

Nowe kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego — 2023

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. New classification criteria for antiphospholipid syndrome — 2023. *J Transf Med* 2023; 16 (3): 103–109. DOI: 10.5603/jtm.97795.
Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest ogólnoustrojowym schorzeniem autoimmunologicznym, który charakteryzuje się klinicznym występowaniem epizodów zakrzepowych, a u kobiet także powikłań położniczych, oraz laboratoryjną obecnością we krwi przeciwciał antyfosfolipidowych. Zasadniczym celem pracy jest szczegółowe przedstawienie nowych kryteriów klasyfikacyjnych APS, opracowanych przez American College of Rheumatology (ACR) i Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR). Zgodnie z metodologią EULAR zawierają one kryterium wstępne, którego spełnienie jest niezbędne, aby rozpocząć proces klasyfikacji, oraz składają się z 8 domen klinicznych i laboratoryjnych, pozwalających zakwalifikować chorego jako cierpiącego na APS z 99-procentową swoistością.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy; przeciwciała antyfosfolipidowe; antykoagulant tocznia; zakrzepica; powikłania położnicze; kryteria klasyfikacyjne

J. Transf. Med. 2023; 16: 110–116

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) to schorzenie, w którym współwystępują kliniczne objawy zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, a u kobiet także powikłań położniczych z obecnością w osoczu chorego autoprzeciwciał antyfosfolipidowych (aPL, *antiphospholipid antibodies*). Należą do nich: wykrywany metodami koagulometrycznymi antykoagulant toczniowy (LA, *lupus anticoagulant*) oraz wykrywane metodami immunologicznymi przeciwciała skierowane przeciwko kompleksom białek i ujemnie naładowanych fosfolipidów, do których należą: przeciwciała antykardiolipinowe (aCL, *anti-cardiolipin antibodies*) i przeciwciała skierowane przeciwko β_2 -glikoproteinie I ($\text{a}\beta_2\text{-GPI}$, *anti- β_2 -glycoprotein I antibodies*).

Jest to zatem schorzenie autoimmunologiczne (prawdopodobnie jedno z najczęstszych), którego etiologia nie jest znana, a w patogenezie uwzględnia się rolę autoprzeciwciał o dość heterogennej charakterystyce. Współistniejące z tymi autoprzeciwciałami objawy kliniczne występują często i są wywoływane w ogólnej populacji szeregiem innych, znanych przyczyn. W takiej sytuacji konieczne jest

Jest to zatem schorzenie autoimmunologiczne (prawdopodobnie jedno z najczęstszych), którego etiologia nie jest znana, a w patogenezie uwzględnia się rolę autoprzeciwciał o dość heterogennej charakterystyce. Współistniejące z tymi autoprzeciwciałami objawy kliniczne występują często i są wywoływane w ogólnej populacji szeregiem innych, znanych przyczyn. W takiej sytuacji konieczne jest

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Nadesłano: 25.09.2023

Przyjęto do druku: 26.09.2023

Data pierwszej publikacji: 11.10.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

wyodrębnienie i opisanie charakterystycznych dla zespołu, powiązanych ze sobą cech laboratoryjnych i klinicznych, aby na ich podstawie stworzyć kryteria klasyfikacyjne, które pozwolą prowadzić badania nad w miarę jednolitymi grupami chorych. Kryteria służą przede wszystkim dla klasyfikowania chorych włączanych do badań naukowych nad patogenezą, diagnostyką i leczeniem wyodrębnionych zespołów chorobowych.

Takie ostatnie kryteria klasyfikacyjne dla zespołu antyfosfolipidowego opracowano w czasie konferencji w Sapporo i opublikowano w 2006 roku [1]. Pokróćce: dla zakwalifikowania zespołu wykrytych objawów jako pewnego zespołu antyfosfolipidowego konieczne było spełnienie jednego kryterium klinicznego (zakrzepica żylna, tętnicza lub zakrzepica drobnych naczyń, a u kobiet powikłania położnicze) i jednego kryterium laboratoryjnego (obecność antykoagulantu tocznia i/lub obecności w umiarkowanym lub wysokim mianie przeciwciał aCL i/lub β_2 -GPI w klasie IgG lub IgM).

