



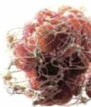
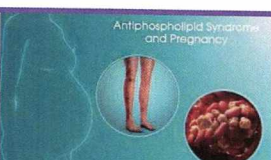
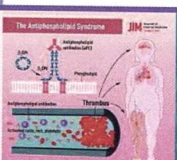
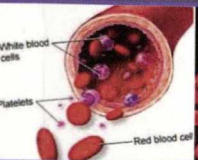
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova  
Institutul de Cardiologie

# COMPENDIU SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

## COMPENDIUM OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME



Autor coordonator  
**MAZUR-NICORICI LUCIA**



**Impressum, 2021**



Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității al USMF "Nicolae Testemițanu", proces verbal nr. 4 din 05.07.2021.

Lucrarea este adresată medicilor de familie, interniști, cardiologi, hematologi, ginecologi și rezidenților. Firește ar putea fi utilă și studenților avansați cu titlu de material auxiliar la studierea aprofundată a temei respective din cursul universitar de medicină.

Redactor: Sârbu Valentina

Machetare computerizată: Șișchina Olesea

Editura „Impressum” SRL

MD-2043, mun. Chișinău, str. Hristo Botev, 9

Tel.: +373 22 568 470, +373 68552259

e-mail: [impressum@bk.ru](mailto:impressum@bk.ru)

№ comenzii: 1707 din 20.09.2021

### **Descrierea CIP a Camerei Naționale a cărții**

Sindromul antifosfolipidic : Compendiu = Compendium of Antiphospholipid syndrome / autor coordonator: Lucia Mazur-Nicorici ; autori colaboratori: Sanda Buruiană, Mariana Cebanu, Ricard Cervera [et al.] ; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova. – Chișinău : Impressum, 2021. – 322 p. : fig., tab.

Tit. paral.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul compartimentelor. – 50 ex.

ISBN 978-9975-82-218-3.

616-005-097-07-08:618.3(075)

M 53

© Lucia Mazur-Nicorici

© Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

# **Compendium of Antiphospholipid syndrome**

**Coordinating author  
Lucia Mazur-Nicorici**

**Chisinau, 2021**

# **Sindromul antifosfolipidic Compendiu**

**Autor coordonator**

**Lucia Mazur-Nicorici**

**Chișinău, 2021**

*Această carte este o dedicație pentru distinsa  
Doamnă profesor universitar  
Minodora Mazur  
din partea discipolilor  
în semn de recunoștință și grațitudine*

**Referenți:**

**MATCOVSCHI SERGIU**

Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, Șef  
Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu" din  
Republica Moldova

**BARTOȘ DANIELA**

Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, UMF "Carol  
Davila" București, Romania



*„Cartea care merită citită nu e cea care gândește pentru tine, ci cartea care te face să gândești“.*

*James McCosh (1811–1894), filosof al Școlii scoțiene de bun simț, președinte al Universității Princeton 1868–1888.*



Conceptul acestei cărți a fost cel de a oferi cititorului o imagine de ansamblu a sindromului antifosfolipidic, descifrarea supliciilor complexe ale căruia fiind considerată unul din cele mai importante progrese în reumatologie și în bolile difuze ale țesutului conjunctiv din ultimele decenii. La moment se cunoaște că sindromul antifosfolipidic este recunoscut ca o boală cu o multitudine de manifestări clinice variind de la tromboza recurentă și morbiditatea sarcinii până la leziunile valvulare, mielita transversală, trombocitopenia și anemia hemolitică. Acest salt în cunoaștere oferă explicații pentru multe afecțiuni anterior necunoscute ca sursă de probleme de coagulare ce conduc la accidente vasculare cerebrale și infarct de miocard, în special la persoanele mai tinere. Acestea includ și o mare varietate de alte sindroame, cum ar fi migrena, coreea, probleme pulmonare și cardiologice. În prezenta lucrare am intenționat să nuanțăm fresca clinică, patogenia, diagnosticul, tratamentul, profilaxia, prognosticul și managementul sindromului antifosfolipidic pentru a oferi un suport pentru medicii din teren și nu numai.

**Minodora Mazur,**  
**Profesor universitar**

## Autorii colaboratori

**Sanda Buruiană** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Mariana Cebanu** - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Ricard Cervera** – profesor universitar, Departamentul Boli Autoimune Universitatea Catalonia Barcelona, Spania

**Elena Ciobanu** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Valeriu Cobeț** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Cătălina Croitoru** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Ghenadie Curocichin** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Camelia Diaconu** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, UMF "Carol Davila", medic primar medicină internă și cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

**Maria Garabajiu** - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Alexandra Grejdieru** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Liviu Grib** - doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Alexandra Jichitu** - Medic rezident Spitalul Clinic de Urgență București, România

---

**Natalia Loghin-Oprea** - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Lucia Mazur-Nicorici** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Minodora Mazur** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Vitalie Moscalu** - doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, director Institutul de Cardiologie,

**Ninel Revenco** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Valeriu Revenco** - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Tatiana Rotaru** - doctor în științe medicale, director RTL SM, cercetător științific Institutul de Cardiologie

**Victoria Sadovici-Bobeica** - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Irina Sagaidac** - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Elena Samohvalov** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Virginia Șalaru** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Snejana Vetrilă** - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu" Republica Moldova

Cuvânt înainte

Mazur-Nicorici Lucia



Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o tulburare autoimună sistemică cu o gamă largă de manifestări vasculare și obstetricale asociate cu mecanisme trombotice și inflamatorii orchestrate de anticorpii antifosfolipidici (aFL). Caracteristicile clinice frecvente ale SAFL includ tromboembolismul venos, accidente vasculare cerebrale, avorturi spontane recurente și pierderi ale sarcinii. Sindromul antifosfolipidic definit, care respectă cel puțin un criteriu clinic și unul de laborator al criteriilor actualizate de clasificare Sydney, se poate instala asociat cu alte boli autoimune, în principal cu lupusul eritematos sistemic (LES), sau în forma sa primară (SAFL primar). Rar, poate apărea o formă de tromboză multiorganică care pune viața în pericol, cunoscută sub numele de SAFL catastrofic (SAFLc). Prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticopri aFL) la indivizii asimptomatici sau la pacienții cu LES nu confirmă diagnosticul de SAFL, dar poate fi asociată cu un risc crescut de tromboză sau morbiditate a sarcinii, în funcție de caracteristicile anticorpilor aFL și de prezența altor factori de risc.

Experiența clinică în SAFL este încă modestă, în parte pentru că este o tulburare rară, iar diagnosticul, clasificarea, spectrul clinic și managementul acesteia se prezintă în continuă dezvoltare. Există o mare eterogenitate în definițiile SAFL și abordările de tratament utilizate în ultimele decenii. Din acest motiv se va da preferință recomandărilor bazate pe dovezi pentru prevenirea și gestionarea SAFL la adulți, care vor ajuta la ghidarea practicii și la îmbunătățirea calității îngrijirii și a rezultatelor curative. Sindromul antifosfolipidic este prin excelență o afecțiune cauzată de autoanticorpii direcționați împotriva complexelor de fosfolipide, abnormalitate care se manifestă frecvent prin tromboză venoasă și/sau arterială sau/și patologie a sarcinii. Complicațiile bolii sunt atribuite efectelor procoagulante ale anticorpilor antifosfolipidici: anticoagulantul lupic (AL), anticorpii anticardiolipinici (aCL) și anticorpii anti-beta2-glicoproteici (GP) I.

SAFL poate fi primar (în lipsa oricărei tulburări) sau secundar (asociat cu o altă boală autoimună, care în 30-50% din cazuri este lupusul eritematos sistemic). Sindromul antifosfolipidic seronegativ are caracteristicile clinice ale SAFL, dar fără anticorpi serici detectabili. Cele mai recente criterii de clasificare (Sydney, 2006) recunosc doar trei teste pentru a defini acest sindrom-AL, anticorpi aFL și anti glicoproteina beta 2.I. Tratamentul evenimentelor trombotice în timpul sarcinii și postpartum se face cu anticoagulante, cum ar fi warfarina sau heparina cu greutate moleculară mică, inclusiv profilaxia. SAFL catastrofic survine în circa 1% din SAFL și se caracterizează prin tromboză microvasculară sub aspect de furtună trombotică și disfuncții ale organelor.

**Lucia MAZUR-NICORICI,**  
profesor universitar



## CUPRINS

Autorii colaboratori.....	8
Cuvânt înainte.....	10

### Partea I

1.1. <b>Din istoria Sindromului Antifosfolipidic</b> LUCIA MAZUR NICORICI.....	15
1.2. <b>SAFL definiție, epidemiologie, sexul, rasa, cauzele SAFL și predispoziția genetică. Morbiditatea și mortalitatea</b> NATALIA LOGHIN OPREA, LUCIA MAZUR-NICORICI.....	26
1.3. <b>Criteriile de clasificare a Sindromului Antifosfolipidic</b> MARIANA CEBANU & MINODORA MAZUR.....	32
1.4. <b>Fiziopatologia dereglărilor hemostazei în sindromul antifosfolipidic</b> VALERIU COBEȚ.....	66
1.5. <b>Rolul factorilor de mediu în declanșarea și evoluția sindromului antifosfolipidic</b> ELENA CIOBANU, CĂTĂLINA CROITORU.....	98
1.6. <b>Diagnosticul de laborator al Sindromului Antifosfolipidic</b> ELENA SAMOHVALOV.....	116
1.7. <b>Metode imagistice de investigare a SAFL</b> MARIA GARABAJIU, GHENADIE CUROCICHIN.....	133
1.8. <b>Managementul terapeutic al Sindromului Antifosfolipidic</b> VICTORIA SADOVICI-BOBEICĂ & VIRGINIA ȘALARU.....	143

### Partea II

<b>Clasamente uzual acceptate pentru Sindromul Antifosfolipidic.....</b>	<b>157</b>
2.1. <b>SAFL primar</b> MARIA GARABAJIU.....	159.
2.2. <b>SAFL secundar</b> LUCIA MAZUR NICORICI, LIVIU GRIB.....	168
2.3. <b>SAFL catastrofic</b> RICARD CERVERA & LUCIA MAZUR NICORICI.....	172
2.4. <b>SAFL obstetrical</b> IRINA SAGAIDAC.....	195

2.5.	<b>Sindromul antifosfolipidic seronegativ</b>	
	SNEJANA VETRILĂ.....	212
2.6.	<b>SAFL în cardiologie</b>	
	ALEXANDRA JICHITU, CAMELIA C. DIACONU.....	222
2.7.	<b>SAFL în hematologie</b>	
	SANDA BURUIANĂ.....	245
2.8.	<b>SAFL în bolile infecțioase</b>	
	ALEXANDRA GREJDIERU.....	255
2.9.	<b>SAFL pediatric</b>	
	NINEL REVENCO.....	269
2.10.	<b>SAFL și Covid-19</b>	
	LUCIA MAZUR-NICORICI, NINEL REVENCO.....	280
2.11.	<b>Conduita SAFL în practica medicului de familie</b>	
	VIRGINIA ȘALARU.....	289
<b>Partea III</b>		
3.1	<b>Cazuri clinice.....</b>	297
	<i>Cazul clinic 1.</i>	
	SADOVICI-BOBEICA VICTORIA, LUCIA MAZUR-NICORICI, MARIA GARABAJIU, MARIANA CEBAN, MINODORA MAZUR.....	298
	<i>Cazul clinic 2.</i>	
	LUCIA MAZUR-NICORICI, TATIANA ROTARU, VIRGINIA ȘALARU.....	301
	<i>Cazul clinic 3.</i>	
	NATALIA LOGHIN-OPREA, SNEJANA VETRILĂ, LUCIA MAZUR-NICORICI, VIRGINIA ȘALARU.....	303
	<i>Cazul clinic 4.</i>	
	LUCIA MAZUR-NICORICI, VALERIU REVENCO, VICTORIA SADOVICI-BOBEICĂ, SNEJANA VETRILĂ, MARIA GARABAJIU, MINODORA MAZUR.....	305
3.2.	<b>Școala Pacientului</b>	
	LUCIA MAZUR-NICORICI, VITALIE MOSCALU.....	309
3.3.	<b>Celebrități cu SAFL</b>	
	LUCIA MAZUR-NICORICI.....	320

# Partea I



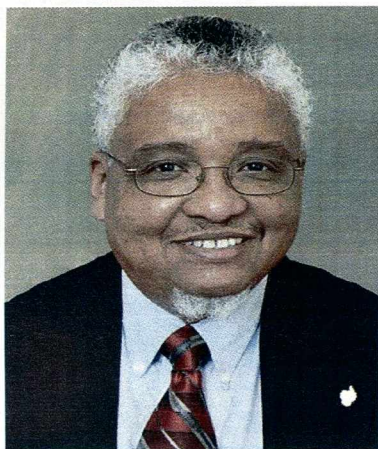
## Din Istoria Sindromului Antifosfolipidic

Lucia Mazur-Nicorici

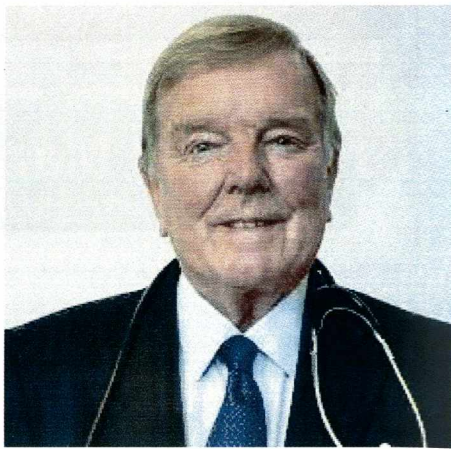


## 1.1. DIN ISTORIA SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

Descifrarea sindromului antifosfolipidic a evoluat pe parcursul mai multor decenii, dar, fără îndoială, perioada de culme a acestui traseu de cunoaștere a fost deceniul cuprins între 1980 și 1990. Originile sindromului datează cu descoperirea anticoagulantului lupic de către Conley și Hartmann în 1953, cu recunoașterea asocierii dintre testul fals pozitiv biologic pentru sifilis conform testului de laborator de cercetare a bolii venerice fals pozitive [*VDRL - positive venereal disease research laboratory BFP-STs - biologically false positive serological test*] și bolile autoimune de către Moore și Mohr în anii 1950. Cercetările din următoarele două decenii au constatat că mulți pacienți cu anticoagulant lupic au prezentat frecvent BFP-STs (o parte din această istorie timpurie este reflectată în revizuirea subiectului de către E. Harris și colab. [1]).



**Profesor Nigel E. Harris.** Profesor emeritus, Vicecancelar al Universității din Indiile de Vest, SUA, n. 1935



**Profesor Graham Hughes.** Fondator și Editor al Revistei Internaționale LUPUS, n.1929, Londra, Marea Britanie

Inițial anticoagulantul lupic a fost considerat ca provocator de sângerări, dar în 1964, Walter Bowie și colab. au raportat o asociere paradoxală a acestuia cu tromboza. Observația a fost dezvoltată de Johansson și colab. în 1974, când au detectat o asociere între prezența lupus anticoagulantului,



testului biologic fals pozitiv serologic și tromboza produsă de pacienții cu lupus eritematos sistemic. În 1975 Nilsson și colab. au raportat o asociere alupus anticoagulantului cu moartea fetală intrauterină. Începând din 1980, interesul pentru acest subiect este în creștere, iar în perioada următoare, 1980-1983, au existat o serie de rapoarte asupra grupurilor de pacienți cu lupus anticoagulant pozitiv, tromboză venoasă sau arterială și cu pierderi recurente ale sarcinii. Un centru care a urmărit cu un interes deosebit pentru acest subiect a fost cel condus de Dr. Graham Hughes de la Spitalul Hammersmith din Marea Britanie. În 1983 Boey M. L. și colab. au raportat în British Medical Journal (BMJ) o serie de pacienți cu LES și cu lupus anticoagulant care au dezvoltat tromboze, avorturi recurente și/sau trombocitopenie [2].

Un semnal important în înțelegerea acestei tulburări a venit odată cu introducerea în 1983 a imunoanalizei în fază solidă a anti-cardiolipinei. Dr. Azuddin Gharavi, membru al grupului de la Spitalul Hammersmith, a postulat că anticorpii responsabili pentru testul lupus anticoagulant ar lega cardiolipina, fosfolipidele încărcate negativ și că o radioimunoanaliză în fază solidă ar fi un mijloc mai sensibil de detectare a acestor anticorpi.

Această ipoteză s-a bazat pe trei principii: anticoagulantul lupic s-a găsit asociat cu BFP-STS, iar anticorpii responsabili de BFP-STS s-au considerat că se leagă de cardiolipină (antigenul legat de anticorpii responsabili pentru testul VDRL în sifilis). În al doilea rând, testul de anticoagulant lupic s-a arătat „dependent de fosfolipide”, el fiind mai prelungit atunci când nivelul de fosfolipide din amestecul de testare era mai jos, și din contra – acestea deveneau negative când concentrația de fosfolipide era crescută, AL de altfel, fiind denumit „antitromboplastină” [3]. Cea de-a treia dovadă s-a bazat pe lucrarea lui Thiagarajan și colab., care au demonstrat că un anticorp monoclonal cu activitate lupus anticoagulantă este legat de fosfolipide încărcate negativ într-o placă Ouchterlony - lucrarea ulterioară a aceluiași grup (condusă de dr. Sandor Shapiro) a relatat, că la pacienții cu anticoagulant lupic anticorpii policlonali au interacționat cu fosfolipidele încărcate negativ în același sistem.

În 1983 acestui grup s-a alăturat Hughes, acesta având calitatea de cercetător cooptat de A. Gharavi pentru a testa ipoteza că depistarea anti-cardiolipinei de nivel înalt ar fi o modalitate mai sensibilă de detectare a acestor pacienți. În cursul a două luni s-a dezvoltat un prototip pentru cercetarea anticardiolipinei prin radioimunoanaliză. Din fericire, grupul Hammersmith a avut acces la serurile mai multor pacienți raportați anterior de Boey și colab., dintre care un număr semnificativ au avut

anticoagulantul lupic pozitiv. Așa cum se postulase, majoritatea pacienților cu anticoagulantul lupic pozitiv au avut și un test anti-cardiolipină cu valori pozitive. De importanță considerabilă s-a prezentat și faptul că unii pacienți cu anticoagulant lupic negativ, dar cu semne clinice de tromboză, avort recurent și/sau trombocitopenie au fost, de asemenea, pozitivi la anti-cardiolipină.

Positivitatea anti-cardiolipinei a fost asociată statistic cu tromboza venoasă și /sau arterială, cu trombocitopenia, a existat și o asociere vagă cu pierderea sarcinii - aceste descoperiri au fost publicate în 26 noiembrie 1983 de revista *Lancet* (acest eveniment fericit s-a datorat parțial și lui Graham Hughes, care, vizitând editorul de atunci al revistei, l-a convins pe acesta din urmă despre importanța potențială a acestei lucrări). O observație din acest studiu s-a dovedit a fi de semnificație ulterioară prin faptul că estima cum că nivelele de pozitivitate a anticorpilor anti-cardiolipinici anunță probabilitatea ca pacientul să dezvolte o tromboză sau un alt eveniment clinic asociat. Acest detaliu a ajuns să însemne că la standardizarea testului ar fi important să se elaboreze un mijloc reproductibil de măsurare a nivelului de anticorpi anticardiolipinici. La scurt timp după introducerea testului anticorpilor anti-cardiolipinici G. Hughes a sugerat, că premisele clinice ale acestei „tulburări” nu cuprind doar trombocitopenie, tromboză și pierderea sarcinii, ci și alte caracteristici precum livedo reticularis și cefaleea/migrena.

În perioada 1983 – 1987 la nivel global a crescut entuziasmul cu referire la această dereglare neobișnuită recent descoperită. În 1984 a fost organizat Simpozionul internațional consacrat anticorpilor antifosfolipidici - „Simpozionul antifosfolipidic”, eveniment care s-a derulat la Spitalul Hammersmith cu participarea profesioniștilor din domeniu care au pus în discuție acțiunile ce urmează sub acest aspect. Pe parcursul următorilor ani atenția cercetătorilor a fost concentrată mai întâi pe o mai bună înțelegere a specificității anticorpilor anticardiolipinici, apoi și pe îmbunătățirea testului în sine. Astfel s-a constatat că anticorpii anticardiolipinici ar putea fi „absorbiți” prin adăugarea în ser a lipozomilor fosfolipidici încărcati negativ, apoi s-a demonstrat că acești anticorpi au legat plăcile acoperite cu fosfolipide încărcate negativ (cum ar fi fosfatidilserina și acidul fosfatidic), precum și plăcile acoperite cu cardiolipină.

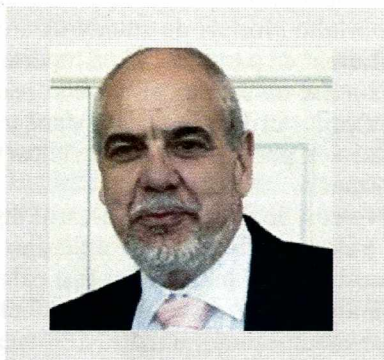
Ultimele observații au determinat investigatorii să concluzioneze că anticorpii „anticardiolipinici” ar fi mai bine denumiți „anticorpi antifosfolipidici”, deoarece anticorpii par să se lege la fel de bine de fosfolipidele încărcate negativ. Ulterior a fost extins termenul pentru a include lupus anticoagulantul, care, din motivele menționate anterior, se



credea că are o specificitate similară. Până în 1986, aceștia nu erau referiți la anticorpi „anticardiolipinici”, iar pentru ei s-a folosit termenul „antifosfolipidă”. Precum s-a menționat, eforturile s-au concentrat pe îmbunătățirea tehnicii de testare. Unii investigatori au observat că utilizarea serului de vițel fetal sau a serului de la bovine adulte ca diluanți în testul pentru anticardiolipină a crescut semnificativ semnalul pozitiv, iar testul s-a dovedit mai stabil și reproductibil.



**Profesor Ricard Cervera**, n. 1961, Profesor la Universitatea Catalonia, Șeful Departamentului Boli autoimune Barcelona, Spania; Co-fondator Academia Lupus Coordonator Grupul Euro-Lupus (1991–2008) Proiectul Euro Fosfolipid (2009–2017)



**Profesor Munther Khamashta**, n. 1953, profesor consultant King's College Londra, Marea Britanie; Co-fondator Academia Lupus Proiectul Euro Fosfolipid (2009–2017)

Abia în 1990 s-a recunoscut că proteina serică beta-2-glicoproteina 1 este un antigen important prezent în serul de vițel fetal sau de bovină adultă, utilizat ca și diluant, și acest lucru a explicat rezultatele cercetărilor notate. În primii doi ani de la introducerea testului și adoptarea acestuia de către laboratoarele din întreaga lume a crescut îngrijorarea pentru faptul că metodele utilizate la detectarea anticorpilor anti-cardiolipinici variază considerabil între laboratoare, astfel că unele observații raportate în literatură ar putea fi suspecte. În 1986 acest lucru

a determinat cercetătorii britanici să organizeze un atelier internațional pentru standardizarea testului anticorpilor anti-cardiolipinici (rezultatele atelierului au fost raportate la al doilea simpozion antifosfolipidic organizat la Spitalul St. Thomas din Londra, Marea Britanie), modul în care a fost organizat atelierul fiind nou la timpul său. Teza centrală a atelierului a fost condiția ca laboratoarele care efectuează testul de anticorpi anti-cardiolipinici să uzeze un test valid, care să poată măsura în mod reproductibil nivelele de anticorpi. Spre deosebire de majoritatea celorlalte eforturi de standardizare a testelor cu autoanticorpi, nu ar fi suficient ca participanții să raporteze un rezultat pozitiv sau negativ, dar li s-a dat un set de calibrare și rezultatele lor trebuiau să se coreleze cu „valorile atribuite” acelor standarde, fiind preparate prin amestecarea unui ser pozitiv (cu nivel ridicat) cu cantități crescende de ser uman normal.

Nivelul de anticorpi anti-cardiolipinici din serul cu nivel crescut a avut o valoare atribuită în unitățile adoptate, iar nivelele din celelalte amestecuri (standarde) au fost calculate pe baza proporției de ser pozitiv din amestec. Aceste nivele au fost raportate în unități GPL (pentru IgG anti-cardiolipină), unități MPL (pentru IgM anti-cardiolipină) și ulterior – în unități IgA (pentru IgA anti-cardiolipină), care au fost adoptate la scară largă.

Am argumentat astfel că o analiză validă ar fi una care arăta o „bună corelație statistică” între valoarea calculată a standardului și valorile densității optice obținute în analiza efectuată de laboratorul respectiv. Această abordare a fost în măsură să determine ce laboratoare au avut teste valide și care au fost caracteristicile tehnice ale testului ce a permis utilizarea serului de bovine ca diluant al probelor de la pacienți, ceea ce s-a dovedit a fi o caracteristică foarte importantă.

Până la mijlocul anilor 1980 se considera că această tulburare nu era un subset al LES, ci o entitate separată (într-o serie de rapoarte anterioare, în special din grupurile de hematologie, mulți pacienți afectați nu aveau neapărat LES). A fost făcută o propunere inițială de numire a tulburării „sindromul anti-cardiolipinic”, însă, având în vedere dovezile că anticorpii aparțineau unei familii mai mari de „anticorpi antifosfolipidici”, a fost introdus termenul „Sindromul antifosfolipidic”. În 1987, într-un editorial publicat în Revista Britanică de Reumatologie (British Journal of Rheumatology) au fost sugerate criteriile pentru clasificarea acestui „Sindrom” (editorialul era intitulat „Sindromul Lebedei Negre”). Pacienții au fost definiți ca având Sindromul



Antifosfolipidic dacă prezintă cel puțin una dintre următoarele caracteristici clinice - tromboză venoasă sau arterială, pierderea recurentă a sarcinii și/sau trombocitopenie - și cel puțin un test de laborator - anticoagulantul lupus sau un test de anticorpi anticardiolipină pozitiv cu valori medii până la înalte. Testul de laborator a trebuit să rămână pozitiv, cel puțin, cu două ocazii, la opt săptămâni distanță. Acest lucru s-a făcut pentru a distinge tulburarea inedită de cea din bolile infecțioase, în care testele anticoagulante sunt „fals pozitive” sau când, mai puțin frecvent, lupus anticoagulantul se afișează în mod tranzitoriu.

