

Maria Majdan<sup>1</sup>, Andrzej Majdan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academic Department of Rheumatology and Systemic Connective Tissue Diseases

<sup>2</sup>Department of Oncology, Division of Oncology Medical University, Lublin

# Antiphospholipid Syndrome — controversies

The mentioned below report was presented as a lecture at the Rheumatologic Forum on the 18<sup>th</sup> of June 2016 in Gdynia.

## ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome which was defined for the first time in 1985 is more and more frequently diagnosed and better treated. During the 30-year period of observation numerous new questions have appeared regarding the nature of this diseases. In particular: how to diagnose the disease in patients with non-classification criteria; how to prevent

thrombosis and pregnancy complications, why does thrombosis appear despite the proper anticoagulation, is it possible to diagnose seronegative antiphospholipid syndrome?

The current knowledge regarding diagnosis and treatment of APS has been presented in this paper.

**Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 4: 181–186**

**Key words: antiphospholipid syndrome; non-classification criteria; Global APS Score; treatment**

## DEFINITION — CLASSIFICATION CRITERIA; NON-CLASSIFICATION CRITERIA

The term Antiphospholipid Syndrome (APS) was first used in 1985 in the report on the thrombotic complications of the pregnancy and/or thrombocytopenia associated with the presence of the lupus anticoagulant (LAC) or anticardiolipin antibodies (aCL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [1].

Antiphospholipid Syndrome is currently considered as a systemic autoimmune disease with coexisting: recurrent venous or arterial thrombosis, obstetric complications and antiphospholipid antibodies (aPL) [2–6]. In this disease, the interaction of different pro-thrombotic agents results in an arterial and venous thrombosis of different organs [7]. The markers aPL are: anticardiolipin antibodies (aCL) in class IgG and IgM; anti- $\beta_2$  glycoprotein I an-

tibodies in class IgM and IgG (anti- $\beta_2$  GPI IgM and anti- $\beta_2$  GPI IgG) and lupus anticoagulant (LAC). The classification criteria of the disease defined in 2006 includes in the diagnostics the presence of venous or arterial thrombosis of any organ, defined obstetric complications and detection in at least two tests (at least 12 weeks apart ) of the marker antiphospholipid antibodies [2].

The current classification criteria of the antiphospholipid syndrome are shortly presented in the Table 1.

The clinically overt antiphospholipid syndrome can be diagnosed when at least one clinical criterion and one laboratory criterion is met [2].

There are many non-classification (actually not included to the classification criteria of the disease) manifestations of APS like: APS nephropathy; valvular heart disease; throm-

**Table 1.** The classification criteria of the antiphospholipid syndrome [based on 2, 3]

Clinical criteria	Laboratory criteria
Blood vessels thrombosis : arterial or venous Gestational complications	Anticardiolipin antibodies (IgG, IgM) Anti- $\beta_2$ glycoprotein I antibodies (IgG, IgM) Lupus anticoagulant

### Correspondence address:

prof. dr hab. n. med. Maria Majdan  
Academic Department  
of Rheumatology and Systemic  
Connective Tissue Diseases  
20–954 Lublin, Jaczewskiego Str. 8  
tel.: +48 81 7244790,  
fax: +48 81 7244 515,  
e-mail: maria.majdan@gmail.com

**Table 2.** Clinical forms of the antiphospholipid syndrome [based on 3–9]

1. APS with vascular symptoms
2. APS with gestational complications
3. APS with symptoms not included in the classification criteria Livedo reticularis, thrombocytopenia, valvular heart disease, APS nephropathy, central nervous system involvement (migraine, epilepsy, cognitive disorders)
4. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)
5. Asymptomatic presence of the antiphospholipid antibodies

bocytopenia; skin changes (livedo reticularis; ulcerations), cognitive disorders; epilepsy; chorea. It is recommended to include the aforementioned symptoms into the classification criteria of APS [8, 9].

To improve the diagnostics, especially of the ‘seronegative’ APS, it is suggested to test additionally the autoantibodies: aCL in class IgA; anti-beta-2-GPI in class IgA; anti-prothrombin antibodies (anti-PT), anti-phosphatidylserine — prothrombin complex antibodies (anti-PS/PT); anti-annexin 2 and vimentin antibodies [8, 10–12].

From the clinical, practical point of view, APS may be divided into five main clinical forms presented in Table 2.

Controversies concerning the antiphospholipid syndrome

In the literature, the APS is defined as a ‘strange’ syndrome [3, 5–12].

‘Strange’ because:

- Thrombosis and gestational complication are also common in the general population
- Thrombosis and gestational complications have different risk factors other than aPL
- The diagnosis of APS strongly depends on laboratory tests of unreliable quality

Based on clinical observation and serologic tests, we can more and more clearly state the different determinants the organ thrombosis and gestational complications in APS.

In the current discussion on APS, implements a number of controversies exist [3, 5–12]:

1. There are different cut-off points of the aPL levels for the thrombosis and for the gestational complications (for the thrombotic APL a cut off value of aPL > 99 percentile is sufficient and for the obstetric APL a cut-off value of aPL is > 95 percentile).
2. Almost half of the patients with gestational complications have low values of aCI and anti-beta2GPI.
3. In the obstetric APS a triple positivity is strongly related to the spontaneous abortion (OR 16.2); thrombosis (OR 122.5).

Due to the controversies, it is recently frequently considered to revise and re-considerate the general concept of the Antiphospholipid Syndrome [5, 10, 12–14]. It is postulated to:

- consider the aPL as a risk factor and not only as a marker of the ‘syndrome called APS’;
- consider whether detecting the aPL should have the same importance in the gestational and thrombotic complications;
- consider the different pathomechanism of both (thrombotic and gestational) pathologies;
- evaluate the aPL in the context of considering non aPL depending risk factors.

## THE PATHOGENESIS OF APS

The mechanism of the thrombosis in patients with presence of the aPL is still unclear [7, 10, 12].

It is taken into consideration that aPL have an influence on:

- the endogenous anticoagulant system (dysfunction of the annexin A5; inhibition of the protein C function; inhibition of the antithrombin);
- the binding and activation of platelets;
- the interaction with endothelial cells and induction of the adhesive molecules expression and of the tissue factors;
- the activation of the complement cascade.