Już od początku zwracano uwagę, iż zaproponowane kryteria nie uwzględniają wielu aspektów klinicznych i laboratoryjnych. Po pierwsze, nie uwzględniono w nich szeregu innych objawów klinicznych, które nie miały podłoża zakrzepowego, a często współwystępowały z obecnością aPL. Należą tu: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, zmiany zastawkowe serca, nefropatia oraz wiele rzadszych objawów związanych z współistnieniem mikroangiopatii zakrzepowej. Tłumaczono to wówczas głównie małą swoistością wyżej wymienionych objawów. Ponadto, od czasu ukazania się kryteriów opisano nowe rodzaje przeciwciał antyfosfolipidowych, wiążących się silnie z zakrzepowymi objawami zespołu. Wśród nich wyróżnia się przede wszystkim przeciwciała przeciwko domenie I β_2 -glikoproteiny I (aDI) — domenie przeciwko której miałyby być skierowana większość patogennych przeciwciał antyfosfolipidowych [2]. Innymi przeciwciałami, które wykazują silny związek z obecnością antykoagulantu toczniowego, są przeciwciała skierowane przeciwko kompleksom fosfatydyloseryna/protrombina (aPS/PT) [3]. Stały się one nawet elementem sugerowanej skali oceny ryzyka zakrzepicy (GAPSS, *global antiphospholipid syndrome score*) u chorych z zespołem antyfosfolipidowym [4]. Pojawiły się także pytania o ewentualną niezależną rolę obecności przeciwciał antyfosfolipidowych w klasie IgA [5].

Jednocześnie oczywistym okazało się, iż zagrożenie objawami klinicznymi, a przede wszystkim epizodami zakrzepowymi jest zróżnicowane i zależy od typu wykrywanych przeciwciał, ich miana

oraz trwałego czy też przemijającego charakteru ich obecności. Z drugiej strony było oczywiste, iż u niektórych chorych objawy zakrzepowe (jak i inne) mogły znaleźć uzasadnienie w obecności innych niż przeciwciała antyfosfolipidowe, klasycznych czynnikach ryzyka ich występowania.

Na podstawie nowych danych pochodzących z badań naukowych opublikowanych po 2006 roku podjęto próbę opracowania nowych kryteriów klasyfikacyjnych, posługując się metodologią stosowaną przez *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR). Już na wstępnym etapie prac nad nowymi kryteriami zredukowano liczbę rozpatrywanych objawów klinicznych i wyeliminowano przeciwciała aDI, aPS/PT i przeciwciała klasy IgA, jako nieposiadające niezależnej (od współwystępujących aPL, dotychczas ujmowanych w kryteriach APS) wartości diagnostycznej, a więc nie podnoszących dodatkowo swoistości kryteriów laboratoryjnych [6]. Dlatego wśród kryteriów klasyfikacyjnych już od początku, bez zmian w stosunku do kryteriów z Sapporo, pozostały jedynie: antykoagulant tocznia oraz przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I w klasach IgG i IgM.

Ostatecznie w 2023 roku opublikowano nowe kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego, zgodnie z ujednoliconą metodologią EULAR, a opracowane przez zespół ekspertów, łącznie przez *American College of Rheumatology* (ACR) i EULAR [7, 8]. Różnią się one w wielu punktach od poprzednich kryteriów [7, 8].

Przede wszystkim wprowadzono kryteria wyjściowe, których spełnienie jest niezbędne, aby podjąć się klasyfikowania chorego (ryc. 1). Skrócono do 3 lat maksymalny okres, jaki mógł upłynąć pomiędzy objawem/kryterium klinicznym, a stwierdzeniem obecności przeciwciał antyfosfolipidowych. Objawy kliniczne i kryteria laboratoryjne podzielono na 8 domen, a objawom i wynikom badań zawartym w tych domenach przypisano pewną wagę, określaną liczbą punktów. Rozszerzono znacznie listę objawów klinicznych, w tym wielu nowych, oraz tych pominiętych we wcześniejszej wersji kryteriów. Jednocześnie wśród kryteriów klinicznych związanych z zakrzepicą położono duży nacisk na określenie, czy stwierdzany (a nieswoisty wyłącznie dla APS) objaw może mieć inną równie lub bardziej prawdopodobną przyczynę. Obecnie klasyfikując chorego, należy uwzględnić tylko ten objaw/wynik z danej domeny, który ma przypisaną najwyższą wagę/najwyższą liczbę punktów. Jeśli chory po spełnieniu kryteriów wyjściowych zgromadzi następnie po co najmniej 3 punkty z domen

