

## Кардиолошке манифестације у антифосфолипидном синдрому – преглед литературе

Александра Ђоковић, Људмила Стојановић

Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

Антифосфолипидни синдром (АФС) или Хјузов (*Hughes*) синдром је аутоимунски поремећај који се клинички одликује понављаним тромбозама (венским и/или артеријским) и/или понављаним спонтаним побачајима, а лабораторијски упорно повишеним нивоима антифосфолипидних антитела (*aPL*). АФС се може испољити као примарни и секундарни. Примарни (ПАФС) настаје као засебно обољење, док се секундарни (САФС) јавља у склопу других обољења, најчешће удружен са системским еритемским лупусом. Кардиолошке манифестације у АФС су разноврсне и саставни су део ове системске реуматске болести. *aPL* су у основи настанка псеудоинфективног, Либман–Саксовог (*Libman–Sacks*) ендокардитиса, задебљања и дисфункције валвула, интракардијалног тромба и миксома, те настанка хипертензије плућа и развоја кардиомиопатије. С друге стране, убрзана атеросклероза посредована *aPL* је разлог вишеструко повећаног кардиоваскуларног mortalитета код ових болесника и поред ниске инциденције класичних фактора ризика. Резултати новијих студија указују на могућност да постојање одређеног типа *aPL* предиспонира појаву кардиолошких манифестација. Рана дијагностика кардиолошких манифестација, као и агресивна примена мера превенције у виду едукације ових болесника и сузбијања, односно контроле постојећих фактора ризика, имају изузетан значај. Редовне контроле код кардиолога болесника са АФС у савременом приступу лечењу су обавезне.

**Кључне речи:** кардиолошке манифестације; антифосфолипидни синдром; антифосфолипидна антитела; мултидисциплинарни приступ

### УВОД

Аутоимунске болести обухватају поремећаје који настају као последица губитка имунолошке толеранције организма на сопствене антигене, било услед имунског оштећења сопствених ткива и органа („организам напада сам себе“), или губитка толеранције на сопствена ткива.

Уровиц (*Urowitz*) и сарадници [1] су давне 1976. године дефинисали бимодално обележје mortalитета у прототипу аутоимунских болести – системском еритемском лупусу (СЕЛ), где су рани смртни исходи настајали због активности саме болести или инфективних компликација, а касни као последица кардиоваскуларних обољења. Резултатима многих проспективних студија потврђено је да је код ових болесника ризик од настанка атеросклерозе чак петоструко већи [2, 3, 4].

Антифосфолипидни синдром (АФС) је аутоимунски поремећај који се клинички одликује понављаним тромбозама (венским и/или артеријским) и/или понављаним спонтаним побачајима, а лабораторијски упорно повишеним нивоима антифосфолипидних антитела (знатан пораст вредности ових антитела најмање два пута током 12 недеља) [5]. АФС се може испољити као примарни и секундарни. Примарни

(ПАФС) настаје као засебно обољење, док се секундарни (САФС) јавља у склопу других обољења: аутоимунских, хематолошких, инфективних, малигних и неуролошких болести.

Поремећај коагулације код две жене оболеле од СЕЛ први пут је описао 1952. године Конли (*Conley*) [6], када је посумњао на постојање фактора који је у условима *in vitro* спречавао згрушавање крви. Даљим испитивањем утврђено је да је реч о имуноглобулину који своје ефекте остварује преко узајамног дејства с фосфолипидом протромбин-активаторског комплекса, и Фајнстин (*Feinstein*) и Рапапорт (*Rapaport*) 1972. године називају га лупусним антикоагулансом (*LAC*) [7]. Харис (*Harris*) и сарадници [8] су 1983. године описали нову методу одређивања антитела која реагују с кардиолипином, основним антигеном у Вассермановом (*Wassermann*) тесту, која је била 200–400 пута осетљивија, те самим тим омогућила откривање већег броја болесника са СЕЛ и испитивање удружености тих антитела с тромбозом и спонтаним побачајима. Та антитела су тада названа антикардиолипнска антитела (*aCL*). Антикардиолипински синдром први пут помињу Хјуз (*Hughes*) и сарадници [9] 1983. године и дефинишу га као удруженост присуства *aCL* с тромбозом и/или спонтаним побачајем, па се овај по-

### Correspondence to:

Aleksandra ĐOKOVIĆ  
KBC „Bežanijska kosa“  
Autoput bb  
11080 Beograd  
Srbija  
drsaska@yahoo.com

ремећај назива још и „Хјузов синдром“. Општемедицински значај АФС добија 1989. године, када Ашерсон (*Asherson*) и сарадници [10] први пут дефинишу појам примарног АФС као засебног обољења.