Infections and immunisation in genetically predisposed patients are pathogenetically associated with production of the aPL and development of APS, especially in its severe form of catastrophic APS.

The pathogenesis of the thrombosis is still discussed. The important role of the interaction between the aPL and platelets membrane, coagulation cascade proteins and the endothelial cells is emphasised.

The factors (genetic and/or environmental) triggering the production of aPL are still unknown. It is still not clear why only selected persons with present aPL develop the clinical symptoms of APS.

**Table 3.** Proposed risk categories of the antiphospholipid syndrome (APS) [based on 15]

Definitive APS	Patients with at least triple positivity in aPL
Likely APS	Patients with double positivity in aPL (an intermediate risk group)
Possible or non APS	Patients with single positivity in aPL (a low risk group)

The hypothesis of 'two hits' tries to explain two questions:

- the relation and disproportion between the relatively rare thrombosis and the frequently detected aPL;
- why in patients with high aPL levels thrombosis occurs only periodically.

The "first hit" is an individual with procoagulant phenotype.

The most frequent secondary causes ('second hit') are:

- dehydration,
- life style related factors (cigarettes smoking, hormonal contraception, diet),
- long-lasting journeys (economic class syndrome),
- staying at high altitude,
- possible infections — probable factor.

### SEROLOGIC TESTS IN APS

It is clear that serological tests play a crucial role in diagnosing APS. Due to the heterogeneity of aPL, the valid identification of aPL must include the antibodies reacting with different phospholipids which bind to plasmatic proteins (beta 2 glycoprotein and prothrombin) and remains a big laboratory challenge [4, 5, 8, 10–12].

The new laboratory kits give the possibility to identify the autoantibodies reacting with phospholipids others than cardiolipin. The concept of profiling the aPL was implemented in order to better estimate the risk of thrombotic complications. Forastiero R, in a special article published in 'Lupus' [15], suggests to include testing in the work up for APS, testing the antibodies against the I beta2 GPI domain and/or antiprothrombin antibodies and to apply the ASP classification including the risk of thrombotic event. He also points out that it's known since a long time, based on the results of the big, multicentre, prospective studies, that the triple aPL positive patients have the highest risk of developing the thrombosis.

It is likely that the presence of the triple positivity is related to the antibodies against Gly40-Arg43 epitope in the domain I beta2 GPI. Testing the antibodies against the domain I beta2 GPI (abeta2 GPI-D1) se-

ems to be a promising tool in diagnosing and estimating the risk of thrombosis in APS. It is also suggested that only patients who are triple positive for LAC/aCL/a beta2 GPI antibodies, should be considered to have a confirmed APS (thrombotic or obstetric) [15].

The suggestion of proposed categorisation of the Antiphospholipid Syndrome is presented in Table 3.

### AN EVALUATION SYSTEM FOR THROMBOTIC/ OBSTETRIC COMPLICATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID — GLOBAL APS SCORE (GAPSS)

Assessing the risk of developing the thrombotic/obstetric complications in the APS patients with presence of the antiphospholipid antibodies remains still a major challenge [16]. It is still unclear why some patients with presence of aPL never experience any syndromes of APS while others have venous or arterial thrombosis or even develop CAPS.

Sciascia et al., after five years of clinical studies, suggested a new risk scoring system for complications in patients with SLE and present aPL: Global APS Score (GAPSS) [17, 18].

Introduction of a new complications risk scoring (predicting) system should help in difficult therapeutic decisions concerning the antithrombotic treatment.

GAPSS is a model of a classification system based on 6 indicators defining the risk of thrombotic/gestational complications in APS. GAPSS is based on the combination of the independent risk factors of the thrombosis/gestational complications and the profiles of aPL and autoantibodies associated with the autoimmunization [17, 18].

It is considered to combine the following parameters is considered:

- aPL profile (included and not included in the classification criteria),
- conventional cardio-vascular risk factors,
- profile of the autoantibodies characteristic for the SLE (ANA, ENA, a-dsDNA; RNP),
- use of the thrombo-prophylaxis (aspirin, hydroxychloroquine, oral anticoagulation).

The value and validation of each parameter in predicting the risk score was evaluated,

**Table 4.** The results of the 10 years prospective observation of 1000 patients with in the “Euro-Phospholipid” project [19]

Over 10 years 1000 of patients from 13 European countries were treated/observed	
Diagnoses in the patients in the study	— pAPS — 53.1% — APS and SLE — 36.2% — APS associated with other SCTD —10.7%
The frequency of the thrombosis in the first 5 years vs. the next 5 years	166 (16.6%) vs. 118 (15.3%)
The most common forms of thrombosis	Cerebral stroke — Transitional Ischemic Attack (TIA) — Deep veins thrombosis — Pulmonary embolism
The pregnancy morbidities (general data)	Observed in 127 (15.5%) pregnant women; 188 pregnancies, 72.9% of live birth
The gestational complications	Early spontaneous abortion — 15.5% Delayed maturation — 26.3% Premature deliveries — 48.2%
Mortality — frequency, causes	Total: 93 patients (9.3%) Causes: severe thrombosis (36.5%), infections (26.9%), bleedings (10.7), CAPS was diagnosed in 9 patients 5 of them died (55.6)
The probability of the 10 years survival	90.7%

APS — antiphospholipid syndrome; pAPS — primary PAS; SLE — systemic lupus erythematosus; SCTD — systemic connective tissue diseases; CAPS — catastrophic antiphospholipid syndrome.

after a 5 years period of observation, in a special analysis.

The final GAPSS scoring includes the presence of:

- aCL IgG/IgM — 5 points;
- anty beta2 GPI IgG/IgM — 4 points;
- LAC — 4 points;
- IgG/IgM class of the antibodies against the anti-phosphatidylserine complex — 3 points;
- Hyperlipidaemia — 3 points;
- Arterial hypertension — 1 point.

A GAPSS score  $\geq 10$  points has a strong predictive and prognostic value. Patients who had thrombotic/gestational complications had a significantly higher index compared to patients without complications; a median of 17 (0–86) vs. 4 (0–31) respectively. GAPSS appears to be a valuable new tool to assess the risk of thrombotic/obstetric complications in patents with SLE and APS. The value of GAPSS in APS without SLE is currently being evaluated [16–18].