KRYTERIA WYJŚCIOWE

Co najmniej jedno udokumentowane kryterium kliniczne, zawarte w domenach 1–6 oraz

Dodatni wynik badania przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) (antykoagulant tocznia, umiarkowane/wysokie miano przeciwciał antykardiolipinowych lub przeciwko β_2 -glikoproteinie I, klasy IgG lub IgM) uzyskany w ciągu 3 lat od udokumentowania kryterium klinicznego



Jeśli nieobecne — nie usiłuj klasyfikować jako APS; jeśli obecne — zastosuj kryteria dodatkowe

**KLINICZNE I LABORATORYJNE KRYTERIA DODATKOWE**

Nie zaliczaj kryterium klinicznego, jeśli istnieje jego równie lub bardziej prawdopodobna przyczyna niż APS

W zakresie każdej domeny licz tylko kryterium o najwyższej wadze (punktacji)

DOMENY I KRYTERIA KLINICZNE	Waga
D1. Duże naczynia (żylna-choroba zakrzepowo-zatorowa [ŻChZZ])	
— ŻChZZ u chorego z wysokim profilem ryzyka*	1
— ŻChZZ u chorego bez wysokiego profilu ryzyka	3
D2. Duże naczynia (zakrzepica tętnicza — [ZT])	
— ZT u chorego z wysokim profilem ryzyka sercowo-naczyniowego*	2
— ZT bez wysokiego profilu ryzyka jw.	4
D3. Mikronaczynia	
Podejrzanie jednego z poniższych:	2
— <i>livedo racemosa</i> (badanie przedmiotowe ¹)	
— <i>livedoid vasculopathy</i> (badanie przedmiotowe)	
— ostra/przewlekła nefropatia związana z aPL (badanie przedmiotowe lub laboratoryjne ²)	
— krwawienie śródpecherzykowe (badanie przedmiotowe lub obrazowe ³)	
Ustalone rozpoznanie jednego z poniższych:	5
— <i>livedoid vasculopathy</i> (badanie przedmiotowe lub histopatologiczne ⁴)	
— ostra/przewlekła nefropatia związana z aPL	
— krwawienie śródpecherzykowe (BAL ⁵ lub badanie histopatologiczne)	
— choroba mięśnia sercowego (badanie obrazowe lub histopatologiczne)	
— krwawienie do nadnerczy (badanie obrazowe lub histopatologiczne)	
D4. Powikłania położnicze	
— ≥ 3 następujące po sobie utraty ciąży w stadium (przed)zarodkowym (< 10 tygodni), lub obumarcia płodu (10 tygodni 0 dni–15 tygodni 6 dni)	1
— Obumarcie płodu (16 tygodni 0 dni–33 tygodni 6 dni) bez obecności ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub ciężkiej niewydolności łożyska	1
— Ciężki stan przedrzucawkowy (< 34 tygodni 0 dni) lub ciężka niewydolność łożyska (< 34 tygodni 0 dni) z lub bez obumarcia płodu	3
— Ciężki stan przedrzucawkowy (< 34 tygodni 0 dni) i ciężka niewydolność łożyska (< 34 tygodni 0 dni) z lub bez obumarcia płodu	4
D5. Zastawki serca	
— Pogrubienie	2
— Wegetacje	4
D6. Hematologia	
Małopłytkowość ($20\text{--}130 \times 10^9/l$)	2
DOMENY I KRYTERIA LABORATORYJNE	Waga
D7. Badanie aPL za pomocą czynnościowego testu krzepnięcia (badanie antykoagulantu tocznia [LA]) za pomocą czynnościowego testu krzepnięcia	
— Dodatni LA (jednorazowo)	1
— Dodatni LA (trwale)	5
D8. Badanie aPL metodą ELISA w fazie stałej (przeciwciała antykardiolipinowe [aCL] i/lub przeciwciała przeciwko beta2-glikoproteinie I [a-beta₂GPI] — obecność trwała)	
— Umiarkowanie/wysoko ⁶ dodatnie aCL i/lub a- β_2 GPI klasy IgM	1
— Umiarkowanie dodatnie aCL i/lub anty- β_2 GPI klasy IgG	4
— Wysoko dodatnie aCL lub a β_2 GPI klasy IgG	5
— Wysoko dodatnie aCL i a β_2 GPI klasy IgG	7
PODLICZ PUNKTY	
Klasyfikuj dla celów badawczych jako zespół antyfosfolipidowy, jeśli zgromadzono co najmniej 3 punkty z domen klinicznych oraz 3 punkty z domen laboratoryjnych	