Као посебан ентитет описује се катастрофични антифосфолипидни синдром (КАФС, Ашерсонов синдром), који се јавља с учесталошћу од 1% код болесника са АФС, а одликују га тешка дисфункција органа и последична висока стопа смртности услед тромбозе ситних крвних судова и дифузне исхемије [11, 12, 13].

С обзиром на све чешћи клинички сценарио у којем болесник има типичне манифестације АФС, али без антифосфолипидних антитела, данас се у савременој јавности воде дискусије на тему постојања серонегативног АФС [14].

### ВАЛВУЛАРНЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ У АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМУ

Антифосфолипидна антитела (*aPL*) су породица антитела против негативно наелектрисаних протеина који везују фосфолипиде. Највећи клинички значај имају *LAC*, *aCL* и антитела усмерена против  $\beta$ 2-гликопротеина I (*a $\beta$ 2GP-I*). Као што је већ речено, *LAC* обухвата групу *aPL* која су усмерена против негативно наелектрисаних фосфолипида или комплекса фосфолипид – плазматски протеин, која када се вежу за своје антигене, продужавају време коагулације које зависи од фосфолипида. *aCL* и *a $\beta$ 2GP-I* се откривају имунским тестовима *ELISA*, а испољавају се у различитим поткласама и изотиповима имуноглобулина, као што су *IgG* (*IgG1-4*), *IgA* и *IgM*. Бројна клиничка истраживања утврдила су да повишен ниво *aCL IgG* носи највећи ризик од настанка тромбоза, те да постоји корелација између постојања појединих типова *aPL* и клиничког испољавања АФС, због чега ова *aPL* имају велики клинички значај [15, 16].

У последње време говори се о новим *aPL* (антифосфатидил-серин, антифосфатидил-етаноламин, антифосфатидил-инозитол, антипротромбин) која се могу открити новим тестовима *ELISA* и омогућити постављање дијагнозе АФС и одговарајуће лечење већег броја досад непрепознатих болесника са АФС [17].

Суштина патофизиологије АФС је интерреакција *aPL* с појединим компонентама хемостазног система. Дисфункција овог система испољиће се у највећем броју случајева као повећана склоност ка тромбозама, тј. стање тромбофилије.

Већ поменути плазматски  $\beta$ 2GP-I помаже везивање *aPL* за фосфолипиде, а поред њега установљени су и други плазматски протеини који имају исту функцију, као што су: анексин V (*AnxA5*), протромбин, протеин С и S, ткивни фактор итд. *a $\beta$ 2GP-I* везаће се за овај протеин испољен на мембрани ендотелних ћелија, чиме се супримира његова антикоагулантна активност, а најновија истраживања указују и на то да оксидисани  $\beta$ 2GP-I може да се веже за дентритичну ћелију и да је активира, слично као при активацији посредованој *Toll-li-*

*ke* рецептором 4 (*TLR-4*), што у крајњој линији може појачати производњу аутоантитела [18]. Улога *TLR4* у настанку кардиолошких манифестација код болесника са АФС потврђена је у толикој мери да се разматрају нове терапијске могућности које би управо деловањем на ове рецепторе спречиле њихов настанак [19].

*aPL* су одговорни за патогенезу валвуларних манифестација у АФС (Табела 1) [20]. Давне 1924. године Либман (*Libman*) и Сакс (*Sacks*) су описали верукозни ендокардитис неинфективне природе код болесника са СЕЛ. Резултати обдукционих анализа показали су да се ове промене бележе код више од 50% особа оболелих од СЕЛ. На патохистолошким препаратима откривене су незапаљењске лезије у субендотелном слоју валвула у виду капиларне тромбозе, ламинарне или верукозне суперфицијалне тромбозе, васкуларне пролиферације и калцификација [21]. Осим неинфективног ендокардитиса, код болесника са АФС описане су и промене у виду задебљања валвула (најчешће митралне) које доводе до њихове дисфункционалности. Спрега између АФС и кардиоваскуларног система је толико велика, да је на Сиднејској конференцији о дијагностичким критеријумима 2006. године валвуларна болест прихваћена као саставни део овог синдрома [22].

У недавно објављеним резултатима анализе српске кохорте болесника са АФС валвуларне манифестације су биле најчешћа кардиоваскуларна манифестација с преваленцијом од преко 30%, пре свега код болесника са СЕЛ и секундарним АФС (Табела 2) [23].

### УБРЗАНА АТЕРОСКЛЕРОЗА У АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМУ

Концепт атеросклерозе као запаљењске и аутоимунске болести допринео је и разумевању убрзане атеросклерозе код болесника с аутоимунским обољењима, пре свега код особа с реуматским аутоимунским обољењима код којих ниска преваленција класичних фактора ризика, према критеријумима Фрамингамске студије, убрзану атеросклерозу није могла до краја да објасни [24]. Овај концепт потпуно је прихваћен и када је реч од АФС. Започет је пре скоро 40 година већ поменути истраживањима Уровица [1], а детаљно процењен резултатима скорашњих студија [25, 26]. Скеканец (*Szekanecz*) и Кох (*Koch*) [27] у свом раду објављеном 2008. године свеобухватно су анализирали обим захваћености микроваскулатуре и макроваскулатуре у аутоимунским реуматским болестима уз сагледавање могућности циљаног деловања на поједине биохуморалне компоненте атеросклеротског процеса.