### A MULTICENTRE PROSPECTIVE TRIAL OF 1000 PATIENTS WITH APS

The results of the 10 years’ prospective analyses in ‘real life’ of 1000 patients with APS have finally been published in 2015. In all patients the main causes of the morbidity and of the mortality as well as the early and late symptoms of APS were evaluated [19].

The project named “Euro-Phospholipid-Study” was started in 1999. The aim of the study was to evaluate the evolution of the disease over time. The evaluation was based on the analysis of the frequency and characteristics of the main clinical and immunological manifestations of APS at the beginning of the disease and in the following 5 years of the disease’s course, 820 (82%) females and 180 (18%) males, mostly Caucasians (98.5%), were enrolled into the study. The median age at the beginning of the observation was 42 years (range 0–82). 53.1% of patients had a primary APS and 36.2% APS associated with SLE. The most frequent risk factors of the thrombosis observed in the analysed group were Tobacco smoking, arterial hypertension and dyslipidaemia (15–20% of the whole population) [19].

In the immunologic test the presence of aCL was detected in 81.7% of patients, lupus anticoagulant in 36.2%, ANA in 36.3 and anti-dsDNA in 12.7% of patients.

The most important results of the analysis of 10 years of the prospective observation of 1000 patients with APS in the ‘Euro-Phospholipid-Study’ are presented in Table 4.

### NON-CLASSIFICATION SYNDROMES — THEIR CLINICAL VALUE AND THE NECESSITY TO INCLUDE THEM TO THE CRITERIA

The results from the ‘Euro-Phospholipid-Project’ suggest to include the following

clinical, non-classification (not included in the current criteria) APS related symptoms into the new, modified classification of APS.

Strong recommendation:

- APS nephropathy,
- Valvular defects.

Moderate recommendation:

- Superficial veins thrombosis,
- Livedo reticularis,
- Thrombocytopenia,
- Chorea,
- Longitudinal myelitis,
- Seronegative APS.

Not recommended:

- Seizures;
- Migraines,

The authors of the 'Euro-Phospholipid-Project' conclude after the 10 years observation period that patients with APS, despite the use of the currently recommended antithrombotic treatment, still have a high morbidity and mortality. It is necessary to put more effort into developing the optimal prognostic markers and therapeutic strategies to prevent these complications [19].

## CURRENT RECOMMENDATIONS CONCERNING THE TREATMENT OF APS

It is recommended to use a long-term oral anticoagulation in patients with APS diagnosed based on the current criteria and who had an thrombotic event and to use aspirin and heparin to prevent the obstetric complications in patients with diagnosed APS. This consensus is based on the randomized clinical and observational trials. The oral anticoagulants from the group of vitamin K antagonists (VKA) are a basic drug used in the thrombotic APS (the most frequently warfarin). Following the current recommendations, the INR should be maintained at 2.5 (2.0–3.5) [4, 5, 20, 21].

Warfarin has a narrow therapeutic index and comes into numerous interactions with co-used drugs and food. The delayed onset of its effect and the delayed end of its action is an additional problem especially in patients requiring a quick start or a quick stop of the anticoagulation.

There are still many controversies concerning the necessity of long-term antithrombotic therapy in some special clinical situations. Patients with so called 'seronegative APS' or patients who do not fulfil the serologic or clinical criteria of APS from 2006 [2] are an example for that. There is also an important problem

with patients who suffer from the recurring thrombosis despite the appropriate use of the recommended anticoagulation. The antithrombotic treatment of patients with dominating non-classification clinical symptoms of APS such as hematologic (thrombocytopenia and haemolytic anaemia), neurologic (chorea, myelitis, multiple brain changes defined as 'sclerosis like'), APS nephropathy, valvular defects associated with presence of the antiphospholipid antibodies; is another challenge. Another therapeutic problem is to stop the antithrombotic therapy in patients with thrombotic APS in whom in the accessible laboratory techniques, antiphospholipid antibodies are proven to be permanently absent [20, 21].

In many reports on APS, the authors underline that the use of the hydroxychloroquine (HCQ) is strongly recommended in patients with APS, SLE with APS and in case of the obstetric APS. The antithrombotic activity of HCQ is mostly taken into consideration [22, 23].

## THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS (NOAC) IN THE TREATMENT OF APS

NOAC are a new option of anticoagulation in patients with APS. These drugs, compared to VKA, provides many benefits. They don't interfere with food and alcohol and have only few interactions with other administered drugs. There is no need of routinely monitoring the anticoagulation activity of NOAC because, due to the predictable kinetics, we know the anticoagulation effect of these drugs.

Two preparations of NOAC are used in the clinical practice: a direct thrombin inhibitor-*dabigatran etexilate* (Pradaxa) — and *rivaroxaban* (Xarelto), which is a direct inhibitor of the factor Xa [20, 24].

In patients with APS the use of NOAC is recommended only in case of a proven allergy or intolerance of VKA as well as in case of insufficient control of the anticoagulation on VKA [20, 24].

## SUMMARY AND FUTURE CHALLENGES

Currently, warfarin and other VKA remain the basic anticoagulation drugs while heparin and low-dosed aspirin are crucial in the obstetric treatment of APS [20–24].

In patients with high risk of thrombosis (triple positivity of aPL) anticoagulation with use of oral VKA may be insufficient. New events of thrombosis may occur despite the maintenance of the therapeutic INR values.

- There are many unanswered questions concerning the patients with recurrent thrombosis:
- Should a venous and arterial thrombosis be treated in the same manner?
  - What's the optimal intensity of the anticoagulation?
  - What's the optimal time of administering the anticoagulation?
  - Should the APS patients receive different treatment based on the aPL profile?

- What's the role of NOAC in the long-term treatment of APS?
- Should non-anticoagulation drugs (e.g. statins) be used in the secondary prophylaxis of thrombosis?

We have the hope that the immunomodulatory and targeted therapies will be more effective in the treatment and in the prevention of the clinical symptoms in patients with APS [14, 21].

