą, ale bez APS.<sup>24</sup> Wyniki te potwierdzają rolę podwyższenia poziomu składowych układu dopełniacza i białek płytek krwi oraz obniżenia poziomu białek przeciwzakrzepowych w patomechanizmie tworzenia zakrzepu w APS.

### Wyzwania związane z oceną wyników laboratoryjnych chorych z zespołem antyfosfolipidowym

#### Testy diagnostyczne

Diagnoza APS wymaga spełnienia co najmniej 1 kryterium klinicznego i 1 kryterium laboratoryjnego. Kryteria kliniczne są następujące: 1) zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna), 2) zakrzepica tętnicza (choroba niedokrwienna serca, niedokrwienie mózgu lub udar, choroba tętnic obwodowych), 3) niepowodzenia położnicze (samoistne poronienie, obumarcie płodu, przedwczesny poród).<sup>1,6</sup> Kryteria laboratoryjne obejmują 2 testy oparte na badaniu obecności przeciwciał przeciwko antygenom (anty-β<sub>2</sub>-GPI, aCL) i trzeci – test czynnościowy (LA). Ten ostatni nie jest pojedynczym testem, ale zestawem testów wystarczających do potwierdzenia obecności antykoagulantu toczniowego zgodnie z zaleceniami najnowszych wytycznych.<sup>25,27</sup> Chociaż nie zawsze się tego przestrzega, należy podkreślić, że do rozpoznania APS konieczne jest wykonanie opisanych poniżej testów co najmniej 2 razy w odstępie 12 tygodni. Powtarzanie testów jest istotne, ponieważ aPL, które występują przejściowo po infekcjach, nie mają znaczenia klinicznego i nie mają związku z powikłaniami zakrzepowymi.<sup>1,5</sup>

### Badania przeciwciał ujętych w kryteriach

Badanie miana przeciwciał anty-β<sub>2</sub>-GPI jest nieodzownym testem ujętym we wszystkich wytycznych dotyczących rozpoznania APS. Oznacza się je za pomocą testu immunoenzymatycznego lub immunochemiluminescencyjnego.<sup>6,28,29</sup> W zależności od rodzaju testu anty-β<sub>2</sub>-GPI są przymocowane do stałej powierzchni lub do kulek magnetycznych (*magnetic beads*). Dane oparte na dowodach sugerują, że we wszystkich przypadkach należy zbadać jednocześnie przeciwciała w klasach IgG i IgM, ale nie IgA. Drugim obowiązkowym w APS testem jest test w kierunku aCL. Termin „kardiolipina” odzwierciedla archaiczną nomenklaturę, ponieważ lipid ten został po raz pierwszy opisany w odniesieniu do krowiego serca. Podobnie jak w powyższym teście, również w przypadku aCL nie ma dowodów na przydatność izotypu IgA, a zatem wymagane jest zbadanie jedynie przeciwciał IgG i IgM.<sup>6</sup> Pomimo zaleceń wciąż nie osiągnięto standaryzacji stosowanych testów i brakuje materiałów referencyjnych. Wyniki aCL i anty-β<sub>2</sub>-GPI nie są wyrażane w jednostkach międzynarodowych (zwykle w jednostkach fosfolipidu IgG [GPL] lub fosfolipidu IgM [MPL] dla aCL; i jednostkach arbitralnych, np. U/I dla anty-β<sub>2</sub>-GPI). Wartości odcięcia dla przeciwciał o średnim mianie są ogólnie zdefiniowane jako >40 GPL i >40 MPL dla aCL lub >99. percentyla w populacji referencyjnej (dla obu testów).<sup>6,29,30</sup> Biorąc pod uwagę dużą zmienność międzymetodyczną, zaleca się, aby wartości odcięcia ustalić na podstawie badań lokalnej populacji.<sup>28</sup> Umiarkowane do wysokich mian aCL lub anty-β<sub>2</sub>-GPI lepiej korelują ze zdarzeniami klinicznymi w porównaniu z niższymi mianami, a najsilniejszy związek z zakrzepicą był obserwowany dla przeciwciał IgG.<sup>5,31</sup> aPL o profilu wskazującym na wysokie i niskie ryzyko zakrzepicy i niepowodzeń położniczych według Europejskiej Ligi Przewietrzającej (EULAR) podsumowano w TABELI 2.<sup>30</sup>

### Badania przeciwciał nieujęte w kryteriach

Chociaż kilka innych autoprzeciwciał zostało zidentyfikowanych u pacjentów z APS, nie zostały one uwzględnione w wytycznych.<sup>25,26,32</sup> Autoprzeciwciała przeciwko fosfatydyloserynie/protrombinie zostały opisane u 50% do 90% pacjentów z dodatnim wynikiem aPL.<sup>33</sup> Autoprzeciwciała te mogą odgrywać patogenną rolę, jak wykazano u pacjentów z dodatnim wynikiem LA.<sup>34</sup> Ostatnio stwierdzono również, że pacjenci z obecnością autoprzeciwciał przeciwko fosfatydyloserynie/protrombinie charakteryzują się gęstszymi i słabiej rozpuszczalnymi skrzepami fibrynowymi i że przeciwciała te mogą pośredniczyć w prozakrzepowych właściwościach skrzepu.<sup>35</sup>