Хронично запаљење у АФС и постојање *aPL* доводе до активације ендотелних ћелија и повећавају експресију адхезивних молекула на њима, као и њихово лучење цитокина. Тиме ова антитела повећавају адхезију леукоцита за ендотелне ћелије и активирају дегранулацију неутрофилних леукоцита, што проузрокује настанак ендотелне дисфункције при постојању *aPL*. Ендотелна дисфункција је почетни догађај у процесу

**Табела 1.** Преваленција валвуларних промена откривених ехокардиографским прегледом болесника са системским еритемским лупусом у зависности од постојања антифосфолипидних антитела (преузето из [20])**Table 1.** Prevalence of valve abnormalities detected in the echocardiographic studies performed in patients with systemic lupus erythematosus according to the presence of antiphospholipid antibodies (taken from [20])

Студија (аутор, година, број референце) Study (author, year, reference number)	Тестирана aPL aPL tested	Број испитаника Number of patients		p
		aPL +	aPL –	
Khamashta et al., 1990 [21]	aCL (IgG, IgM), LAC	23/50 (46%)	9/82 (11%)	<0.001
Nihoyannopoulos et al., 1990 [48]	aCL (IgG, IgM)	20/50 (40%)	6/43 (14%)	<0.01
Leung et al., 1990 [15]	aCL (IgG, IgM, IgA), LAC	(70%)	(8%)	<0.005
Cervera et al., 1992 [49]	aCL (IgG, IgM), LAC	15/23 (65%)	16/47 (34%)	<0.03
Roldan et al., 1992 [43]	aCL (IgG, IgM), LAC, лажно нег. VDRL aCL (IgG, IgM), LAC, false neg VDRL	17/22 (77%)	23/32 (72%)	0.92
Jouhikainen et al., 1994 [50]	LAC	5/37 (14%)	0/37 (0%)	<0.057
Gabrielli et al., 1995 [51]	aCL (IgG), LAC	11/27 (41%)	4/12 (33%)	0.91
Omdal et al., 2001** [52]	aCL (IgG, IgM)	NS	NS	NSig
Leszczynski et al., 2003 [53]	aCL (IgG, IgM)	14/18 (78%)	14/34 (41%)	<0.05
Pérez-Villa et al., 2005* [54]	aCL (IgG, IgM), LAC	6/7 (86%)	17/52 (33%)	0.01
Roldan et al., 2005** [55]	aCL (IgG, IgM, IgA), LAC, лажно нег. VDRL aCL (IgG, IgM, IgA), LAC, false neg VDRL	13/28 (48%)	3/9 (33%)	0.68
Amoroso et al., 2006 [56]	aCL (IgG, IgM, IgA), LAC, aPI, aPS, aPA, aβ2GPI	NS	NS	NSig
Farzaneh-Far et al., 2006*** [57]	aCL (IgG, IgM), LAC	6/42 (14%)	7/158 (4%)	0.02
Roldan et al., 2007** [58]	aCL (IgG, IgM, IgA), LAC	31/46 (67%)	7/23 (30%)	0.008
Све студије у којима је коришћен TTE All studies using TTE		131/300 (44%)	120/488 (25%)	<0.0005
Све студије у којима је коришћен TEE All studies using TEE		30/50 (60%)	26/41 (63%)	0.9

aPL – антифосфолипидна антитела; aCL – антикардиолипидна антитела; LAC – лупусни антикоагулант; VDRL – venereal disease research laboratory; aPI – антифосфатидилинозитол антитела; aPS – антифосфатидилсерин антитела; aPA – антифосфатидилна антитела; aβ2GPI – анти-бета-2 гликопротеин I антитела; TTE – трансторакална ехокардиографија; TEE – трансозофагеална ехокардиографија; NS – није одређено; NSig – није значајно

\* Подаци се односе на тешку валвуларну регургитацију;

\*\* Студије у којима је рађен TEE;

\*\*\* Подаци се односе на умерено тешку митралну регургитацију.

aPL – antiphospholipid antibodies; aCL – anticardiolipin antibodies; LAC – lupus anticoagulant; VDRL – venereal disease research laboratory; aPI – antiphosphatidylinositol antibodies; aPS – antiphosphatidylserine antibodies; aPA – antiphosphatidic acid antibodies; aβ2GPI – anti-b2 glycoprotein I antibodies; TTE – transthoracic echocardiography; TEE – transoesophageal echocardiography; NS – not specified; NSig – not significant

\* Data are referred as severe valvular regurgitation;

\*\* Studies performed with transesophageal echocardiography;

\*\*\* Data are referred as moderate-severe mitral regurgitation.