Rycina 1. Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego — 2023 ACR/EULAR [7, 8]

*Czynniki określające ryzyko ŻChZZ oraz ZT — patrz niżej; ¹badanie przedmiotowe — podejrzenie podjęte na podstawie badania przedmiotowego; ²badanie laboratoryjne — podejrzenie kliniczne podjęte na podstawie wyników badań laboratoryjnych; ³badanie obrazowe — podejrzenie kliniczne podjęte na podstawie badań obrazowych; ⁴badanie histopatologiczne — rozpoznanie ustalone na podstawie badania histopatologicznego; ⁵BAL (*bronchoalveolar lavage*) — płukanie pęcherzykowo-oskrzelikowe; ⁶przeciwciała umiarkowanie dodatnie 40–79U, wysoko dodatnie $\geq 80U$; APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy

klinicznych i laboratoryjnych, jest klasyfikowany jako cierpiący na zespół antyfosfolipidowy.

Zgodnie z założeniami dla dobrych kryteriów klasyfikacyjnych aktualne zalecenia wykazują 99-procentową swoistość i 84-procentową czułość. Należy w tym miejscu podkreślić, iż kryteria klasyfikacyjne nie są kryteriami diagnostycznymi. Służą one doborowi jednolitych grup chorych w celach badań naukowych.

Opis procesu klasyfikacyjnego i domen klinicznych oraz laboratoryjnych zawiera rycina 1. W dalszej kolejności przedstawiono także dość szczegółowe definicje kryteriów klasyfikacyjnych, ich swoistą ontologię, która ma pomóc w ich jednolitym rozumieniu.

Szczegółowe definicje kryteriów klasyfikacyjnych zespołu antyfosfolipidowego [7, 8]

Kryteria kliniczne

Domena 1. Duże naczynia (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), nieznaną innego wyjaśnienia (równie lub bardziej prawdopodobnego) oraz potwierdzona właściwymi metodami diagnostycznymi dla: zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich kończyn, żył trzewnych i nerkowych, zakrzepicy zatok mózgu oraz zamknięcia żył siatkówki i itp.

Wysoki profil ryzyka ŻChZZ to:

a) obecność jakiegokolwiek z dużych czynników ryzyka ŻChZZ, tzn.:

- **aktywny proces nowotworowy** — w trakcie leczenia, w tym leczenia hormonalnego, a także nawrotu/progresji choroby pomimo leczenia w czasie wystąpienia epizodu ŻChZZ;
- **hospitalizacja** z ostrych przyczyn z unieruchomieniem w łóżku przez co najmniej 3 dni w okresie do 3 miesięcy przed wystąpieniem epizodu ŻChZZ;
- **duży uraz** ze złamaniami kończyn, uszkodzeniem rdzenia w ciągu jednego miesiąca poprzedzającego epizod ŻChZZ;
- zabieg chirurgiczny ze znieczuleniem ogólnym/dordzeniowym/nadoponowym trwającym dłużej niż 30 min w ciągu 3 miesięcy poprzedzających epizod ŻChZZ, lub

b) obecność co najmniej dwóch mniejszych czynników ryzyka, tzn.:

- **aktywna ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna lub aktywne nieswoiste zapalenie jelit;**
- **ostra/aktywna ciężka infekcja**, np.: sepsa, zapalenie płuc, SARS-CoV-2;
- **cewnik w żyłę centralnej**, w tym samym co zakrzep w łożysku naczyniowym;
- **hormonalna terapia zastępcza, doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny lub trwający proces zapłodnienia *in vitro*;**
- **długotrwała podróż** (≥ 8 godz.);
- **otyłość** ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$);
- **ciąża lub połóg** (w okresie 6 tygodni po porodzie);
- **przedłużające się unieruchomienie** inne niż powyżej, czyli na przykład uraz kończyny dolnej z upośledzeniem poruszania się lub unieruchomienie w łóżku ponad 3 dni, poza szpitalem;
- **zabieg chirurgiczny** (jak wyżej), lecz trwający poniżej 30 minut w ciągu 3 miesięcy przed epizodem ŻChZZ.