### Antykoagulant toczniowy

Istnieje jeden termin używany w odniesieniu do badania czynnościowego aPL, który jest do-

brze znany, ale i błędnie stosowany – LA. Ze względu na zdolność LA do przedłużenia czasu krzepnięcia uznaje się go za inhibitor krzepnięcia. W ostatnich wytycznych zaleca się wykonanie panelu testów w celu rzetelnej identyfikacji LA.<sup>25</sup> Odzwierciedleniem przedłużenia czasu krzepnięcia są numeryczne wartości przedstawiane niekiedy jako wskaźnik krążącego antykoagulantu lub indeks Rosnera. Niemniej we wszystkich zewnętrznych programach kontroli jakości wymagana jest jedynie jakościowa ocena LA (dodatnie/ujemne), bez konieczności oceny ilościowej. Należy zauważyć, że zewnętrzne kontrole jakości często wskazują na znaczącą zmienność międzylaboratoryjną w testach LA.<sup>36</sup> Jeśli wytyczne są odpowiednio przestrzegane, laboratoria mogą wykluczyć obecność LA na podstawie podwójnie ujemnego wyniku: pomiaru czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji o wysokiej wrażliwości na LA i czasu krzepnięcia aktywowanego jadem żmii Russella. Jeśli wyniki tych testów nie są ujemne, istnieją 2 sposoby potwierdzenia obecności LA: można rozpocząć od wykonania testu mieszania osocza badanego i osocza kontrolnego, a następnie przejść do testu potwierdzającego z użyciem nadmiaru fosfolipidów w celu skrócenia przedłużonych czasów krzepnięcia. Można też najpierw wykonać test potwierdzający, wówczas test mieszania ma jedynie wtórny charakter. Oprócz powyżej wspomnianych aspektów analitycznych na uwagę zasługuje jeden aspekt fazy przedanalizacyjnej – wszystkie próbki przechowywane do wykonania testów LA należy dwukrotnie odwirować, aby wyeliminować egzosomy zawierające fosfolipidy, które

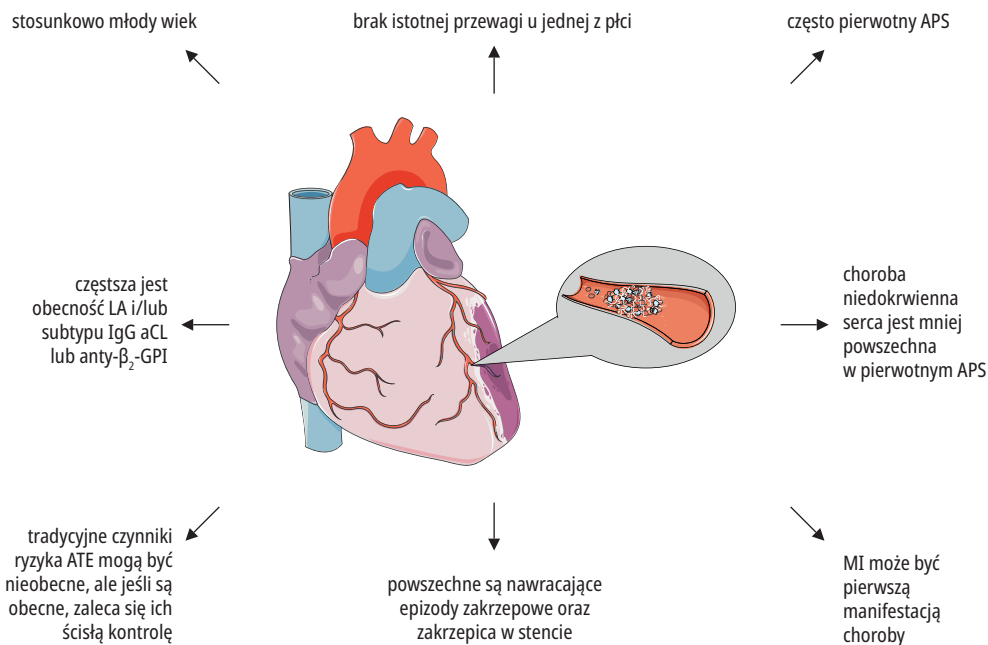
mogą interferować z przeciwciałami i prowadzić do fałszywych wyników.<sup>36</sup> Chociaż w ostatnich dziesięcioleciach dokonał się znaczący postęp w zakresie standaryzacji testów LA, najnowsze kompleksowe badanie podkreśla potrzebę upowszechnienia standaryzacji.<sup>37</sup>

W ogólnej ocenie chorych z APS badania auto-przeciwciał i testy czynnościowe są równie ważne. W związku z tym zasugerowano, że ryzyko zakrzepicy może być większe, gdy co najmniej 2 z powyższych testów były dodatnie (podwójne lub potrójne potwierdzenie aPL).<sup>38,39</sup> Co najważniejsze – prawidłowa ocena laboratoryjna LA ma kluczowe znaczenie, ponieważ wykazano silny związek między obecnością LA a profilem wysokiego ryzyka zakrzepicy, z umiarkowanie wysokim mianem aCL lub anty- $\beta_2$ -GPI (TAB. 2) lub bez nich.<sup>5</sup>

Pomimo uwzględniania trudności przedanalizacyjnych i stosowania zaleceń z aktualnych wytycznych brak zgodności w testach LA potwierdza potrzebę opracowania szeroko dostępnych materiałów referencyjnych, nowych testów, które lepiej identyfikują klinicznie istotne aPL, oraz wskazania jednoznacznych punktów odcięcia do interpretacji wyników, aby uniknąć niepowodzeń w diagnostyce APS.