## References

1. Harris E.N., Gharavi A.E., Hughes G.R. Antiphospholipid antibodies. *Clin. Rheum. Dis.* 1985; 11: 591–609.
2. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
3. Derksen R.H.W.M., Fritsch-Stork R. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. In: Meroni P.L. (ed.). *Antiphospholipid antibody syndrome — from bench to bedside.* Springer, Heidelberg/New York/Dordrecht/London 2015: 47–59.
4. Pengo V., Denas G., Padayattil S.J. et al. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015; 125: 672–677.
5. Majdan M., Majdan A. Zespól antyfosfolipidowy — wybrane problemy poruszane w piśmiennictwie w 2014–2015 roku. In: P. Wiland (red.). *Reumatologia 2014–2015 — nowe trendy.* Termedia, Poznań 2016: 145–157.
6. Majdan M. Zespól antyfosfolipidowy. *Med. Dypl.* 2013; 1: 12–17.
7. Giannakopoulos B., Krillis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2013; 368: 1033–1044.
8. Gerosa M., Rovelli F. Non-classification criteria. In: Meroni P.L. (ed.). *Antiphospholipid antibody syndrome — from bench to bedside.* Springer, Heidelberg/New York/Dordrecht/London 2015: 61–74.
9. Abreu M.M., Danowski A., Wahl D.G. 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: 401–414.
10. Conti F., Capozzi A., Truglia S. Et al.: The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome. *J. Immunol. Res.* 2014; article ID 389601: 7 pages. doi:10.1155/2014/389601.
11. Roggenbuck D., Somma V., Schierack P. et al. Autoantibody profiling in APS. *Lupus* 2014; 23: 1262–1264.
12. Hughes G.R.V. Hughes syndrome? APS, 30 years on, what have we learnt? Opening talk at the 14th International Congress on antiphospholipid antibodies. Rio de Janeiro, October 2013. *Lupus* 2014; 23: 400–406.
13. Chighizola C.B., Andreoli L., de Jesus G.R. et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015; 24: 980–984.
14. Koike T. My contribution, my dream — a look at the future of APS. *Lupus* 2014; 21: 1332–1334.
15. Forastiero R. Multiple antiphospholipid antibodies positivity and antiphospholipid syndrome criteria re-evaluation. *Lupus* 2014; 23: 1252–1254.
16. Cervera R., Espinosa G. The anti-phospholipid syndrome: 30 years in the forefront (1983–2013). Is the GAPSS the better score? *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1347–1348.
17. Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: the Global Antiphospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1397–1403.
18. Sciascia S., Bertolaccini M.L., Rocatello D. et al. Independent validation of antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 142–143.
19. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1011–1018.
20. Espinosa G., Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 586–596.
21. Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Highlights* 2013; DOI 10.1007/s13317-013-0056-5.
22. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 358–362.
23. Mekinian A., Costedoat-Chalumeau N., Masseau A. et al. Obstetrical APS: is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome? *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 23–29.
24. Chighizola C.B., Moia M., Meroni P.L. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 23: 1279–1282.



Maria Majdan<sup>1</sup>, Andrzej Majdan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra Onkologii, Zakład Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

## Zespół antyfosfolipidowy — kontrowersje

Praca została wygłoszona w formie wykładu 18 czerwca 2016 roku w czasie Konferencji Czasopisma Edukacyjnego „Forum Reumatologicznego” w Gdyni

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Maria Majdan i wsp. Antiphospholipid Syndrome — controversies. Forum Reumatol. 2016 tom 2, nr 4: 181–186  
Należy cytować wersję pierwotną.

### STRESZCZENIE

Zespół antyfosfolipidowy (APS), po raz pierwszy zdefiniowany w 1985 roku, jest coraz częściej rozpoznawany i coraz lepiej leczony. W trakcie prawie 30-letniej obserwacji chorych na APS pojawiło się wiele nowych pytań dotyczących choroby, na które nadal nie ma odpowiedzi: Jak rozpoznawać chorobę u osób z objawami nieujętych w kryteriach klasyfi-

kacyjnych? Jak skutecznie zapobiegać powikłaniom zakrzepowym i ciążowym? Dlaczego zakrzepica i powikłania ciążowe występują mimo leczenia antykoagulacyjnego? Czy można rozpoznać seronegatywny APS? W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat rozpoznawania i leczenia APS.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 4: 181–186

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy; APS; objawy nieklasyfikacyjne; GAPSS; leczenie

### DEFINICJA — KRYTERIA KLASYFIKACYJNE I KRYTERIA NIEKLASYFIKACYJNE

Po raz pierwszy określenia „zespół antyfosfolipidowy” (APS, *antiphospholipid syndrome*) użyto w 1985 roku przy opisie powikłań zakrzepowych, ciążowych i/lub trombocytopenii występujących w skojarzeniu z obecnością antykoagulantów toczniowych (LAC, *lupus anticoagulant*) lub przeciwciał antykardiolipinowych (aCL, *anticardiolipin antibodies*) u chorych na tocznię rumieniowatą układową (TRU) [1].

Obecnie uważa się, że APS jest układową chorobą autoimmunizacyjną, w której współwystępują: nawracająca zakrzepica żylna lub tętnicza, powikłania położnicze oraz przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL, *antiphospholipid antibodies*) [2–6]. W schorzeniu tym współdziałają ze sobą różne czynniki prozakrzepowe, powodując zakrzepicę tętniczą i żylną w różnych narządach [7]. Do markerowych aPL należą: aCL w klasie immunoglobuliny G i M (IgG i IgM); przeciwciała przeciwko  $\beta_2$  glikoproteinie-I w klasie IgM i IgG (anty- $\beta_2$  GPI IgM i anty- $\beta_2$  GPI IgG) oraz LAC. Uaktualnione w 2006 roku kryteria klasyfikacyjne choroby

uwzględniają w diagnostyce stwierdzenie zakrzepicy tętniczej lub żylną w dowolnym narządzie, występowanie określonych powikłań położniczych oraz przynajmniej dwukrotne potwierdzenie (w odległości czasowej 12 tygodni) obecności markerowych aPL [2].

Aktualne kryteria klasyfikacyjne APS przedstawiono w skrócie w tabeli 1. Jawny APS można rozpoznać, gdy spełnione zostało co najmniej jedno kryterium kliniczne i jedno kryterium laboratoryjne [2].