**Табела 2.** Преваленција кардиолошких манифестација код болесника с примарним (ПАФС) и секундарним антифосфолипидним синдромом (САФС) (преузето из [23])**Table 2.** Prevalence of cardiac manifestations in patients with primary (PAPS) and secondary antiphospholipid syndrome (SAPS) (taken from [23])

Кардиолошке манифестације Cardiac manifestation	Број болесника / Number of patients		p
	ПАФС PAPS (N=260)	САФС SAPS (N=114)	
Интракардијална тромбоза Intracardiac thrombus	5 (1.9%)	0 (0.0%)	0.160
Валвуларно задебљање и дисфункција Valve thickening and dysfunction	9 (3.5%)	7 (6.1%)	0.182 OR=1.83; CI=0.662–5.026
Псеудоинфективни ендокардитис Pseudoinfective endocarditis	24 (9.2%)	35 (30.7%)	0.0001* OR=4.36; CI=2.443–7.770
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	15 (5.8%)	5 (4.4%)	0.394 OR=0.75; CI=0.266–2.113
Нестабилна ангина пекторис Unstable angina pectoris	25 (9.6%)	11 (9.6%)	0.564 OR=1.00; CI=0.476–2.117
Хронична кардиомиопатија Chronic cardiomyopathy	17 (6.5%)	7 (6.1%)	0.544 OR=0.94; CI=0.377–2.321
Акутна инсуфицијенција срца Acute decompensated heart failure	5 (1.9%)	4 (3.5%)	0.280 OR=1.86; CI=0.489–7.038
Свеукупне кардиолошке манифестације Overall cardiac manifestations	58 (22.3%)	43 (37.7%)	0.002* OR=2.11; CI=1.308–3.403

\* статистички значајна разлика

OR – однос шанси; CI – интервал поверења

\* statistically significant difference

OR – odds ratio; CI – confidence interval

атерогенезе, а њено откривање неинвазивним тестовима омогућава препознавање болесника код којих је ризик за настанак кардиоваскуларних обољења повећан.

Поједине подгрупе антифосфолипидних антитела, као што су *aCL*, показују афинитет према оксидативно модулисаним *LDL*-честицама. Током настанка оксидованог *LDL*, који се ствара липидном пероксидацијом полинезасићених масних киселина у фосфолипидима и холестеролским естрима, долази до стварања реактивних алдехида, који везивањем за остатке лизина и хистидина у аполипопротеину Б, компоненти *LDL*, доводе до стварања имуногених неопитопа [28]. У ствари, оксидоване *LDL*-честице су велики молекули који се састоје од различитих аутоантигена, од којих неки учествују у прогресији атеросклерозе. Антигени презентовани од стране макрофага доводе до појачане експанзије Т ћелија специфичних за оксидоване *LDL*-честице, као и аутоантитела. Поред оксидованих *LDL*-честица, други описани аутоантиген је  $\beta 2GP-I$ , полипептид који се везује за негативно наелектрисане молекуле, има антикоагулантна својства и уклања ћелије у апоптози. Овај аутоантиген откривен је на атеросклеротским лезијама и има исту локализацију као и имунореактивни *CD4+* лимфоцити [29].

Осим повишеног нивоа аутоантитела која активно учествују у атеросклеротском процесу, болесници с аутоимунским обољењем често се лече кортикостероидима који поспешују атеросклеротски процес услед неколико разлога: лоше утичу на липидни статус (повећавају ниво укупног холестерола, *Apo B* и триглицерида, нарочито када се користе у већим дозама), повећавају крвни притисак и погоршавају гликорегулацију. Међутим, резултати неких студија показали су да је код болесника лечених малим дозама кортикостероида нижа преваленција плакова на каротидним артеријама, што се приписује како бољој контроли основне болести, тако и њиховом антиинфламаторном ефекту [30].

Ашерсон је још 1989. године описао 13 *aPL*-позитивних болесница (шест са САФС и седам са ПАФС) које су до 30. године, с минимално присутним стандардним факторима ризика атеросклерозе преболеле инфаркт миокарда. Анализа европске кохорте болесника са АФС која је обухватила 1.000 испитаника показала је да је код 2,8% болесника инфаркт миокарда био прва манифестација болести, а код 5,5% болесника се развио током њеног трајања [31].