#### **Interferencje w badaniach laboratoryjnych zespołu antyfosfolipidowego**

Jeśli aPL są obecne, laboratoryjna ocena pacjentów z APS może stanowić wyzwanie z uwagi na interferencje tych przeciwciał z kilkoma testami hemostazy, a także z niektórymi testami immunochemicznymi. Istnieją 2 rodzaje interferencji – albo przeciwciało LA interferuje z innymi testami laboratoryjnymi, albo badanie LA



**RYCINA 1.** Cechy zawału mięśnia sercowego związanego z zespołem antyfosfolipidowym

Skróty: APS – zespół antyfosfolipidowy, ATE – aterotromboza, IgG – immunoglobulina G, MI – zawał mięśnia sercowego; inne: p. TABELA 2

zostaje poddane wpływowi innych obecnych we krwi laboratoryjnych czynników interferujących lub leków.

To ostatnie zjawisko jest częstym dylematem w laboratorium. W związku z tym, że VKA zakłócają badania LA, wytyczne zalecają, by nie przeprowadzać oceny LA, jeśli międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) wynosi  $>1,5$  u pacjentów przyjmujących VKA. Inne czynniki interferujące z pomiarem LA to heparyna i przeciwciała przeciwko czynnikowi, którym w większości przypadków jest inhibitor czynnika VIII. Ostatnio, kiedy bezpośrednie doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) zaczęto stosować nawet szerzej niż VKA, obserwuje się wpływ tych leków na liczne testy hemostazy. Testy LA nie są wyjątkiem i fałszywe przedłużenie czasów krzepnięcia w testach LA pojawia się zarówno w obecności bezpośredniego inhibitora trombiny, jak i inhibitora czynnika Xa.<sup>40</sup> Z tego powodu sugeruje się, żeby testy LA wykonywać od 2 do 3 dni od ostatniej dawki NOAC.<sup>41</sup> W przeszłości pewne obawy wynikały z fałszywie podwyższonych wyników INR u chorych z wysokim mianem LA leczonych warfaryną.<sup>42</sup> Jednak, jeśli w ogóle, to interferencja LA z czasem protrombinowym i wpływ na INR wydają się małe, o ile w badaniu PT zostanie zastosowana tromboplastyna niewrażliwa na LA.<sup>43</sup>

#### Testy prognostyczne w zespole antyfosfolipidowym

Wyniki niektórych testów diagnostycznych mogą służyć jako wskaźniki prognostyczne w APS. W literaturze wskazano na negatyw-

ne znaczenie prognostyczne zmniejszonej liczby płytek krwi,<sup>45</sup> a także na sytuacje, w których aPL były skierowane przeciwko płytkom.<sup>46</sup> Niemniej trombocytopenia jest stosunkowo rzadko wykrywana nawet w „potrójnie pozytywnym” APS. Jednakowoż jest obserwowana u wszystkich pacjentów z katastrofalnym APS i poprzedza pełną manifestację kliniczną tego zespołu. W związku z tym należy ją uznać za marker prognostyczny i sygnał ostrzegawczy.<sup>47</sup>

Pogłębiona ocena aPL może być także przydatna jako marker prognostyczny. Wykazano, że przeciwciała przeciwko domenie I  $\beta_2$ -GPI są silnie związane ze zdarzeniami zakrzepowymi.<sup>16,48</sup> Jak wspomniano powyżej, obecność LA jest również związana z przyszłym ryzykiem zakrzepicy. Dyskutowana jest potrzeba zwiększenia swoistości testu dla domeny I anti- $\beta_2$ -GPI i opracowania bardziej szczegółowych badań dla podtypów LA, które najprawdopodobniej są związane z powikłaniami zakrzepowymi. Dokładne znaczenie kliniczne tych testów pozostaje niepewne.<sup>44</sup> Chociaż kilka testów może być potencjalnie stosowanych do przewidywania zakrzepicy w APS, tylko 1 lub 2 odzwierciedlają patomechanizm APS. Ostatnio z użyciem globalnego testu hemostazy – testu generacji trombiny, wykazano, że w APS równowaga hemostatyczna jest przesunięta w kierunku fenotypu bardziej prozakrzepowego, jednak nie z powodu zmienionej inaktywacji trombiny, ale z uwagi na przyspieszoną konwersję protrombiny do trombiny, i to zjawisko zostało powiązane z przeszłością zakrzepową pacjentów.<sup>18</sup> Mimo to niezaspokojoną potrzebą kliniczną pozostaje

je identyfikacja chorych, którzy są bardziej narażeni na zakrzepicę. Podczas gdy oczekuje się konkretnych testów laboratoryjnych, opracowywane są modele stratyfikujące/prognozujące ryzyko zakrzepowe, które czekają na potwierdzenie w warunkach klinicznych.<sup>5,49,50</sup>