Znanych jest wiele nieklasyfikacyjnych (niezaliczanych aktualnie do kryteriów klasyfikacyjnych choroby) manifestacji APS. Należą do nich: nefropatia APS, choroba zastawkowa serca, trombocytopenia, zmiany skórne (*livedo reticularis*, owrzodzenia), zaburzenia poznawcze, padaczka, płasawica. Postuluje się poszerzenie kryteriów klasyfikacyjnych APS o te objawy [8, 9].

Do poprawy diagnostyki, szczególnie w przypadku „seronegatywnego” APS, proponuje się dodatkowe oznaczanie autoprzeciwciał: aCL w klasie immunoglobuliny A (IgA); anty- $\beta_2$  GPI w klasie IgA; przeciwciał przeciwko protrombinie (anty-PT); przeciwko kompleksowi fosfatydyloseryna/protrombina (an-

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Maria Majdan  
Katedra i Klinika Reumatologii  
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
20–954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8  
tel.: +48 81 7244790,  
fax + 48 81 7244 515,  
e-mail: maria.majdan@gmail.com

**Tabela 1.** Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego (na podstawie [2, 3])

Kryteria Kliniczne	Kryteria laboratoryjne
Zakrzepica naczyniowa: tętnicza lub żylna Powikłania ciążowe	Przeciwciała antykardiolipinowe (IgG, IgM) Przeciwciała przeciwko $\beta_2$ glikoproteinie-I (w klasie IgG, IgM) Antykoagulant toczniowy

IgM — immunoglobulina M; IgG — immunoglobulina G

**Tabela 2.** Postacie kliniczne zespołu antyfosfolipidowego (na podstawie [3–9])

1. APS z objawami naczyniowymi
2. APS z powikłaniami ciążowymi
<b>3. APS z objawami nieobecnymi w kryteriach:</b> <i>livedo reticularis</i> ; trombocytopenia; choroba zastawkowa serca, nefropatia APS, zajęcie centralnego układu nerwowego (migreny, padaczka, zaburzenia poznawcze)
4. Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy
5. Bezobjawowa obecność przeciwciał antyfosfolipidowych

APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy

ty-PS/PT), przeciwciał przeciwko aneksynie V i wimentynie [8, 10–12].

Z klinicznego, praktycznego punktu widzenia APS dzieli się na pięć głównych postaci klinicznych przedstawionych w tabeli 2.

### **KONTROWERSJE DOTYCZĄCE ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO**

W piśmiennictwie APS określa się jako „dziwny” zespół [3, 5–12], ponieważ:

- zakrzepica i powikłania ciąży są częste również w populacji ogólnej,
- zakrzepica i powikłania ciążowe mają różnorodne czynniki ryzyka inne niż aPL,
- rozpoznanie APS mocno zależy od słabych testów laboratoryjnych.

Z obserwacji klinicznych oraz badań serologicznych coraz wyraźniej wynika, że inne są uwarunkowania powstawania zakrzepicy narządowej i powikłania ciążowych w APS.

We współczesnej dyskusji o APS istnieje szereg kontrowersji [3, 5–12]:

- Punkty odcięcia dla wartości aPL w zakrzepicy i przy powikłaniach ciążowych są różne (dla [stwierdzenia] zakrzepowego APS wartość odcięcia aPL > 99 percentyli jest wystarczająca, dla położniczego APS wartość odcięcia aPL wynosi > 95 pctl).
- Prawie połowa chorych z powikłaniami ciążowymi ma niskie wartości aCL i anty- $\beta_2$  GPI.
- W położniczym APS potrójna pozytywność jest mocno związana z obumarciem ciąży (stosunek szans [OR, odds ratio]: 16,2) i z zakrzepicą (OR: 122,5).

Ze względu na te kontrowersje ostatnio często rozważa się zrewidowanie bądź ponowne rozważenia koncepcji APS [5, 10, 12–14]. Postuluje się:

1. Traktowanie aPL jako czynnika ryzyka, a nie jako markera „zespołu nazywanego APS”.
2. Rozważenie, czy stwierdzenie aPL ma mieć takie samo znaczenie dla powikłań położniczych i dla zakrzepicy.
3. Uwzględnienie faktu, że patomechanizm zmian w obydwu patologiach (zakrzepowych i położniczych) jest inny.
4. Ocenianie obecności aPL w kontekście uwzględniania niezależnych od aPL czynników ryzyka.

### **PATOGENEZA ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO**

Mechanizm rozwoju zakrzepicy u chorych z obecnymi aPL nadal nie jest do końca wyjaśniony [7, 10, 12].

- Bierze się pod uwagę, że aPL wpływają na:
- endogenne system antykoagulacyjny (zaburzenie funkcji aneksyny A5; zahamowanie funkcji białka C; zahamowanie antytrombiny),
  - wiązanie i aktywację płytek,
  - interakcje z komórkami śródbłonna i indukowanie ekspresji molekuł adhezyjnych i czynników tkankowych,
  - aktywację kaskady dopełniacza.

Procesy infekcyjne i immunizacja u osób predysponowanych genetycznie są patogenetycznie związane z pojawieniem się aPL i z wystąpieniem APS, szczególnie ciężkiej postaci katastrofalnego



APS (CAPS, *catastrophic antiphospholipid syndrome*; inaczej zespół Ashersona).

Patogeneza rozwoju zakrzepicy jest ciągle dyskutowana z wyraźnie uwidocznionym oddziaływaniem aPL na błony płytek, na białka biorące udział w krzepnięciu i na komórki śródbłonna. Nie wiadomo, jakie czynniki (genetyczne i/lub środowiskowe) prowadzą do generowania produkcji aPL. Nadal nie jest jasne, dlaczego tylko niektóre osoby z obecnymi aPL rozwijają objawy kliniczne APS.

**Hipoteza dwóch uderzeń** próbuje wyjaśnić zależność między stosunkowo rzadkim występowaniem zakrzepicy (wobec częstości występowania aPL) a faktem, że u osób z wysokimi mianami aPL zakrzepica występuje okresowo.

„Pierwsze uderzenie” to fenotyp prozakrzepowy.

Wtórna przyczyna („drugie uderzenie”) to najczęściej:

- odwodnienie,
- czynniki związane z trybem życia (palenie tytoniu, antykoncepcja hormonalna, dieta),
- długotrwałe podróże (zespół klasy ekonomicznej),
- przebywanie na dużych wysokościach,
- infekcje (prawdopodobnie).