Mai târziu, a fost propus ca Sindromul antifosfolipidic (SAFL) să fie subclasificat în categorii „primare” și „secundare” - pe baza absenței sau, respectiv, a prezenței LES. Și asta cu toate că autorii au găsit puține beneficii în această subclasificare, deoarece în majoritatea cazurilor nu pare să existe vreo diferență în manifestările clinice sau de laborator, prognosticul și managementul necesar. O concluzie similară a fost făcută două decenii mai târziu de către membrii unui atelier de revizuire a criteriilor pentru SAFL.

În anii următori au existat două ateliere oficiale de experți pentru stabilirea și revizuirea criteriilor pentru SALF (la simpozionul antifosfolipidic de la sfârșitul anilor 1990, la Sapporo [4] și apoi la conferința de la Sydney [5]). În principal, mai multe dintre caracteristicile esențiale ale primelor criterii propuse au predominat, dar mult mai mult prin definițiile a ceea ce ar constitui caracteristicile clinice, de laborator. Suplimentarea testului anti-beta-2-glicoproteină I permite acum o clasificare mai fiabilă pentru studiile clinice. Recunoașterea unui mic subgrup de pacienți ce prezintă o formă agresivă de tromboză cu multiple locații s-a produs la începutul anilor '90. Numele de coagulopatie (vasculopatie) diseminată acută a fost propus pentru prima dată de E. Harris într-un editorial, dar acest lucru a dat loc nomenclaturii mai ușor de utilizat - „Sindromul antifosfolipidic catastrofic”, propus de Ronald Asherson. Colectarea unor serii de pacienți și o mai bună înțelegere a tulburării este atribuită lucrărilor ulterioare aparținând lui R. Asherson, Ricard Cervera și colab.





**Profesor Ronald Asherson** (1934-2008) autoritate de renume mondial în SAFL, autorul conceptului de SAFL primar (1988) și SAFL catastrofic – 1992



**Profesor Spiros Miyakis**, n. 1952, autorul Criteriilor de clasificare a SAFL, Sydney, 2006, Universitatea Wollongong Wales, Australia

În anii 1990 și după 2000 cercetările au continuat în laboratorul condus de E. Nigel Harris și dr. Silvia Pierangeli. Interesul grupului de investigatori a fost standardizarea testului anticardiolipinic. A fost dezvoltată o variantă a testului care utilizează un amestec propriu de fosfolipide (Testul ELISA- Louville APHL), distribuit comercial sub formă de kit. Acest test special permite reducerea substanțială a rezultatelor „fals pozitive” posibile în testul anticardiolipinei. S-a continuat prin maximizarea performanței acestui test, iar derivații standard dezvoltați în anii 1980 sunt încă distribuiți de Laboratorul de standardizare a antifosfolipidelor. Prin activitatea de cercetare din ultimii 20 de ani grupul denumit a dezvoltat un model de tromboză la șoareci cu SAFL și a realizat mai multe studii (publicate la scară largă) despre rolul anticorpilor antifosfolipidici în tromboză. Astfel s-a evoluat spre a lucra asupra mecanismelor trombozei la nivel molecular, utilizând atât modelul de șoarece, cât și studiile *in vitro* [6].

Proiectul Euro-fosfolipid a început în 1999 cu un design multicentric, consecutiv și prospectiv. A fost urmărită o cohortă totală de 1000 de pacienți cu sindrom antifosfolipidic (SAFL), derivată din 13 țări (Belgia, Bulgaria, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Israel, Italia, Țările de Jos,

Portugalia, Spania și Regatul Unit). Acest proiect a permis identificarea prevalenței și caracteristicilor principalelor manifestări clinice și imunologice la debutul și în timpul evoluției SAFL și a demonstrat că este posibil să se recunoască subgrupuri mai omogene de semnificație clinică. Pacienții cu SAFL asociat cu lupus eritematos sistemic (LES) au prezentat mai multe episoade de artrită, livedo reticularis și mai frecvent aveau trombocitopenie și leucopenie. Pacientele de sex feminin au dezvoltat mai multe episoade de artrită și livedo reticularis - ambele legate de prevalența mai mare a migrenei și a SAFL relaționat cu LES la femei, în timp ce pacienții de sex masculin au dezvoltat mai multe incidente de infarct miocardic, epilepsie și tromboză arterială a membrelor inferioare. Pacienții cu debutul SAFL în copilărie au prezentat mai multe episoade de coree și tromboză venoasă jugulară, în timp ce pacienții cu debut la vârstă înaintată au fost mai frecvent de sex masculin și au suportat mai multe accidente vasculare cerebrale și angină pectorală, dar la aceștia era mai puțin frecvent livedo reticularis [7].

Obiectivul studiului "Sindromul antifosfolipidic la pacienții din America Latină: caracteristici clinice și imunologice comparate cu cele ale pacienților europeni" a fost cel de a analiza prevalența și caracteristicile principalelor manifestări clinice și imunologice la debutul și pe parcursul evolutiv al bolii într-o cohortă de pacienți din America Latină (în principal de origine metisă) și de a compara pacienții din America Latină cu cei europeni. Caracteristicile clinice și serologice a 100 de pacienți cu SAFL din Mexic și Ecuador au fost colectate într-o formă de protocol identică cu cea utilizată pentru studierea coortei Europene. Cohorta a fost formată din 93 de pacienți de sex feminin (93,0%) și șapte (7,0%) pacienți de sex masculin. Au fost 91 de metiși (91,0%), șapte albi (7,0%) și doi amerindieni (2,0%). Cele mai frecvente manifestări au fost livedo reticularis (40,0%), migrena (35,0%), tromboza venoasă profundă a extremității inferioare (32,0%), trombocitopenia (28,0%) și anemia hemolitică (20,0%). Manifestările clinice mai răspândite la pacienții din America Latină decât la pacienții europeni au inclus în principal fenomene neurologice (migrenă, amnezie globală tranzitorie, encefalopatie ischemică acută, amauroză fugace) și cutanate (livedo reticularis, ulceratii ale pielii, necroză cutanată superficială, hemoragii multiple subunghiale), precum și anemie hemolitică. Sindromul antifosfolipidic are o mare varietate de manifestări clinice și imunologice la debutul și pe parcursul evoluției bolii, pe lângă factorii de mediu, cei ai originii etnice și condițiile socio-economice, care de asemenea pot modifica expresia bolii [8].

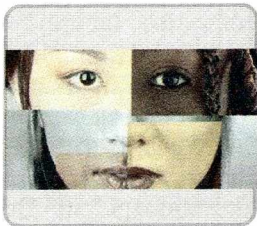


Forumul european privind anticorpul antifosfolipidic oferă o rețea multidisciplinară de experți diferiți, cu un interes comun în anticorpul antifosfolipidic și sindromul antifosfolipidic. Zece întâlniri de succes au fost organizate din 1997 în diferite orașe (Paris, Veneția, Utrecht, Londra, Barcelona, Ljubljana, Marsilia, Padova, Cracovia și Nancy), oferind o oportunitate excelentă pentru clinicienii și oamenii de știință europeni implicați în domeniul SAFL de a se întâlni și consolida colaborări curente și viitoare. Actualizarea studiului RISAPS a fost prezentată de Dr. Cohen H. (Londra, Marea Britanie) - un studiu randomizat controlat de fază 2/3 de non-inferioritate care a testat rivaroxabanul (15 mg de două ori pe zi) versus warfarină (țintă INR 3,5) la 140 de pacienți cu AVC. Rezultatul primar (de exemplu, rata de schimbare a hiperdensității substanței albe cerebrale între momentul inițial și urmărirea după 24 de luni), precum și rezultatele secundare cheie (de exemplu, markerii neuroradiologici, evenimentele clinice) vor fi comparate. Valoarea diagnosticului biomarkerilor noi pentru predicția complicațiilor clinice la pacienții asimptomatici cu APL a fost evaluată de A. Hoxha (Padova, Italia). IgA anti- $\beta$ 2GPI s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice la subiecții asimptomatici. În plus, anticorpul IgD aDI și aPS/PT au fost factori de risc independenți pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice la purtătorii aPL. Detectarea anticorpilor IgA-a $\beta$ 2GPI, aDI și aPS/PT poate fi, prin urmare, utilizată pentru evaluarea riscului împreună cu testele convenționale [9].

O echipă de cercetători afiliați la mai multe instituții din Germania și SUA au găsit o țintă de suprafață celulară pentru autoanticorpul care vizează fosfolipidele ce contribuie la sindromul antifosfolipidic (SAFL). În lucrarea publicată în revista Science grupul descrie modul în care au folosit modele de șoarece cu SAFL, cu pierdere fetală indusă de fosfolipide și tromboză pentru a studia legătura dintre factorii care contribuie la dezvoltarea sindromului antifosfolipidic. Prin studierea receptorului proteinei C endoteliale (*endothelial protein C receptor - EPCR*) și a modului în care acesta interacționează cu acidul lizobisfosfatidic (LBPA), cercetătorii au reușit să identifice țintele pentru antifosfolipide (antifosfolipide-aPL) de la suprafața celulei și să vadă cum a fost mediat intern. Mai exact, s-a descoperit că EPCR a servit ca receptor de suprafață celulară pentru antifosfolipide. De asemenea, s-a constatat că EPCR a mediat internalizarea antifosfolipidelor în anumite circumstanțe și că legarea antifosfolipidelor la EPCR-LBPA a dus la activarea coagulării și la producerea de interferon- $\alpha$  în celulele dendritice, ceea ce a indus creșterea mai multor celule B1a, care sunt producătoare de antifosfolipide [10].

## Indice bibliografic

1. Harris E. et al. Lupus anticoagulant. *Clinics in Rheumatic Diseases*, 1985; 11:591-609.
2. Boey M L, Colaco C B, Gharavi A E, Elkon K B, Loizou S, Hughes G R. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983 Oct 8; 287(6398):1021-3. doi: 10.1136/bmj.287.6398.1021.
3. Harris E N, Gharavi A E, Hughes G R et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983 Nov 26; 2(8361):1211-4. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91267-1269.
4. Lockshin MD, Sammaritano L R, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome *Arthritis Rheum.* 2000 Feb; 43(2):440-443. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<440::AID-ANR26>3.0.CO;2-N.P]
5. 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: 295-306].
6. Harris E. Nigél. History of the Antiphospholipid Syndrome 2009 <http://www.scielo.org.co>].
7. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta M A, Hughes G R V. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009 Sep; 18(10):889-93. doi: 10.1177/0961203309106832).
8. García-Carrasco M, Galarza C, Gómez-Ponce M, Cervera R, et al. Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Lupus.* 2007; 16(5):366-73. doi: 10.1177/0961203307077108).
9. Tektonidou M, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults <http://orcid.org/0000-0003-2238-0975>, <http://orcid.org/0000-0002-9107-3218>, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
10. Müller-Calleja et al. Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity *Nadine, Science*, 2021. <https://medicalxpress.com/news/2021-03-antiphospholipid-syndrome-breakthrough-cell-surface-path.html> , DOI: 10.1126/science.abc0956)



**SAFL - definiție, epidemiologie, sexul, rasa, cauzele și predispoziția genetică. Morbiditatea și mortalitatea**

**Natalia Loghin-Oprea  
Lucia Mazur-Nicorici**



---

## 1.2. DEFINIȚIE, EPIDEMIOLOGIE, SEXUL, RAȘA, CAUZELE SAFL ȘI PREDISPOZIȚIA GENETICĂ. MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA

---

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este definit prin dezvoltarea trombozelor venoase și/sau arteriale, adesea multiple, prin morbiditatea sarcinii (în principal, pierderi fetale recurente), în prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL), lupus anticoagulantului (LA), anticorpilor anticardiolipinici (aCL) sau anticorpilor anti- $\beta 2$  glicoproteină-I ( $\beta 2$ GPI) [1].

### **Epidemiologia și demografia sindromului antifosfolipidic**

Incidența sindromului antifosfolipidic este de aproximativ 5 cazuri la 100.000 de populație în an. Prevalența generală a SAFL afișată în literatura de specialitate este de aproximativ 40-50 de cazuri la 100.000 de populație în întreaga lume [1]. Totodată, anticorpii antifosfolipidici pozitivi sunt depistați la 6% dintre femeile cu morbiditatea sarcinii, la 13,5% din cei cu accident vascular cerebral, la 11% din cei cu infarct miocardic și la 9,5% din pacienții cu tromboză venoasă profundă (DVT). Datele unui studiu epidemiologic din Statele Unite ale Americii anunță 280.000 de evenimente relaționate anual cu sindromul antifosfolipidic [2,3]. De menționat că 30-40% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) sunt pozitivi la anticorpii aPL; din ei de prevalență crescută sunt LA și aCL, care variază între 11-30% și, respectiv, 17-40% [4].

**Cauze.** Sindromul antifosfolipidic poate fi clasificat în două grupe din punct de vedere etiologic: SAFL primar - atunci când nu există o cauză evidentă și SAFL secundar - atunci când este cauzat de o afecțiune, cum ar fi o serie de boli autoimune, sarcina, infecțiile sau anumite medicamente.

Factorii de risc pentru sindromul antifosfolipidic includ: sexul feminin, dereglările sistemului imun, inclusiv o afecțiune autoimună, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau sindromul Sjogren, care crește riscul de sindrom antifosfolipidic; infecțiile, afecțiunea fiind mai frecventă la persoanele care au anumite infecții, cum ar fi sifilisul, HIV / SIDA, hepatita C sau boala Lyme (tab. 1).

Etiologic implicate sunt și anumite medicamente, care au fost corelate cu sindromul antifosfolipidic, acestea includ: hidralazina, indicată în tratamentul hipertensiunii arteriale, medicamentele care reglează ritmul cardiac - quinidina, medicamentul anti-convulsivant fenitoina și antibioticul amoxicilina.

**Istoric familial.** Această afecțiune are o anumită agregare familială. Anumite variații genetice (polimorfisme) în câteva gene au fost identificate la persoanele cu sindrom antifosfolipidic și acestea pot predispuce indivizii să producă anticorpi specifici cunoscuți pentru faptul că ar contribui la formarea trombozelor. Cu toate acestea, contribuția acestor modificări genetice la dezvoltarea afecțiunii este încă neclară [1,5].

**Tabelul 1.** Boli infecțioase asociate cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi (aPL) cu sau fără simptome clinice legate de APL [4].

1. Virusuri	Virusul hepatitei C Varicela Virusul Epstein-Barr Vaccinuri Oreionul HIV Rubeola Citomegalovirusul Parvovirus B19 Virusul limfotropic cu celule T umane-1 Adenovirusurile
2. Bacterii	Stafilococii Streptococii Tuberculoza Lepra <i>M. pneumoniae</i> , <i>M. penetrans</i> <i>Coxiella burnetii</i> (febră Q) <i>Salmonella</i>
3. Spirochete	Endocardita infecțioasă Sifilisul Leptospiroza Boala Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> ) <i>Treponema pallidum carateum</i> Febra mușcăturilor de șobolan ( <i>Spirillum minus</i> )
4. Boli parazitare	Toxoplasmoza Malaria Kala azar

O rată mai mare de pozitivitate aPL a fost, de asemenea, observată la pacienții cu boli maligne și predispoziție genetică [2].

Pe parcursul timpului au fost studiate mai multe asocieri ale antigenului leucocitelor umane HLA-DR sau DQ cu anticorpi antifosfolipidici, astfel asocierea cu HLA-DQw7 (DQB1 \* 0301), legat de haplotipuri HLA-DR5 și -DR4 a fost detectată la 70% dintre pacienți (studiul a inclus 20 de pacienți cu LES) și a fost semnificativ crescută în comparație cu 139 de indivizi din grupul de control [9]. Totodată pacienții afro-americieni cu haplotipurile C4A sau C4B parțiale sunt mai susceptibili de a avea anticorpi aCL [10]. Diverse studii sugerează agregarea familială pentru anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic, cu sau fără semne clinice de SAFL. Această tendință familială ar putea fi determinată genetic. De altfel, există o asociere familială în unele cazuri de APS, cu un risc aparent crescut asociat cu HLA DR7, DR4, DQw7 și DRw53 [6].

**Rata mortalității.** Mortalitatea prin SAFL la 5 ani post-diagnostic este de circa 5%, de vreme ce în cazul sindromului antifosfolipidic catastrofic acest indicator ajunge până la 50% din cazuri [7].

**Vârsta.** Cu toate că SAFL poate fi diagnosticat la diferite grupe vârstă, inclusiv 1-5% la tinerii sănătoși, rezultatele studiului Euro-Phospholipid menționează că prevalența SAFL crește odată cu vârsta, iar la circa 50% dintre pacienții vârstnici cu boală cronică s-a atestat prezent și SAFL. De asemenea, s-a constatat că sindromul antifosfolipidic cu debut tardiv predomină la sexul masculin și este asociat cu o incidență crescută de tromboză arterială [2,8].

**Rasa.** Distribuția rasială a SAFL este insuficient elucidată. Studiile țintite asupra prevalenței aPL (pentru orice izotip de aCL) în SAFL primar sau asociat LES au raportat că 44-88% din pacienți au fost europeni, 11-33% afro-americieni, 7-53% - hispanici și 17-46% asiatici.

Precum s-a menționat, sindromul antifosfolipidic este asociatul frecvent al lupusului eritematos sistemic, care la rândul său, din punct de vedere al răspândirii rasiale, este mai frecvent întâlnit în populația



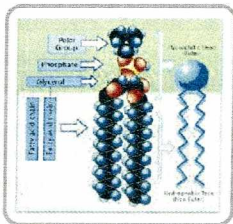
afro-americană și hispanică. Deși nu există o predilecție geografică specială, prevalența SAFL, raportată la pacienții cu LES în diferite regiuni geografice, a fost de 18–27% cazuri în America de Nord, 16–39% în America de Sud, 14–31% în Europa, 13–17% în Africa și de 13–44% în Asia [3,9].

**Sexul.** Referitor la repartizarea pe sexe a SAFL, datele literaturii anunță că femeile de vârstă mijlocie sunt mai frecvent afectate decât bărbații. De menționat că raportul femeii/ bărbați pentru LES este de 9/1 la vârste cuprinse între 15–50 de ani. Astfel, conform rezultatelor afișate de proiectul Euro-Phospholipid, raportul femeii/bărbați a fost de 5:1, pe când în LES a fost identificat 7: 1 și 3,5:1 la pacienții fără LES [10]. De altfel, anticorpul anticardiolipinici se atestă la 1-5% din populația sănătoasă. La vârstnici anticorpul aCL apar mai frecvent. Există o prevalență mai mare la persoanele de culoare. O predominanță feminină reflectă asocierea SAFL cu LES și alte boli ale țesutului conjunctiv. Sindromul antifosfolipidic apare cel mai frecvent la femeile tinere de vârstă fertilă – proporția bărbați/femei este de 1:3,5. Afecțiunea reprezintă aproximativ 20% din tromboza recurentă la tineri și 15% din cazurile de pierdere fetală recurentă.

## Indice bibliografic

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1: S43–S47.
2. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases.* 2017; 17–30.
3. Chighizola C, Andreoli L, de Jesus G, 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.
4. Unlu O, Domingues V, de Jesús G et al. Definition and Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome,* 2017 147–169.
5. Gómez-Puerta, Cerver. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity.* 2014; 48-49: 20–25.
6. Namjou B. Antiphospholipid syndrome: Genetic review. *Current Rheumatology Reports,* 2003; 5(5): 391–394.
7. Cervera, R, Serrano R, Pons-Estel G et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014; 74(6) : 1011–1018.
8. Cervera R, Boffa M, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18:889.
9. Duarte-García A, Pham M, Crowson C, et al The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatology.* (2019). doi:10.1002/art.40901
10. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, et al. The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Clinical Phenotype of Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res.* 2019; 71:134.





## Criteriile de clasificare a Sindromului antifosfolipidic

Mariana Cebanu  
Minodora Mazur

---

### 1.3. CRITERIILE DE CLASIFICARE A SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

---

Caracterizarea secvențială a anticorpilor antifosfolipidici după Wassermann în 1906 și mai târziu, în anii 1980 - a sindromului antifosfolipidic este un exemplu inedit al modului în care o nouă entitate este descifrată pas cu pas.

#### Introducere

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună cu o gamă largă de manifestări clinice și caracteristici serologice. Datorită variabilității în prezentarea sa clinică, au fost formulate diferite seturi de criterii care au încercat să omogenizeze pacienții cu scop de cercetare.

Criteriile preliminare de clasificare a sindromului antifosfolipidic (SAFL) au fost formulate în cadrul atelierului de după conferința ce a avut loc pe 10 octombrie 1998 la Sapporo, Japonia, în urma celui de-al 8-lea Simpozion Internațional asupra Anticorpilor Antifosfolipidici. Ulterior subsecvent criteriile SAFL au fost revizuite în 2006 la congresul internațional din Sydney. În prezent, ele stipulează necesitatea prezenței a cel puțin unui criteriu clinic (eveniment trombotic sau morbiditate gestațională) și cel puțin a unui criteriu de laborator (aPL pozitiv confirmat la interval de cel puțin 12 săptămâni).

Recunoașterea unanimă a importanței clinice a anticorpilor antifosfolipidici (aPL) datează din 1983 [1] grație argumentelor formulate de Harris, Gharavi și coab. Dovezile clinice și experimentale, revizuite la simpozionul Sapporo și la cel de-al șaptelea Simpozion Internațional asupra Anticorpilor Antifosfolipidici organizat în 1996 [2], indică faptul că anticorpii aPL se asociază în mod semnificativ și pot avea un rol causal în trombozele vasculare și pierderile de sarcină. Însă mecanismele prin care aceste asociații apar nu sunt bine descifrate și par să reflecte, în parte, eterogenitatea anticorpilor aPL.

Necesitatea dezvoltării consensului asupra criteriilor pentru SAFL a fost susținută de diverse discipline clinico-științifice și fundamentale care au adus contribuții majore la cunoașterea SAFL - reumatologia, imunologia, obstetrica, neurologia, hematologia, radiologia și biologia moleculară. În pofida celor 4 seturi de criterii elaborate anterior [3],

cercetătorii revin și insistă asupra necesității uniformizării și a unui consens în clasificarea SAFL. Începând din 1984, o dată la 2 ani se organizează un Simpozion internațional multidisciplinar, privind anticorpul antifosfolipidici [4].

### **Obiectivele criteriilor preliminare de clasificare**

Criteriile preliminare de clasificare definesc caracteristicile esențiale ale SAFL pentru a facilita studiile asupra tratamentului și cauzalității. Criteriile cuprind acele caracteristici de laborator care sunt a) cel mai strâns asociate cu anticorpul aPL în studiile prospective și b) sunt bazate pe cele mai puternice dovezi experimentale. Atelierul s-a concentrat pe definirea unei categorii de SAFL „definit”. Participanții au luat în considerare, dar nu au definit, alte categorii de SAFL, cum ar fi SAFL „probabil” sau „posibil”, deoarece aceste categorii nu au studii prospective sau confirmări experimentale. Se spera ca criteriile de clasificare preliminare vor fi testate în studii prospective multicentrice și modificări sau completări la criterii vor fi elaborate de atelierele ulterioare. Trebuie subliniat faptul că criteriile de clasificare nu sunt destinate pentru a fi utilizate în afara contextului investigațiilor clinice și științifice ale SAFL [5].

### **Criterii preliminare pentru clasificarea SAFL definit**

Criteriile sunt prezentate în tabelul 1. SAFL definit este considerat a fi prezent la un pacient atunci când acesta întrunește cel puțin 1 din criteriile clinice și cel puțin 1 din criteriile de laborator.

*Tabelul 1. Criteriile preliminare pentru clasificarea sindromului antifosfolipidic*

<b>Criterii clinice †</b>
1. Tromboza vasculară Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie să fie confirmată prin studii de imagistică sau Doppler sau histopatologic, cu excepția trombozei venoase superficiale. Pentru confirmarea histopatologică tromboza trebuie să fie prezentă fără semne grave de inflamație în peretele vasului.
2. Morbiditatea sarcinii



(a) Unul sau mai multe decese neexplicate ale unui făt morfologic normal la sau după a 10-a săptămână de gestație, documentată prin ecografie sau prin examinarea directă a fătului **sau**

(b) Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal la sau înainte de a 34-a săptămână de gestație din cauza pre-eclampsiei sau eclampsie severă, insuficiență placentară severă [6]. **sau**

(c) Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate înainte de a 10-a săptămână de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și a cauzelor cromozomiale paterne și materne.

În studiile asupra populațiilor de pacienți care au mai mult de un tip de morbiditate în sarcină, investigatorii sunt încurajați să stratifice subiecții în conformitate cu grupurile a, b sau c de mai sus.

#### **Criterii de laborator**

1. Prezența în sânge a anticorpilor anti-cardiolipină izotipurile IgG și/sau IgM, în titru mediu sau mare la 2 sau mai multe determinări, la un interval de cel puțin 6 săptămâni, măsurate cu un test imunisorbent standard legat de enzima pentru anticorpii anticardiolipină dependenți de  $\beta$ 2- glicoproteina-1 [8].

2. Prezența în plasmă a Anticoagulantului Lupic, la 2 sau mai multe determinări, la distanță de cel puțin 6 săptămâni, apreciat conform ghidului Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (Subcomitetul științific pentru anticoagulantul Lupic/Anticorpi dependenți de fosfolipide) [9] în următorii pași:

(a) Coagularea prelungită dependentă de fosfolipide demonstrată la un test de screening, de exemplu, timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare cu caolină, testul cu venin de viperă Russell diluat (dRVVT), timpul de protrombină diluată, timpul de Textarină.

(b) Eșecul tentativei de corecție a timpului de coagulare prelungit la testul de screening prin amestecarea cu plasma normală cu conținut scăzut de trombocite.

(c) Scurtarea sau corectarea timpului prelungit de coagulare la testul de screening prin adăugarea unui exces de fosfolipide.