### **Swoiste cechy zawału mięśnia sercowego w zespole antyfosfolipidowym**

#### **Kliniczne cechy świeżego zawału mięśnia sercowego w zespole antyfosfolipidowym**

W celu zidentyfikowania głównych cech klinicznych MI u chorych z APS dokonano przeglądu literatury od stycznia 2000 r. do września 2019 r. Przeszukano bazę danych PubMed z zastosowaniem następujących terminów: „zespół antyfosfolipidowy”, „antyfosfolipidowy”, „antykoagulant tocznia”, „zawał mięśnia sercowego” lub „choroba sercowo-naczyniowa”. Uzyskano również kilka dodatkowych artykułów ze spisów piśmiennictwa wybranych manuskryptów. Stosując takie kryteria wyszukiwania, znaleziono – z wyjątkiem jednego przeglądu systematycznego – tylko opisy przypadków lub serii przypadków. Łącznie w 58 artykułach zidentyfikowano 66 przypadków, w których APS zmanifestował się w postaci świeżego MI. Wszystkie przypadki zostały wymienione w **TABELI 51** w **MATERIAŁACH UZUPEŁNIAJĄCYCH**. Wyodrębniono następujące informacje: dane demograficzne, odpowiedzialne naczynie, historię ateroskleroz (ATE) lub żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE), potencjalny związek z innymi zaburzeniami autoimmunizacyjnymi, obecność innego czynnika ryzyka aterosklerozy i typ aPL. Główne wnioski z analizy danych podsumowano na **RYCINIE 1**. Średni wiek (przedział

międzykwartylowy) zachorowań na MI wynosił 36 lat (29–48 lat). Nie zaobserwowano przewagi płci (płeć męska, 34/66 [51,5%]). W większości przypadków MI był pierwszą manifestacją APS, opisano tylko 10 przypadków z przebyciem ATE i 19 przypadków z przebyciem VTE. APS był pierwotny w 48/66 przypadków (73%). W 16/66 przypadków (24%), w których APS był związany z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, najczęściej był to SLE (8 przypadków [12%]). W 7 przypadkach MI pojawił się w przebiegu katastrofalnego APS. Najczęściej wymienianymi konwencjonalnymi czynnikami ryzyka były: palenie papierosów (17/55 [30%]) i nadciśnienie tętnicze (7/55 [13%]), ale warto zauważyć, że MI często występował przy braku znanego czynnika ryzyka ATE (18/55 [14,5%]), a obecność aPL była jedynym czynnikiem ryzyka zakrzepicy. Wśród profili aPL najczęstszy był LA (44/50 [88%]), następnie aCL IgG (23/51 [45%]) lub IgM (10/46 [22%]) i anty- $\beta_2$ -GPI IgG (10/27 [37%]) lub IgM (4/24 [17%]). „Podwójnie pozytywny” APS opisano w 28 przypadkach, z kolei „potrójnie pozytywny” APS był opisywany rzadko (6 przypadków). Warto jednak zauważyć, że w wielu przypadkach badania aPL były opisane niekompletnie lub nieodpowiednio, a często nie było wzmianki o powtórzeniu testów po 12 tygodniach. Niemniej powyższe wyniki sugerują, że podobnie jak w przypadku danych z literatury na temat powiązania profili aPL i ogólnego ryzyka zakrzepicy obecność LA znacznie przyczynia się do ryzyka MI, a wśród aCL i anty- $\beta_2$ -GPI izotyp IgG może być związany z wyższym ryzykiem MI. W dużym wielośrodkowym kliniczno-kontrolnym badaniu populacyjnym RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In



Relation to Oral Contraceptives) LA było wśród aPL parametrem laboratoryjnym najlepiej skorelowanym z okluzją wieńcową.<sup>51</sup> Warto zauważyć, że w wielu przypadkach zakrzepicy wieńcowej nie towarzyszyła istotna miażdżycza naczyń wieńcowych. Zjawisko to zostało określone jako zawał serca bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (MINOCA).<sup>52-54</sup> Ten wniosek jest zgodny z najnowszą publikacją, w której wykazano dużą częstość występowania trombofilii, szczególnie APS u chorych z MINOCA (APS stwierdzono u 15,5% z 84 kolejnych pacjentów z MINOCA).<sup>55</sup> Oczywiście przyczyną tego zaburzenia jest zakrzepica wieńcowa, ale mogą to być także: skurcz wieńcowy i spontaniczne rozwarstwienie naczynia wieńcowego. Inną opisaną manifestacją sercową związaną z APS jest utworzenie zakrzepu wewnątrzsercowego.<sup>56</sup> Nawracająca zakrzepica wieńcowa oraz zakrzepica w stencie były częstymi powikłaniami u pacjentów z MI po pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Te obserwacje są zgodne z wynikami ostatniego przeglądu systematycznego (Nazir i wsp.),<sup>57</sup> w którym przeanalizowano 40 przypadków MI z 27 badań. Z badań wynikało, że MI związany z APS typowo występował u stosunkowo młodych pacjentów niezależnie od płci, u których stan tętnic wieńcowych często opisywano jako normalny. Podobne wnioski sformułowano w odniesieniu do serii przypadków analizowanych przez Davies i wsp.,<sup>58</sup> którzy podkreślili, że miażdżycza tętnic wieńcowych jest rzadszą etiologią w stosunkowo młodszej grupie wiekowej, zatem konieczna jest bardziej kompleksowa ocena przyczyny zakrzepicy.