Скорашње студије указују на то да би постојање одређеног *aPL* могло да буде фактор ризика за настанак одређене кардиолошке манифестације. У проспективној анализи кохорте 4.081 здравог средовечног мушкарца Варала (*Vaarala*) и сарадници [32] су утврдили да је постојање *aCL* и *aPL* у високом титру независан фактор ризика за настанак инфаркта миокарда и напрасне срчане смрти. Анализирајући понављане коронарне догађаје код болесника који су преболели инфаркт миокарда, Били (*Bili*) и сарадници су показали да је повишен ниво *aCL* класе *IgG* и *IgM* у било којем титру био независан фактор ризика

за њихов настанак [33]. Група словеначких аутора је у свом скорашњем ревијском раду први пут начинила метаанализу клиничких студија које су се бавиле испитивањем повезаности *aPL* и настанка кардиоваскуларних манифестација код болесника без доказаног аутоимунског обољења [34]. Све студије су показале чешћу повезаност *aCL*, а нешто мање *LAC*,  $\alpha\beta 2GP-I$  и осталих *aPL* с настанком коронарне болести. Коначно, у недавно објављеном раду Перез-Санчеца (*Perez-Sanchez*) и сарадника [35] указује се на постојање генетске предиспозиције за појаву кардиоваскуларних манифестација код болесника са АФС, те да је присуство *aCL IgG* антитела независан предиктор развоја атеросклерозе и тромбозе код болесника са СЕЛ оболелих од АФС. У већ поменутом ранијем нашем раду [23], који је представљао једну од првих анализа српске кохорте болесника са АФС, такође смо утврдили значајну повезаност појединих кардиоваскуларних манифестација с постојањем *aCL* класе *IgG*.

## ОСТАЛЕ КАРДИОЛОШКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГ СИНДРОМА

Сагледавајући све напред речено, сасвим је јасно да су клиничка испољавања АФС бројна. Она су у највећој мери последица хиперкоагулабилног стања, које прати овај синдром. Сваки орган може бити захваћен овим процесима, те се АФС може испољити читавом лезиозом различитих клиничких манифестација: акушерских, плућних, реналних, гастроинтестиналних, хематолошких, неуролошких, офталмолошких и дерматолошких, које су описане и у резултатима нашег истраживања [36].

Како се тромбоза може јавити у било којем крвном суду и органу, она чини да у садејству с прихваћеним концептом убрзане атеросклерозе кардиолошке манифестације у АФС буду бројне, сложене и веома разнолике.

Тромбоза ситних крвних судова може да доведе до настанка дилатативне кардиомиопатије уз смањење систолне функције леве коморе и манифестације слабости срца. Катвинкел (*Kattwinkel*) и сарадници [37] су 1992. године описали случај 29-годишње болеснице са ПАФС и дилатативном кардиомиопатијом без ангиографски значајних промена на епикардним коронарним артеријама, код које је ендомиокардном биопсијом доказана мултипла тромбоза ситних крвних судова. Много пре испољавања систолне дисфункције и морфолошких промена настају промене дијастолне функције леве коморе срца које су код болесника са АФС у односу на здраве испитанике контролне групе потврђене у малом броју студија. Преваленција дијастолне дисфункције у проспективној студији Пардос-Гее (*Pardos-Gea*) и сарадника [38] на 53 болесника са АФС била је 22,6%, али без значајне прогресије током периода праћења.

У овом раду, али и у многим другим истраживањима, хипертензија плућа условљена микротромбозом

плућних артерија *in situ*, те тромбозом плућних вена, такође је једна од истакнутих манифестација АФС. Интрамиокардна тромбоза је ретка кардиолошка манифестација АФС, која се често дијагностикује тек приликом обдукције.

Настанку артеријске хипертензије у АФС пажњу је посветио и сам Хјуз у једној од својих првих публикација. Малигна хипертензија, билатерална тромбоза бубрежних артерија, инфаркт бубрега и тромбоза абдоминалне аорте само су неки од најтежих сценарија описаних код болесника са АФС, како с примарним, тако и са секундарним обликом. Бубрежна тромботична микроангиопатија је, међутим, била најчешћи патохистолошки налаз, који још једном наглашава промене на ситним крвним судовима код ових болесника.

### ДИЈАГНОЗА И ЛЕЧЕЊЕ КАРДИОЛОШКИХ МАНИФЕСТАЦИЈА У АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМУ

Прихватањем чињенице да је кардиоваскуларни морталитет болесника са АФС несразмерно висок у односу на преваленцију класичних атеросклеротских фактора ризика, рана дијагностика кардиолошких манифестација добија изузетан значај. Већина савремених студија о овим болесницима усмерена је ка испитивању успешности иминичне техника које би омогућиле откривање супклиничке атеросклерозе. Утврђивање ендотелне дисфункције мерењем вазодилатације брахијалне артерије условљене повећаним протоком крви, као и мерење дебљине интимае и медије на каротидним артеријама (*cIMT*), јесу једноставне, неинвазивне методе које су потврђене као сигурни показатељи напредовања атеросклерозе [39]. У нашем скорашњем истраживању показали смо да је постојање САФС код болесника са СЕЛ било повезано с израженијим променама на *cIMT*, што је објашњено додатним аутоимунским теретом код ових болесника [40]. Савременим дијагностичким техникама, као што су компјутеризована томографија, нуклеарна магнетна резонанција и позитронска емисиона томографија, омогућено је још прецизније утврђивање величине и раширености промена на коронарној и периферној циркулацији [41, 42].

Трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) је тзв. златни стандард у дијагностиковању валвуларних промена, али се методом трансезофагеалне ехокардиографије (ТЕЕ) оне могу утврдити с много већом прецизношћу. Резултати бројних студија потврдили су да су валвуларне промене код болесника са АФС заступљене у још већој мери када се уместо ТТЕ примени ТЕЕ преглед [43]. Основни недостатак ТЕЕ је њена инвазивност, због чега се не може примењивати рутински.

У 21. веку приступ лечењу болесника доведен је до нивоа могућности примене генетске терапије. Сведоци смо развоја регенеративне медицине и нових модалитета лечења плурипотентним матичним ћелијама,

које омогућавају потпуну регенерацију оштећених, односно оболелих органа. С друге стране, сагледавање болесника као јединственог и непоновљивог склопа у ери медицине засноване на доказима (енгл. *evidence-based medicine*), тј. медицине засноване на резултатима великих мултицентричних рандомизираних студија, изгледа као недостижан циљ. Кардиолози су у лечењу болесника с аутоимунским обољењима досад били задужени за лечење оних с већ испољеним кардиоваскуларним поремећајима с веома slabим утицајем или без икаквог утицаја на превенцију њиховог настанка. У лечењу болесника са АФС реуматолози примењују индивидуални приступ. У зависности од тренутног клиничког стања, као и од података о постојању тромбоемболијског догађаја у личној анамнези, примењује се активни или профилактички третман. Циљ профилактичког лечења је спречавање новог нежељеног клиничког догађаја (нове тромбозе или спонтаног побачаја). Основни принцип је елиминисати друге факторе ризика који доприносе развоју протромботичког стања, као што су пушење, хипертензија, хиперлипидемија, примена оралних контрацептива и др. Аспирин (примењен у малим дозама) нашао је широку примену, али ефикасност оваквог давања у примарној превенцији није доказана. Код особа које болују од СЕЛ корисна је примена хидроксихлорокина, јер он има антиромботичка својства. Од користи је и примена статина, нарочито код болесника с хиперлипидемијом [44]. Последњих година је показано да статини могу остваривати и значајне нелипидне, плејотропне ефекте на нивоу крвног суда, спречавајући развој неких од опасних запаљењских, имунолошких посредованих или фибринолизних атерогених поремећаја. Осим снажног утицаја на снижење стварања атерогених производа метаболизма липида, лечење статинима има бројне холестерол-независне васкуларне ефекте. Првенствено се то односи на побољшање ендотелне функције и модулацију запаљењског и имуноског одговора са делимичним побољшањем фибринозне активности, што логично захтева увођење статина у редован протокол терапије болесника са АФС [44, 45, 46]. Уколико дође до клиничког испољавања васкуларних тромбоза, примењује се активно лечење у виду антикоагулантне терапије нефракционисаним хепарином или хепарином мале молекулске тежине у комбинацији с оралним антикоагулансима. У току је велики број студија којима се испитује ефикасност нових биолошких лекова којима би се вршило лечење особа оболелих од АФС, а самим тим и смањивао кардиоваскуларни ризик. На 14. Међународном конгресу о *aPL*, одржаном у септембру 2013. године, формиран је *The APS Treatment Trends Task Force*, чији је задатак анализа и примена нових модалитета лечења ових болесника [47].

### ЗАКЉУЧАК

Кардиолошке манифестације у АФС су саставни део овог синдрома. *aPL* учествују у патогенези како вал-

вуларних, тако и манифестација које су последица убрзане атеросклерозе. Прихватањем концепта убрзане атеросклерозе у АФС омогућена је примена различитих превентивних и дијагностичких поступака који се првенствено односе на максималну контролу класичних фактора ризика код ових болесника. Данас

правилна контрола АФС не подразумева само контролисање активности болести, већ и спречавање развоја кардиоваскуларних обољења. Место кардиолога у мултидисциплинарном приступу лечењу ових болесника условљеним комплексним испољавањем самог обољења је разумљиво.