## BADANIA SEROLOGICZNE W ZESPOLE ANTYFOSFOLIPIDOWYM

Wiadomo, że we właściwym rozpoznaniu APS bardzo wiele zależy od badań serologicznych. Prawidłowe oznaczanie aPL pozostaje ogromnym wyzwaniem laboratoryjnym z powodu ich heterogenności — obejmują one przeciwciała reagujące z różnorodnymi fosfolipidami, które wiążą białka osoczone ( $\beta_2$  GPI i PT) [4, 5, 8, 10–12].

Nowe zestawy testów dają możliwość identyfikacji autoprzeciwciał reagujących z innymi fosfolipidami niż kardiolipina (CL, *cardiolipin*). Koncepcja profilowania aPL została wprowadzona, aby umożliwić lepsze szacowanie ryzyka powikłań zakrzepowych.

Forastiero w artykule specjalnym w „Lupusie” [15] proponuje, by po włączeniu do diagnostyki APS oznaczania przeciwciał przeciwko domenie I  $\beta_2$  GPI ( $a\beta_2$  GPI-D1) i/lub

anty-PT zastosować klasyfikację APS uwzględniającą ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Podkreśla, że od dawna wiadomo (z dużych prospektywnych wielośrodkowych badań), że u chorych z trójpozytywnością w zakresie aPL ryzyko rozwoju zakrzepicy jest największe. Prawdopodobnie obecność trójpozytywności ma związek z przeciwciałami przeciwko gly40-arg43 i przeciwko epitopowi na przeciwciał anty  $\beta_2$  GPI-D1. Oznaczanie  $a\beta_2$  GPI-D1 wydaje się obiecującym markerem w rozpoznaniu i ocenie ryzyka zakrzepicy w APS. Proponuje się również, by jako chorych z pewnym APS (zakrzepowym i położniczym) traktować tylko tych pacjentów, którzy są trójpozytywni w zakresie LAC/aCL/anty- $\beta_2$  GPI [15].

W tabeli 3 przedstawiono propozycję kategoryzacji APS.

## SYSTEM OCENY RYZYKA POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH/POŁOŻNICZYCH W ZESPOLE ANTYFOSFOLIPIDOWYM — GLOBAL APS SCORE

W APS stałe wyzwanie stanowi możliwość oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych/położniczych u chorych z obecnością aPL [16]. Nierozwiązanym dotąd problemem pozostaje odpowiedź na pytanie o to, dlaczego niektórzy chorzy z obecnymi aPL nigdy nie mają objawów APS, inni mają zakrzepicę żylną lub tętniczą, niektórzy zaś chorują na CAPS.

Sciaccia i wsp. po 5-letnich badaniach zaproponowali nowy system oceny ryzyka powikłań u chorych na TRU z obecnymi aPL — *Global APS Score* (GAPSS) [17, 18]. Wprowadzenie nowego systemu oceny (przewidywania) ryzyka powikłań powinno pomóc w podejmowaniu trudnych decyzji terapeutycznych związanych ze stosowaniem leczenia przeciwkrzepliwego. Skala GAPSS jest modelem systemu klasyfikacji opartym na sześciu wskaźnikach określających ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych/ciążowych w APS. Uwzględnia ona kombinację niezależnych czynników ryzyka zakrzepicy/powikłań ciążowych oraz profilu aPL i profilu autoprzeciwciał związanych z autoimmunizacją [17, 18].

**Tabela 3.** Proponowane kategorie ryzyka dla zespołu antyfosfolipidowego (na podstawie [11, 15])

Definitywny APS	Pacjenci z przynajmniej trójpozytywnością w zakresie aPL
Prawdopodobny APS	Pacjenci z podwójną pozytywnością aPL (grupa średniego ryzyka)
APS możliwy albo nie-APS	Pacjenci z pojedynczą pozytywnością dla aPL (grupa niskiego ryzyka)

APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy; aPL (*antiphospholipid antibodies*) — przeciwciała antyfosfolipidowe

System ten uwzględnia kombinację następujących parametrów:

- profil aPL (ujętych i nieujętych w kryteriach klasyfikacyjnych),
- konwencjonalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego,
- profil autoprzeciwciał charakterystycznych dla TRU (przeciwciała przeciwjądrowe [ANA, *anti-nuclear antibodies*], rozpuszczalne antygeny jądrowe [ENA, *extractable nuclear antigen*], przeciwciała przeciw dwuniciowemu natywnemu DNA [a-dsDNA, *anti-double stranded DNA*], przeciwciała przeciw rybonukleoproteinie [anti-RNP, *anti-ribonucleoprotein antibodies*],
- stosowanie tromboprolifaktyki (aspiryna, hydroksychlorochina, doustna antykoagulacja).

Przeprowadzono analizę przydatności poszczególnych parametrów do określenia wskaźnika oraz ich walidację w czasie 5-letniej obserwacji.

Ostatecznie przy obliczaniu GAPSS należy uwzględnić obecność:

- aCL IgG/IgM — 5 punktów;
- anty- $\beta 2$  GPI IgG/IgM — 4 punkty;
- LAC — 4 punkty;
- IgG/IgM klasa przeciwciał kompleksu antyfosfatydyloseryno-protrombiny [IgG/IgM klasa anty-PS/PT w klasie IgG/IgM czy po prostu: anty-PS/PT IgG/IgM] — 3 punkty;
- hiperlipidemii — 3 punkty;
- nadciśnienia tętniczego — 1 punkt.

Wyniki GAPSS równe 10 i wyższe mają dużą wartość diagnostyczną i prognostyczną. Istotnie wyższe wartości indeksu mieli chorzy z powikłaniami zakrzepowymi/ciążowymi — mediana: 17 (0–86) — niż chorzy bez powikłań — mediana: 4 (0–31). System GAPSS wydaje się być bardzo cennym nowym narzędziem w ocenie ryzyka zakrzepicy/powikłań położniczych u chorych na TRU z APS. Ocenia się również przydatność GAPSS w APS bez TRU [16–18].