W 12% ocenianych przypadków MI wystąpiło u pacjentów z APS związanym z SLE. W przeciwieństwie do stosunkowo częstego występowania zakrzepicy w prawidłowych naczyniach wieńcowych w przypadku pacjentów z pierwotnym APS, u pacjentów z SLE MI jest zwykle związany z inną etiologią, głównie z powodu przyspieszonej miażdżycy. Tak więc w APS związanym z SLE manifestacja kliniczna MI może się znacznie różnić od tej u pacjentów z pierwotnym APS. Chociaż przedwczesna miażdżycza może być cechą pierwotną APS, jej rozpowszechnienie w APS związanym z SLE szacowane jest na co najmniej 2-krotnie wyższe.<sup>59</sup> Zarówno APS, jak i SLE są powiązane z wieloma innymi zakrzepowymi lub niezakrzepowymi objawami sercowymi, co może spowodować jeszcze bardziej zróżnicowaną manifestację kliniczną. Warto zauważyć, że współistniejące wrodzone lub nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy na podłożu miażdżycy nie są kryteriami wykluczającymi dla APS. U pacjentów z SLE ryzyko zakrzepicy może być kombinacją obecności klasycznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia czy insulinooporność, oraz współistnienia czynników związanych z patologią SLE i leczenia kortykosteroidami. Dlatego nie można zapominać, że aPL mogą być indukowane w wyniku martwicy tkanek podczas MI i ich przemijająca obecność nie musi być odpowiedzialna za epizod zakrzepowy. Staranna interpretacja i powtarzanie testów są kluczowe dla identyfikacji APS u chorych ze świeżym MI. Odpowiedzialne stawianie rozpoznania APS jest szczególnie ważne klinicznie, ponieważ wa-

runkuje specyficzne leczenie. W 7 przypadkach wymienionych w **TABELI S1 w MATERIAŁACH UZUPEŁNIAJĄCYCH** MI był cechą katastrofalnego APS. Ze względu na zmienną manifestację zakrzepicy małych naczyń obejmującej wiele narządów diagnoza może być trudna, szczególnie jeśli nie udokumentowano w przeszłości dodatniego wyniku aPL. Ze względu na ciężkość choroby i związaną z nią wysoką śmiertelność wczesne leczenie jest kluczowe. W wymienionych opisach przypadków, w których MI był częścią manifestacji katastrofalnego APS, śmiertelność wyniosła 28% (2/7).

### **Zapobieganie wystąpieniu i leczenie zawału mięśnia sercowego i niedokrwienych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zespole antyfosfolipidowym**

Zasady profilaktyki pierwotnej MI u osoby z dodatnim wynikiem aPL lub u pacjentów z APS są zasadniczo takie same jak w populacji ogólnej. Pierwszym krokiem jest obiektywna stratyfikacja ryzyka na podstawie wieku, współistniejących chorób autoimmunizacyjnych (szczególnie SLE) i innych tradycyjnych czynników ryzyka. Ogromne znaczenie mają uwzględnienie i ścisła kontrola tradycyjnych czynników ryzyka. Wykazano, że są one – szczególnie palenie papierosów i cukrzyca – głównymi determinantami zarówno zakrzepicy tętniczej, jak i żyłnej u chorych z LA, więc ich kontrola może być kluczowa w prewencji tych zdarzeń.<sup>60,61</sup> Stratyfikacji ryzyka można dokonać z użyciem modeli prognostycznych zapewniających wynik w postaci danych ilościowych. Przykładem jest skorygowana skala GAPPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score), która ułatwia predykcję ryzyka u pacjentów z APS poniżej 50. roku życia.<sup>49</sup> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi EULAR u bezobjawowych nosicieli aPL o profilu aPL wskazującym na wysokie ryzyko (obecność LA lub „podwójnie pozytywny” lub „potrójnie pozytywny” APS; p. **TAB. 2**) zaleca się profilaktykę za pomocą niskiej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA).<sup>30</sup> U pacjentów z SLE o profilu wskazującym na niskie ryzyko, bez przebytej zakrzepicy lub niepowodzeń położniczych można rozważyć leczenie niską dawką ASA. Dowody eksperymentalne i kliniczne sugerują, że hydroksychlorochina zmniejsza ryzyko zakrzepicy w SLE.<sup>5,62</sup> U pacjentów z pierwotnym APS uzasadnione są dodatkowe badania w celu ustalenia możliwej skali redukcji ryzyka osiągniętej dzięki temu leczeniu.<sup>5</sup> Leczenie świeżego MI u chorych z APS może być trudne. Pacjenci, u których wykonano PCI, są podatni na nawroty zakrzepicy.<sup>63</sup> Wyniki ostatniej metaanalizy pokazały znacząco większą częstość zdarzeń niepożądanych (w tym konieczność wielokrotnych rewaskularyzacji i większą śmiertelność) po PCI u chorych z APS i/lub SLE w porównaniu z chorymi bez APS lub SLE.<sup>64</sup> Po PCI zaleca się podwój-

ną terapię przeciwplatekowaną jako uzupełnienie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Ryzyko krwawienia musi zostać poddane indywidualnej ocenie.<sup>63</sup> Optymalne równoważenie ryzyka krwawienia i nawrotu zakrzepicy po PCI może być trudne u chorych z APS.