(d) Excluderea altor coagulopatii, de exemplu, cu un inhibitor al factorului VIII sau heparină, după caz.

Sindromul antifosfolipidic definit este considerat a fi prezent dacă cel puțin 1 din criteriile clinice și 1 din criteriile de laborator sunt întrunite.

\* Nu sunt necesare excluderi, altele decât cele cuprinse în criteriile de mai sus. Cu toate acestea, din cauza probabilității ca tromboza să fie multifactorială la pacienții cu sindrom antifosfolipid, participanții la atelier recomandă ca (a) pacienții să fie evaluați și pentru alte cauze care contribuie la tromboză și (b) acești pacienți trebuie stratificați în funcție de factorii de risc probabili, de exemplu, vârstă sau comorbidități. Limite specifice nu au fost trasate pentru intervalul dintre evenimentul clinic și rezultatele de laborator pozitive [10]. Cu toate acestea, mulți participanți la atelier au considerat că (a) informațiile despre astfel de intervale ar trebui evaluate atunci când sunt relevante și (b) definiția relativ strictă a criteriilor de laborator (inclusiv cerința ca rezultatele să fie din nou pozitive la testele repetate efectuate la cel puțin 6 săptămâni după testul inițial) ar contribui la excluderea pozitivității anticorpilor antifosfolipidici care reprezintă un epifenomen la evenimentele clinice.

† Aceste criterii au fost dezvoltate în principal de Branch și Silver [11].

### **Alte manifestări ale SAFL**

Atelierul a analizat dacă alte manifestări ale SAFL, cum ar fi trombocitopenia, anemia hemolitică, ischemia cerebrală tranzitorie, mielopatia transversă sau mielita, liveo reticularis, valvulopatia, sindromul de scleroză multiplă, coreea și migrena ar trebui desemnate drept criterii. A existat totuși consensul că astfel de manifestări, deși determinate în unele studii pentru aPL sau SAFL, nu denotă asociații la fel de puternic bazate pe investigații clinice și experimentale precum sunt caracteristicile enumerate în tabelul 1. Sunt necesare studii suplimentare privind manifestările adiționale asociate cu SAFL.

În mod similar, a existat un consens asupra faptului că alte caracteristici de laborator ale SAFL, cum ar fi anticorpii anti-b2-glicoproteină I, titrelor joase pozitive de anticorpi anti-anticardiolipină IgG sau IgM, aCL izotipul IgA și anticorpii la alte fosfolipide sau proteine de legare a fosfolipidelor, necesită a fi standardizate și/sau cercetate suplimentar și nu ar trebui să fie incluse drept criterii în prezent.

---

*După publicarea în 1999 a criteriilor preliminare de clasificare Sapporo a sindromului antifosfolipidic (SAFL) înaintea celui de-al 11-lea Congres Internațional privind anticorpii antifosfolipidici la un atelier din Sydney au fost elaborate și trasate noi perspective clinice, de laborator și experimentale. În timpul forumului au fost evaluate dovezile existente cu privire la manifestările clinice și de laborator ale SAFL, iar în temeiul celor constatate au fost propuse modificări ale criteriilor Sapporo. De asemenea, au fost modelate definițiile manifestărilor SAFL, care nu au fost incluse în criteriile actualizate [12].*

Unii dintre autori au prezentat dovezile actuale în domeniul lor de expertiză, furnizând literatură relevantă pentru predictorii de rezultat, factorii de risc, asocierile între caracteristicile clinice și de laborator și precizia testelor.

### **Actualizarea criteriilor de clasificare**

Clasificarea Sapporo a delimitat criteriile SAFL în clinice și de laborator; această clasificare a fost menținută și în revizuirea din 2006, dar mai puține studii au validat criteriile Sapporo [13]. Testate la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și în cazul bolii lupus-like (LLD), criteriile au demonstrat sensibilitate și specificitate înaltă, dar frecvența ridicată a anticorpilor aPL la persoanele în vârstă și a bolii tromboembolice printre pacienții spitalizați sugerează că criteriile Sapporo ar putea fi mai puțin specifice în aceste populații. Asocierea îmbătrânirii și a factorilor de risc comuni pentru bolile cardiovasculare cu tromboza poate cauza erori de clasificare (nivel de evidență I) [15]. Datele publicate nu oferă o estimare valabilă a limitei de vârstă pentru diagnosticarea SAFL.

Definițiile standard ale bolii cardiovasculare precoce [16] și a condițiilor care conferă risc pentru tromboză (enumerată în tabelul 2) [17, 18] trebuie luate în considerare (nivel de evidență I). Tromboza poate fi mai frecventă atunci când coexistă mai mulți factori de risc. De aceea, aplicarea criteriilor stricte de excludere nu este practică. Comitetul a convenit că trebuie evaluați o serie de factori suplimentari care concură la tromboză și că pacienții cu SAFL ar trebui stratificați în funcție de: (a) prezența sau (b) absența altor cauze - moștenite sau dobândite - care contribuie la tromboză (tabelul 2).



**Tabelul 2. Criteriile revizuite de clasificare a SAFL**

**Criterii clinice**

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este prezent, dacă cel puțin 1 din criteriile clinice și 1 din criteriile de laborator sunt întâlnite\*.

1. Tromboza vasculară †

Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici<sup>§</sup>, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie să fie confirmată prin criterii obiective validate (dovezi certe prin investigații corespunzătoare imagistice sau histopatologice). Pentru confirmarea histopatologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără semne semnificative de inflamație în peretele vasului.

2. Morbiditatea sarcinii

(a) Unul sau mai multe decese neexplicate ale unui făt morfologic normal la /sau după a 10-a săptămână de gestație, morfologia normală a fătului fiind documentată prin ultrasonografie sau prin examinarea directă a fătului, sau

(b) Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal înainte de a 34-a săptămână de gestație din cauza: (i) eclampsiei sau pre-eclampsiei severe, definite în conformitate cu definițiile standart [19]. sau (ii) manifestări ale insuficienței placentare<sup>§</sup>, sau

(c) Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate înainte de a 10-a săptămână de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și a cauzelor cromozomiale paterne și materne.

În studiile asupra populațiilor de pacienți care au mai mult de un tip de morbiditate în sarcină, investigatorii sunt încurajați să stratifice subiecții în conformitate cu grupurile a, b sau c de mai sus.

**Criterii de laborator\*\***

1. Prezența în plasmă a anticoagulantului lupic (LA), la 2 sau mai multe determinări, la un interval de cel puțin 12 săptămâni între ele, determinat conform ghidului Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (Subcomitetul științific pentru anticoagulantul Lupic/Anticorpi dependenți de fosfolipide) [20].

2. Prezența în ser sau plasmă a anticorpilor anti-cardiolipină (aCL) izotipurile IgG și/sau IgM, în titru mediu sau mare (> 40 GPL sau MPL, sau > 99 percentile), la 2 sau mai multe determinări, la

intervale de cel puțin 12 săptămâni, măsurate prin metoda ELISA standardizată [22, 23]. Prezența în ser sau plasmă a anticorpilor anti- $\beta$ 2-glicoproteina-I izotipurile IgG și/sau IgM (în titru > 99 percentile), la 2 sau mai multe determinări la intervale de cel puțin 12 săptămâni, folosind testul ELISA standard, în conformitate cu procedurile recomandate [24].

\* *Clasificarea SAFL trebuie evitată dacă mai puțin de 12 săptămâni sau mai mult de 5 ani separă testul aPL pozitiv și manifestarea clinică.*

† *Coexistența factorilor moșteniți sau dobândiți pentru tromboză nu reprezintă argumente pentru excluderea pacienților din studiile SAFL. Cu toate acestea, trebuie recunoscute două subgrupuri de pacienți cu SAFL, în funcție de: (a) prezența și (b) absența factorilor de risc adiționali pentru tromboză. Indicativ (dar nu exhaustiv) astfel de cazuri includ: vârsta (>55 ani la bărbați și > 65 ani la femei) și prezența oricăruia dintre factorii de risc pentru bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială, diabet zaharat, LDL crescut sau HDL colesterol scăzut, fumatul, istoricul familial de boli cardiovasculare premature, indice de masă corporală  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, microalbuminurie, GFR estimat <60 ml/min), trombofilii moștenite, contraceptive orale, sindrom nefrotic, malignități, imobilizare și intervenții chirurgicale. Deci pacienții care îndeplinesc criteriile trebuie stratificați în funcție de cauzele care contribuie la tromboză. ‡ Un episod trombotic în anamneză ar putea fi considerat drept un criteriu clinic, cu condiția ca tromboza să fie dovedită prin mijloace de diagnostic adecvate și să se excludă un diagnostic sau o cauză alternativă de tromboză. § Tromboza venoasă superficială nu este inclusă în criteriile clinice. § Caracteristicile uzual acceptate ale insuficienței placentare includ: (i) teste de supraveghere fetală anormale sau neconvingătoare sau, de ex. un test non-stres non-reactiv, sugestiv pentru hipoxemie fetală, (ii) analiza de undă a vitezei de flux Doppler anormală, sugestivă pentru hipoxemia fetală, de ex. fluxul diastolic final absent în artera ombilicală, (iii) oligohidramnios, de ex. un indice de lichid amniotic de 5 cm sau mai puțin sau (iv) o greutate la naștere mai mică de a 10-a percentilă pentru vârsta gestațională. \*\* Investigatorii sunt sfătuiți să clasifice pacienții cu SAFL (în studii) într-una din următoarele categorii: I - mai multe criterii de laborator prezente (orice combinație); IIa - LA prezent singur; IIb - anticorpus aCL prezent singur; IIc - anticorpus anti-b2 glicoproteină-I prezent singur.*



Dovezile provenite din experiența clinică și din puținele publicații relevante denotă că criteriul de morbiditate a sarcinii Sapporo "moartea fetală" (**Tipul 2a**) este cel mai specific, în timp ce criteriul "avort precoce recurent" (**Tipul 2c**) poate fi cel mai sensibil (nivelul de evidență IV). Specificitatea avortului precoce recurent este incertă din cauza dificultății de excludere a altor cauze cunoscute sau suspectate. Criteriul Sapporo "preeclampsia / insuficiența placentară" (**Tipul 2b**) poate fi relativ insensibil sau nespecific. Pentru a crește specificitatea, acest criteriu a inclus doar cazurile de naștere înainte de a 34-a de săptămână de gestație.

Se pare că unii investigatori au interpretat în mod incorect acest criteriu pentru a include orice naștere prematură din cauza pre-eclampsiei sau a insuficienței placentare. În populații (mici) neselectate [25] sau cu risc de pre-eclampsie recurentă [26] anticorpii aPL nu sunt asociați cu pre-eclampsia sau insuficiența placentară (nivelul de evidență II). Este recunoscut și faptul că nu există o definiție larg acceptată pentru insuficiența placentară, iar momentul nașterii rămâne la decizia medicului și că nu există anomalii histopatologice placentare specifice și caracteristice nici pentru SAFL, nici pentru insuficiența placentară severă (nivel de evidență III) [27]. Nu au fost încă finalizate studii prospective, cu un design bine conceput, pentru a determina contribuția SAFL la problema generală a nașterii premature datorată preeclampsiei severe sau insuficienței placentare.

Comitetul nu a identificat niciun avantaj pentru a exclude criteriul "pre-eclampsia / insuficiența placentară", în schimb a evidențiat nevoia de a optimiza performanța acestuia. Este recomandată aderarea strictă la definițiile eclampsiei și preeclampsiei severe [28]. Comitetul a furnizat definițiile clinice frecvent utilizate pentru insuficiența placentară (Tabelul 2) și sugerează că criteriul clasificării SAFL este oricare dintre aceste afecțiuni asociate și rămâne la latitudinea unui clinician calificat decizia de a finisa sarcina în cazul unui făt morfologic normal înainte de a 34-a săptămână de gestație.

Atât anticoagulantul lupic (LA), cât și anticardiolipina (aCL), imunoglobulinele de izotipurile G (IgG) și M (IgM) sunt menținute drept criterii de laborator ale SAFL, la care se adaugă (în criteriile

revizuite) testele la anti-b2 glicoproteină-I (anti-b2GPI) tip IgG și IgM (Tabelul 2).

Titrele medii și mari de anticorpi aCL tip IgG și IgM se asociază cu manifestările clinice de SAFL și au fost selectate drept criterii la Sapporo. Cu toate acestea, pragul utilizat pentru a distinge nivelele moderat elevate de cele scăzute nu este unul standardizat, astfel că definirea nivelului care corespunde cel mai bine cu riscul de apariție a manifestărilor clinice este dificilă [30]. Pe baza celor mai bune dovezi disponibile (nivel de evidență II) [31, 32, 33, 34] și până la atingerea unui consens internațional, comitetul a introdus o formulare clară a pragului pentru rezultatele pozitive: > 40 unități GPL sau MPL, sau > 99 percentile (Tabelul 2).

Criteriile revizuite introduc un concept de subclasificare a pacienților cu SAFL în patru categorii diferite, în dependență de pozitivitatea testului la anticorpii aPL, specificate în tabelul 2. Unele probleme, legate de specificitatea și valoarea predictivă a testelor de laborator rămân încă nesoluționate, întrucât dovezile sugerează că pozitivitatea multiplă pentru aPL este asociată cu o evoluție mai severă a bolii, crescând semnificativ rata trombozei (nivel de evidență II) [35-38]. Investigatorii au încurajat ca pacienții cu teste de laborator pozitive, care îndeplinesc criteriile pentru SAFL în studiile clinice, să fie subclasați în conformitate cu recomandările din tabelul 2.

Decretarea sindromului antifosfolipidic se face doar în prezența concomitentă a cel puțin unui criteriu clinic și a unuia de laborator. Efectuarea unui test în dinamică evită obținerea unor rezultate false din interferența cu evenimentul; cu toate acestea, în cazuri extreme, un test pozitiv peste mulți ani de la o manifestare clinică, de asemenea, riscă o clasificare greșită, deoarece o relație cauzativă dintre eveniment și test ar fi atunci dubioasă. Declarația Sapporo i-a încurajat pe investigatori să furnizeze informații aplicabile, dar datele existente sunt destul de irelevante. Stabilitatea în timp a testelor de laborator este liniștitoare [39] cu toate acestea, la unii pacienți, variația spontană a anticorpilor aPL poate apare în circa un sfert din cazuri (nivel de evidență II). Nu se cunoaște dacă activitatea bolii și tratamentul contribuie la variabilitatea testului [40]. Comitetul sugerează că cercetătorii nu ar trebui să clasifice SAFL dacă mai mult de 5 ani separă evenimentul clinic și testul de



laborator pozitiv și că un interval de cel puțin 12 săptămâni între simptom și test va ajuta la evaluarea relației dintre manifestările clinice și anticorpul aPL (Tabelul 2). Aceste limite de timp sunt valabile independent de ce manifestare a SAFL (clinică sau de laborator) apare mai întâi.

Persistența pozitivă a testelor de laborator este importantă, iar criteriile Sapporo au sugerat un interval de cel puțin 6 săptămâni între cele două teste pozitive. De fapt, nu există date care să valideze acest interval. Există și temerea că prezența tranzitorie a epifenomenului anticorpilor aPL – frecventă în practica clinică - ar putea duce la o clasificare greșită (nivel de evidență II) [41]. Propunerea comisiei de a crește intervalul la 12 săptămâni este puțin probabil să afecteze sensibilitatea (tabelul 2). Împreună cu propunerea anterioară a unui interval analog între manifestarea clinică și rezultatul testului, aceasta asigură o mai mare siguranță că anticorpii aPL detectați sunt relevanți pentru predispoziția la SAFL. A fost subliniat și faptul că intervalele de timp propuse se bazează doar pe opinia experților, de aceea sunt imperative studiile care să valideze aceste intervale de timp.

Comitetul nu recomandă utilizarea termenului de SAFL "secundar". Nu au fost găsite diferențe în consecințele clinice ale aPL în rândul pacienților din aceste două categorii (nivel de evidență I) [42, 43]. Majoritatea pacienților cu așa-numitul SAFL "secundar" au LES. Nu se știe dacă SAFL și LES sunt două boli care coincid la un individ sau prezența LES oferă un substrat pentru dezvoltarea SAFL sau dacă SAFL și LES reprezintă două elemente ale aceluiași proces patologic [43]. Unele cazuri cu SAFL "secundar" sunt clasificate ca sindrom lupus-like (LLS). Interdependența dintre LES, LLS și SAFL merită luată în considerare în studiile viitoare. Documentarea coexistenței LES (sau a altei boli) este mai avantajoasă pentru clasificare, decât diferențierea pacienților cu SAFL "primar" și "secundar".

#### **Manifestări asociate cu SAFL, dar neincluse în criteriile revizuite**

În cadrul ședinței de la Sydney au fost discutate, de asemenea, manifestările clinice și de laborator neincluse în criteriile revizuite de clasificare ale SAFL. Acestea includ: (i) boala valvelor cardiace, (ii) livedo reticularis (LR), (iii) trombocitopenia, (iv) nefropatia, (v) manifestările neurologice, (vi) anticorpul aCL tip IgA, (vii) anti-b2GPI tip IgA, (viii) anticorpul antifosfolipidic (aPS), (ix) anticorpul anti-



fosfatidiletanolamină (aPE), (x) anticorpilor anti-protrombină singure (aPT-A) și (xi) anticorpilor anti-complexul fosfatidilserină-protrombină (aPS/PT). Unele din caracteristicile enumerate sunt fără îndoială frecvente, dar nu sunt specifice la pacienții cu SAFL. Comitetul a considerat că adoptarea acestor caracteristici ca criterii independente pentru SAFL definit poate reduce specificitatea diagnosticului, chiar dacă asocierea lor cu SAFL este recunoscută.

O altă problemă este modul în care se clasifică (i) cazurile cu anticorpi aPL și manifestări clinice non-criterii ale SAFL și (ii) cazurile rare care îndeplinesc criteriile clinice, dar prezintă rezultat pozitiv numai pentru anticorpii antifosfolipidici (aPL) non-criterii. Unii membri ai comisiei au propus termenul de SAFL "probabil". Acest concept nu a fost adoptat, deoarece caracteristicile enumerate mai sus nu pot fi utilizate drept criterii alternative pentru SAFL. Având în vedere aceste limitări, ar fi rezonabil să utilizăm caracteristicile care nu au fost selectate pentru diagnosticul pacienților cu "SAFL probabil", cu "manifestări asociate cu SAFL" sau cu "manifestări non-criterii ale SAFL". Pentru studiile clinice, pacienții care se încadrează în oricare dintre aceste categorii ar trebui clasificați separat de cei care îndeplinesc criteriile de clasificare revizuite pentru SAFL. Acest principiu poate ajuta la clarificarea problemelor nerezolvate (specificitate, asocieri ale anticorpilor aPL cu manifestările clinice și diferența între rezultat și impactul tratamentului) între aceste manifestări și SAFL. Astfel, comitetul de experți încurajează recunoașterea separată a caracteristicilor de non-criterii pentru SAFL și propune o definiție a lor (tabelele 3–6). Argumentele care exclud adoptarea lor drept criterii sunt expuse în cele ce urmează.

### **Probleme specifice**

#### *Manifestările cardiace*

Leziunile valvelor cardiace (vegetații, îngroșarea valvei și disfuncții) sunt frecvente în SAFL, independent de LES [44], dar datele sunt contradictorii din cauza diferențelor în tehnica ecocardiografiei și a descrierii rezultatelor, asocierilor inconsistente cu anticorpii aPL și heterogenității populației (Nivel de evidență II) [45]. Factorii de confuzie asociați cu boala valvei cardiace includ vârsta, hipertensiunea și obezitatea (Nivel de dovezi I) [46], de aceea comitetul propune un consens minim în ceea ce privește disfuncția valvei și oferă definiții relevante ale leziunilor valvulare în

SAFL (Tabelul 3), însă este împotriva adoptării acesteia pe poziția de criteriu. Determinarea aPL la pacienții care vin pentru îngrijiri medicale din cauza bolii valvulare trebuie să fie mai degrabă un test individualizat, decât de rutină.

Boala arterelor coronariene (BAC) îndeplinește criteriul de "tromboză" pentru SAFL și se recomandă stratificarea pacienților conform ghidurilor de stratificare a riscului de tromboză (tabelul 2). Atelierul nu recomandă efectuarea de rutină a testelor la anticorpii aPL la pacienți cu BAC, cu excepția cazului în care pacientul este de vârstă fragedă și lipsesc factori de risc identificabili care ar sugera o etiologie rară.

Există puține date cu privire la incidența disfuncției ventriculare în SAFL (nivel de -evidență IV). Comitetul recomandă ca rarele cazuri de microtromboze miocardice, dovedite prin biopsie sau de trombi intracardiaci, să fie recunoscute ca îndeplinind criteriul de "tromboză" în SAFL (nivel de dovezi IV). Detectarea microtrombozei cardiace sau a trombilor intracardiaci fără o explicație aparentă necesită testarea la anticorpii aPL.

**Tabelul 3. Definierea bolii valvulare asociate cu anticorpii aPL**

<p>Valvulopatia asociată cu aPL se consideră definită dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Se atestă aPL (Criterii de laborator pentru APS) împreună cu</li><li>Detectarea ecocardiografică a leziunilor și/sau</li><li>Regurgitare * și/sau stenoză a valvei mitrale și/sau aortice sau a oricărei combinații a celor de mai sus.</li></ul> <p>Examinarea supapei poate fi efectuată cu ETT și/sau cu TEE</p> <p>Definiția leziunilor valvulare include:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Grosimea valvei &gt; 3 mm,</li><li>Îngroșarea localizată care implică porțiunea proximală sau mijlocie a valvei,</li><li>Noduli neregulați pe suprafața atrială a marginii valvei mitrale și/sau pe fața vasculară a valvei aortice</li></ul>
<p>* A se lua în considerare regurgitația moderată-severă a valvei mitrale ca criteriu pentru o boală valvulară cardiacă asociată cu aPL, deoarece regurgitația ușoară este foarte frecventă în populația generală.</p>

Prezența și severitatea regurgitației și / sau stenozei trebuie documentate prin ecocardiografie Doppler, iar interpretarea trebuie efectuată de doi ecocardiografiști experți. Atât capacitatea funcțională, cât și evaluarea obiectivă a stării cordului trebuie raportate în conformitate cu criteriile revizuite NYHA pentru diagnosticul bolilor de inimă [47].

Confirmarea bolii valvulare poate fi asigurată și de constatările histopatologice ale endocarditei Libman-Sacks la pacienții cu LES concomitent [48].

În toate cazurile, trebuie exclusă prezența sau antecedentele de febră reumatică și endocardită infecțioasă.

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru APS sunt excluși din definiția de mai sus.

Cercetătorii ar trebui să precizeze, de asemenea, dacă pacientul îndeplinește criteriile revizuite de Colegiul American de Reumatologie (ACR) pentru LES.

### **Manifestările neurologice**

Ischemia cerebrală tranzitorie și accidentul vascular cerebral se încadrează în spectrul de tromboze, astfel că se aplică recomandări pertinente de stratificare. Un raport de consens asupra acestor manifestări a fost publicat deja [49].

Anticorpii antifosfolipidici se corelează cu dizabilitățile fizice la vârstnici (nivel de evidență II). Mai mult de atât, într-un mic studiu asupra pacienților cu SAFL fără LES [50], prezența pe termen lung a AL a fost un factor de risc pentru demență (nivel de evidență II), iar la pacienții cu LES, elevarea persistentă a aPL a fost asociată cu disfuncția cognitivă (nivel de evidență I) [51]. Studiile prospective neagă asocierea între migrenă și aPL (nivel de evidență I) [52]. De asemenea, nu este susținută și asocierea între aPL și evoluția clinică la pacienții cu scleroză multiplă (nivel de evidență I) [53]. Pacienți cu scleroză multiplă (SM) și LES concomitent pot fi o excepție, dar studiile sunt contradictorii (nivel de evidență II).

Mielopatia transversă (MT) este o entitate rară în cadrul SAFL, iar date limitate sugerează că la 1% din pacienții cu LES, care manifestă MT, aceasta din urmă este asociată cu anticorpii aPL (nivel de evidență IV) [54]. Există date contradictorii și cu referire la relația dintre aPL



și convulsiile aparente în cadrul LES (nivel de evidență I) și la pacienții cu epilepsie (nivel de evidență II) [55]. Într-un un lot de pacienții neselectați cu SAFL epilepsia s-a apreciat retrospectiv asociată cu LES, evenimentele ischemice la nivelul SNC și trombocitopenia și livedo reticularis (LR) (nivel de evidență II) [56]. Nu este clar dacă aPL poate influența evoluția clinică a epilepsiei, deoarece sunt lipsă date prospective relevante. Acest comitet consideră că nu există dovezi suficiente pentru a include disfuncția cognitivă, cefaleea sau migrena, SM, MT și epilepsia în criteriile de clasificare revizuite ale SAFL, chiar dacă datele privind disfuncțiile cognitive sunt sugestive și justifică un studiu suplimentar.

**Manifestările cutanate.** Livedo reticularis (LR) este mai frecvent întâlnit la pacienții cu LES și la femei (nivel de evidență II) [57]. Studiile asupra asocierilor izotipurilor specifice de aCL sau AL sunt contradictorii (nivel de evidență II). La pacienții neselectați cu SAFL, LR a fost retrospectiv corelat cu aCL și tromboza arterială, însă nu și cu anti-b<sub>2</sub>GPI sau AL, tromboza venoasă sau morbiditatea sarcinii (nivel de evidență II) [58]. Nu există studii prospective asupra capacității LR de a prezice tromboza, cu excepția sindromului rar Sneddon (nivel de evidență II) [59]. Leziunile din LR pot duce la ischemie și infarct tisular, numit și livedo vasculitis (macule purpurii, noduli cutanați și/sau ulceratii dureroase); confirmarea prezenței sale este recomandabilă. Includerea LR ca și criteriu clinic independent pentru SAFL nu va servi la clasificarea grupurilor omogene de pacienți, iar definirea este necesară (tabelul 4). Comitetul de experți recomandă subclasificarea variantelor de LR doar pentru studii clinice. Deși prezentările histologice pot fi utile în majoritatea cazurilor de LR, nu există modificări patognomonice [Frances C., Papo], efectuarea biopsiei de rutină nu este indicată sau încurajată de acest comitet.