Domena 2. Duże naczynia (zakrzepica tętnicza)

Zakrzepica tętnicza nieznaną innego równie lub bardziej prawdopodobnego wyjaśnienia oraz potwierdzona właściwymi metodami diagnostycznymi dla odpowiednio: zawału serca, zakrzepicy tętnic obwodowych/trzewnych/siatkówki, udaru mózgu oraz zawałów innych organów (nerek, wątroby lub śledziony) bez uwidocznienia zakrzepu.

Wysoki profil ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChS-N) to obecność jednego lub więcej czynników wysokiego ryzyka ChS-N lub trzech lub więcej czynników umiarkowanego ryzyka ChS-N, jeśli ich chronologia (obecność w czasie)/nasilenie wiąże się w uznaniu badacza z epizodem zakrzepicy.

a) Czynniki wysokiego ryzyka ChS-N:

- **nadciśnienie tętnicze**, z ciśnieniem skurczowym $\geq 180 \text{ mmHg}$ lub rozkurczowym $\geq 110 \text{ mmHg}$;
- **przewlekła choroba nerek** przy $GFR \leq 60 \text{ ml/min}$, przez ponad 3 miesiące;
- **cukrzyca** z uszkodzeniem narządów lub o długim czasie trwania (typu 1 ≥ 20 lat, typu 2 ≥ 10 lat);
- **hiperlipidemia** (ciężka); stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 310 \text{ mg/dl}$ (8 mmol/l) lub stężenie cholesterolu frakcji LDL $> 190 \text{ mg/dl}$ ($4,9 \text{ mmol/l}$);

b) Czynniki umiarkowane ryzyka ChS-N:

- **nadciśnienie tętnicze** w czasie leczenia lub z trwałym ciśnieniem skurczowym ≥ 140 mmHg lub rozkurczowym ≥ 90 mmHg;
- **obecne palenie tytoniu**;
- **cukrzyca**, bez uszkodzenia narządów i krótkim czasie trwania (typu 1 < 20 lat; typu 2 < 10 lat);
- **hiperlipidemia** (umiarkowana) w czasie leczenia lub przy całkowitym poziomie cholesterolu powyżej wartości prawidłowej, lecz < 310 mg/dl (8 mmol/l) lub cholesterolu frakcji LDL < 190 mg/dl (4,9 mmol/l);
- **otyłość** (BMI ≥ 30 kg/m²).

Domena 3. Mikronaczynia

Podejrzanie (na podstawie badania przedmiotowego, objawów klinicznych, badań obrazowych lub badań laboratoryjnych):

- **livedo racemosa** (pol. plamica groniasta) — sinawe, nieregularne, poprzerywane, trwałe zmiany skórne, o siatkowatym rysunku i niesymetrycznym charakterze; należy odróżnić od *livedo reticularis* (pol. plamicy siatkowatej), która ma charakter regularny, przemijający (np. pod wpływem ogrzania), symetryczny, z rysunkiem regularnym, o zamkniętych oczkach sieci. *Livedo reticularis* nie jest zaliczane do kryteriów APS;
- **livedoid vasculopathy** (pol. sinicze zapalenie naczyń) — niewyjaśnione innymi przyczynami czerwonawo-sine, bolesne guzki i plamica, które mogą szybko zmienić się w krwawe pęcherze, które w przypadku pęknięcia pozostawiają drobne, bolesne owrzodzenia, lub siatkę bolesnych owrzodzeń;
- **nefropatia związana z obecnością aPL (antiphospholipid antibody nephropathy)**. Nieznajdujące innego wyjaśnienia i utrwalone:
 - a) nadciśnienie tętnicze — nowo wykryte lub pogorszenie dobrze kontrolowanej choroby;
 - b) białkomocz $\geq 0,5$ g/dobę lub wskaźnik białko/kreatynina $\geq 0,5$ (mg/mg lub 50 mg/mmol);
 - c) ostra niewydolność nerek (wzrost kreatyniny ponad górną granicę normy), lub
 - d) mikroskopowy krwinkomocz pochodzenia kłębkowego.