Istotą długoterminowego leczenia u chorych z APS po MI jest długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwie VKA (z docelowym INR 2,0–3,0).<sup>5,30,63</sup> Jednak u chorych z APS i zakrzepicą tętniczą ryzyko nawrotu jest wyższe w porównaniu z chorymi z zakrzepicą żylną. U chorych z APS doświadczających powtarzających się epizodów zakrzepicy tętniczej pomimo stosowania odpowiednich leków przeciwzakrzepowych lub u osób z klinicznie istotnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej do leczenia antykoagulantem najczęściej dodaje się ASA, chociaż długoterminowa podwójna terapia przeciwplatekowa jest rzadka ze względu na ryzyko poważnego krwotoku. Zintensyfikowane leczenie VKA (z docelowym INR 3,0–4,0) stanowi powszechną praktykę w niektórych ośrodkach oraz zostało uwzględnione w zaleceniach, ale potrzeba więcej dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii.<sup>5,30</sup> We wszystkich przypadkach niepowodzenia leczenia VKA pomimo terapeutycznych wartości INR należy wykluczyć sztuczne wydłużenie czasu protrombinowego i fałszywie podwyższone INR przez aPL. Według rekomendacji panelu ekspertów oprócz podwyższenia docelowego INR do 3,0–4,0 lub dodania niskiej dawki ASA w indywidualnych przypadkach nawracającej zakrzepicy tętniczej pomimo leczenia VKA można rozważyć zmianę leczenia na heparynę drobnocząsteczkową.<sup>30</sup>

Według aktualnych danych naukowych nie powinno się stosować NOAC u pacjentów z APS i epizodami tętniczymi ze względu na wysokie ryzyko nawrotu zakrzepicy.<sup>5,30,63</sup> Zgodnie z wynikami badania TRAPS (Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome), do którego włączono pacjentów o wysokim ryzyku („potrójnie pozytywnych”), leczenie rywaroksabanem wiązało się ze zwiększoną częstością epizodów w porównaniu z warfaryną. Terapia rywaroksabanem była zatem bardziej ryzykowna.<sup>65</sup> Badanie zostało przedwcześnie zakończone po włączeniu 120 chorych, czego powodem była zwiększona liczba zdarzeń wśród chorych z APS w grupie rywaroksabanu. Zarówno VTE, jak i zdarzenia tętnicze były częstsze, w tym MI (3 z 59 chorych [5%] vs żaden w grupie leczonej VKA). Dodatkowo po wstępnej ocenie danych z trwającego badania klinicznego apiksabanu w APS (ASTRO-APS [Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among patients with the AntiPhospholipid Syndrome]) wykluczono chorych z zakrzepicą tętniczą ze względu na wysokie ryzyko nawrotu.<sup>30,66</sup> W niedawno opublikowanej metaanalizie 47 badań obejmujących łącznie 447 chorych z APS leczonych

NOAC (rywaroksaban – 290; dabigatran – 144; apiksaban – 13) 73 z 447 chorych (16%) doświadczyło nawracającej zakrzepicy podczas leczenia NOAC.<sup>67</sup> Częstość nawracającej zakrzepicy była podobna w grupie leczonej anty-Xa lub dabigatranem. „Potrójnie pozytywny APS” i spełnienie większej liczby kryteriów klinicznych ujętych w klasyfikacji APS były powiązane z wyższymi wskaźnikami nawrotów. Podobne wyniki uzyskano w najnowszym badaniu kohortowym dotyczącym 176 chorych z APS.<sup>68</sup> Chorzy z APS leczeni NOAC mieli zwiększone ryzyko nawrotu epizodu zakrzepowo-zatorowego w porównaniu z chorymi leczonymi VKA (HR 3,98; 95% CI 1,54–10,28). Co więcej, u chorych przyjmujących NOAC ryzyko krwawienia poważnego lub istotnego klinicznie innego niż poważne było podwyższone (HR 3,63; 95% CI 1,53–8,63). Na podstawie powyższych danych obecnie nie proponuje się stosowania NOAC u chorych z APS z epizodami tętniczymi ze względu na wysokie ryzyko nawrotu zakrzepicy.<sup>30,40,69</sup> Dalsze badania kliniczne są uzasadnione, ponieważ mogą pozwolić na lepsze zdefiniowanie potencjalnej roli NOAC w podgrupach pacjentów z APS.<sup>68,70</sup>