**Tabelul 4.** Definirea livedo reticularis (LR) asociat cu aFL

LR asociat cu aFL semnificăcoexistența aFL (Criterii de laborator pentru SAFL) și LR.

Livedo reticularis (LR) este paternul cutanat reticular sau sub formă de pete de culoare violacee, roșie sau albastră, persistente pe trunchi, brațe sau picioare, ireversibil la încălzire

Poate consta din cercuri de rețele, asemănător dantelelor (LR idiopatic) sau segmente circulare rupte (livedo racemosa). Diametrul și modelul de ramificare poate fi  $> 10$  mm (LR mare) sau  $< 10$  mm (LR fin).

Se pot recunoaște patru variante: livedo racemosa fin, livedo racemosa mare, LR regulat fin și LR regulat mare.

Modificările patologice confirmative, dar nu necesare, pentru clasificarea și diagnosticarea LR includ: ocluzia parțială sau completă a lumenului arterelor mici și mijlocii și/sau arteriolelor la limita dintre derm și epiderm, fără dovezi de infiltrat inflamator perivascular și examinare imunofluorescentă directă negativă [Frances C., Papo].

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru APS sunt excluși din definiția de mai sus.

Alte manifestări cutanate ale SAFL includ ulceratii ale pielii, leziuni pseudo-vasculitice, gangrena digitală, flebite superficiale, leziuni maligne atroifice de tip papuloză, hemoragii subunghiale în așchie și anetoderma (o zonă circumscrișă rezultată din pierderea de țesut dermic elastic) (Nivel de evidență IV) [60]. Aceste manifestări sunt rare și niciunul nu se poate folosi drept criteriu.

**Manifestările renale.** Anticorpilor antifosfolipidici se corelează cu leziunile arterelor renale mici și cu ischemia renală cronică (dovezi de evidență nivelul III) [61]. Comitetul recomandă termenul de "nefropatie asociată aPL" (APLN) pentru a descrie această entitate (Tabelul 5). Leziunile renale sunt identice la pacienții cu LES și SAFL și la pacienții cu SAFL fără LES și s-au găsit asociate cu tromboze vasculare extra-renale și complicații ale sarcinii la pacienții cu LES (nivel de evidență II) [62]. Manifestările sunt independente de nefrita lupică și nu se corelează cu alterarea funcției renale sau a bolii renale în stadiu final. În afară de microangiopatia trombotică, care reprezintă un eveniment acut, celelalte leziuni ale APLN reflectă leziuni vasculare cronice, sunt mai frecvente și pot fi nespecifice. În aproape toate cazurile raportate diagnosticul de APLN a derivat din mai multe constatări. Criteriile histologice pentru APLN nu au fost validate, iar pacienții cu APLN dovedită histologic satisfac criteriul de "tromboză" pentru SAFL, cu

condiția ca alte situații clinice care duc la leziuni renale similare să fi fost excluse. Comitetul de experți nu recomandă efectuarea de rutină a biopsiei renale în SAFL și această decizie ar trebui să fie ghidată de indicații clinice.

**Tablelul 5.** Definirea nefropatiei asociate cu aPL (APLN)

Nefropatia asociată cu aPL se anunță în prezența aPL (Criterii de laborator pentru SAFL) completată de detectarea histopatologică a:

Microangiopatiei trombotice, care implică atât arteriole, cât și capilare glomerulare și/sau una sau mai multe dintre următoarele circumstanțe:

- Hiperplazie intimă fibroasă care implică trombi organizați cu sau fără recanalizare
- Ocluzii fibroase și/sau fibrocelulare ale arterelor și arteriolelor
- Atrofie corticală focală
- Tiroidizare tubulară (zone mari de tubuli atrofici care conțin aglomerări eozinofilice)

Vasculita, purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic uremic, hipertensiunea arterială malignă și alte cauze ale ischemiei renale cronice sunt excluseri.

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru AFLS sunt excluși din definiția de mai sus.

Dacă este prezent și LES, leziunile de mai sus ar trebui să fie distinse de cele asociate nefropatiei lupice.

***Trombocitopenia***

Anticorpii antifosfolipidici (aPL) se găsesc frecvent la pacienții diagnosticați inițial cu purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), asociată prospectiv cu tromboză (evidență nivelul 1) [63]. Acest fapt poate sugera că aPL conferă un risc ridicat de tromboză la pacienții cu ITP sau că ITP este primul simptom al SAFL sau al LES. Trombocitopenia este mai frecventă la pacienții cu SAFL asociat cu LES decât la pacienții cu SAFL izolat (evidență nivelul II) [Cervera R,



Piette JC]. Anticorpul împotriva glicoproteinelor plachetare sunt asociați cu trombocitopenie (dar nu cu tromboză) la pacienții cu aPL, precum și la pacienții cu SAFL, în comparație cu pacienții cu ITP [64] (nivel de evidență III). Comitetul de experți a convenit că trombocitopenia care apare la pacienții cu aPL persistenți, în absența manifestărilor clinice de SAFL, trebuie să fie considerată diferită de ITP: asemenea pacienți au un risc trombotic crescut și necesită monitorizare riguroasă. Pe de altă parte, includerea trombocitopeniei ca un criteriu clinic independent pentru SAFL ar adăuga puțin pentru sensibilitate, cu un potențial cost în detrimentul specificității. O distincție clară a trombocitopeniei din cauza LES și ITP este necesară, iar datele relevante din studii prospective sunt inadecvate. Este recomandat termenul de trombocitopenie asociată aPL (Tabelul 6) pentru stratificarea pacienților pentru studii clinice și un număr de trombocite  $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  ca limită superioară pentru trombocitopenie în SAFL (nivel de dovezi II) [Cervera R, Piette JC]. Această limită relativ strictă (față de  $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ) ar putea servi ca și criterii țintă de specificitate maximă la trierea cazurilor severe și moderate.

**Tabelul 6.** Definirea trombocitopeniei asociate cu aPL

Trombocitopenia asociată aPL înseamnă coexistența aPL (Criterii de laborator pentru SAFL) împreună cu următoarele situații:

Trombocitopenie ( $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ), confirmată cel puțin de 2 ori la un interval de 12 săptămâni.

Excluderea pacienților cu purpură trombotică trombocitopenică (ITP), coagulare intravasculară diseminată, pseudo-trombocitopenie și trombocitopenie indusă de heparină [65].

Trombocitopenia este caracterizată ca fiind moderată (număr de trombocite  $50 - 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ) sau severă ( $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ).

Subclasificarea pacienților în funcție de prezența sau absența LES este avantajoasă.

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru SAFL sunt excluși din definiția de mai sus.

### *Anticoagulantul Lupic (LA)*

Anticoagulantul Lupic este cel mai specific test pentru diagnosticul SAFL și trebuie efectuat în conformitate cu recomandările Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază. Anticoagulantul Lupic se corelează mai bine cu tromboza (dovezi de nivelul I) [66], morbiditatea sarcinii (nivel de evidență II) [67] și tromboza la pacienții cu LES (nivel de evidență I) decât aCL. Nu există recomandări certe cu privire la investigația de primă alegere pentru testarea LA. Atât testul bazat pe timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), cât și cel bazat pe timpul de diluție a veninului de viperă Russell (dRVVT) sunt potrivite pentru determinarea LA (nivel de evidență II) [68], cu condiția ca TTPa utilizat pentru testarea LA să fie sensibil la LA. Un test pozitiv este suficient pentru pozitivitatea LA.

Întrucât niciun test singular nu este 100% sensibil pentru LA, se recomandă utilizarea a două sau mai multe teste cu diferite principii de analiză înainte de a exclude prezența LA. Cu excepția cazului în care unul folosește un sistem de testare a LA care include o heparină neutralizatoare (majoritatea testelor comerciale dRVVT), timpul de trombină trebuie întotdeauna măsurat pentru a exclude prezența heparinei nefracționate. Dacă pacientul este pe anticoagulante orale, măsurarea LA este mai bine de amânat (nivel de evidență III) sau probele de la pacient trebuie să fie diluate 1:2 cu plasmă normală înainte de efectuarea testului, cu condiția că raportul internațional normalizat (INR) este  $<3,5$ . Când INR este  $>3,5$ , testarea LA este nefuncțională (nivel de evidență IV).

Mai multe fosfolipide (extract de creier de iepure, fosfolipide de fază hexagonală, vezicule de fosfolipide definite, trombocite activate prin spălare, trombocite congelate și extracte din trombocite liofilizate) au fost utilizate cu succes în testele de confirmare a LA, însă nu există dovezi pentru superioritatea vreunui anume. Există puține informații obiective și nu există ghiduri relevante pentru a defini un test de screening pozitiv. Utilizarea raporturilor de normalizare INR (proba de test: proba de control) este cea mai bună cale de a compensa variația inter și intra-test. Raportul timpului de coagulare (test / control) de  $> 1.1$  pentru dRVTT și  $> 1.2$  pentru KCT (Kaolin clotting time) sunt aplicate în multe laboratoare și indică LA conform ghidurilor anterioare [69]. Raporturile au specificitate ridicată, dar pot avea o sensibilitate redusă (nivel de evidență II).

În prezent este recomandată utilizarea plasmei, disponibile la scară largă, pentru controlul pacienților pozitivi [83]. În curând va fi



disponibilă și plasma cu anticorpi monoclonali (de exemplu, ECAT). Două noi metode existente permit diferențierea între  $\beta$ 2GPI și anticorpii protrombinici care provoacă LA. Prima folosește vezicule de cardiolină și poate fi utilizată numai într-un test bazat pe TTPa, cea de a doua tehnică se bazează pe modificările concentrației finale de calciu în test, dar nu funcționează atunci când sunt prezenți ambii anticorpi anti- $\beta$ 2GPI și antiprotrombinici [70]. La pacienții cu boli autoimune, LA dependente de  $\beta$ 2GPI se corelează fidel cu istoricul de tromboză, în contrast cu testul  $\beta$ 2GPI independent (evidență nivelul II).

#### **Testul la anticorpi anticardiolină (aCL)**

Anticardiolină (aCL) este cel mai sensibil test pentru diagnosticul SAFL. Este efectuat printr-o tehnică imunoenzimatică standard (ELISA), care conține o sursă de  $\beta$ 2GPI. Testul nu este influențat de warfarină și heparine. S-a observat că anticorpii aCL IgM tind a da rezultate fals- pozitive, în special în intervalul slab pozitiv, mai ales în prezența factorului reumatoid sau a crioglobulinelor [71]. Titrul aCL se distinge drept: titru jos (< 40 GPL sau MPL), moderat (40 - 80 GPL sau MPL) și înalt (< 80 GPL sau MPL). Subcomitetul de Standardizare Științifică (SSC) pentru anticoagulantul lupic/anticorpi antifosfolipidici al Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH) (ISTH-SSC) a recomandat în 2002 ca testul la aCL să fie înlocuit cu testul la anti- $\beta$ 2GPI și testul la LA [72]. Cu toate acestea, cele mai bune dovezi disponibile indică faptul că anti- $\beta$ 2GPI încă nu poate fi considerat un substituent pentru aCL (nivel de dovezi II) [73], același comitet recomandă ca aCL să rămână în continuare un criteriu de laborator pentru SAFL.

**aCL IgA.** Anticorpii aCL IgA sunt de obicei detectați împreună cu IgG și/sau izotipurile IgM la pacienții cu SAFL (nivel de evidență II) [74]. La pacienții cu boli de colagen, aCL IgA se asociază cu trombocitopenie, ulceratii ale pielii și vasculite, indicând asupra unui subgrup de pacienți cu risc pentru manifestări clinice specifice (dovezi de nivelul III) [105] și prevalează la pacienții cu LES de origine afro-americană [106]. Prin urmare, acest izotip pare să identifice mai degrabă subgrupuri de pacienți decât să adauge putere de diagnostic. Comitetul a convenit că aCL IgA nu poate fi considerat un criteriu de laborator pentru SAFL.

**Anti- $\beta$ 2GPI.** Comitetul de experți a convenit de comun acord că anti- $\beta$ 2GPI IgG și IgM trebuie incluse ca parte a criteriilor Sapporo modificate. Anticorpii anti- $\beta$ 2GPI sunt un factor de risc independent



pentru tromboză (nivel de evidență II) și complicații în sarcină (nivel de evidență I), deși unele studii neagă aceste asociații în principal din cauza diferențelor metodologice de determinare și lipsa de standardizare [75]. Analiza anti- $\beta$ 2GPI se prezintă de o specificitate mai mare decât aCL pentru diagnosticul SAFL (nivel de dovezi II) [76]. La circa 3–10% dintre pacienții cu SAFL, anti- $\beta$ 2GPI poate fi singurul test pozitiv (nivel de probă I) [77].

Asocierea anti- $\beta$ 2GPI cu pre-eclampsia și/sau eclampsia la femeile gravide neselectate care au avut testul negativ pentru aCL (Nivel de evidență I) denotă despre faptul că includerea în teste a anti- $\beta$ 2GPI poate ajuta la clarificarea morbidității în sarcină. Limitările de metodologie și standardizare invocate pentru aCL se aplică și pentru anti- $\beta$ 2GPI [78]. Validarea anticorpi monoclonali anti- $\beta$ 2GPI [79] și compararea cu standardele existente sunt încurajate. În prezent, titrele ridicate ale anticorpilor anti- $\beta$ 2GPI sunt asociate cu un risc înalt de tromboză, dar este dificil a defini limitele pentru titrele medii și înalte. Până la atingerea unui consens internațional, este propus un prag pentru anticorpii anti- $\beta$ 2GPI pozitiv > 99a percentilă de la pragul de control. La interpretarea anti- $\beta$ 2GPI IgM ar trebui să fie luată în considerare și posibilitatea interferenței cu crioglobulinele și factorul reumatoid. În afara studiilor clinice, testarea anti- $\beta$ 2GPI poate fi de ajutor pentru diagnosticul SAFL, în special atunci când aCL și LA sunt negativi, iar suspecția de SAFL este una înaltă.

#### ***Anticorpii anti- $\beta$ 2GPI IgA și alte teste ELISA pentru detectarea aPL***

În prezent, nu sunt date suficiente pentru a stabili IgA anti-  $\beta$ 2GPI ca fiind un factor de risc independent pentru SAFL, în absența altor izotipuri de anti- $\beta$ 2GPI (nivel de evidență III). IgA anti- $\beta$ 2GPI sunt anticorpii cel mai frecvent detectați la pacienții din grupuri etnice specifice (nivel de evidență II) [80]. O proporție semnificativă de teste pozitive la anti- $\beta$ 2GPI IgA nu are o asociere evidentă cu oricare manifestare clinică de SAFL (dovezi Nivelul IV). Nu există încă ghiduri univoce privind modalitatea efectuării testului, unitățile de măsură și materialele de control. Comitetul conchide astfel că este prematur ca testele pentru determinarea anticorpilor antifosfolipidici (aPL), altele decât anti- $\beta$ 2GPI IgG și IgM, să fie incluse în criteriile Sapporo revizuite.

#### ***Anticorpii antiprotrombinici***

Anticorpii antiprotrombinici detectați prin metoda ELISA sunt o populație eterogenă, ce includ anticorpi împotriva protrombinei singure (aPT-A) și anticorpi anti complexul fosfatidilserină - protrombină (aPS /

PT). Datele despre asocierea clinică a aPT-A sunt contradictorii și implică o specificitate scăzută a acestor anticorpi pentru diagnosticul SAFL (nivel de evidență II) [81]. O revizuire sistematică a anticorpilor antiprotrombinici și riscul de tromboză în SAFL nu a reușit să dezvăluie o asociere, indiferent de izotip, loc și tip de eveniment sau prezența LES [82]. Atât sensibilitatea cât și specificitatea aPS / PT sunt mai mare decât cele pentru aPT-A, în timp ce 95% dintre pacienții cu aPS / PT sunt, de asemenea, LA pozitivi, ceea ce sugerează că aPS / PT pot servi ca test de confirmare pentru LA (nivel de evidență II); aceste rezultatele provin însă dintr-un singur studiu [83] și preocupări în ceea ce privește aPS / PT apar din legarea multivalentă a anticorpilor; trebuie să fie exclusă posibilitatea de a măsura anticorpii împotriva fosfolipidelor din afara complexelor care la fel pot fi prezente în eșantion.

Studiile prospective care examinează asocierea aPT-A sau aPS / PT cu caracteristicile clinice ale SAFL sunt încă absente, iar Comitetul de experți consideră că este încă prematură includerea anticorpilor antiprotrombinici în criteriile de clasificare pentru SAFL.

#### ***Avantajele criteriilor Sydney [84].***

Avantajele criteriilor Sydney față de criteriile mai vechi de clasificare Sapporo includ următoarele:

- Specificarea clară a limitelor pentru nivelurile de anticorpi IgG și IgM aCL pentru utilizare în criterii. Revizuirea actuală încorporează în criteriile de laborator, de asemenea, anticorpii anti-β2GPI, care au semnificație clinică și prognostică bazată pe dovezi.
- Subcategorizarea pacienților cu SAFL în baza coexistenței a mai mult de 1 rezultat pozitiv al testului de laborator permite identificarea pacienților cu risc crescut de tromboză.
- Momentul testării de laborator în raport cu evenimentul clinic de tromboză obstetricală a fost mai bine definit. Intervalul dintre 2 rezultate pozitive consecutive ale testelor de laborator a fost crescut și s-a evidențiat o corelare mai bună cu SAFL. Cu toate acestea, acest lucru nu este bazat pe dovezi.
- Factorii de risc comuni pentru bolile cardiovasculare și afecțiunile care conferă risc de tromboză au fost clar definiți și luați în considerare.
- Aderarea la ghiduri stricte privind morbiditatea în sarcină reduce șansele de clasificare greșită și a fost recomandată ferm în această actualizare.



• Mai multe alte afecțiuni, legate de SAFL au fost clar definite și permit clasificarea acestor entități clinice separate în cadrul bolii SAFL cu o claritate rezonabilă.

#### ***Limitările noilor criterii de clasificare***

• Morbiditatea asociată sarcinii din SAFL rămâne destul de greu de distins în practica clinică de rutină. Odată cu apariția unor caracteristici histopatologice și de laborator mai bune ale insuficienței placentare, această caracteristică a SAFL se speră să câștige specificitate și aplicabilitate în practica de rutină. În actualizarea Sydney, autorii nu au văzut niciun avantaj în eliminarea criteriului preeclampsiei / insuficienței placentare; cu toate acestea, sunt necesare studii prospective bine concepute pentru a determina contribuția SAFL la problema generală a nașterii premature din preeclampsie severă sau insuficiență placentară.

• Încă nu există un consens internațional cu privire la testele de laborator și valorile limită pentru anticorpul aCL [85]. Această problemă a fost abordată într-o actualizare din 2011 [86].

• Includerea anticorpilor noi (IgM și IgG anti-β2GP1), valorile limită pentru anumite teste (de exemplu, anticorpii aCL și anti-β2GP1 și numărul de trombocite), precum și definițiile includerii caracteristicilor clinice legate de SAFL se bazează în principal pe „opinia expertului” și sunt mai puțin bazate pe dovezi. Sensibilitatea și specificitatea acestor valori limită și definițiile asocierilor în SAFL nu au fost validate în studii clinice prospective. În mod similar, intervalul de timp dintre evenimentul clinic și cel de laborator și noul interval de timp dintre 2 rezultate pozitive ale testelor de laborator nu au fost validate prospectiv.

• Evaluarea definițiilor cu adevărat relevante rămâne extrem de dificilă datorită interacțiunii unei multitudini de factori care afectează manifestările clinice clasice ale SAFL și care face dificilă atribuirea evenimentului clinic SAFL. Asocierea LES și SAFL merită probabil o clasificare suplimentară din cauza apariției frecvente simultane a acestor 2 condiții.

De la formularea criteriilor internaționale de clasificare preliminară (Sapporo) pentru sindromul antifosfolipidic (SAFL) a apărut un bloc semnificativ de studii fundamentale, privind manifestările de laborator și clinice ale SAFL. Un atelier de preconferință, care a precedat cel de-al XI-lea Congres Internațional privind anticorpul antifosfolipidic (aFL), a luat în considerare o revizuire a criteriilor internaționale de clasificare



pentru SAFL. Membrii panoului atelierului au inclus toți autorii și persoanele ce au participat. Unii dintre autori au prezentat dovezile actuale în domeniul lor de expertiză, oferind literatura relevantă despre predictorii rezultatului, factorii de risc, asociațiile între caracteristicile și datele clinice și testele de laborator. Dovezile au fost, de asemenea, revizuite și clasificate de către trei membri ai comitetului, care nu au fost implicați în prezentarea subiectelor specifice. A urmat o discuție deschisă, pentru a ajunge la consens. În cazul în care datele erau limitate sau incongruente, avizul expertului nu completează recomandările. Criteriile actuale de clasificare a sindromului antifosfolipidic, Miyakis S., 2006 [2], sunt utile în cercetarea clinică, cu toate acestea, identificarea pacienților cu anticorpi antifosfolipidici care prezintă un risc mai mare de tromboză și/sau morbiditate a sarcinii rămâne o necesitate nesatisfăcută și o provocare majoră în practică clinică. Recent, a fost dezvoltat scorul global antifosfolipidic (Global APS Score GAPSS), un scor de risc pentru manifestările clinice ale SAFL, care încorporează factori de risc independenți ai bolilor cardiovasculare și un profil antifosfolipidic (Tabelul 7).

**Tabelul 7.** Scorul Global Ajustat al Sindromului Antifosfolipidic (The Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score - GAPSS)

Factorul	Valoarea, puncte
Anticorpi anticardiolipinici IgG/IgM	5
Anti- $\beta_2$ -glycoproteina I IgG/IgM	4
Lupus anticoagulant	4
Hyperlipidemia	3
Hipertensiune arterială	1

Scorul Global Antifosfolipidic, dezvoltat și validat inițial în lupusul eritematos sistemic a fost aplicat într-o cohortă de pacienți cu LES, urmăriți prospectiv, apoi validat la pacienții cu SAFL fără asociere cu LES [3]. Datorită prevalenței relativ scăzute a SAFL în populația generală, estimată ca o incidență de cinci

cazuri la 100.000 de persoane pe an, cercetarea clinică APS necesită

eforturi internaționale și colaborări multicentrice. Alianța Sindromul antifosfolipidic pentru Trialuri Clinice (AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Syndrome Alliance - APS ACTION) este o rețea internațională de cercetare care a lansat un registru web al pacienților cu antifosfolipoide pozitive cu sau fără boli autoimune sistemice. Cu aceste resurse, obiectivul nostru a fost cel de a evalua utilitatea clinică a GAPSS pentru a identifica pacienții cu risc mai mare de recurență, utilizând datele din registrul APS ACTION.

Sindromul antifosfolipidic rămâne o provocare clinică pentru medici, iar evaluarea precisă a riscului de tromboză este un moment crucial în gestionarea pacienților cu APS [4]. Atunci când se identifică pacienții cu risc mai mare de a dezvolta manifestări clinice ale SAFL, profilul de antifosfolipide (AFL) reprezintă cel mai precis instrument de stratificare a riscului. În acest studiu, am demonstrat utilitatea aGAPSS în stratificarea subgrupurilor de pacienți cu riscuri trombotice diferite, noi găsind nivele mai ridicate de aGAPSS la pacienții cu tromboză recurentă (arterială sau venoasă), comparativ cu cei fără recurențe de tromboză arterială. Printre altele, Pengo și colab. a constatat că tripla pozitivitate la antifosfolipide a fost asociată cu un risc mai mare de tromboză în SAFL [5]. În mod similar, niciun factor de risc unic al bolii cardiovasculare nu părea asociat independent cu riscul de apariție a trombozei recurente.

De consemnat faptul, că această lipsă de asociere nu ar trebui considerată ca un refuz la datele anterioare, deoarece toți pacienții recrutați de acest studiu îndeplinesc criteriile pentru SAFL și sunt strict monitorizați în centrele terțiare, reprezentând potențial o tendință de eșantionare în comparație cu alte observații, cohorte. În plus, aceste descoperiri sunt în concordanță cu conceptul conform căruia antifosfolipidele sunt un pas necesar, dar insuficient, în dezvoltarea trombozei, unde un „al doilea hit” probabil împinge echilibrul hemostatic în favoarea trombozei prin includerea factorilor suprapuși dar necesari dezvoltării sale, cum ar fi factorii de risc cardiovasculari tradiționali nemodificabili [6,7].

Printre diferitele metode de stratificare a riscurilor, aGAPSS prezintă avantaje importante, în primul rând, sistemele de notare s-au dovedit a fi instrumente valabile ușor accesibile pentru medicul practician. În al



doilea rând, aGAPSS ia în considerare atât profilul antifosfolipidic (incluzând ambele criterii și non-criterii aFL), cât și factorii de risc cardiovascular tradiționali. Deși nu s-a constatat că o singură pozitivitate aFL și un factor de risc cardiovascular tradițional sunt asociate independent cu un risc crescut de reapariție a trombozei, atunci când sunt calculate într-un sistem de notare, ambii factori contribuie la stratificarea riscului ca parte a variabilelor incluse în aGAPSS.

Autorii au fost conștienți să recunoască limitările studiului. În primul rând, tratamentul s-a bazat pe judecata clinicianului curant. În al doilea rând, utilizarea unei abordări retrospective și transversale ar putea influența reproductibilitatea rezultatelor, deoarece scorurile individuale aGAPSS ar putea fluctua în diferite momente de timp. În al treilea rând, registrul APS ACTION nu include informații clinice despre factorii de risc cardiovascular la momentul evenimentului recurent sau despre alți factori potențiali de risc trombotic. Ar trebui să luăm în considerare și faptul că AFS este o afecțiune cu prevalență scăzută [20], iar studiul nostru a vizat una dintre cele mai mari cohorte de AFS trombotice. În al patrulea rând, detaliile privind diferitele metode utilizate în laboratoarele locale pentru a testa aFL (de exemplu, tipul kitului ELISA, informații de testare de casă) nu au fost disponibile. În timp ce un studiu longitudinal ar fi extrem de informativ, o abordare transversală care utilizează eforturi comune internaționale reprezintă un teren solid pentru investigații ulterioare. În concluzie, analiza registrului internațional la scară largă a pacienților cu aFL pozitiv, aGAPSS ar putea ajuta la stratificarea riscului pacienților în temeiul probabilității de a dezvolta tromboză recurentă în cadrul sindromului antifosfolipidic.