### **WIELOŚRODKOWE PROSPEKTYWNE BADANIE TYSIĄCA CHORYCH NA ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY**

W 2015 roku opublikowano ostateczne wyniki 10-letniej prospektywnej obserwacji w „realnym życiu” 1000 chorych na APS (z 13 krajów Europy), u których oceniano główne przyczyny zachorowalności i umieralności oraz wczesne i późne objawy APS [19]. Projekt *Euro-Phospholipid* został zapoczątkowany w 1999 roku. Badanie miało na celu okre-

ślenie częstości i charakterystyki występowania głównych klinicznych i immunologicznych manifestacji APS na początku choroby i w dalszych 5 latach jej trwania, co miało pozwolić ocenić ewolucję choroby w czasie.

W badaniu wzięło udział 820 (82%) kobiet i 180 mężczyzn (18%), większość rasy kaukaskiej (98,5%); średni wiek przy rozpoczęciu obserwacji wynosił 42 lata (zakres 0–82). Pierwotny APS miało 53,1% chorych, a APS skojarzony z TRU — 36,2%. Najczęstszymi czynnikami ryzyka zakrzepicy notowanymi u obserwowanych chorych było palenie tytoniu, nadciśnienie i dyslipidemia (15–20% całej populacji) [19].

W badaniach immunologicznych stwierdzano obecność: aCL u 81,7%, LAC u 36,3%, ANA u 36,3%, a-dsDNA u 12,7% chorych.

Najbardziej istotne wyniki uzyskane w trakcie projektu *Euro-Phospholipid* zestawiono w tabeli 4.

### **OBJAWY POZAKLASYFIKACYJNE — ICH ZNACZENIE I KONIECZNOŚĆ UWZGLĘDNIENIA W KRYTERIACH**

Na podstawie wyników uzyskanych w projekcie *Euro-Phospholipid* sugeruje się, że następujące kliniczne objawy nieuwzględnione w aktualnych kryteriach klasyfikacyjnych, a związane z APS powinny zostać zawarte w nowej zmodyfikowanej klasyfikacji APS: nefropatia APS i wady zastawkowe (mocna rekomendacja), zakrzepica żył powierzchownych, *livedo reticularis*, trombocytopenia, płasawica, podłużne zapalenie rdzenia, seronegatywny APS (rekomendacja umiarkowana). Za objawy nie-rekomendowane uznano drgawki i migreny.

Autorzy biorący udział w projekcie *Euro-Phospholipid* po 10-letniej obserwacji konkludują, że chorobowość i umieralność osób z APS — mimo stosowania aktualnie zalecanego leczenia przeciwkrzepliwego — wciąż jest znaczna. Należy zwiększyć wysiłki w celu określenia optymalnych markerów prognostycznych i strategii terapeutycznych, które pozwolą na zapobieganie tym powikłaniom [19].

### **AKTUALNE ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO**

Zaleca się stosowanie długotrwale doustnej antykoagulacji u tych chorych, u których rozpoznano APS na podstawie obowiązujących kryteriów i którzy przeżyli zakrzepicę. Rekomenduje

**Tabela 4.** Sumaryczne zestawienie wyników 10-letniej prospektywnej obserwacji tysiąca chorych na APS w projekcie (na podstawie [19])

Czynnik poddany obserwacji	Wyniki
Rozpoznanie u badanych chorych	pAPS — 53,1%, APS i TRU — 36,2%, APS skojarzony z innymi UCHTŁ — 10,7%
Częstość zakrzepicy w pierwszych 5 latach vs. częstość w następnych 5 latach	166 (16,6%) vs. 118 (15,3%)
Najczęstsze postaci zakrzepicy	Udar, TIA, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna
Problemy ciążowe (dane ogólne)	Obserwacja 127 ciężarnych (15,5% badanej populacji): 188 ciąż, 72,9 żywych urodzeń
Powikłania ciążowe	Wczesna utrata ciąży — 16,5%; opóźnione dojrzewanie płodu — 26,3%; przedwczesne porody — 48,2%
Umieralność — częstość, przyczyny	93 osoby (9,3% badanej populacji); ciężka zakrzepica — 36,5%, infekcje — 26,9%, krwotoki — 10,7% zgonów, zmarło 5 osób spośród 9 badanych z CAPS (55,6%)
Prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat	90,7%

pAPS — pierwotny APS; APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy; TRU — toczeni rumieniowaty układowy; UCHTŁ — układowe choroby tkanki łącznej; TIA — zaburzenia krążenia mózgowego [TIA, *transient ischemic attack* — przemijające niedokrwiennie; CAPS (*catastrophic antiphospholipid syndrome*) — katastroficzny zespół antyfosfolipidowy

się też podawanie aspiryny i heparyny w celu zapobiegnięcia powikłaniom położniczym u chorych z rozpoznaniem APS. Te ustalenia zostały opracowane na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych.

Doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*; najczęściej w postaci warfaryny) są podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu zakrzepowego APS. Według aktualnych zaleceń należy utrzymywać docelowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) średnio w granicach 2,5 (2,0–3,0) [4, 5, 20, 21]. Warfaryna ma wąskie okno terapeutyczne oraz wykazuje liczne interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami i pokarmami. Opóźniony początek działania oraz opóźnione jego zakończenie stanowi dodatkowy problem zwłaszcza w przypadku chorych, którzy wymagają szybkiego rozpoczęcia bądź szybkiego zatrzymania antykoagulacji.

Wciąż nie rozstrzygnięto wielu niejednoznacznych kwestii związanych z koniecznością prowadzenia długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej w szczególnych sytuacjach klinicznych. Dotyczy to na przykład chorych na tak zwany seronegatywny APS, a także tych, którzy nie spełniają serologicznych lub klinicznych kryteriów klasyfikacyjnych APS z 2006 roku [2]. Istnieje także istotny problem pacjentów mających nawroty zakrzepicy mimo właściwego stosowania zalecanej antykoagulacji. Innym wyzwaniem terapeutycznym pozostaje leczenie przeciwzakrzepowe chorych, u których do-

minują tak zwane **pozaklasyfikacyjne objawy kliniczne APS**, do których należą objawy hematologiczne (trombocytopenia i niedokrwistość hemolityczna) i neurologiczne (płasawica, zapalenie rdzenia, liczne zmiany w mózgu określane jako *sclerosis like*), nefropatia APS oraz wady zastawkowe związane z obecnością aPL. Problemem terapeutycznym jest również przerywanie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z zakrzepowym APS, u których w dostępnych technikach laboratoryjnych stale stwierdza się brak obecności aPL [20, 21].