## ЛИТЕРАТУРА

- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976; 60:221-5. [DOI: 10.1016/0002-9343(76)90431-9] [PMID: 1251849]
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145:408-15. [DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122] [PMID: 9048514]
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992; 93:513-9. [DOI: 10.1016/0002-9343(92)90578-Y] [PMID: 1442853]
- Tolosa SM, Uribe AG, McGwin Jr G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al.; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3947-57. [DOI: 10.1002/art.20622] [PMID: 15593203]
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376(9751):1498-509. [DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X] [PMID: 20822807]
- Conley CL. Disorders of the blood in disseminated lupus erythematosus. *Am J Med.* 1952; 13(1):1-2. [DOI: 10.1016/0002-9343(52)90074-0] [PMID: 12976401]
- Misita CP, Moll S. Antiphospholipid antibodies. *Circulation.* 2005; 112:e39-44. [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548495] [PMID: 16027261]
- Harris EN, Charavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983; 2(8361):1211-4. [DOI: 10.1016/S0140-6736(83)91267-9] [PMID: 6139567]
- Hughes GR, Harris AE, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986; 13:486-9. [PMID: 3735270]
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* 1989; 68:366-74. [PMID: 2509856]
- Stojanovich L, Marisavljevic D, Rovensky J, Djokovich A, Kozáková D, Milinic N. Clinical and laboratory features of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 36:74-9. [DOI: 10.1007/s12016-008-8108-8] [PMID: 19052923]
- Stojanovich L. The catastrophic antiphospholipid syndrome in Serbia: diagnostic and management problems. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 36:98-103. [DOI: 10.1007/s12016-008-8102-1] [PMID: 19048415]
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome, clues to the pathogenesis from series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80:355-77. [PMID: 11704713]
- Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1127. [DOI: 10.1136/ard.2003.006163] [PMID: 14644846]
- Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1990; 89:411-9. [DOI: 10.1016/0002-9343(90)90368-N] [PMID: 2121029]
- Cabiedes J, Cabral AR, Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta 2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1995; 22:1899-906. [PMID: 8991989]
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346:752-63. [DOI: 10.1056/NEJMra002974] [PMID: 11882732]
- Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 37(1):29-35. [DOI: 10.1007/s12016-008-8099-5] [PMID: 18987784]
- Benhamou Y, Bellien J, Armengol G, Brakenhielm E, Adriouch S, Iacob M, et al. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in mediating endothelial dysfunction and arterial remodeling in primary arterial antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(11):3210-20. [DOI: 10.1002/art.38785] [PMID: 25047402]
- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011; 20(2):165-73. [DOI: 10.1177/0961203310395051] [PMID: 21303833]
- Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1990; 335(8705):1541-4. [DOI: 10.1016/0140-6736(90)91373-1] [PMID: 1972484]
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306. [DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x] [PMID: 16420554]
- Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16(3):162-7. [PMID: 24761704]
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008; 121(10 Suppl 1):S21-31. [DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014] [PMID: 18926166]
- Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases – mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 37:20-8. [DOI: 10.1007/s12016-008-8094-x] [PMID: 18991025]
- Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2007; 6(6):379-86. [DOI: 10.1016/j.autrev.2007.01.003] [PMID: 17537384]
- Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(5):224. [DOI: 10.1186/ar2515] [PMID: 18947376]
- Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006; 1: 297-329. [DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100] [PMID: 18039117]
- Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus.* 2005; 14:736-41. [DOI: 10.1191/0961203305lu2211oa] [PMID: 16218478]
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349:2399-406. [DOI: 10.1056/NEJMoa035471] [PMID: 14681505]
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1019-27. [DOI: 10.1002/art.10187] [PMID: 11953980]
- Vaara O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle aged men. *Circulation.* 1995; 91:23-7. [DOI: 10.1161/01.CIR.91.1.23] [PMID: 7805207]