Pe de o parte, sistemele de notare nu sunt menite să înlocuiască judecata medicilor curanți. Pe de altă parte, combinația de instrumente accesibile pentru stratificarea riscului, cum ar fi eGAPSS și eforturile de colaborare în rețeaua științifică APS ACTION, ar putea ajuta la o gestionare îmbunătățită a pacienților cu AFS, deoarece identificarea mai precisă a celor cu risc mai mare de evenimente trombotice ar oferi o bază terapeutică adaptată.



1. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211–1214
2. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;7 Suppl 2:S86–89.
3. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275–286.
4. Hughes GRV. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus* 1998;7 Suppl 2:S1–4.].
5. Wendell A. W., Azzudin E.G., Takao K. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, vol. 42, no. 7, July 1999, pp 1309-1311.].
6. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:541–545.
7. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042–1048
8. Harris EN. The Second International Anticardiolipin Standardisation Workshop/The Kingston Antiphospholipid Antibody Study (KAPS) group. *Am J Pathol* 1990;94:476–484.
9. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185–1190.
10. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV. Outcome in patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3–6
11. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996;5:409–413].
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi Tet. Al. International consensus statement on an update of the classification criteria for

---

definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.

13. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 440–443.

14. Weber M, Hayem G, Meyer O. The Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome: comment on the article by Lockshin et al. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1965–1966

15. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102: 3137–3147].

16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252]

17. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Haemostasis and thrombosis task force, British Committee for standards in haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.

18. Genvresse I, Luftner D, Spath-Schwalbe E, Buttgerit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 68: 84–90.]

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.

20. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002; 108: 263–71.

21. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–1190.

22. Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations – a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb Haemost* 2001; 86: 575–583.

23. Harris EN, Pierangeli SS. Revisiting the anticardiolipin test and its standardization. *Lupus* 2002; 11: 269–275. [24].
24. Wong RC, Gillis D, Adelstein S, et al. Consensus guidelines on anti-cardiolipin antibody testing and reporting. *Pathology* 2004; 36: 63–68
24. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1860–1862
25. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294–300.]
26. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825–382
27. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 258–263.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG Practice Bulletin, no 33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.
28. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541–545
29. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763]
30. Wong RC. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res* 2004; 114: 559–571
31. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153–2156.
32. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530–536.
33. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470–475.



34. Tincani A, Allegrì F, Balestrieri G et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 553–558.

35. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang ER, Joseph L, Le Comte M, Fortin PR. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2003; 90: 108–115.

36. Obermoser G, Bitterlich W, Kunz F, Sepp NT. Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 148–153.

37. Detkova D, Gil-Aguado A, Lavilla P et al. Do antibodies to beta2-glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1999; 8: 430–438.

38. Lee EY, Lee CK, Lee TH, Chung SM, Kim SH, Cho YS, Yoo B, Moon HB. Does the anti beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res* 2003; 111: 29–32

39. Derksen W, Erkan D, Kaplan V et al. Real world experience with antiphospholipid antibodies (aPL): How stable are aPL over time? *Arthritis Rheum* 2004; 50: S67

40. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1226–1232].

41. Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, Mitchell L. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005; 106:4152–4158.].

42. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.].

43. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222–1226].

44. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations

---

and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027

45. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 501–507

46. Singh JP, Evans JC, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83: 897–902].

47. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. In: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 9 edn. Boston: Little, Brown & Co, 1994: 253–256].

48. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579–1587].

49. Brey RL, Chapman J, Levine SR, et al.. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus* 2003; 12: 508–513.].

50. Chapman J, Abu-Katash M, Inzelberg R, Yust I, Neufeld MY, Vardinon N, Treves TA, Korczyn AD. Prevalence and clinical features of dementia associated with the antiphospholipid syndrome and circulating anticoagulants. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 81–84

51. Mc Laurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005; 64: 297–303.].

52. Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvorsen A, Schultz LR, Levine SR. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1433–1440

53. Tourbah A, Clapin A, Gout O et al.. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998; 55: 517–52154. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120–124

55. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and

association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 985–992].

56. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2004; 31: 1344–1348

57. Diogenes MJ, Diogenes PC, de Moraes Carneiro RM, Neto CC, Duarte FB, Holanda RR. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004; 43: 632–637.

58. Toubi E, Krause I, Fraser A et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 499–504

59. Frances C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 209–219

60. Hodak E, Feuerman H, Molad Y, Monselise Y, David M. Primary anetoderma: a cutaneous sign of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2003; 12: 564–568.

61. Dugas E, Nochy D, Huong du LT et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42–52.

62. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569–2579

63. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, Inanc M. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760–1764.].

64. Macchi L, Rispoli P, Clofent-Sanchez G, Pellegrin JL, Nurden P, Leng B, Nurden AT. Anti-platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: their relationship with the observed thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; 98: 336–341

65. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based



66. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827–1832.], morbiditatea sarcinii (nivel de evidență II)

67. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 211–225 on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996; 75: 536–541

68. Gardiner C, MacKie IJ, Malia RG et al. The importance of locally derived reference ranges and standardized calculation of dilute Russell's viper venom time results in screening for lupus anticoagulant. *Br J Haematol* 2000; 111: 1230–1235

69. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704–715

70. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S. A two-step coagulation test to identify antibeta-glycoprotein I lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 702–707

71. Spadaro A, Riccieri V, Terracina S, Rinaldi T, Taccari E, Zoppini A. Class specific rheumatoid factors and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 56–60].

72. Scientific and Standardization Committee. *Lupus AntiCoagulant/Phospholipid-dependent Antibodies. Annual Report.* Boston: International Society for Thrombosis and Haemostasis, 2002.

73. Nash MJ, Camilleri RS, Kunka S, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1077 -1081

74. Carmo-Pereira S, Bertolaccini ML, Escudero-Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. Value of IgA anticardiolipin and antibeta2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 540–543

75. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717–2723.

76. Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, Merrill JT, Fink CA. Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine a

antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 142–149.

77. Ebeling F, Pettersson T, Muukkonen L, Vahtera E, Rasi V. Beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 111–118.

78. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1860–1862].

79. Ichikawa K, Tsutsumi A, Atsumi T et al. A chimeric antibody with the human gammal constant region as a putative standard for assays to detect IgG beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2461–2470] și

80. Diri E, Cucurull E, Gharavi AE et al. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in African-Americans: IgA aCL and abeta2 glycoprotein-I is the most frequent isotype. *Lupus* 1999; 8: 263–268].

81. Munoz-Rodriguez FJ, Reverter JC, Font J et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000; 85: 632–637.

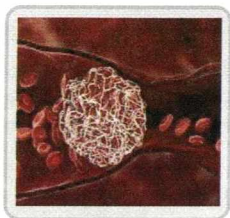
82. Galli M, Luciani D, Bertolini G, 2003

83. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine–prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1982–1993

84. Garg N., Deodhar A. The Sydney Classification criteria for definite Antiphospholipid syndrome. *Fibromyalgia. Rheumatic diseases*. March, 2012, vol. 26]

85. Tincani A, Allegri F, Balestrieri G, et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2004; 114:553-558.

86. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med*. 2011; 270:110-122].



## Fiziopatologia dereglărilor hemostazei în sindromul

**Valeriu Cobet**



---

## 1.4. FIZIOPATOLOGIA DEREGLĂRILOR HEMOSTAZEI ÎN SINDROMUL ANTI-FOSFOLIPIDIC

---

Tangența strânsă a sindromului antifosfolipidic (SAFL) cu sistemul hemostazei a fost trecută în evidență chiar în primele relatări (anii 80 ai sec XX) de descriere a entității SAFL drept un patern de trombofilie autoimună dobândită cu semne clinice de tromboză recurentă și afectare severă a gestației, până la preeclampsie, eclampsie și avort spontan. Experiența clinică acumulată demonstrează, că atât în SAFL primar, cât și în cel secundar, asociat cu alte maladii autoimune (e.g. lupusul sistemic eritematos, artrita reumatoidă), riscul trombozei arteriale și venoase și a repercusiunilor iminente crește semnificativ.

În plan fiziopatologic evoluția clinică a SAFL, în primul rând la capitolul tulburărilor hemostatice, este determinată de prezența unui grup eterogen de anticorpi antifosfolipidici (AAF), care recunosc drept antigen non-self proteine plasmatică capabile să fixeze fosfolipide anionice exprimate sau legate de celulele endoteliului vascular, plachete, monocite, trofoblastele fătului sau reprezintă faza solidă de contact în testul diagnostic de laborator imuno-enzimatic. Antigenele principale sunt  $\beta$ 2-glycoproteina I ( $\beta$ 2GPI), cunoscută ca și apolipoproteina H, și protrombina care leagă fosfatidilserina, iar anticorpul anti- $\beta$ 2GPI (anti- $\beta$ 2GPI reprezentat de IgG sau IgM) și cei către protrombină reprezintă 90% din activitatea autoimună și clinică a sindromului antifosfolipidic.

$\beta$ 2GPI este o proteină de un singur lanț, opulent glicolizată, formată din 5 segmente complementare numite domenii (I, II, III, IV și V) cu masa moleculară <50 kDa și conținut sanguin abundent (<0,2 mg/ml), care dispune de o aviditate înaltă privind fixarea fosfolipidelor încărcate negativ exprimate pe suprafața diferitor celulele, cum ar fi cardiolipina, fosfatidilserina și fosfatidilinozitolul.  $\beta$ 2GPI, spre deosebire de anti- $\beta$ 2GPI, este recunoscută per se drept un anticoagulant slab activ, iar prin fixarea sa de fosfolipide facilitează activarea proteinei C, componentă cheie a sistemului anticoagulant. Deși există un spectru larg de AAF (circa 30), numai 3 sunt angrenați în apanajul diagnostic al SAFL: anti- $\beta$ 2GPI, anticorpul anticardiolipinici (aCL) și lupusul anticoagulant (LA).

Denumirea sindromului antifosfolipidic a avut până în anul 1985 sintagma de sindrom anticardiolipinic, iar sintagma de LA își trage originea din anii 50 ai secolului XX, când a fost implementat testul de laborator de estimate in vitro a timpului parțial activat al tromboplastinei – timpul de formare a cheagului de fibrină la acțiunea fosfolipidelor fără factorul tisular (TF, Tissue Factor). Acest test, care consemnează utilizarea drept prototip al tromboplastinei (combinația din TF, fosfolipidele circulante și cationii de calciu) extractul fosfolipidic din creierul bovin (cefalina), a constatat prezența activității anticoagulante a sângelui majorată (>45 sec) la o parte din pacienți cu lupus sistemic eritematos, fapt ce a justificat denumirea acestui fenomen „lupus anticoagulant”, iar anticorpii care au neutralizat cefalina - LA. Antigenul LA este protrombina, iar testul timpului parțial activat al tromboplastinei este un test de estimare a coagulării intrinseci, deoarece estimează nu numai conținutul protrombinei din plasmă, dar și fezabilitatea factorilor de coagulare V, VII și X. Deși testul arată întârzierea formării trombusului fibrinic analogic stărilor de risc al hemoragiilor, fenomenul „lupus anticoagulant” se manifestă in vivo prin entități clinice opuse: tromboză, embolism și alterările trombotice ale gestației.

Prin acțiunea sa complexă asupra plachetelor, endoteliocitelor, monocitelor și componentelor sistemelor de coagulare, anticoagulare și fibrinoliză, anticorpi aFL periclitează nativitatea funcțională a hemostazei, înclinând balanța spre coagulare și tromboză, chiar dacă trombocitopenia și exonerarea parțială a trombinei din faza enzimatică a coagulării sunt prezente.

Remarcabil, că anticorpii antifosfolipidici (aFL) extrași și purificați din sângele pacienților cu SAFL pot interacționa cu mai multe proteine ale sistemului de hemostază expresate pe endoteliocite, monocite, plachete, fapt ce sugerează abilitatea unei clase de anticorpi să inducă tulburări de coagulare versatile, iar tromboza în patul arterial, venos sau microcirculator devine un mecanism patogenetic important de leziune a organelor vitale (placenta, rinichii, creierul, pulmonii etc.). De menționat, că în populația generală prezența aAFL se estimează la o rată de 20% la persoanele cu vârsta sub 50 de ani cu accident vascular cerebral. Rata aAFL poate crește până la 30% la femeile cu

preeclampsie. Conform studiului „Euro-Phospholipid” prezența lupusului eritematos a fost decelată la 37% din pacienții cu aAFL.

Consensul serologic diagnostic al SAFL din Sydney (2006) a consemnat și includerea testului pozitiv anti- $\beta$ 2GPI (IgG și IgM) la prezența AL și aCL, iar timpul dintre 2 determinări pozitive să fie extins până la 2 săptămâni. La ora actuală AL este recunoscut drept predictorul principal al trombozei, iar anti- $\beta$ 2GPI – markerul manifestărilor clinice inerente SAFL. Pacienții cu testul pozitiv la toate cele 3 clase de anticorpi (i.e. anti- $\beta$ 2GPI, AL și aCL) se impun prin cel mai înalt risc la tromboză și afectarea sarcinii. În acest context este de subliniat și însemnătatea prezenței comorbidităților cu valențe de facilitare a trombozei, cum ar fi hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, terapia de suplینire cu contraceptive orale. Studiul multicentric populațional RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives) a demonstrat rolul cheie al AL în tromboza arterială la femeile cu vârsta sub 50 de ani, iar aCL și anticorpii către protrombină nu au influențat riscul accidentelor vasculare (infarctul miocardic și stroke).

Tromboza din SAFL poate evolua în oricare segment vascular, comparativ cu localizarea specifică venoasă a trombusului caracteristică trombofiliei congenitale datorată deficienței de proteină C, fapt ce aduce la apel, că evenimentele trombotice difuze au la bază o interfață patogenetică multifactorială declanșată de acțiunea aFL (antifosfolipide), iar recurențele trombotice apar în pofida tratamentului anticoagulant în zonele vasculare cu injuriile primare. Tromboza arterială, ca o trăsătură clinică importantă a SAFL, se întâlnește mai rar comparativ cu tromboza venoasă și se impune prioritar prin afectarea circulației cerebrale și printr-un impact redus asupra arterelor coronariene și renale. Fiziopatologia evenimentelor trombotice și tromboembolice venoase în SAFL este complicată și intricată, și cuprinde un diapazon mare, de la trombocitopenie moderată până la infarcte ischemice și leziuni organice multiple (e.g. sindromul antifosfolipidic catastrofic), tromboza venelor profunde în cadrul acestuia fiind cea mai frecventă manifestare clinică. Totodată, titre înalte ale aFL se întâlnesc și la pacienții cu SAFL asimptomatici.



Fiziopatologia anticorpilor antifosfolipidici. Producția de anticorpi aFL în sindromul antifosfolipidic este rezultatul răspunsului eronat al sistemului imun, în primul rând celular central și periferic. Cercetările fundamentale au demonstrat, că imunizarea șoricelilor cu cardiolipină și  $\beta$ 2GPI purificată nu a condus la formarea aAFL, iar administrarea  $\beta$ 2GPI structural mutilată a declanșat sinteza de anti- $\beta$ 2GPI. Dimpotrivă, administrarea cardiolipinei la șoricelii transgenici cu incompetența sistemului imun a rezultat în sinteza anti-CL monoclonali (preponderent IgG) și activarea statusului protrombotic. Anti-CL monoclonali au reacționat activ cu fosfolipidele încărcate negativ (cardiolipina, fosfatidilserina și fosfotidilinozitolul), structurile plachetare și ADN, iar puterea de fixare a fost dependentă de titrul  $\beta$ 2GPI. Pe de altă parte, sinteza anti-CL s-a atestat la șoricelii normali, dacă administrarea cardiolipinei s-a realizat pe fondalul premedicației cu estrogen, dar  $\beta$ 2GPI nu a influențat capacitatea anticorpilor de a reacționa cu cardiolipina.

Sub aceste aspecte s-a abordat rolul substratului genetic în contiguitate cu disfuncția sistemului major de histocompatibilitate II (MHC II) inerent celulelor profesionale prezentatoare de antigen, precum și a factorilor endogeni și exogeni, care pot transforma antigenul self în non-self și declanșa formarea anticorpilor AFL patologici.

Rolul genelor HLA-DR4 și HLA-DQw7 responsabile de expresia componentelor MCH II este relatat în contextul titrului înalt al AL la pacienții cu lupus, iar HLA-DR4 și HLA-DRw53 sunt genele cu expresia crescută la pacienții cu SAFL primar și titrul elevat de anti- $\beta$ 2GPI. Expresia redusă a genelor ce guvernează expresia componentelor C4a și C4b ale sistemului complementului este asociată de creșterea titrului anti-CL.

Polimorfismul genelor ce controlează expresia  $\beta$ 2GPI (mai frecvent substituția valinei la poziția 247 a lanțului de aminoacizi prin leucină) este de asemenea un mecanism de creștere a producției anti- $\beta$ 2GPI la pacienții cu SAFL, evidentă acompaniată de creșterea notabilă a riscului trombozei arteriale și venoase. Titrele înalte ale anti- $\beta$ 2GPI asociate la prezența LA cresc riscul dezvoltării trombozei venelor profunde de 5 ori.

---

Mutațiile genei ce controlează expresia protrombinei de asemenea reprezintă o cauză de formare a anticorpilor către protrombină, iar limitarea activării proteinei C de către trombină, ca rezultat final, va susține statusul protrombotic activat.

Polimorfismul genelor ce controlează expresia trombomodulinei, anexinei V, PAI-1 (inhibitorul activatorului de plasmină), glicoproteinelor plachetare GPIa/GPIIa și GPIIb/GPIIIa este coroborat drept o precondiție a riscului trombotic crescut la pacienții cu SAF.

Din grupul factorilor endogeni care pot influența formarea aAF apoptoza se remarcă prin cel mai consistent apanaj de dovezi. Apoptoza este un fenomen natural, genetic programat, de control al calității și cantității populațiilor celulare, care prin formarea corpurilor apoptotici digerați ulterior de către macrofage, exclude expunerea structurilor membranare, plasmatică și nucleare mutilate sistemului imun. În condiții, când desfășurarea în timp a apoptozei este compromisă (în primul rând clearance-ul corpurilor apoptotici de către macrofage), apare riscul formării autoanticorpilor. Fosfatidilserina, o fosfolipidă cu sarcină negativă, este expresată pe partea interioară a membranei, iar în timpul apoptozei se expresează la exterior pentru a fi recunoscută de către macrofage. Când procesul de recunoaștere este periclitat și întârziat, atunci fosfatidilserina formează prin intermediul receptorului Ro60 un complex cu  $\beta$ 2GPI, contra căruia se formează anti- $\beta$ 2GPI. În studii experimentale s-a demonstrat că imunizarea șoricelilor cu corpi apoptotici asociați de  $\beta$ 2GPI conduce la formarea anticorpilor aFL.

Privind influențele exogene, agenții infecțioși, în primul rând virali, se anunță drept factorii principali capabili să faciliteze formarea lor. Titre înalte, în special de anti-CL, sunt apreciate la pacienții infectați cu HIV, virusul hepatitei B și C, herpes (Cyto Megalo Virus and Varicella Zoster Virus), parvovirus B19. Mecanismul ostial prin care infecția virală conduce la producția autoanticorpilor impune oxidarea  $\beta$ 2GPI de către radicalii liberi de oxigen, eliberarea cărora în exces este declanșată de citokinele proinflamatoare eliberate sub acțiunea agentului infecțios, proces mediat de receptorii Toll-like 4, 7 și 9. În circulația sanguină  $\beta$ 2GPI se întâlnește în opulență și în forma redusă grație conținutului mare de reziduuri de cisteină și grupuri tiolice, care asigură protecția antioxidantă, iar tiolii liberi participă în interacțiunea  $\beta$ 2GPI cu

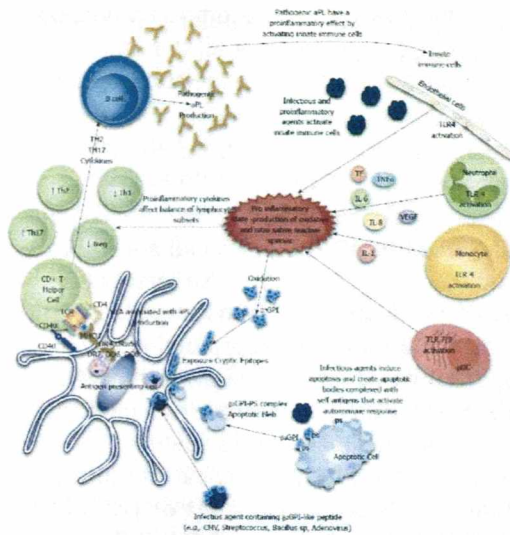
plachetele și endoteliocitele vasculare. În stresul oxidativ accentuat oxidarea  $\beta$ 2GPI conferă un patern imunologic non-self care este procesat de celulele dendritice pentru prezentarea de către MHCII a antigenului  $\beta$ 2GPI limfocitelor T naive, fapt ce rezultă în formarea populațiilor de Th2 și Th17 (prin costimulare cu sistemul CD40/CD40L), care vor susține formarea anti- $\beta$ 2GPI de către limfocitele B. Acest fenomen este augmentat în dereglările imune manifestate prin reducerea expresiei limfocitelor T reglatoare (CD3). Astfel, la pacienții cu SAFL titrul anticorpilor aFL se corelează cu reducerea raportului Th1/Th2 și a populației CD3, precum și cu elevarea Th17 și a nivelului circulant al  $\beta$ 2GPI oxidate.

Acești markeri imuni împreună cu titrul anticorpi aFL au valoare predictivă notabilă privind riscul trombocitopeniei și trombozei la pacienții cu SAFL primar sau secundar. Trombocitopenia ( $<100-150 \times 10^9/L$ ) estimată în SAFL primar la o rată medie de 20% și SAFL secundar în peste 40% cazuri, este repercusiunea acțiunii directe a aAF asupra plachetelor, fapt ce rezultă în agregarea plachetară și tromboză. Mecanismul autoimun al citopeniei este mai degrabă caracteristic pentru anemia hemolitică (prezența anticorpilor aFL fiind constatată la o cotă de până la 72%) și se impune prin fixarea directă a aCL de suprafața hematiilor (patern de opsonizare), deși receptorul eritocitar nu este identificat.

Formarea anti- $\beta$ 2GPI în SAFL secundar poate avea la bază și fenomenul de mimicrie celulară, întrucât mai mulți agenți infecțioși (adenovirusul, streptococul, Cyto Megalo Virusul) eliberează o proteină similară structurii  $\beta$ 2GPI ( $\beta$ 2GPI like peptide), dar cu proprietăți antigenice non-self, declanșând, astfel, sinteza anti- $\beta$ 2GPI. Autoanticorpii reacționează slab cu  $\beta$ 2GPI circulantă din cauza mascării epitopului antigenic I, dar fixează activ  $\beta$ 2GPI legată de fosfolipidele expresate pe endoteliocite, plachete, monocite, etc., periclitând funcționalitatea normală a sistemelor hemostazei grație activării și promovării statusului protrombotic.

Așadar, într-o schemă sinoptică se pot sumariza mecanismele principale de formare a aAF în sindromul antifosfolipidic (fig.1):





**Figura 1.** Aspecte fiziopatologice privind formarea anticorpilor aPL în sindromul fosfolipidic (Willis R, Gonzalez EB. Pathogenic mechanisms of antiphospholipid antibody production in antiphospholipid syndrome. *World J Rheumatol.* 2015; 5(2): 59-68. doi:10.5499/wjr.v5.i2.59)

Mutațiile genelor care controlează expresia MHC II (DR4, DR7, DR8, DQ6 etc.).

Polimorfismul genelor responsabile de expresia diferiților factori ai sistemelor complementului și hemostazei.

Apoptoza periclitată.

Impactul infecțios (imprimis virotic) care augmentează oxidarea β2GPI circulante, facilitând astfel procesarea eronată de către celulele dendritice, precum și mimicria celulară.

Patogenia trombozei declanșată de anticorpii antifosfolipidici în sindromul antifosfolipidic

Declanșarea trombozei sub acțiunea anticorpilor aPL are la bază o interfață patogenetică care cuprinde mai multe fenomene inerente sistemelor hemostazei, care într-un careu de legături reciproce converg spre instalarea unui status procoagulant sustenabil:

1. Activarea plachetelor, endoteliocitelor și monocitelor.
2. Inhibiția sistemului anticoagulant.
3. Activarea cascadei coagulante.
4. Inhibiția sistemului fibrinolitic.
5. Activarea sistemului complementului.
6. Activarea răspunsului inflamator.