Krwawienie śródpecherzykowe — objawy ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel, krwioplucie) oraz nacieki płucne w badaniach obrazowych bez innej przyczyny, a sugerujące krwawienie.

Potwierdzone rozpoznanie:

- **livedoid vasculopathy** — w badaniach histopatologicznych zakrzepica drobnych naczyń

skórnych i/lub proliferacja śródbłonka w badaniu histopatologicznym, bez innej określonej przyczyny;

- **nefropatia związana z obecnością aPL** w badaniach histopatologicznych: a) ostra mikroangiopatia kłębuszkowa i naczyń nerkowych z zakrzepami złożonymi z włókniaka w arterioliach i naczyniach kłębuszka, bez komórek zapalnych i kompleksów immunologicznych, b) przewlekłe zmiany kłębuszkowe i naczyniowe, opisywane jako: mikrozakrzepica tętnic i arterioli z lub bez rekanalizacji; włóknikowe lub włóknisto-komórkowe okluzje naczyń; ogniskowa atrofia korowa; włóknisty przerost warstwy wewnętrznej lub przewlekłe, zorganizowane zakrzepy w kłębkach. Uwaga: u chorych na toczeń układowy rumieniowaty zmiany te występują niezależnie od zmian typowych dla nefropatii toczniowej;
- **krwawienie śródpecherzykowe** — w badaniach histopatologicznych lub w popłuczynach oskrzelikowo-pecherzykowych (BAL), bez innych znanych przyczyn: stała narastająca obecność krwistej wydzieliny w BAL z makrofagami obładowanymi hemosyderyną ($> 20\%$), lub capillaritis, lub mikrozakrzepy w biopsji płuca;
- **choroba mięśnia sercowego** — w badaniach obrazowych lub badaniach histopatologicznych, bez innego, możliwego wyjaśnienia: zawał serca bez uniesienia ST i przy prawidłowym koronarogramie (MINOCA, *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) oraz histologicznie z zakrzepicą drobnych naczyń, lub zmiany w sercu techniką obrazowania rezonansem magnetycznym, określane jako: a) *late gadolinium enhancement*, b) nieprawidłowości T2 lub c) zaburzenia perfuzji.

Krwotok do nadnerczy lub zakrzepica splotu naczyniowego w badaniach techniką tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, które wykazują niewyjaśnione innymi przyczynami: krwotok lub na podstawie badania histopatologicznego zakrzepicę nadnerczowego splotu naczyniowego.

Domena 4. Powikłania położnicze

Utrata ciąży w okresie przed- i embrionalnym — utrata przed 10 tygodniem 0 dni ciąży, bez innej uchwytnej przyczyny.

Śmierć płodu — to utrata ciąży pomiędzy 10. tygodniem 0 dni a 15 tygodniem 6 dni ciąży (wcześnie) lub pomiędzy 16 tygodniem 0 dni a 34 tygodniem 0 dni ciąży. Uwaga: Jeśli nie jest dostępne

dokładne genetyczne i morfologiczne badanie płodu, należy posłużyć się racjonalną oceną kliniczną, opartą na dostępnych danych medycznych.

Ciężki stan przedrzucawkowy (*pre-eclampsia with severe features*).

Stan przedrzucawkowy to nadciśnienie, definiowane jako skurczowe tętnicze ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg lub rozkurczowe ≥ 90 mmHg, stwierdzone co najmniej dwukrotnie, w odstępie co najmniej 4 godzin, stwierdzone **po 20. tygodniu ciąży** u kobiety, która miała poprzednio prawidłowe ciśnienie krwi lub cierpiała na nadciśnienie (w tym ostatnim przypadku, aby rozpoznać stan przedrzucawkowy, powinno dojść po 20. tygodniu ciąży do nagłego wzrostu ciśnienia krwi i/lub białkomoczu), **oraz białkomocz** (także po 20. tygodniu ciąży), albo stwierdzony jako: a) białkomocz $\geq 0,3$ mg/mg (30 g/mmol) w przypadkowej próbce moczu lub b) białko w moczu przy użyciu testu paskowego $\geq 2+$.