33. Bili A, Moss AJ, Francis CW, Zareba W, Watelet LF, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. *Circulation*. 2000; 102:1258-63. [DOI: 10.1161/01.CIR.102.11.1258] [PMID: 10982540]
34. Artenjak A, Lakota K, Frank M, Čučnik S, Rozman B, Božič B, et al. Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(12):873-82. [DOI: 10.1016/j.autrev.2012.03.002] [PMID: 22440398]
35. Perez-Sanchez C, Barbarroja N, Messineo S, Ruiz-Limon P, Rodriguez-Ariza A, Jimenez-Gomez Y, et al. Gene profiling reveals specific molecular pathways in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with lupus. *Ann Rheum Dis*. 2014 [in press]. [DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204600] [PMID: 24618261]
36. Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisaljevic D. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(5):756-60. [PMID: 23899875]
37. Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB, Aretz HT, Walek JW, Burns DL, et al. Myocardial infarction caused by microvasculopathy in patient with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Int Med*. 1992; 116(12 Part 1):974-6. [DOI: 10.7326/0003-4819-116-12-974] [PMID: 1586106]
38. Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A, Vilardell M, Ordi-Ros J. Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2015; 18(1):76-83. [DOI: 10.1111/1756-185X.12191] [PMID: 24131635]
39. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(4):224-34. [DOI: 10.1038/nrrheum.2012.16] [PMID: 22349611]
40. Djokovic A, Stojanovich L, Stanislavljevic N, Bisenic V, Radovanovic S, Soldatovic I, et al. Does the presence of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus accelerate carotid arteries intima-media thickness changes? *Rheumatol Int*. 2014; 34(3):321-7. [DOI: 10.1007/s00296-013-2903-0] [PMID: 24232505]
41. Stojanovich L, Djokovic A. Tomography and blood vessels in Hughes syndrome. *Lupus*. 2014; 23(4):337-341. [DOI: 10.1177/0961203313520061] [PMID: 24436444]
42. Saponjski J, Stojanovich L, Djokovic A, Petkovic M, Mrda D. Systemic vascular diseases in the antiphospholipid syndrome. What is the best diagnostic choice? *Autoimmun Rev* 2011; 10(4):235-7. [DOI: 10.1016/j.autrev.2010.11.002] [PMID: 21095242]
43. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20:1127-34. [DOI: 10.1016/0735-1097(92)90368-W] [PMID: 1341885]
44. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006; 32(1):129-48, x. [DOI: 10.1016/j.rdc.2005.09.004] [PMID: 16504826]
45. Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23:263-77. [DOI: 10.1385/CRIAI:23:3:263] [PMID: 12402412]
46. Erkan D, Pierangeli SS. Could statins be a new therapeutic option for antiphospholipid syndrome patients? *Expert Rev Hematol*. 2013; 6(2):115-7. [DOI: 10.1586/ehm.13.8] [PMID: 23547858]
47. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(6):685-96. [DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.053] [PMID: 24468415]
48. Nyhoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990; 82:369-75. [DOI: 10.1161/01.CIR.82.2.369] [PMID: 2372888]
49. Cervera R, Font J, Paré C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Sotoe A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51:156-9. [DOI: 10.1136/ard.51.2.156] [PMID: 1550395]
50. Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994; 3:167-72. [DOI: 10.1177/096120339400300307] [PMID: 7951302]
51. Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA, Mazzacurati G, Masala C. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol*. 1995; 51:117-26. [DOI: 10.1016/0167-5273(95)02357-3] [PMID: 8522406]
52. Omdal R, Lunde P, Rasmussen K, Mellgren SI, Husby G. Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examinations in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30:275-81. [DOI: 10.1080/030097401753180354] [PMID: 11727842]
53. Leszczynski P, Straburzynska-Migal E, Korczowska I, Lacki JK, Mackiewicz S. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol*. 2003; 22:405-8. [DOI: 10.1007/s10067-003-0751-0] [PMID: 14677016]
54. Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, Espinosa G, Pare C, Cervera R, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, follow up study. *Arthritis Care Res*. 2005; 53:460-7. [DOI: 10.1002/art.21162] [PMID: 15934103]
55. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL Jr. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol*. 2005; 95:1441-7. [DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.010] [PMID: 15950567]
56. Amoroso A, Cacciapaglia F, De Castro S, Battagliese A, Coppolino G, Galluzzo S, et al. The adjunctive role of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus cardiac involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24:287-94. [PMID: 16870096]
57. Farzaneh-Far, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3918-25. [DOI: 10.1002/art.22665] [PMID: 17133599]
58. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL Jr. Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology*. 2007; 108:331-7. [DOI: 10.1159/000099104] [PMID: 17299260]

## Cardiac Manifestations in Antiphospholipid Syndrome – A Brief Review of the Literature

Aleksandra Djoković, Ljudmila Stojanović

Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) or Hughes syndrome represents a systemic autoimmune disorder characterized by arterial and/or venous thrombosis, multiple and recurrent fetal losses, accompanied by persistently elevated levels of antiphospholipid antibodies (aPL). This syndrome is considered primary if unassociated with any other connective tissue disease, or secondary if it appears in association with other autoimmune disorders, mainly systemic lupus erythematosus. Cardiac manifestations in APS are integral part of the syndrome. aPL are involved in the pathogenesis of pseudoinfective endocarditis (Libman Sacks) and other valvular manifestations presented as their thickening and dysfunction. Intracardiac thrombi and myxomas, pulmonary hypertension and left ventricular dys-

function are also distinguishing features of APS. On the other hand, accelerated atherosclerosis, proven in APS and also aPL mediated, is accountable for the development of coronary and peripheral artery disease. This leads to higher cardiovascular mortality rate in the population of patients with low incidence of the traditional atherosclerosis risk factors. Furthermore, recent studies implied that presence of certain aPL could be a risk factor for a specific cardiac manifestation. Bearing all this in mind, early diagnosis of cardiac manifestations, control and abolition of traditional risk factors, as well as close cardiac follow-up of APS patients, are crucial in reducing their cardiovascular mortality.

**Keywords:** cardiac manifestations; antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; multidisciplinary approach

Примљен • Received: 28/08/2014

Прихваћен • Accepted: 23/03/2015