*Mecanismul trombotic mediat de plachete.* Plachetele au un rol central în declanșarea trombozei, în special a trombozei arteriale, și la pacienții cu semnele clinice inerente și cu testul pozitiv la aFL se constată 2 particularități cardinale: activarea plachetară asociată de creșterea expresiei receptorilor glicoproteici și trombocitopenia. Plachetele, responsabile de hemostaza primară sau microcirculatorie, sunt vizate și drept o fuzetă de angrenare a hemostazei secundare, responsabile de formarea cheagului fibrinic

Impactul anticorpilor aFL asupra hemostazei primare este determinat în fond de acțiunea anti- $\beta$ 2GPI. Molecula de  $\beta$ 2GPI vehiculată cu jetul sanguin are o formă circulară, în care domeniul I (situs-ul de legare cu anti- $\beta$ 2GPI) este ascuns de către domeniul V și, astfel, capacitatea anti- $\beta$ 2GPI de fixare a  $\beta$ 2GPI circulante este foarte joasă. Când  $\beta$ 2GPI se fixează cu domeniul V de plachete prin intermediul diferitor receptori ApoER2 (Apolipoprotein E Receptor 2), GPIba (Glycoprotein I ba), LRP2 (low density Lipoprotein Receptor related Protein 8) domeniul I se deschide pentru fixarea cu anti- $\beta$ 2GPI, care rezultă în dimerizarea moleculei de  $\beta$ 2GPI. Acest proces este mediat de factorul plachetar 4 (PF4), un tetramer care facilitează fixarea a 2 molecule de  $\beta$ 2GPI, iar anti- $\beta$ 2GPI interacționează cu complexul format. Important de menționat, că fixarea monomerului  $\beta$ 2GPI de receptorii plachetelor nu conduce la activarea acestora, proces care are loc doar în cazul prezenței dimerului de  $\beta$ 2GPI în cadrul acțiunii anti- $\beta$ 2GPI. Mai mult decât atât, există dovezi potrivit cărora anti- $\beta$ 2GPI (predilect IgM), pot fixa direct PF4 prin intermediul fragmentul Fab. Anti- $\beta$ 2GPI pot interacționa și cu complexul  $\beta$ 2GPI-fosfatidilserina, fosfolipid care se expresează pe suprafața trombocitelor în diferite condiții de ultraj, cum ar fi în cazul acțiunii citokinelor proinflamatoare, radicalilor liberi de oxigen și azot, lipopolizaharidelor bacteriene, endo- și exotoxinelor, etc., având drept deznodământ firesc activarea plachetelor.

Activarea plachetelor de complexul  $\beta$ 2GPI-anti- $\beta$ 2GPI rezultă în o serie de evenimente cu conotație protrombotică, grupate în 2 eșaloane: degranularea plachetară și expresia receptorilor de adeziune și agregare trombocitară. În plachetele activate se constată fosforilarea kinasei p38MAP (Mitogen Activated Protein) și eliberarea din granulele dense și granulele alpha ale conținutului plasmatic anuclear a moleculelor de ATP și ADP și, respectiv, a tromboxanului A2 (TxA2), serotoninei, ADP, calciului, PF4, factorului von Willebrand, micro-ARN, etc.

TxA2, un eicosanoid derivat de acidul arahidonic, are T/2 de metabolizare <30 sec și este convertit în TxB2, care în asociere cu capacitatea sa de stimulare a agregării plachetare are și un efect bronhoconstrictor durabil. Efectul TxA2 de stimulare a agregării plachetare este potențat prin efectul vasoconstrictor, ambele fiind contracarate de către prostaciclina (PGI2). Prin acțiunea sa paracrină TxA2 activează receptorii specifici (cuplați cu proteina G) de pe suprafața plachetelor adiacente conducând la extinderea procesului trombotic, datorită modificării formei trombocitelor, activării fosfolipazei A2 și mediată preponderent prin receptorii IIb/IIIa. Activarea fosfolipazei C (izoforma beta) de către TxA2 conduce la hidroliza inozitolfosfatului fosfat cu formarea diacilglicerolului și inozitolului trifosfat, precum și la activarea proteinkinazei C și creșterea calciului citozolic, care asigură fenomenul de degranulare a plachetelor. Totodată, calciul citozolic participă în procesul de schimbare a formei plachetelor, considerat unul din primele evenimente ale activării plăcuțelor sanguine de către TxA2. Schimbarea formei are la bază reorganizarea citoscheletonului prin fosforilarea lanțului subțire de miozină, controlată de kinaza dependentă de complexul calciu-calmodulină, în cadrul căreia se formează noi filamente de actină și o rețea submembranară densă de proteine contractile, propice extinderii filopodiilor și centralizării granulelor plachetare alpha, care descarcă factori de creștere, factori de coagulare și factorul von Willebrand. Trecerea plachetelor din disc în sferă facilitează agregarea și, totodată, adeziunea lor la suprafața endoteliului alterat, care expune adlumenale fibrele de collagen și alte componente ale matricei extracelulare. Activarea plachetară prin intermediul TxA2 are un rol deosebit în tromboza arterială declanșată de actinorii aFL în primul rând în circulația cerebrală, efect potențat de acțiunea vasoconstrictoare a



TxA<sub>2</sub>. Vasoconstricția arterială (în primul rând la nivelul arteriolelor dotate cu o medie musculară bine dezvoltată), mediată de TxA<sub>2</sub> temperează fluxul sanguin creând, astfel, o condiție necesară adeziunii plachetelor la endoteliul alterat.

Un aport considerabil în patogenia trombozei îl aduce factorul von Willebrand, nivelul plasmatic al căruia elevează notabil la pacienții cu SAFL și se corelează autentic cu severitatea statusului protrombotic și procoagulant. Acest factor este activ sintetizat de celulele endoteliale vasculare (mai puțin de megacariocite) și cantonat în granulele alpha plachetare. Remarcabil, că  $\beta$ 2GPI circulantă neutralizează factorul von Willebrand și prin această acțiune își revendică efectul anticoagulant nativ (prezența anti- $\beta$ 2GPI nu anihilează acest efect și nu influențează abilitatea adezivă a glicoproteină față de factorul de coagulare VIII în vederea inhibării metabolizării lui). De asemenea, este importantă capacitatea factorului von Willebrand de a se lega de colagenul matricei extracelulare (e.g. colagenul de tip V), promovând adeziunea plachetară, precum și de receptorii GPIb și GPIIb/GPIIIa, facilitând procesul de agregare plachetară.

Expunerea adluminală a colagenului subendotelial la factorii circulanți este precedată de leziunile endoteliocitelor, care promovează eliberarea din granulele Weibel-Palade a factorului von Willebrand. Ca și TxA<sub>2</sub>, factorul von Willebrand are o semnificație mai concludentă în geneza trombozei arteriale vs tromboza venoasă, dat fiind comportamentul structural lui diferit în jetul sanguin cu stres hemodinamic mare și mic. În circuitul venos cu o valoare joasă a stresului hemodinamic și un curent sanguin lin factorul von Willebrand își păstrează preponderent configurația unei spirale încâlcite în cadrul căreia multe site-suri active menite să fixeze colagenul subendotelial sunt ascunse.

În circuitul arterial cu o valoare superioară a stresului hemodinamic și un curent sanguin mai turbulent, factorul von Willebrand, dimpotrivă, se împune structural printr-o spirală descolăcită și întinsă, fapt ce rezultă în creșterea numărului de site-suri active abile să fixeze colagenul subendotelial. Astfel, mai multe plachete vor adera la factorul von Willebrand din zonele endoteliale lezate prin intermediul receptorilor de adeziune (GPIb și GPIIb/IIIa), expesați pe suprafața trombocitelor (redistribuiți în plutele lipidice și concentrate la capetele

lipicioase ale filopodiei). Prin fixarea factorului von Willebrand de receptorii GPIb se poate declanșa activarea intrinsecă a plachetelor, care vor expresa pe suprafața lor factorul procoagulant Xa și trombina. Acest fenomen este o manetă a interfeței de conexiune a hemostazei trombocitare și a cascadei coagulante. Evident, că în precondiționările patologice, manifestate apriori prin injurii endoteliale (ateroscleroza, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, hiperglicemia, hipertensiunea arterială, etc.), adeziunea și agregarea plachetară declanșate de anticorpul aFL vor fi potențate.

La pacienții cu SAFL care au testul pozitiv la anticorpul aFL nivelul circulant al trombocitelor activate este elevat, iar fixarea factorului von Willebrand de receptorii acestora, GPIIb/IIIa, va asigura o adeziune ireversibilă a plachetelor la structurile colagenului subendotelial. Mai mult decât atât, factorul von Willebrand susține cascada procoagulantă și prin mecanismul dependent de factorul VIII, care se reduce la faptul că în interacțiunea lor non-covalentă acesta din urmă este protejat de proteoliza intravasculară, iar T/2 lui de metabolizare crește de circa 5 ori.

Cercetările experimentale au arătat, că administrarea anticorpilor monoclonali către factorul von Willebrand sau receptorilor GPIIb/IIIa a redus semnificativ tromboza la șoricelii expuși acțiunii anticorpului aFL, precum și expresia CD63 (o proteină membranară importantă în procesul interacțiunii dinamice a celulelor), determinând, astfel, diminuarea complexelor plachete-leucocite. Pe acest fondal s-a urmărit și reducerea expresiei receptorului plachetar GPIba, o subunitate a receptorului GPIb, capabilă să fixeze mai mulți liganzi circulanți, inclusiv  $\beta$ 2GPI și, deci, complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI. Activarea receptorului plachetar GPIba, care influențează expresia CD63 și, respectiv, activitatea adeziv-agregantă a trombocitelor nu are loc la acțiunea monomerului  $\beta$ 2GPI și e posibilă numai în cazul dimerizării glicoproteinei, deci la acțiunea complexului  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI.

Important de menționat, că stabilizarea dimerilor  $\beta$ 2GPI este susținută de trombospondina-1 (TSP-1) și factorul plachetar 4 (tetramer polipeptid format din 70 de aminoacizi) încărcat pozitiv, stocat în granulele alpha și care poate lega cantități mari de heparină, micșorând, astfel, capacitatea sistemului anticoagulant. Dacă împotriva complexului PF4/heparină se vor forma autoanticorpi, atunci se va

instala trombocitopenia. Complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI/PF4 fixat de plachete va activa fosforilarea pMAPK-38, promovând mecanismul cheie al trombofiliei dependente de anticorpii aFL: degranularea plachetelor și eliberarea mediatorilor protrombotici și procoagulanți, în primul rând TxA2 și factorul von Willebrand.

Plachetele activate sub acțiunea complexului  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI/PF4 vor expresa TSP-1 și vor elibera în fluxul sanguin forma solubilă de trombospondină, glicoproteină de matrice implicată nu numai în susținerea statusului protrombotic grație inhibiției plasminei, dar și în potențarea răspunsului inflamator mediat de receptorii CD36 exprasați de macrofage și endoteliocite. Activarea receptorilor endoteliali CD36 de către TCP-1 conduce la eliberarea factorului von Willebrand și la expresia moleculelor de adeziune intercelulară. Mecanismul trombotic mediat de endoteliocite. Endoteliul vascular are un rol deosebit în reglarea hemostazei și un aport dihotomic în dependență de integritatea lui structural-funcțională. În condiții fiziologice celulele endoteliale dispun de o activitate antitrombotică, întrucât expresează și eliberează factori anticoagulanți, cum ar fi trombomodulina (cu excepția microcirculației cerebrale), inhibitorul factorului tisular (TFI), cofactorul antitrombinei III (heparin-like glycosaminoglycans), receptori către antitrombina III și către proteina C, oxidul nitric, prostaciclina, etc., iar în injurii, dimpotrivă, se evidențiază activitatea protrombotică și procoagulantă.

Cercetările in vitro au demonstrat, că anti- $\beta$ 2GPI fixează celulele endoteliale în prezența  $\beta$ 2GPI care are domeniul I descoperit, iar drept urmare se instalează un fenotip procoagulant și proinflamator al endoteliocitelor, manifestările de bază fiind creșterea expresiei TF, inhibitorului activatorului de plasminogen, ICAM-1 (intercellular adhesive molecule 1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), selectinelor E, P și IL-6. Administrarea aAF la șoriciei transgenici cu expresia redusă a moleculelor de adeziune și citokinelor proinflamatoare se impune printr-un status protrombotic mult mai atenuat, comparativ cu animalele sălbatice. La pacienții cu SAF Nivelele circulante ale ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectinelor E, P și IL-6 sunt elevate, fapt asociat de creșterea conținutului sanguin al microparticulelor de endoteliocite, ca markeri ai leziunii endoteliale, susținute în parte de răspunsul



inflamator accentuat și infiltrarea peretelui vascular cu monocite și macrofage.

Interacțiunea  $\beta$ 2GPI cu celulele endoteliale se realizează prin fixarea domeniului V a glicoproteinei de diferiți receptori expresați constitutiv sau inductibil pe endoteliocit, cum ar fi anexina 2, structurile anionice ale heparan sulfatului, Toll-like-R4 și ApoER2. Remarcabil, că concentrații mari de  $\beta$ 2GPI se decelează în zonele subendoteliale ale plăcilor ateromatoase la pacienții cu lupus și SAF secundar, fapt ce se asociază cu creșterea expresiei Toll-like-R4 și a activității protrombotice și procoagulante a endoteliului vascular.

Anexinele reprezintă o familie largă (peste 100) de proteine membranare calciu-dependente, care fixează fosfolipide și servesc drept receptori pentru diferiți liganzi. Anexina 2 de pe suprafața endoteliocitului și monocitului servește drept receptor pentru plasminogen și activatorul plasminogenului. Anexina 2 fixează monomerul de  $\beta$ 2GPI fără activarea celulei endoteliale, aceasta din urmă având loc la fixarea complexului  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI, fapt ce rezultă în instalarea fenotipului procoagulant. La șoricicii cu gena anexinei 2 knockout nu se documentează semne de tromboză la administrarea aAF, iar expresia factorului tisular și a moleculelor de adeziune este subiacentă paternului animalelor de referință. Activarea genei ce controlează expresia anexinei 2, dimpotrivă, s-a manifestat prin dezvoltarea unui status procoagulant concludent, iar Nivelele circulante ale TF, ICAM-1, VCAM-1, IL-6, selectinelor E și P sunt superioare valorilor de referință. Cercetări recente au adus la apel evidente, care indică rolul receptorilor Toll-like în promovarea acțiunii procoagulante a anti- $\beta$ 2GPI asupra endoteliocitului mediată de anexina 2. Blocarea receptorilor Toll-like 2 și Toll-like 4 expesați pe endoteliocit a modificat pozitiv Nivelele circulante ale plasminogenului, activatorului de plasmină, a factorului tisular, precum și a moleculelor de adeziune la acțiunea anti- $\beta$ 2GPI, fapt ce a consolidat opinia, că receptorii Toll-like pot funcționa ca co-receptori pentru anexina 2. Inflamația cronică sau sistemică asociată de accentuarea aterogenității și creșterea expresiei receptorilor Toll-like pe suprafața mai multor celule, incluzând endoteliocitele și monocitele, potențează efectul procoagulant și protrombotic al aAFL mediat prin anexina 2.

Tratamentul cu statine, care ameliorează funcționalitatea endoteliului vascular s-a impus la pacienții cu SAF prin reducerea mediatorilor procoagulanți și protrombotici și drept consecință a severității procesului de tromboză arterială și venoasă. De menționat în acest context, că beneficiile menționate s-au asociat cu micșorarea expresiei factorului nuclear kappaB (NF-kB), p38MAPK și a factorului tisular. Remarcabil, că in vitro expresia FT indusă de anti-β2GPI în cultură de endoteliocite sau monocite s-a atestat a fi dependentă de prezența vitaminei D3, care a contribuit și micșorarea numărului de endoteliocite activate și la atenuarea apoptozei celulare. Deprecierea expresiei fosfatidilserinei a atenuat efectele anti-β2GPI asupra endoteliocitului, aceasta fiind inteligibil urmată de restabilirea adecvată a raportului TF/TFI. Astfel, activarea statusului procoagulant inerentă acțiunii anti-β2GPI este strâns legată de factorul tisular, expresia căruia pe endoteliocite crește odată cu stimularea anexinei 2.

De consemnat faptul că la pacienții cu SAFL sunt detectați și anticorpi specifici către anexina 2, iar interacțiune lor se impune analogic acțiunii complexului β2GPI/anti-β2GPI prin creșterea expresiei factorului tisular, moleculelor de adeziune, citokinelor proinflamatoare și a riscului evenimentelor trombotice. Expresia endotelială a TF se anunță și la activarea receptorului Toll-like 4 de către lipopolizaharidele bacteriene în asociere cu expresia NF-kB, fosforilarea p38MAPK și creșterea Nivelelor circulante ale citokinelor proinflamatoare. În acest context este coroborată ipoteza, că rolul factorului infecțios în promovarea simptomelor clinice ale SAFL și în particular a trombozei susținute prin TF are la bază activarea receptorului Toll-like, estimat drept cofactor al anexinei 2, receptorul complexului β2GPI/anti-β2GPI. Drept confirmare poate fi adusă dovada augmentării in vivo a trombozei și a creșterii expresiei TF la acțiunea complexului β2GPI/anti-β2GPI în prezența lipolizaharidelor bacteriene. Interesant, că un efect similar, dar mai puțin accentuat, poate fi urmărit la blocarea anexinei 2, fapt ce indică asupra fezabilității paternului endotelial „multi-receptor” privind acțiunea protrombotică a AAF, asociată de creșterea TF și micșorarea trombomodulinei, iar activarea NF-kB și fosforilarea p38MAPK sunt vizate drept semnalizări intracelulare comune.

Factorul tisular sau factorul III al sistemului de coagulare inițiază coagularea extrinsecă prin activarea factorilor VII și X. Totodată, TF este acceptat prin acțiunea sa autocrină și paracrină drept un mecanism de activare a expresiei citokinelor proinflamatoare, care la rândul lor vor precondiționa și susține procesul de tromboză. Astfel, în paradigma TF-inflamație-tromboză complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI are rol de declanșare și potențare a statusului protrombotic. În plus, aAF stimulează sistemul complementului pe calea clasică, iar componenta C5a crește expresia factorului tisular. Componentele C3a și C5a ale complementului sunt implicate în alterările placentei iminente SAFL prin periclitarea echilibrului dintre PGF (factorul de creștere a placentei) și VEGF (factorul endotelial de creștere) și imbalanța receptorilor specifici. Factorul tisular crește producția de trombină, care de asemenea este un activator al sistemului complementului pe cale alternativă. Blocarea TF prin anticorpii monoclonali specifici previne complicațiile gestației la femeile cu testul pozitiv la aAFL, iar statinele prin efectul pleiotrop antiinflamator și de ameliorare a endoteliului vascular au efect benefic privind restricțiile creșterii fetale.

Acțiunea aAFL asupra endoteliului vascular se impune prin diminuarea expresiei constitutive a trombomodulinei (TM), care în sistemul hemostazei are un efect anticoagulant deosebit, întrucât complexul TM-trombină activează proteina C (PC), o proteină dependentă de vitamina K care circulă în formă de zimogen (masa moleculară 62 kD), capabilă să inactiveze factorii sistemului de coagulare FVa, FVIIa și FVIIIa și, respectiv, trombokinaza. Activitatea anticoagulantă a PC este potențată de proteina S (PS) în forma circulantă liberă, dar nu cea legată de componenta C4b a sistemului complementului și care se consideră drept un cofactor al proteinei C. Formarea complexului PC-PS este dependentă de funcționalitatea receptorului PC expresat pe endoteliocit sau necesită o interfață fosfolipidă de catalizare. Rezultatele acumulate denotă, că activitatea anticoagulantă a proteinei C crește până la 20 de ori când aceasta se fixează de receptorul specific endotelial. Astfel, oricare injurie endotelială asociată de „expresia în jos” a receptorului PC periclitează acest mecanism de atenuare a activității cascadei coagulante.

Complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI inhibă expresia receptorului proteinei C de pe endoteliu, precum și anihilează fixarea PC de fosfolipidul



anion, mediată de anexina 5, rezultând în creșterea activității coagulante. Anexina 5 este un receptor expresat pe fosfolipidele anione ale diferitor celule, cu afinitate față de  $\beta$ 2GPI. Activarea anexinei 5 de  $\beta$ 2GPI facilitează formarea complexului PC-PS (un mecanism de promovare a efectului anticoagulant al  $\beta$ 2GPI), pe când activarea ei de complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI se impune prin efect opus și rezultă prin urmare în diminuarea capacității sistemului anticoagulant și ultraj către dezvoltarea normală a sarcinii.

Efectele naturale ale proteinei C depășesc perimetrul sistemului de hemostază. Este notabilă în acest context acțiunea PC activate de a atenua inflamația sistemică, plauzibil prin inhibiția expresiei moleculelor de adeziune, chemokinelor și a citokinelor proinflamatoare. Administrarea proteinei C activate la pacienții cu sepsis sever a redus rata mortalității. În cultură de celule PC a demonstrat efect de control al proliferării celulare și supraviețuire în diferite condiții stresogene.

Nivelul plasmatic al trombomodulinei are o tendință de elevare la pacienții cu SAF, în deosebi forma secundară (e.g. lupusul sistemic eritematos) și este un predictor al injuriei endoteliale, urmată de eliberarea glicoproteinei în sânge (trombomodulina solubilă). Creșterea trombomodulinei solubile se constată în diferite stări patologice asociate de leziunile endotelului vascular, nivelul căreia se corelează direct cu severitatea acestora. În SAFL trombomodulina este scoasă din exercițiul anticoagulant, repercusiunea principală fiind nu atât inactivarea unor cantități de trombină, cât deprecierea funcționalității proteinei C. Fixarea trombinei de trombomodulină are, în afară de activarea proteinei C, consecințe ambigue. Pe o parte ea pierde capacitatea de a activa plachetele și a transforma fibrinogenul în fibrină. Pe de altă parte, trombina legată de trombomodulină activează carboxipeptidaza B, un inhibitor al fibrinolizei, TAFI (thrombin inductible fibrinolysis inhibitor). Carboxipeptidaza B clivează reziduurile carboxiterminale de lizină din lanțul de fibrină, prin ce se anihilează procesul de fibrinoliză, deoarece devine imposibilă fixarea plasminei și a activatorului plasminei de fibrină. Conceptual TAFI este apreciat drept un stabilizator natural al cheagului fibrinic.

În apanajul fiziopatologiei dereglărilor hemostazei la pacienții cu SAFL trombina are valențe patogenetice distincte. Datorită formării

anticorpilor către protrombină, valorile cantitative ale trombinei sunt reduse, iar testul *in vitro* stabilește o creștere a timpului de formare a trombusului fibrinic. Totuși, reducerea trombinei este asociată de activarea statusului procoagulant și protrombotic, în deosebi, când anticorpii către trombină asociază molecule de fosfatidilserină, titrul cărora se corelează cu severitatea trombozei venelor profunde și cu riscul de infarct miocardic acut la persoanele tinere. Explicația acestui fenomen, chiar la noima proprietății trombinei de activare a plachetele, se bazează pe faptul că declinul cantitativ al trombinei compromise concludent capacitatea complexului trombomodulină-trombină de a activa proteina C, elementul cheie al sistemului anticoagulant. Prin urmare se poate de admis, că disfuncția sistemului anticoagulant are în cadrul trombozei inerente SAF un rol patogenetic lider.

Trombina este dovedită a fi cel mai puternic agonist solubil al plachetelor, activarea acestora fiind mediată prin receptori cuplați de proteina G care fac parte din familia de receptori activați de protează. Stimularea lor de trombină (proprietățile ei biochimice sunt proprii proteazelor) conduce la creșterea concentrației calciului citozolic și eliberarea de ADP (adenozindifosfat), care va activa receptorii P2Y1 și, în deosebi, P2Y12 (receptori transmembranari din 342 de aminoacizi cuplat cu proteina G), implicați în menținerea statusului de „plachetă activată”, ce se impune prin eliberarea TxA2 și a factorului von Willebrand.

Astfel, se formează o interfață paracrină reverberantă, care rezultă în creșterea câmpului de plachete activate, chiar la concentrații mici de trombină, iar adenozinfosfatul prin inhibiția adenilatciclazei și micșorarea AMPc (adenozinmonofosfat ciclic) va susține potențialul agregant al trombocitelor. Anume agregarea masivă a plachetelor se consideră a fi cauza principală a trombocitopeniei în SAF, care condiționează *in vitro* majorarea timpului de sângerare (indicele hemostazei primare sau microcirculatorii). Mai mult, receptorul P2Y12 mediază activarea PI3K (fosfatinozitol kinaza 3), prin ce se produce activarea receptorului de fibrinogen care facilitează secreția plachetară de alți factori activi ai hemostazei și sustenabilitatea agregatelor trombocitare.

Trombina și factorul von Willebrand eliberat la activarea receptorului P2Y12, care va activa receptorii colagenului expus adluminal, sunt

factorii responsabili de formarea familiei de „plachete acoperite”, capabile să cantoneze proteine procoagulante și să expreseze fosfatidilserina, fosfolipidul ce interacționează cu  $\beta$ 2GPI. Totodată, factorul tisular expresat de endoteliul alterat sau la acțiunea complexului  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI stimulează expresia selectinei P pe suprafața plachetelor, care va interacționa atât cu selectina E de pe endoteliocit, cât și cu selectina L de pe suprafața leucocitelor circulante, rezultând în formarea agregatelor trombo-leucocitare. Legătura de gen receptor-ligand între selectina P și selectina L conduce la activarea NADH-oxidazei de pe suprafața plachetelor și, respectiv, la formarea superoxidului anion ( $O_2^-$ ), un radical liber de oxigen cu acțiune protrombotică și proinflamatoare notabilă. În condițiile stresului oxidativ activat este înlesnită activarea plachetară de către filamina A, o proteină citoscheletică ce leagă filamentele de actină importante în degranularea și schimbarea formei plachetei, precum și cu receptorul GPIIb/IIIa, care facilitează activarea integrinei  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (receptor de adeziune), implicat în fixarea fibrinogenului și activarea neutrofilelor prin intermediul receptorilor de adeziune leucocitară Mac-1.

Receptorii P2Y<sub>12</sub> și  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 sunt implicați în declanșarea și promovarea trombozei intra-stent după angioplastia arterelor periferice și cerebrale. La pacienții cu SAF incidența restenozei intra-stent este de 3 ori mai mare, fapt determinat și de reducerea expresiei TFI și a receptorului endotelial al proteinei C. Administrarea antagoniștilor P2Y<sub>12</sub> are nu numai efect antitrombotic, dar și antiinflamator, antiproliferativ, antiaterogen, întrucât acest receptor este expresat și pe celulele imune, miocitele netede vasculare și chiar pe celulele microgliei. Activarea plachetelor are per se un efect proinflamator manifest, datorită expresiei receptorului CD40 și elevării nivelului circulant al ligandului solubil CD40 (sCD40L), acesta fiind estimat drept unul din mecanismele accentuării inflamației sistemice la pacienții cu sindromul antifosfolipidic.