### Wnioski

APS obejmuje szerokie spektrum manifestacji, które mogą objawić się pod postacią zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub prowadzić do niepowodzeń położniczych w związku z obecnością trwale podwyższonych aPL. aPL są wysoce niejednorodne, przez co zrozumienie patomechanizmu ich działania oraz ich diagnostyka laboratoryjna stanowią wyzwanie. Niemniej w ostatnich latach poczyniono ważne postępy w poznaniu poszczególnych etapów patogenezы zakrzepicy, a stratyfikacja ryzyka na podstawie profilu APL uległa poprawie. W przeciwieństwie do przypadków wrodzonych trombofilii, w których żyłne zakrzepice są bardziej prawdopodobne w porównaniu ze zdarzeniami tętniczymi, aPL może powodować zakrzepicę w obu typach układów naczyniowych. Ryzyko MI u chorych z APS jest względnie niższe w porównaniu z incydentami żyłnymi i udarem; mimo to jest znaczne i może być pierwszym objawem choroby. MI w APS wykazuje szczególne cechy kliniczne: względnie młody wiek w chwili manifestacji, brak przewagi płciowej, często prawidłowe naczynia wieńcowe bez oznak miażdżycy oraz wysokie ryzyko nawrotu zdarzeń zakrzepowych. Leczenie świeżego MI u chorych z APS często stanowi wyzwanie, a zdarzenia niepożądane, w tym zakrzepica w stencie, występują częściej niż u chorych bez APS. Strategie zapobiegawcze w APS powinny być spersonalizowane i uwzględniać ścisłą kontrolę dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwie VKA. Obecnie nie zaleca się stosowania NOAC w długoterminowym leczeniu pacjentów z APS i z zakrzepicą tętniczą.

## MATERIAŁY UZUPEŁNIAJĄCE

Materiały dodatkowe są dostępne na stronie [www.mp.pl/kardiologiapolska](http://www.mp.pl/kardiologiapolska).

## INFORMACJE O ARTYKULE

**KONFLIKT INTERESÓW:** nie zgłoszono.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Lóczy L, Kappelmayr J, Tarr T, Bagoly Z. Antiphospholipid syndrome and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol Pol.* 2020; 78: 6–14. doi: 10.33963/KP.15090.

**Tłumaczyła:** lek. Agata Bryk

## PIŚMIENNICTWO

- 1 Rand JH, Wolgast LR. The antiphospholipid syndrome. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White II GC, eds. *Hemostasis and Thrombosis*. 6th ed.: Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013: 1216–1231.
- 2 Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD i wsp. Antiphospholipid syndrome: role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 2317–2330.
- 3 Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013: 675–680.
- 4 Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376: 1498–1509.
- 5 Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2010–2021.
- 6 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T i wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295–306.
- 7 Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014; 48–49: 20–25.
- 8 Berezky Z, Balogh L, Bagoly Z. Inherited thrombophilia and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 419–429.
- 9 Bagoly Z. Uncovering the genetic background of natural anticoagulant deficiencies: time to look behind the scenes. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127: 465–467.
- 10 Cervera R, Piette JC, Font J i wsp. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019–1027.
- 11 Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A i wsp. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65: 1869–1873.
- 12 Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link? *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906: 273–283.
- 13 Rand JH. A snappy new concept for APS. *Blood.* 2010; 116: 1193–1194.
- 14 Ames PR, Batuca JR, Ciampa A i wsp. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrate stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2010; 37: 2523–2530.
- 15 Gacóń J, Przewłocki T, Podolec J i wsp. Prospective study on the prognostic value of repeated carotid intima-media thickness assessment in patients with coronary and extra coronary steno-occlusive arterial disease. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129: 12–21.
- 16 de Laat B, de Groot PG. Autoantibodies directed against domain I of beta2-glycoprotein I. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13: 70–76.
- 17 de Laat B, Wu XX, van Lummel M i wsp. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007; 109: 1490–1494.
- 18 Kremers RMW, Zuily S, Kelchtermans H i wsp. Prothrombin conversion is accelerated in the antiphospholipid syndrome and insensitive to thrombomodulin. *Blood Adv.* 2018; 2: 1315–1324.
- 19 Cockrell E, Espinola RG, McCrae KR. Annexin A2: biology and relevance to the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2008; 17: 943–951.
- 20 Singh NK, Gupta A, Behera DR, Dash D. Elevated plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) as contributing factor in pathogenesis of hypercoagulable state in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 2331–2336.
- 21 Celińska-Lowenhoff M, Iwaniec T, Padjas A i wsp. Altered fibrin clot structure/function in patients with antiphospholipid syndrome: association with thrombotic manifestation. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 287–296.
- 22 Asztabski M, Wypasek E, Ząbczyk M, Undas A. Reduced plasma fibrin clot permeability and susceptibility to fibrinolysis are associated with increased intima-media thickness in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2014; 134: 945–951.
- 23 Bagoly Z. Altered fibrin clot phenotype as predictor of the risk of recurrent venous thromboembolism: evidence is growing. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 569–571.
- 24 Stachowicz A, Ząbczyk M, Natorska J i wsp. Differences in plasma fibrin clot composition in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome compared with venous thromboembolism. *Sci Rep.* 2018; 8: 17301.