Ciężki stan przedrzucawkowy to powyższe objawy oraz co najmniej jedno z poniższych objawów ciężkich (*severe features*):

- **znaczne podwyższenie ciśnienie krwi** — ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 110 mmHg przy dwóch okazjach, co najmniej w odstępie 4 godzin, kiedy chora spoczywa w łóżku (jeśli stwierdzimy znaczny wzrost ciśnienia, można rozpocząć leczenie — wtedy nie obowiązuje kryterium 4 godzin);
- **zaburzenia ze strony centralnego systemu nerwowego** (CSN): nowy ból głowy, niewyjaśniony innymi przyczynami i niereagujący na leki;
- **zaburzenia widzenia**;
- **obrzęk płuc**;
- **uszkodzenie funkcji wątroby** — podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych co najmniej 2 razy ponad górną granicę normy lub silny, ciągły ból w nadbrzuszu lub prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, niereagujący na leki — niewyjaśnione innymi przyczynami;
- **zaburzenia czynności nerek** — stężenie kreatyniny w surowicy ponad 1,1 mg% lub podwojenie stężenia kreatyniny bez innej choroby nerek;
- **małopłytkowość** $< 100 \times 10^9/l$.

Ciężka niewydolność łożyska:

- **wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu:** waga płodu < 10 percentyla dla wieku płodowego lub masa urodzeniowa < 10 percentyla dla wieku płodowego przy nieobecności związanych z ograniczeniem wzrostu przyczyn genetycznych lub zespołów płodowo-noworodkowych, **oraz**

- **nieprawidłowe lub niepokojące wyniki monitorowania płodu** — badanie sugerujące niedotlenienie płodu;
- **nieprawidłowe przepływy w badaniu dopplerowskim** — badanie sugerujące niedotlenienie płodu;
- **ciężkie wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu** — biometria płodu wskazująca na wagę płodową lub po urodzeniu < 3 percentyla dla wieku płodowego;
- **małowodzie** — zgodnie z położniczymi kryteriami;
- **upośledzenie matczynej perfuzji naczyniowej łożyska** — na takie upośledzenie wskazują w badaniu histopatologicznym zakrzepica/zawał łożyska, patologia naczyniowa doczesnej, zapalenie doczesnej, nieprawidłowości syncytiotrofoblastu. Zmiany te nie są swoiste dla APS.

Domena 5. Zastawki serca

Pogrubienie zastawek (niewyjaśnione innymi przyczynami) — na podstawie kryteriów echokardiograficznych pogrubienie > 4 mm u osób w wieku 20–39 lat, a > 5 mm u osób w wieku ≥ 40 lat; > 3 mm dla innych zastawek w każdym wieku. Pogrubieniu może towarzyszyć niedomykalność lub zwężenie zastawki.

Wegetacje na zastawkach (niewyjaśnione innymi przyczynami) — na podstawie zaleceń *American Society of Echocardiography* [9] są to wielopłatowe, krągłe twory, typowo zlokalizowane na przedsionkowej powierzchni zastawki mitralnej i trójdzielnej lub komorowej powierzchni zastawki aortalnej, zmiennej wielkości, zwykle < 1 cm. W odróżnieniu od zmian w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia nie są związane z destrukcją zastawki. Mogą się wiązać z niedomykalnością lub zwężeniem zastawki.

Domena 6. Hematologia

Małopłytkowość — niewyjaśnione innymi przyczynami obniżenie liczby płytek krwi, nie niższe niż $20\text{--}130 \times 10^9/l$, potwierdzone rozmazem krwi obwodowej i powtórzone pomiary.

Kryteria laboratoryjne

Domena 7. Badanie przeciwciał antyfosfolipidowych czynnościową metodą koagulometryczną

Antykoagulant toczeniowy — określane zgodnie z zaleceniami *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) [10].

Zalecana jest procedura trójstopniowa. Należy zwrócić uwagę na możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich i ujemnych, przy stosowaniu leków przeciwzakrzepowych, reakcjach ostrej fazy (wpływ markerów ostrej fazy) czy w ciąży. W przypadku stosowania leków przeciwzakrzepowych wyniki badań muszą być wykonywane i interpretowane przez osoby posiadające eksperckie doświadczenie w wykonywaniu takich oznaczeń.