*Mecanismul trombotic mediat de monocite.* Rolul monocitelor în evoluția manifestărilor trombotice ale sindromului antifosfolipidic este vizat prin prisma a 2 evenimente cruciale: (1) expresia factorului tisular și (2) eliberarea exagerată a citokinelor proinflamatoare. Cercetările in vitro au arătat că ambele sunt în fond declanșate de activarea mononuclearelor de către complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI prin



intermediul receptorilor cu afinitate față de  $\beta$ 2GPI, reprezentați de TLR2, TLR4, ApoER2 și anexina 2, deci familia de receptori expresați și pe endoteliocite. Expresia TLR2 și TLR4 pe monocite are conotații distincte: receptorii TLR2 se impun prin expresie inductibilă, iar TLR4 – prin expresie constitutivă. În cultură de celule s-a stabilit, că monocitele pacienților cu SAF sensibilizate prin lipopolizaharide bacteriene demonstrează o activitate majorată a receptorilor TLR2, dependentă în mod direct de cantitatea de ATP, comparativ cu persoanele sănătoase. Mai mult, la pacienții cu lupus și SAF este concludent crescută și expresia receptorilor  $\beta$ 2GPI, fapt ce s-a asociat de expresia majorată a factorului tisular. Sunt dovezi care trec în evidență faptul, că în SAF capacitatea monocitelor de sinteză a  $\beta$ 2GPI este augmentată, determinând elevarea nivelului circulant al acestei glicoproteine, sintetizate prioritar, dar nu în mod exclusiv de hepatocite.

Creșterea mai pronunțată a expresiei TF (CD142) pe monocite se constată la activarea TLR2 și anexinei 2 de către complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI și anti-CL. Deci, factorul infecțios, care induce expresia inductibilă Toll-like2, are în patogenia SAF nu numai rol de declanșare a formării AAF, dar și de sinteza mononucleară a  $\beta$ 2GPI. Remarcabil, că la pacienții cu SAF este crescut și raportul monocitelor circulante cu fenotip proinflamator activat (CD14+16+), care dispun de capacitate de adeziune endotelială majorată la acțiunea CMP-1 sau CCL2, chemokina principală a mononuclearelor. Expresia TF de monocite este dependentă de limfocitele CD4, fapt ce indică asupra rolului acestora în menținerea durabilă a statusului protrombotic activat la pacienții cu sindromul antifosfolipidic.

Predictorii expresiei factorului tisular monocitar în SAFL sunt micro-ARN-155 și micro-ARN-146a extracelulari, creșterea cărora se asociază cu micșorarea Nivelelor plasmaticice ale micro-ARN-19b și micro-ARN-20a în corelare cu severitatea trombozei, intensitatea stresului oxidativ, expresiei citokinelor proinflamatoare și selectinelor P și L, precum și titrul anticorpilor antifosfolipidici. Materialul probatoriu acumulat permite de a concluda, că micro-ARN-19b și micro-ARN-20a circulante sunt nu numai markeri ai expresiei TF monocitar, dar și niște factori de potențare a răspunsului inflamator al celulelor endoteliale și, deci, de diseminarea inflamației. Remarcabil, că prepararea culturii de endoteliocite umane cu AAF preluați de la

pacienții cu SAF a condus la creșterea TF și la exocitoza exosomilor ce conțin micro-ARN-19b și micro-ARN-20a. Prin urmare se poate de admis, că mecanismul dependent de micro-ARN al expresiei factorului tisular monocitar este comun cu cel iminent endoteliocitelor.

Nivelul circulant al unor micro-ARN (e.g. mico-ARN-146a-3p și mico-ARN-146a-5p) se anunță drept un predictor al complicațiilor gestaționale la femeile cu SAF. Tratamentul in vitro al trofoblastelor cu a AAF condiționat creșterea expresiei intracelulare a acestor micro-ARN.

Este importantă legătura dintre expresia micro-ARN și răspunsul inflamator celular, întrucât expunerea la AAF atât a celulelor endoteliale, cât și a trofoblastelor, s-a manifestat prin sinteza IL-8, o interleukină cu proprietăți proinflamatoare marcante. Sub acțiunea AAF monocitele exprimează un set variat de citokine proinflamatoare (e.g. IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , galectina-3, etc.) și molecule de adeziune intercelulară care se corelează autentic cu nivelul circulant ale sCD40L, predictor veritabil al statusului protrombotic și infecțios.

Un alt patern fiziopatologic al trombozei legate de monocite este determinat de periclitarea aparatului mitocondrial al mononuclearelor, fapt ce rezultă în eliberarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen. Pretratarea monocitelor cu coenzima Q10 (un antioxidant cu proprietăți antiinflamatoare și antitrombotice dovedite) a redus expresia factorului tisular la acțiunea aAF din clasa IgG. Rezultatele trialului clinic randomizat, placebo controlat, NCT02218476 au adus la apel beneficii importante ale tratamentului pacienților cu SAF prin forma redusă a CoQ10 (Qred; 200 mg/d) timp de 1 lună, cum ar fi micșorarea față de placebo a Nivelelor circulante ale markerilor protrombotici (e.g. TF), proinflamatori (e.g. IL-6 și IL-8), prooxidanți (e.g. dialdehida malonică) și elevarea conținutului plasmatic al micro-ARN-19b și micro-ARN-20a.

Atenuarea inflamației s-a manifestat și prin semnalmamente clare de ameliorare a funcționalității endoteliului vascular atestată prin micșorarea expresiei VECAM-1, creșterea ratei vasodilatării mediate de flux și a concentrației sanguine de NO. Importantă în acest context este și diminuarea în monocite a fosforilării a 7 kinaze intracelulare implicate în promovarea statusului protrombotic, stresului oxidativ și răspunsului inflamator. Printre acestea se găsește și p38MAPK, o

kinază activată de plachete, implicată în dezorganizarea neutrofilelor și formarea rețelei de cromatină și granule extracelulare, NETs (Neutrophil Extracellular Traps). La rândul său NETs este o sursă de factori de activare a plachetelor și a celulelor endoteliale, precum și de antigene nucleare care declanșează formarea autoanticorpilor nucleari, fenomen propriu lupusului sistemic eritematos. În plus, NETs-ul poate servi drept o „rețea-proptea” de adeziune a plachetelor la endoteliul alterat de către proteazele înmagazinate în granulele de neutrofile extracelulare. Conglomerate de NETs-uri in vivo sunt depistate în spațiile vilozităților epiteliale placentare la femeile cu SAF, complicat prin preeclampsie și eclampsie.

Acest trial a consolidat ipoteza suportului multifactorial al trombozei în SAFL, interfața patogenetică fiind orchestrată de factori proinflamatori, factori prooxidanți și perturbări ale expresiei diferitor familii de micro-ARN.

Un alt mecanism de menținere durabilă a expresiei factorului tisular monocitar în SAF este determinat de efectul aAF de micșorare a expresiei proteinei de catalizare a oxidării, reducerii și a izomerizării punților disulfide, PDI (Protein catalyzing Disulfide Isomeration) la nivelul Cys186–Cys209 al TF. Drept urmare, statusul activ al TF se menține, perpetuând, astfel, cascada extrinsecă a coagulării. Mai mult decât atât, reducerea expresiei PDI sub acțiunea aAF se impune prin activarea NF-kappaB, care pune în exercițiu genele responsabile de răspunsul inflamator și eliberarea excesivă a citokinelor proinflamatoare. Blocarea receptorului monocitar Toll-like 8 a atenuat „expresia în jos” a PDI sub acțiunea aAF, fapt ce indică asupra rolului acestui receptor în reglarea expresiei factorului tisular monocitar.

Sub acțiunea aAF asupra monocitelor expresia kinazei Rho crește, fapt ce rezultă în potențarea sintezei factorului tisular. Efectul antitrombotic al statinelor este în parte legat de capacitatea lor de a inhiba kinaza Rho monocitară. Trombina, ca și endotelina 1, dimpotrivă, activează kinaza Rho monocitară și endotelială și, astfel, promovează statusul protrombotic indus prin acțiunea anticorpilor antifosfolidici. Se consideră că efectul stimulator al sintezei TF monocitar este propriu IgG (anti-CL) și nu se referă la IgM și CA.

Efectul anticardiolipinului (aCL) asupra monocitelor se soldează cu creșterea expresiei receptorilor PAR (Protease Activated Receptor),



PAR1, PAR3 și PAR4, receptori specifici pentru trombină (receptorul PAR2 este, totodată, implicat în transformarea monocitelor în macrofage sub acțiunea citokinelor proinflamatoare, în primul rând a stimulatorului coloniei monocitare). La pacienții cu SAF expresia receptorilor PAR1 și PAR2 este crescută, iar blocarea lor, în deosebi, PAR2 limitează expresia TF monocitar la acțiunea AAF, subliniind rolul acestuia în declanșarea cascadei coagulante. Astfel, receptorul PAR2 poate fi o țintă a terapiei trombozei la pacienții cu SAF, mai ales că expresia lui se decelează și pe suprafața neutrofilelor, care sub acțiunea tripsinei declanșează un răspuns inflamator asociat de formarea NETs. Reducerea NETs sub acțiunea statinelor s-a documentat drept un efect benefic în vederea prevenirii sau atenuării evoluției sindromului coronarian acut, precum și ameliorării evoluției post-infarct în faza acută (24-72 ore, când infiltrarea neutrofilelor în zona necrotică a miocardului și expresia macrofagelor proinflamatoare, M1, se estimează la cote maxime).

#### *Mecanismul trombotic mediat de dezechilibrul coagulare/anticoagulare/fibrinoliză.*

Cascadea coagulantă iminentă hemostazei macrocirculatorii este în mod natural declanșată de factorul Hageman de contact XII (coagularea intrinsecă) și factorul tisular, expresat de endotelicitele lezate, precum și de monocite, neutrofile (coagularea extrinsecă). Sistemul anticoagulant este reprezentat de trombomodulină, proteinele C și S, antitrombina III și heparină. Important de menționat, că la pacienții cu SAF nivelul circulant al factorului XII este redus datorită prezenței anticorpilor specifici și se corelează negativ cu creșterea timpului testului tromboplastinic in vitro, precum și cu nivelul AAF reprezentat de LA. Totuși, carența factorului XII se estimează ca o entitate protrombotică în SAF, dată fiind implicarea concludentă a acestuia în activarea fibrinolizei.

Anti- $\beta$ 2GPI inhibă activitatea factorului XII, dar în concentrații mari se constată un efect opus. Prezența autoanticorpilor către factorul Hageman este un fenomen inteligibil în SAF, apreciat drept un patern autoimun, și influențează, spre deosebire de aAF, deznodământul hemostazei doar prin inhibarea fibrinolizei. Rolul aAF în activarea cascadei de coagulare extrinsecă este evident și se impune prin creșterea

expresiei TF monocitar și endotelial. Autoanticorpii către protrombină se estimează la 40-45% din pacienții cu SAFL, dar implicarea lor în tromboză este acceptată doar prin prisma reducerii activării proteinei C în deficitul fiziologic de trombină. Totodată, în prezența aAF conversia protrombinei în trombină este accelerată, fapt ce poate contracara în parte efectul deficitului de protrombină. Reducerea expresiei și activității proteinei C este unul din predictorii principali ai disfuncției sistemului anticoagulant și activării statusului procoagulant la pacienții cu SAFL. La această noimă este importantă de asemenea: (i) carența cofactorului anticoagulant, proteinei S, mediată de AAF; (ii) atenuarea activității proteinei C datorită micșorării activității receptorului endotelial specific către PC și inhibiției de către AAF a oxidării; (iii) inhibiția activării PC de către complexul trombomodulină-trombină.

Incompetența antitrombinei III, o protează serină cu acțiune anticoagulantă prin inhibiția enzimelor antrenate în formarea trombinei, este vizată în SAF drept o consecință a reacției încrucișate a aAF cu heparina, prezența căreia este necesară pentru promovarea normală a efectului anticoagulant ale proteazei. În plus, în prezența aAF capacitatea antitrombinei de inactivare a trombinei și a factorului Xa este diminuată. Rolul anticorpilor contra factorului Xa (componentă a trombokinazei) în patogenia trombozei iminente sindromului antifosfolipidic nu este elucidat. Datele acumulate sunt contradictorii și intricate, întrucât afinitatea factorului Xa către anticorpii specifici la pacienții cu SAFL este mai mare comparativ cu indicele pacienților cu lupus, dar fără aAF. Sub acest aspect este vehiculată ipoteza, potrivit căreia anticorpi Xa reduc capacitatea antitrombinei III de inactivare a factorului Stuart-Prower.

Antagoniștii factorului Xa sunt o clasă de remedii anticoagulante de perspectivă în profilaxia și tratamentul trombozei la pacienții cu SAFL. Activitatea sistemului anticoagulant este indispensabilă și de anexina 5 expresată abundant în manieră constitutivă pe endoteliocele vasculare și trofoblastele placentare. Când  $\beta$ 2GPI se fixează cu domeniul V de anexina 5, aceasta din urmă preia o structură 2D de sită, care selectiv acoperă mai multe fosfolipide și proteine, în primul rând, tromboplastina endotelială (TF III sau CD142), anihilând accesul ei la factorii circulanți ai sistemului coagulant (factorul X) și declanșarea

coagulării intrinseci, fără a periclita conexiunea cu moleculele de heparană sulfat. În cadrul SAFL, anti- $\beta$ 2GPI reacționează cu domeniul I al  $\beta$ 2GPI fixată pe anexina 5, rezultând în pierderea capacității ei de a realiza misiunea de scut al tromboplastinei și, totodată, a performanțelor anticoagulante ale  $\beta$ 2GPI.

Conceptual este important, că cultura de trofoblaste placentare și endoteliocite expresează mai puține molecule de anexină 5 în prezența aAFL (IgG) preluate de la pacienții cu SAFL, iar plasma incubată cu aceste celule demonstrează o activitate coagulantă sporită. Această evidență impune o semnificație fiziopatologică deosebită a mecanismului anticoagulant al AAF în patogenia dereglărilor hemostazei la pacienții cu SAFL. Creșterea potențialului coagulant și deprecierea fezabilității anticoagulante sunt asociate la pacienții cu SAFL de inhibiția fibrinolizei. Cu toate acestea prezența D-dimerilor, produsul degradării fibrinei de către plasmină, este decelată în sângele pacienților cu SAFL, iar majorarea lor peste 2,0 microg/ml se estimează drept un predictor relevant al trombozei.

Plauzibil de admis în acest context, că procesul de creștere a activității coagulante în SAFL este mai accentuat comparativ cu severitatea afectării fibrinolizei. Aceasta din urmă are la bază, potrivit datelor obținute în studiile clinice și fundamentale mai multe mecanisme, printre care oportun se impune creșterea activității și expresiei inhibitorului activatorului plasminei, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) și reducerea activatorului tisular al plasminei, tPA (tissue plasminogen activator). Alt mecanism constă în formarea la pacienții cu SAFL a anticorpilor contra plasminei și/sau tPA, care scot din exercițiu capacitatea de liză a fibrinei propriie sistemului de fibrinoliză. În plus, este coroborată ipoteza rolului lipoproteinei (a), un marker al moleculelor de LDL cu aterogenitate înaltă, care, fiind în exces la pacienții cu SAF, concurează cu fibrina în vederea expunerii la acțiunea proteolitică a plasminei.

Reducerea activității plasminei rezultă în metabolizarea proteolitică depreciată a trombospondinei-1 solubile eliberată prioritar de plachete și endoteliocite. Acest fenomen determină activarea statusului protrombotic și procoagulant, iar pe de altă parte inhibiția sistemului de fibrinoliză, întrucât TSP-1 stimulează expresia PAI-1, care în mod



normal trebuie să fie contracarată prin acțiunea  $\beta$ 2GPI. Anti- $\beta$ 2GPI anihilează acțiunea inhibitorie a  $\beta$ 2GPI asupra PAI-1 în manieră dependentă de concentrație. Mai mult, complexul  $\beta$ 2GPI/anti- $\beta$ 2GPI reduce activitatea fibrinolică endogenă, chiar în prezența factorului Hageman, care stimulează formarea plasminei. Este importantă de asemenea și acțiunea anti- $\beta$ 2GPI de compromitere a efectului  $\beta$ 2GPI privind stimularea formării plasminei, mediată de tPA și realizată prin intermediul receptorilor expesați pe molecula de plasminogen (anexina 2). Activarea anexinei 2 de către  $\beta$ 2GPI facilitează procesul de interacțiune a tPA cu plasminogenul propice formării plasminei și fibrinolizei, iar sub acțiunea anti- $\beta$ 2GPI acest proces este periclitat.

*Mecanismul trombotic susținut de sistemul complementului și inflamație.* Fiind un patern deosebit al procesului autoimun, SAFL se impune prin activitatea crescută a sistemului complementului și, drept una din consecințele acesteia, prin accentuarea inflamației sistemice, care în mod cumulativ și reciproc potențează evoluția trombozei. Nivelele circulante elevate ale diferitor componente activate ale complementului se corelează direct cu severitatea trombozei arteriale și/sau venoase la pacienții cu SAFL, precum și cu titrul anticorpi aFL. Mai multe cercetări experimentale au arătat, că șoriceii transgenici care nu expresează componentele C3 și c5 ale complementului sunt rezistenți la inducerea trombozei prin acțiunea anticorpi aFL. Drept urmare procesul de formare și eliberare a TF endotelial este compromis de carența C5a.

Inhibiția activității sistemului complementului prin eculizumab (anticorp monoclonal uman care neutralizează C5) are beneficii asupra evoluției clinice a SAFL, inclusiv la femeile însărcinate cu risc de preeclampsie și avort spontan. La pacienții cu SAFL Nivelele circulante ale complexelor imune sunt elevate, fapt ce sugerează rolul acestora în activarea clasică a complementului, în special dacă aCL și anti- $\beta$ 2GPI sunt reprezentate de IgG1, care dispune de o capacitate de activare a Cq1 mai mare comparativ cu IgG2. Componentele activate ale sistemului complementului sunt capabile să potențeze procesul de expresie endotelială a moleculelor de adeziune intercelulară declanșată de aAF, repercusiunile de bază fiind exacerbarea leziunilor endoteliale, inclusiv aterosclerotice, și creșterea, astfel, a activității procoagulante.

Injuriile endoteliale pot fi mediate de MAC C5b-C9 (membrane attack complex complex), care prin acțiune proteolitică iminentă dezgolește fibrele colagene subendoteliale propice activării hemostazei primare sau trombocitare. În studii experimentale s-a demonstrat că administrarea aAF a condus la acumularea C9 în endoteliu, expresia crescută a TF și formarea trombusurilor declanșată de coagularea extrinsecă, iar la șoriceii cu deficiență de C6 aceste fenomene au fost notabil atenuate. Gradul de infiltrare a componentelor MAC în endoteliu în SAFL se corelează cu hipocomplementemia, fapt ce indică asupra activării de proporții a sistemului complementului și consumului exagerat al componentelor acestuia. Hipocomplementemia la pacienții cu lupus și SAFL este mai profundă, comparativ cu lupus fără aAF, iar la femeile însărcinate riscul asupra gestației este mai mare odată cu declinul cantitativ al componentelor complementului, în primul rând fracțiile complementului C3 și C4.

Implicația nemijlocită a complementului în patogenia trombozei se anunță prin capacitatea unor componente (în primul rând C5a) de a potența efectul trombinei privind activarea inhibitorul fibrinolizei, TAFI (Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor), precum și creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară pe suprafața endotelocitelor. Există evidențe și asupra activării de către C5a a factorului tisular plachetar 4, care facilitează procesul de dimerizare a  $\beta$ 2GPI la fixarea ei de anexina 2 endotelială, fenomen în deosebi important în prezența unui titru redus al anti- $\beta$ 2GPI. Mai mult, dimerizarea naturală a  $\beta$ 2GPI la acțiunea factorului tisular plachetar 4 poate avea loc și în absența anti- $\beta$ 2GPI, iar efectele protrombotice declanșate sun similare SAFL.

În prezența factorului tisular plachetar 4  $\beta$ 2GPI exercită un efect de inhibiție a degradării C5b propice formării complexului MAC, care potrivit studiilor recente, stimulează eliberarea factorului von Willebrand și expresia TF, selectinelor, integrinelor și citokinelor proinflamatoare. Remarcabil, că la pacienții cu SAF catastrofic, manifestat prin prezența trombozei vaselor mici în cel puțin 3 organe vitale timp de 1 săptămână, sunt decelate Nivele circulante înalte ale factorului von Willebrand, IL-1, IL-6, IL-8 și TNF- $\alpha$  și a selectinei solubile P, care asigură adeziunea și pasajul transendotelial al

neutrofilelor, iar nivelul componentelor C3 și C5 este diminuat, fapt ce indică asupra consumului lor exagerat.

Acțiunea MAC asupra membranei celulare conduce pe o parte la activarea genelor proinflamatoare, iar pe de altă parte facilitează translocarea fosfatidilserinei de pe partea interioară a plasmolemei pe partea exterioară, care va fi ulterior fixată de aAF. Realizarea acestui fenomen pe endoteliocite, plachete, neutrofile și monocite va declanșa și/sau exacerba statusul protrombotic prin mecanismele menționate ud supra. Astfel, acțiunea cooperantă și interdependentă a sistemului complementului și inflamației este crucială în promovarea trombozei declanșată de aAF în sindromul antifosfolipidic, iar leziunile celulare inflamatoare pot facilita și activarea complementului pe cale lectin-dependentă.

Semnificativă în plan conceptual la această conotație este constatarea creșterii expresiei receptorului plachetar CD36 (GPIIIa) sub acțiunea citokinelor proinflamatoare, iar complementul crește afinitatea acestuia față de anticorpii antifosfolipidici, fapt ce rezulta în activarea plachetelor, declanșarea hemostazei primare și sustenabilitatea hemostazei secundare. Activarea receptorului CD36 plachetar va conduce la eliberarea de TPS-1 din granulele-alpha, care va interacționa cu fibrinogenul pe suprafața trombocitelor, potențând adeziunea acestora, iar activarea receptorului endoteliocitar CD36 de către AAF va diminua sinteza prostaciclinoi (PGI<sub>2</sub>) în detrimentul controlului adecvat al statusului protrombotic.

### ***Postulate conceptuale***

1. Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este un patern al patologiei autoimune, care compromite nativitatea funcțională a hemostazei, manifestările principale fiind tromboza arterelor, venelor și microcirculației, responsabilă în mod direct de rata înaltă a trombembolismului pulmonar, accidentelor vasculare și a gestației periclitare până la avort spontan.

2. Anticorpii antifosfolipidici (anticorpii aFL) sunt formați către proteinele plasmatiche (protrombina și  $\beta$ 2GPI) care fixează fosfolipidele anionice (e.g. cardiolipina, fosfatidilinozitolul și fosfatidilserina) expresate constitutiv sau inductibil pe suprafața celulelor implicate nemijlocit în controlul hemostazei (plachete, endoteliocite, monocite),



declanșând un status protrombotic sustenabil. Anticorpii principali, anti- $\beta$ 2GPI, activează aceste celule și prin intermediul receptorilor specifici, cum ar fi anexina 2, Toll-like 4, ApoER2 (apolipoprotein E receptor 2), etc.

3. Mecanismele patogenetice cheie ale dereglării hemostazei în SAF sunt: (i) activarea plachetelor asociată de expresia receptorilor glicoproteici de adeziune și agregare, precum și eliberarea TxA2 și factorului von Willenbrand, (ii) activarea sistemului de coagulare extrinsecă în urma activării factorului tisular, leziunii endotelocitelor și angrenării sistemului complementului, (iii) atenuarea sistemului anticoagulant grație activării subpragale a proteinei C și (iiii) inhibiția fibrinolizei. În geneza trombozei arterelor organelor vitale TxA2 și factorul von Willenbrand au un rol semnificativ, întrucât TxA2 induce vasoconstricție, iar ultimul în stres hemodinamic majorat expresează un număr mare de site-usuri de fixare a colagenului subendotelial.

4. Marcherii de laborator ai SAFL în testele de estimare a hemostazei in vitro sunt: creșterea timpului de sângerare (hemostaza primară), a timpului parțial activat al tromboplastinei (coagularea intrinsecă și calea comună) și a timpului protrombinic (coagularea extrinsecă și calea comună). Din markerii circulanți cu valoare predictivă notabilă sunt trombocitopenia (de consum și autoimună) responsabilă de creșterea timpului de sângerare, hipocomplementemia (consumul exagerat al componentelor principale, C3, C4 și C5), elevarea imunoglobulinelor G și M, deprecierea protrombinei, creșterea D-dimerilor, etc.

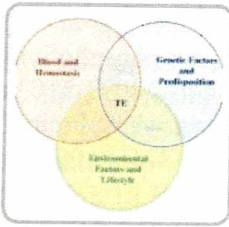
5. Strategia terapeutică aplicată la pacienții cu SAF în vederea prevenirii și corectării tulburărilor hemostazei și sechelelor ei, proiectată pe mecanismele de declanșare și susținere a trombozei, include statinele și inhibitorii complementului. Statinele atenuază răspunsul inflamator și stresul oxidativ, reduc expresia moleculelor de adeziune intercelulară, influențează benefic integritatea endotelului, diminuează expresia TF și calea extrinsecă de coagulare. Anticorpii monoclonali către diferite componente ale complementului (e.g. eculizumab) scoate din exercițiu impactul MAC, asociat de expresia fosfatidilserinei, beneficiul antitrombotic fiind în deosebi bine documentat la femeile cu ultraj față de sarcină.