- 25 Pengo V, Tripodi A, Reber G i wsp. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 1737–1740.
- 26 Keeling D, Mackie I, Moore GW; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012; 157: 47–58.
- 27 Clinical and Laboratory Standards Institute. H60-A: laboratory testing for the lupus anticoagulant; approved guideline. 2014.
- 28 Devreese KM. Standardization of antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? *Lupus.* 2012; 21: 718–721.
- 29 Tebo AE. Laboratory evaluation of antiphospholipid syndrome: an update on autoantibody testing. *Clin Lab Med.* 2019; 39: 553–565.
- 30 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M i wsp. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1296–1304.
- 31 Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1530–1548.
- 32 Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 163–171.
- 33 Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 1999; 93: 2149–2157.
- 34 Pengo V, Del Ross T, Ruffatti A i wsp. Lupus anticoagulant identifies two distinct groups of patients with different antibody patterns. *Thromb Res.* 2018; 172: 172–178.
- 35 Ząbczyk M, Celińska-Löwenhoff M, Plens K i wsp. Antiphosphatidylserine/prothrombin complex antibodies as a determinant of prothrombotic plasma fibrin clot properties in patients with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2019; 17: 1746–1755.
- 36 Devreese K, Hoylaerts MF. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur J Haematol.* 2009; 83: 1–16.
- 37 Efthymiou M, Mackie IJ, Lane PJ i wsp. Comparison of real world and core laboratory lupus anticoagulant results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) clinical database and repository. *J Thromb Haemost.* 2019; 17: 2069–2080.
- 38 Pengo V, Ruffatti A, Legnani C i wsp. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 237–242.
- 39 Lim W. Thrombotic risk in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 741–746.
- 40 Undas A, Góralczyk T. Direct oral anticoagulants in patients with thrombophilia: challenges in diagnostic evaluation and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25: 1321–1330.
- 41 Mani H. Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants. *Int J Lab Hematol.* 2014; 36: 261–268.
- 42 Sanfelippo MJ, Sennet J, McMahon EJ. Falsely elevated INRs in warfarin-treated patients with the lupus anticoagulant. *WJM.* 2000; 99: 62–64: 43.
- 43 Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M i wsp. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol.* 2001; 115: 672–678.
- 44 Greaves M. Evaluation of antiphospholipid antibodies. W: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, eds. *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis.* 2 ed.: Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell Publishing Ltd.; 2013: 233–243.
- 45 Baroni G, Banzato A, Bison E i wsp. The role of platelets in antiphospholipid syndrome. *Platelets.* 2017; 28: 762–766.
- 46 Proulle V, Furie RA, Merrill-Skoloff G i wsp. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS. *Blood.* 2014; 124: 611–622.
- 47 Pontara E, Banzato A, Bison E i wsp. Thrombocytopenia in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 529–532.
- 48 Tonello M, Mattia E, Del Ross T i wsp. Clinical value of anti-domain 1-beta-2 Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta.* 2018; 485: 74–78.
- 49 Radin M, Schreiber K, Costanzo P i wsp. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017; 240: 72–77.
- 50 Otomo K, Atsumi T, Amengual O i wsp. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 504–512.
- 51 Urbanus RT, Siegerink B, Roest M i wsp. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 998–1005.
- 52 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS i wsp. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [pl]. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 1383–1415.
- 53 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS i wsp. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2231–2264.
- 54 Iwarczyk S, Skorupski W, Grygier M i wsp. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in a young woman: the key role of optical coherence tomography. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 728–729.
- 55 Stepien K, Nowak K, Wypasek E i wsp. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol.* 2019; 290: 1–6.
- 56 Szymańska K, Książczyk M, Dębska-Kozłowska A i wsp. Intraventricular thrombus progression due to poor compliance with anticoagulant treatment in a patient with hypereosinophilic and antiphospholipid syndromes. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 480–481.
- 57 Nazir S, Tachamo N, Lohani S i wsp. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis.* 2017; 28: 332–335.
- 58 Davies JO, Hunt BJ. Myocardial infarction in young patients without coronary atherosclerosis: assume primary antiphospholipid syndrome until proved otherwise. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 379–384.
- 59 Koltz T, Shiber S, Sharabi I i wsp. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. *Front Immunol.* 2019; 10: 941.
- 60 Posch F, Gebhart J, Rand JH i wsp. Cardiovascular risk factors are major determinants of thrombotic risk in patients with the lupus anticoagulant. *BMC Med.* 2017; 15: 54.
- 61 Gajos G. Diabetes and cardiovascular disease: from new mechanisms to new therapies. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 178–186.
- 62 Rand JH, Wu XX, Quinn AS i wsp. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood.* 2010; 115: 2292–2299.
- 63 Tufano A, Di Minno MND, Guida A i wsp. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome: clinical presentation, role of cardiac imaging, and treatment strategies. *Semin Thromb Hemost.* 2019; 45: 468–477.
- 64 Bundhun PK, Boodhoo KD, Long MY, Chen MH. Impact of antiphospholipid syndrome and/or systemic lupus erythematosus on the long-term adverse cardiovascular outcomes in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3200.
- 65 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G i wsp. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132: 1365–1371.
- 66 Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA i wsp. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients with Antiphospholipid Syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22: 239–247.
- 67 Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T i wsp. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: 1011–1021.
- 68 Malec K, Broniatowska E, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a cohort study. *Lupus.* 2020; 29: 37–44.
- 69 Joshi A, Hong J, Siva C. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome receiving newer oral anticoagulants: a case report and review of literature. *Clin Med Res.* 2017; 15: 41–44.
- 70 Cohen H, Efthymiou M, Gates C, Isenberg D. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44: 427–438.