W wielu opracowaniach na temat APS podkreśla się, że zastosowanie hydroksychlorochiny (HCQ, *hydroxychloroquine*) jest bardzo wskazane u chorych na APS, TRU z APS i w przypadku położniczego APS. Bierze się przede wszystkim pod uwagę działania przeciwzakrzepowe HCQ [22, 23].

## **NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY W LECZENIU ZESPOŁU ANTYFOSFOLIPIDOWEGO**

Nowe doustne antykoagulanty (NOAC, *new oral anticoagulants*) stanowią nową opcję antykoagulacji u chorych na APS. Leki te mają wiele zalet, których nie posiadają VKA — nie interferują z przyjmowanymi pokarmami i alkoholem oraz jedynie z rzadką wchodzą w interakcje z przyjmowanymi lekami. Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania intensywności antykoagulacyjnej NOAC, ponieważ dzięki przewidywalnej farmakokinetyce tych leków znany jest ich efekt antykoagulacyjny.

W praktyce klinicznej używane są dwa preparaty NOAC: bezpośredni inhibitor trombiny *dabigatran etexilate* (Pradaxa) oraz bezpośredni inhibitor czynnika Xa *rivaroxaban* (Xarelto) [20, 24].

U chorych na APS NOAC są zalecane tylko w przypadku udowodnionej alergii na VKA lub ich nietolerancji albo w przypadku złej kontroli koagulacji przy użyciu VKA [20, 24].

## PODSUMOWANIE I WYZWANIA NA PRZYSZŁOŚĆ

Aktualnie leczenie warfaryną i innymi VKA pozostaje zasadniczą terapią przeciwzakrzepową, a heparyna i niskodawkowa aspiryna są podstawą leczenia połączonego APS [20–24].

W przypadku chorych z dużym ryzykiem zakrzepicy (trójpozytywność aPL) antykoagulacja z użyciem VKA stosowanych doustnie może nie być wystarczająca. Mimo utrzymywania odpowiednich wartości INR może dochodzić do nawrotów zakrzepicy.

Wiele pytań, na które nie ma jednoznacznych odpowiedzi, pojawia się także w odniesieniu do chorych z nawracającą zakrzepicą:

- Czy zakrzepica tętnicza i żylna powinny być leczone tak samo?
- Jaka jest optymalna intensywność antykoagulacji?
- Jaki jest optymalny okres prowadzenia antykoagulacji?
- Czy chorzy na APS powinni otrzymywać różne leczenie zależnie od profilu aPL?
- Jaka jest rola NOAC w długotrwałym leczeniu APS?
- Czy we wtórnej prewencji zakrzepicy należy stosować leki niewpływające na krzepnięcie (np. statyny)?

W terapii APS nadzieje na przyszłość wiąże się z preparatami immunomodulującymi i celowanymi, które bardziej skutecznie będą leczyć APS, a nawet zapobiegać jego objawom klinicznym [14, 21].

## Piśmiennictwo

1. Harris E.N., Gharavi A.E., Hughes G.R. Antiphospholipid antibodies. *Clin. Rheum. Dis.* 1985; 11: 591–609.
2. Miyakis S., Lockshin M.D., 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.
3. Derksen R.H.W.M., Fritsch-Stork R. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. W: Meroni P.L. (red.). *Antiphospholipid antibody syndrome — from bench to bedside*. Springer, Heidelberg/New York/Dordrecht/London 2015: 47–59.
4. Pengo V., Denas G., Padayattil S.J. i wsp. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015; 125: 672–677.
5. Majdan M., Majdan A. Zespół antyfosfolipidowy — wybrane problemy poruszane w piśmiennictwie w 2014–2015 roku. W: P. Wiland (red.). *Reumatologia 2014–2015 — nowe trendy*. Termedia, Poznań 2016: 145–157.
6. Majdan M. Zespół antyfosfolipidowy. *Med. Dypl.* 2013; 1: 12–17.
7. Giannakopoulos B., Krillis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2013; 368: 1033–1044.
8. Gerosa M., Rovelli F. Non-classification criteria. W: Meroni P.L. (red.). *Antiphospholipid antibody syndrome — from bench to bedside*. Springer, Heidelberg/New York/Dordrecht/London 2015: 61–74.
9. Abreu M.M., Danowski A., Wahl D.G. i wsp. 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: 401–414.
10. Conti F., Capozzi A., Truglia S. i wsp.: The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome. *J. Immunol. Res.* 2014; article ID 389601: 7 pages. doi:10.1155/2014/389601.
11. Roggenbuck D., Somma V., Schierack P. i wsp. Autoantibody profiling in APS. *Lupus* 2014; 23: 1262–1264.
12. Hughes G.R.V. Hughes syndrome? APS, 30 years on, what have we learnt? Opening talk at the 14th International Congress on antiphospholipid antibodies. Rio de Janeiro, October 2013. *Lupus* 2014; 23: 400–406.
13. Chighizola C.B., Andreoli L., de Jesus G.R. i wsp. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015; 24: 980–984.
14. Koike T. My contribution, my dream — a look at the future of APS. *Lupus* 2014; 21: 1332–1334.
15. Forastiero R. Multiple antiphospholipid antibodies positivity and antiphospholipid syndrome criteria re-evaluation. *Lupus* 2014; 23: 1252–1254.
16. Cervera R., Espinosa G. The anti-phospholipid syndrome: 30 years in the forefront (1983–2013). Is the GAPSS the better score? *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1347–1348.
17. Sciascia S., Sanna G., Murru V. i wsp. GAPSS: the Global Antiphospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1397–1403.
18. Sciascia S., Bertolaccini M.L., Rocatello D. i wsp. Independent validation of antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 142–143.
19. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. i wsp. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome dur-

- ing a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1011–1018.
20. Espinosa G., Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 586–596.
  21. Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Highlights* 2013; DOI 10.1007/s13317-013-0056-5.
  22. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 358–362.
  23. Mekinian A., Costedoat-Chalumeau N., Masseur A. i wsp. Obstetrical APS: is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome? *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 23–29.
  24. Chighizola C.B., Moia M., Meroni P.L. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 23: 1279–1282.