Domena 8. Przeciwciała antyfosfolipidowe oznaczane metodami z użyciem fazy stałej

Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) i przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I ($\alpha\beta_2$ GPI) — punkty odcięcia dla **umiarkowanych** (40–79 U) i **wysokich** (≥ 80 U) wartości przeciwciał powinny być ustalone na podstawie wystandaryzowanych testów immunoenzymatycznych (ELISA) z wiązaniem antygeny w fazie stałej. Nie powinno się dla tych celów używać szeroko obecnie wprowadzanych zautomatyzowanych platform z różnymi modyfikacjami fazy stałej dla wiązania antygeny (mikrosfery, magnetyczne mikrocząstki) i różnych nowych sposobów detekcji (np. chemiluminescencja, flowcytometria itp.). Wynika to z faktu, iż progi odcięcia dla wartości umiarkowanych/wysokich pomiędzy testami ELISA a zautomatyzowanymi platformami znacznie się różnią. Ich zastosowanie do celów klasyfikacyjnych będzie możliwe po przeprowadzeniu dodatkowych badań i wydaniu odpowiednich wskazówek przez podkomitet SSC LAC/aPL, towarzystwa ISTH.

Podsumowanie

Przedstawione kryteria pozwalają z wysoką swoistością zaklasyfikować chorego do grupy chorych cierpiących na zespół antyfosfolipidowy i włączyć ich do badań klinicznych usprawniających diagnostykę i leczenie APS. Natomiast już obecnie określając rodzaj i miano przeciwciał antyfosfolipidowych, można określić przyszłe ryzyko wystąpienia powikłań klinicznych [11] i podjąć właściwe decyzje co do czasu trwania i doboru leczenia przeciwzakrzepowego [12, 13].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295–306, doi: [10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x), indexed in Pubmed: [16420554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/).
- Pelkmans L, de Laat B. Antibodies against domain I of β_2 -glycoprotein I: the one and only? *Lupus.* 2012; 21(7): 769–772, doi: [10.1177/0961203312437439](https://doi.org/10.1177/0961203312437439), indexed in Pubmed: [22635228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22635228/).
- Sciascia S, Khamashta MA, Bertolaccini ML. New tests to detect antiphospholipid antibodies: antiprothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(5): 415, doi: [10.1007/s11926-014-0415-x](https://doi.org/10.1007/s11926-014-0415-x), indexed in Pubmed: [24609824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24609824/).
- Sciascia S, Radin M, Sanna G, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(8): 1397–1403, doi: [10.1093/rheumatology/kes388](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes388), indexed in Pubmed: [23315788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23315788/).
- Meijide H, Sciascia S, Sanna G, et al. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti- β_2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(3): 421–425, doi: [10.1016/j.autrev.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.002), indexed in Pubmed: [22951216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951216/).
- Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care & Research.* 2021; 73(10): 1490–1501, doi: [10.1002/acr.24520](https://doi.org/10.1002/acr.24520), indexed in Pubmed: [33253499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253499/).
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Ann Rheum Dis.* ; 2023, doi: [1.1136/ard-2023-224609](https://doi.org/1.1136/ard-2023-224609).
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* ; 2023, doi: [10.1002/art.42629](https://doi.org/10.1002/art.42629), indexed in Pubmed: [37327357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37327357/).
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32(1): 1–64, doi: [10.1016/j.echo.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004), indexed in Pubmed: [30282592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282592/).
- Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11): 2828–2839, doi: [10.1111/jth.15047](https://doi.org/10.1111/jth.15047), indexed in Pubmed: [33462974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462974/).
- Devreese K, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(4): 809–813, doi: [10.1111/jth.13976](https://doi.org/10.1111/jth.13976), indexed in Pubmed: [29532986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532986/).
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(10): 1296–1304, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215213](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213), indexed in Pubmed: [31092409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092409/).
- Giarretta I, Ageno W, Dentali F. Lack of efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin in antiphospholipid antibody syndrome. *Haematologica.* 2022; 107(11): 2737–2741, doi: [10.3324/haematol.2022.281586](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281586), indexed in Pubmed: [35861020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861020/).