1. Willis R, Gonzalez EB. Pathogenetic mechanisms of antiphospholipid antibody production in antiphospholipid syndrome. *World J Rheumatol.* 2015; 5(2): 59-68. doi:[10.5499/wjr.v5.i2.59](https://doi.org/10.5499/wjr.v5.i2.59).
2. Marina P, Sikara, Eleftheria P, Grika and Panayiotis G, Vlachoyiannopoulos (November 9th 2011). Pathogenic Mechanisms of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome (SAFL), Thrombophilia, Andrea Luigi Tranquilli, IntechOpen, DOI: 10.5772/25522.
3. Chighizola CB, Raschi E, Borghi MO et al. Update on the pathogenesis and treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27:476-482.
4. Boles J. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2010; 19(4): 370-378. <https://doi.org/10.1177/0961203309360810>.
5. Favaloro E. Mixing studies for lupus anticoagulant: mostly yes, sometimes no. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58:487-491.
6. O'Sullivan JM, Ward S, Lavin M, O'Donnell JS. von Willebrand factor clearance—biological mechanisms and clinical significance. *Br. J. Haematol.* 2018; 183:185–195.
7. Zhang W, Gao F, Lu D, Sun N et al. Anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies in complex with  $\beta$ 2 glycoprotein I induce platelet activation via two receptors: Apolipoprotein E receptor 2' and glycoprotein I b $\alpha$ . *Front. Med.* 2016; 10: 76–84.
8. Hell L, Lurger K, Mauracher LM, Grilz E et al. Altered platelet proteome in lupus anticoagulant (LA)-positive patients—protein disulfide isomerase and NETosis as new players in LA-related thrombosis. *Exp. Mol. Med.* 2020; 52:66–78.
9. Baroni G, Banzato A, Bison E, Denas G et al. The role of platelets in antiphospholipid syndrome. *Platelets.* 2017; 28:762–766.
2. Der H, Kerekes G, Veres K, Szodoray P et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2007; 16:497–503.

3. Zuo Y, Shi H, li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chin Med J*. 2020; 133(8):929-940. doi: 10.1097/CM9.0000000000000705.
4. Chaturvedi S, Alluri R, McCrae KR. Extracellular vesicles in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018; 44:493–504. doi: 10.1055/s-0037-1599081.
5. Bertolaccini ML, Sciascia S, Murru V, Garcia-Fernandez C et al. Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phase (aPT) and to phosphatidylserine-prothrombin complex (SAFL/PT) in patients with and without lupus anticoagulant. *Thromb Haemost*. 2013; 109:207–13. doi: 10.1160/TH12-07-0527.
6. Zuily S, Regnault V, Guillemin F. Superficial vein thrombosis, thrombin generation and activated protein C resistance as predictors of thromboembolic events in lupus and antiphospholipid patients. A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2013; 132(1):e1-e7.
7. Kremers RMW, Zuily S, Kelchtermans H, Peters TC et al. Prothrombin conversion is accelerated in the antiphospholipid syndrome and insensitive to thrombomodulin. *Blood Adv*. 2018; 2(11):1315-1324.  
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018018036>.
8. Frank M, Sodin-Serml S, Irman S, Bozic B, Rosman B. Beta2-glycoprotein I and annexin A5 phospholipid interactions: artificial and cell membranes. *Autoimmun Rev*. 2009; 9(1):5-10. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.025.
9. Harper BE, Wills R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol*. 2011; 6(2):157-171. doi: [10.2217/ijr.11.9](https://doi.org/10.2217/ijr.11.9).
10. Ramirez GA, Efthymio M, Isenberg DA. Under crossfire: thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58:940-952.
11. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: reply. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18:259-261.
12. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Herrera E, Galvez-Romero J. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018; 27:2181-2189.



- 
13. Palomo IG, Segovia FM, Alarcon ML, Fuentes BY et al. An insight into the pathophysiology of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2007; 12(8):3093-3103.
  14. Lally L, Sammaritano LR. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(1):109–23. doi:10.1016/j.rdc.2014.09.009.
  15. Laplante P, Fuentes R, Salem D, Subang R, Gillis MA, Hachem A. Antiphospholipid antibody-mediated effects in an arterial model of thrombosis are dependent on toll-like receptor 4. *Lupus*. 2016; 25(2):162–76. doi:10.1177/0961203315603146.
  16. De Groot PG, Laatz B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Rheumatology*. 2017; 31(3):334-341. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.008>.
  17. Isslam A, Alam F, Sasongko TH, Gan SH. Antiphospholipid Antibody-Mediated Thrombotic Mechanisms in Antiphospholipid Syndrome: Towards Pathophysiology-Based Treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2016; 22(28). doi: [10.2174/1381612822666160527160029](https://doi.org/10.2174/1381612822666160527160029).



## **Rolul factorilor de mediu în declanșarea și evoluția sindromului antifosfolipidic**

**Elena Ciobanu  
Cătălina Croitoru**

---

## 1.5. ROLUL FACTORILOR DE MEDIU ÎN DECLANȘAREA ȘI EVOLUȚIA SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

---

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este indus de sistemul imunitar al organismului care produce anticorpi anormali numiți anticorpi antifosfolipidici. Acesta crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge în vasele sangvine, care generează probleme majore de sănătate, cum ar fi: tromboză venoasă profundă, accidente vasculare cerebrale, atacuri de cord. Nu este clar de ce sunt produși acești anticorpi anormali sau de ce multe persoane au anticorpi antifosfolipidici, dar nu dezvoltă cheaguri de sânge. Etiologia bolilor autoimune este multifactorială, fapt caracteristic și pentru sindromul antifosfolipidic. Se consideră că o combinație de factori genetici, hormonal și de mediu se face responsabilă de dezvoltarea sindromului. Gradul în care factorii genetici și cei de mediu influențează susceptibilitatea la bolile autoimune este slab definit.

Boala poate afecta persoane de toate vârstele, inclusiv copii și bebeluși, însă majoritatea oamenilor sunt diagnosticați cu SAFL între vârstele de 20 și 50 de ani. În cazul SAFL nu este definită predominanța rasială. Factorii de risc, uneori factori trigger în apariția sindromului antifosfolipidic, sunt genderul (se estimează că SAFL afectează de la trei până la cinci ori mai multe femei decât bărbați), tulburările sistemului imunitar (lupus eritematos, sindromul Sjogren), infecțiile (SIDA, hepatita C, boala Lyme), unele medicamente (hidralazina, fenitoina, amoxicilina) și istoricul familial de sindrom antifosfolipidic.

La fel, s-a evidențiat că una din cinci femei cu avorturi spontane recurente au SAFL, iar o treime din accidentele vasculare cerebrale care apar la persoanele cu vârsta sub 50 de ani se atestă SAFL [1].

Deși, cauza SAFL este neclară, cercetătorii cred că dieta, stilul de viață și genetica, pot avea impact asupra dezvoltării afecțiunii.

### *Factorii genetici*

Etiologia SAFL este încă necunoscută, dar în mod similar cu alte boli autoimune [2-6], boala pare a fi legată de o interacțiune complexă între predispoziția genetică, stimulii antigenici și prezența autoanticorpilor specifici. Cercetările asupra geneticii SAFL sunt încă într-un stadiu incipient, dar se pare că genele care sunt moștenite de la părinți pot juca un rol important în dezvoltarea anticorpilor antifosfolipidici anormali. SAFL nu este transmis direct de la părinți la copii în același mod ca și alte



afecțiuni, cum ar fi hemofilia și anemia celulelor seceră. Dar, având un membru al familiei cu anticorpi antifosfolipidici, crește șansa ca sistemul imunitar să le producă. Studiile au arătat că unele persoane cu SAFL au o genă defectă care joacă un rol important în alte afecțiuni autoimune, cum ar fi lupusul. Acest lucru poate explica de ce unele persoane dezvoltă SAFL alături de o altă afecțiune a sistemului imunitar.

Rolul imunogeneticii la dezvoltarea SAFL a fost abordată în principal prin studii de familie și prin studii asupra populației privind regiunea *HLA* a genelor, dar datele recente au evidențiat rolul variațiilor care afectează genele *non-MHC* în SAFL [7, 8, 9]. Printre acestea, există și alte gene implicate în răspunsul imun, în afara regiunii *HLA*, apoi și gene care participă la procesele inflamatorii și hemostatice [10, 11].

Până în prezent, s-au făcut mai multe eforturi pentru a elucida mai bine fondul genetic al SAFL și diferite studii au demonstrat rolul posibil al variațiilor care afectează genele *non-MHC* în sensibilitatea SAFL. Unul dintre primii factori genetici de risc pentru SAFL găsit în afara regiunii *HLA* a fost un polimorfism pe gena  $\beta 2GPI$ . A fost relevată o asociere a polimorfismului  $\beta 2GPI$  *Val/Leu247* cu SAFL [12], iar studiile funcționale au găsit o corelație între această variantă și producția de anticorpi anti- $\beta 2GPI$  [13], evidențele susținând ipoteza că  $\beta 2GPI$  ar putea lua parte la dezvoltarea SAFL.

Evenimentele trombotice reprezintă principala manifestare clinică a SAFL. Pacienții afectați de SAFL dețin un fenotip pro-coagulant datorită activării iregulare a trombocitelor, a celulelor endoteliale și a monocitelor în asociere cu suprimarea sistemelor anticoagulante fiziologice și fibrinolitice. Alte gene care ar putea avea un rol în etiologia SAFL includ genele implicate în răspunsul inflamator, cum ar fi receptorul *Toll-like 4* (*TLR4*) și receptorul *Toll-like 2* (*TLR2*) [14, 15], apoi și în aderența trombocitelor, cum ar fi subunitatea integrinei alfa 2 (*GP Ia*) și subunitatea integrinei beta 3 (*GP IIIa*) [16, 17] la pacienții care au suferit evenimente trombotice. Alte gene sunt cele implicate în cascada de coagulare, cum ar fi receptorul proteinei C (*PROCR*) și inhibitorul dependent de proteina Z (*ZPI*) [18, 19].

După cum s-a menționat mai sus, etiologia exactă a sindromului este încă necunoscută, dar eterogenitatea marcată a manifestărilor SAFL și a evoluției clinice se datorează probabil diferitor mecanisme constituite și modificărilor ce survin la diferite nivele [20].

### *Factori de mediu exogeni*

La unele persoane SAFL poate fi declanșat de unul sau mai mulți factori exogeni. Printre aceștia se pot invoca infecțiile virale (ex. citomegalovirusul sau parvovirusul B19), infecțiile bacteriene (ex. *E. coli* sau *Leptospira*), anumite medicamente (ex. medicamente anti-epileptice, medicamentele pentru terapia de substituție hormonală, care conține estrogeni sau contraceptive orale). O altă teorie este că multe persoane cu anticorpi antifosfolipidici anormali pot dezvolta SAFL doar dacă se expun unor riscuri mai mari de trombogeneză.

Modul nesănătos de viață și factorii de risc exogen cresc riscul de trombogeneză, în special pe fondul unei alimentații nesănătoase, care determină valori crescute de colesterol, obezitate (s-a evidențiat o relație între creșterea indicelui de masă corporală și apariția trombozei), diabet zaharat; la aceasta concură și hipoactivitatea fizică, tabagismul; sarcină; imobilitatea (statul la pat sau în timpul unui zbor îndelungat cu avionul); intervențiile chirurgicale. Dar aceste circumstanțe nu explică de ce unii copii și adulți care nu au niciunul dintre factorii enumerați de risc pot dezvolta SAFL.

În unele cazuri, persoanele dețin anticorpi SAFL, dar nu au semne sau simptome ale sindromului antifosfolipidic. Aceste persoane sunt, de asemenea, expuse unui risc crescut de SAFL. În asemenea situații, simptomele SAFL (ex. trombogeneză) pot fi declanșate de fumat, repaus prelungit la pat, sarcina și perioada postpartum, de medicamentele contraceptive, terapia hormonală, cancer, boală renală [21, 22].

Microbiota intestinală rezidentă, împreună cu alți factori de mediu, cum ar fi starea nutrițională și stresul se pot implica crucial în homeostazia imună [23]. Au fost efectuate numeroase experimente pentru a înțelege dacă manipulările dietetice pot duce la pierderea autotoleranței. Au fost relevante efectele convingătoare ale conținutului scăzut de calorii zilnice, al proteinelor sau aportului de grăsimi asupra dezvoltării bolilor autoimune [24, 25]. În special, dietele care conțin ulei de in bogat în omega-3, ca sursă de grăsime, au demonstrat o reducere a nivelelor serice de anticorpi aCL și anti-dsDNA la șoarecii de laborator cu lupus indus experimental [24]. Compoziția acidului gras al membranei celulare poate fi influențată de fosfolipidele ingerate.



Modificările structurii și fluidității membranei, observate ca răspuns la grăsimile dietetice, ar putea duce la modularea activităților funcționale ale macrofagelor, celulelor dendritice sau limfocitelor T [26]. Un alt mecanism, atribuit efectelor imunomodulatoare ale omega-3, este reducerea sintezei de eicosanoide, care sunt un important mediator ce reglementează secreția de citokine și expresia genelor inflamatorii [27]. La șoarecii autoimuni și predispuși la tromboză, dieta cu restricție calorică a diminuat titrele de aCL și anti-dsDNA și a oferit protecție împotriva trombogenezii [28]. Mecanismele efectului protector al restricției calorice împotriva bolilor autoimune rămân discutabile, deși se pare că această privare poate infirma generarea de radicali liberi și răspunsuri inflamatorii [29].

Mai multe studii au subliniat o posibilă asociere a nivelelor serice scăzute de vitamina D cu starea de hipercoagulabilitate la pacienții cu SAFL. În plus, vitamina D poate inhiba expresia TF anti- $\beta$ 2GPI stimulată în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane [30]. Vitamina D singură, precum și în combinație cu heparina cu greutate moleculară mică (LMWH) poate exercita un efect antiinflamator asupra trofoblastelor [31]. Astfel, suplimentele cu vitamina D pot fi recomandate ca agent profilactic eficient în prevenirea complicațiilor trombotice și obstetricale legate de anticorpii antifosfolipidici [32].

Pe lângă beneficiile directe pentru gazdă, dieta poate exercita o influență indirectă prin modularea compoziției și funcției microbiotei comensale intestinale. Ingerarea probioticelor, de exemplu, este considerată benefică pentru modularea și/sau restaurarea microbiotei intestinale și este capabilă să modifice evoluția bolilor autoimune și SAFL. De exemplu, la șoarecii de laborator imunizați cu  $\beta$ 2GPI administrarea de produse lactate fermentate probiotice a produs scăderea titrelor serice de anti- $\beta$ 2GPI și transferul de la răspunsul imun de tip Th2 spre Th1. În temeiul acestor observații a fost lansată ipoteza despre rolul bacteriilor comensale. Astfel, în studiul inițiat de Aguiar s-a constatat schimbarea specifică a compoziției microflorei intestinale la pacienții cu SAFL. În special, s-a făcut remarcată scăderea populației de bacterii aparținând genului *Bilophila* și creșterea excesivă a bacteriilor din genul *Slackia*. Mai mult, pozitivitatea IgG  $\beta$ 2GPI anti-domeniu la pacienții cu SAFL s-a corelat semnificativ cu abundența de *Slackia* spp. și proporția mai mică de



*Butyricimonas* producătoare de butirat. Scăderea butiratului generat de microbi, care are o activitate antiinflamatoare și imunomodulatoare, poate favoriza un răspuns proliferativ celular T mai robust împotriva  $\beta$ 2GPI [32].

Rezumăm: printre cei mai frecvenți factori de risc exogeni pentru tromboză în SAFL se impune fumatul, obezitatea, consumul de cafea, alcool și alimentele grase, inactivitatea fizică, intervențiile chirurgicale. Unii dintre acești factori, precum greutatea corporală crescută și stilul de viață sedentar, sunt modificabili și pot reduce riscul declanșării SAFL. De consemnat și faptul că fumatul, în asocieră cu munca fizică intensă, se pot implica drept factori trigger în dezvoltarea trombozei coronariene prin SAFL.

### ***Factori stresogeni***

În literatura de specialitate sunt aduse dovezi că factorii de stres psihologic pot amplifica inflamația în cazul bolilor autoimune. Deși nu există dovezi că stresul este principala cauză a acestor boli, totuși, foarte frecvent, un istoric de stres sever este atestat la pacienți înainte de manifestarea sau acutizarea bolii [33], în plus, boala însăși poate provoca stres psihologic, creând un cerc vicios. În ultimii ani s-a cercetat în detaliu rolul traumei psihice din copilăria timpurie, în special impactul privațiunii parentale (care poate fi asociată cu moartea unuia dintre părinți, separarea prelungită de mamă, creșterea în familiile rudelor îndepărtate) sau aflarea într-un orfelinat, stresantă fiind uneori chiar și nașterea fraților/surorilor. S-a constatat că privarea de părinți la o vârstă fragedă (în special sub vârsta de 3 ani) concură la formarea predispoziției pentru dezvoltarea bolilor cronice psihice și somatice (mai ales autoimune) la vârsta de adult. O serie de studii au demonstrat o creștere cu 100% a riscului de a dezvolta boli autoimune la adulții care au suferit 2 sau mai multe evenimente traumatice în copilărie. S-a dovedit, de asemenea, influența traumei psihice din mica copilărie asupra formării răspunsului la stres cu dezvoltarea tulburărilor depresive [33].

Stresul acționează asupra organismului uman prin sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Unele lucrări confirmă relația patogenetică a tulburărilor depresive cu disfuncția sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, dereglarea răspunsului imun și inflamația sistemică cronică, care conectează tulburările de spectru

anxio-depresiv cu bolile autoimune. În mod normal, ca răspuns la stresul acut, se activează sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal, însoțit de supraproducția hormonilor de stres, inclusiv hormonul care eliberează corticotropina, hormonul adrenocorticotrop și cortizolul. Glucocorticoidul endogen, cortizolul, prin mecanismul de feedback blochează sinteza suplimentară de hormon adrenocorticotrop și hormon de eliberare a corticotropinei și, în concentrație fiziologică, are un efect imunomodulator – inhibă sinteza citokinelor pro-inflamatorii și crește sinteza celor antiinflamatoare, prevenind în continuare stimularea imună a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și îndeplinind astfel o funcție adaptativă. Stresul cronic, caracteristic provocării bolilor autoimune și depresiei, este însoțit de activarea prelungită a sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, ceea ce duce la o dereglare a mecanismului de feedback între hormonii produși de glandele suprarenale și sistemul hipotalamo-hipofizar și disfuncția sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Din punct de vedere clinic, aceste tulburări nu concură la adaptare și sunt asociate cu inflamația cronică, cu dezvoltarea durerii cronice, cu oboseala și afectarea cognitivă, cu anxietatea și tulburările depresive [33].

Modelul de stres afectiv în dezvoltarea tulburărilor anxio-depresive la pacienții cu boli autoimune sugerează că tipul de afectivitate este factorul care determină susceptibilitatea la stres și caracteristicile individuale de percepție a evenimentelor vieții. Studiile ce țin de domeniul psihopatologiei depresiei au identificat trei tipuri de afectivitate: anxioasă, melancolică și apatică [34]. S-a demonstrat că cel mai semnificativ factor de stres pentru afectivitatea anxioasă sunt evenimentele care distrug sau modifică cadrul de reglementare extern (de exemplu, toate tipurile de separare de cei dragi, schimbarea muncii sau a locului de reședință, alte cazuri de schimbare a familiei și a statutului social, adică toate situațiile care amenință stabilitatea). Pentru afectivitatea melancolică, factorii psiho-traumatici caracteristici sunt situațiile care duc la conflict psihologic intern (pierderea cuiva drag, trădarea, despărțirea de cineva drag). Pentru afectivitatea apatică, cele mai traumatizante sunt situațiile frustrante care exclud realizarea obiectivului stabilit, precum și situațiile ce implică monotonie fără schimbare, fără creștere socială sau de altă natură, precum și lipsa de atenție din partea celorlalți [33].

În contextul celor de mai sus, relevanța inflamației în SAFL și, în consecință, rolul stresului în patogeneza SAFL revin pe prim plan. Factorii de stres severi și pe termen lung, la rândul lor, pot provoca o cascadă de răspunsuri imune care duc la inflamație cronică autoimună, care inhibă neurogeneza și neuroplasticitatea și, ca urmare, duce la afectarea cognitivă [35]. Aceleași mecanisme imune sunt declanșate și în depresie, dezvăluind astfel o relație puternică între bolile autoimune, tulburările de spectru anxio-depresiv, stresul și afectarea cognitivă [33].

### ***Recomandări pentru pacient în vederea adoptării unui stil sănătos de viață***

În funcție de planul de tratament pentru sindromul antifosfolipidic, există pași suplimentari pe care o persoană diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic îi poate face pentru a se proteja [36]. Dacă ia medicamente pentru fluidizarea sângelui, e important să evite rănirile și sângerările. Astfel, vor fi ocoliteevitate sporturile de contact sau alte activități care ar putea provoca vânătăi sau răniri, se va folosi o periuță de dinți moale și ață cerată, iar bărbieritul se va face cu un aparat de ras electric.

De asemenea, anumite alimente și medicamente pot interfera cu funcționarea diluanților de sânge. De exemplu, vitamina K poate reduce eficacitatea warfarinei, dar nu și a altor anticoagulante, de aceea e necesar ca pacientul să întrebe medicul dacă există alimente pe care nu are voie să le consume. E posibil să fie interzis consumul unor cantități mari de alimente bogate în vitamina K, cum ar fi avocado, broccoli, varza, varza de Bruxelles, năut etc. De asemenea, sucul de afine și alcoolul pot crește efectele warfarinei.

Anumite medicamente, vitamine și produse pe bază de plante pot interacționa la modul periculos cu warfarina, printre acestea numărându-se unele analgezice fără prescripție medicală, medicamente pentru răceală, remedii pentru stomac sau multivitamine, precum și produse cu usturoi, ginkgo biloba și ceai verde.



1. SAFL Foundation of America. Antiphospholipid Syndrome. <http://SAFLfa.org/SAFL/>
2. Teruel, M.; Alarcón-Riquelme, M.E. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J. Autoimmun.* 2016, *74*, 161–175.
3. Karami, J.; Aslani, S.; Jamshidi, A.; Garshasbi, M.; Mahmoudi, M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene* 2019, *702*, 8–16.
4. Yamamoto, K.; Okada, Y. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2019, *78*, 1449–1451.
5. Ramos, P.S.; Shedlock, A.M.; Langefeld, C.D. Genetics of autoimmune diseases: Insights from population genetics. *J. Hum. Genet.* 2015, *60*, 657–664.
6. Alarcón-Riquelme, M.E. Recent advances in the genetics of autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, *1110*, 1–9.
7. Iuliano, A.; Galeazzi, M.; Sebastiani, G.D. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun. Rev.* 2019, *18*, 102352.
8. Sebastiani, G.D.; Iuliano, A.; Cantarini, L.; Galeazzi, M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun. Rev.* 2016, *15*, 433–439.
9. Ortiz-Fernández, L.; Sawalha, A.H. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019, *21*, 65.
10. Sacharidou, A.; Shaul, P.W.; Mineo, C. New Insights in the Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2018, *44*, 475–482.
11. Castro-Marrero, J.; Balada, E.; Vilardell-Tarrés, M.; Ordi-Ros, J. Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.* 2009, *147*, 289–296.
12. Lee, Y.H.; Choi, S.J.; Ji, J.D.; Song, G.G. Association between the valine/leucine247 polymorphism of  $\beta$ 2-glycoprotein i and susceptibility to anti-phospholipid syndrome: A meta-analysis. *Lupus* 2012, *21*, 865–871.

13. Yasuda, S.; Atsumi, T.; Matsuura, E.; Kaihara, K.; Yamamoto, D.; Ichikawa, K.; Koike, T. Significance of valine/leucine247 polymorphism of  $\beta$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: Increased reactivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247  $\beta$ 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 212–218.
14. Pierangeli, S.S.; Vega-Ostertag, M.E.; Raschi, E.; Liu, X.; Romay-Penabad, Z.; De Micheli, V.; Galli, M.; Moia, M.; Tincani, A.; Borghi, M.O.; et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: In vivo studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66, 1327–1333.
15. Benhamou, Y.; Bellien, J.; Armengol, G.; Brakenhielm, E.; Adriouch, S.; Iacob, M.; Remy-Jouet, I.; Le Cam-Duchez, V.; Monteil, C.; Renet, S.; 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, 3210–3220.
16. Jiménez, S.; Tàssies, D.; Espinosa, G.; García-Criado, Á.; Plaza, J.; Monteagudo, J.; Cervera, R.; Reverter, J.C. Double heterozygosity polymorphisms for platelet glycoproteins Ia/IIa and IIb/IIIa increases arterial thrombosis and arteriosclerosis in patients with the antiphospholipid syndrome or with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 835–840.
17. Yonal, I.; Hindilerden, F.; Hancer, V.S.; Artim-Esen, B.; Daglar, A.; Akadam, B.; Nalcaci, M.; Diz-Kucukkaya, R. The impact of platelet membrane glycoprotein Ib alpha and Ia/IIa polymorphisms on the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2012, 129, 486–491.
18. Plasín-Rodríguez, M.A.; Rodríguez-Pintó, I.; Patricio, P.; Monteagudo, J.; Cervera, R.; Reverter, J.C.; Espinosa, G.; Tàssies, D. The H1 haplotype of the endothelial protein C receptor protects against arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.* 2018, 169, 128–134.
19. Forastiero, R.R.; Martinuzzo, M.E.; Lu, L.; Broze, G.J. Autoimmune antiphospholipid antibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor. *J. Thromb. Haemost.* 2003, 1, 1764–1770.

20. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, Sciascia S, Menegatti E. Genetic Factors in Antiphospholipid Syndrome: Preliminary Experience with Whole Exome Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(24):9551. <https://doi.org/10.3390/ijms21249551>
21. Antiphospholipid Antibody Syndrome. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/antiphospholipid-antibody-syndrome>
22. Antiphospholipid syndrome. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5824/antiphospholipid-syndrome>
23. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* (2013) 72:299–309. doi: 10.1017/S0029665113001286
24. Reifen R, Blank M, Afek A, Kopilowiz Y, Sklan D, Gershwin ME, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids decrease anti-dsDNA and anti-cardiolipin antibodies production in idiotype induced mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. (1998) 7:192–7. doi: 10.1191/096120398678919985
25. Vojdani A. A potential link between environmental triggers and autoimmunity. *Autoimmune Dis.* (2014) 2014:437231. doi: 10.1155/2014/437231
26. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, et al. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clin Dev Immunol.* (2008) 2008:639803. doi: 10.1155/2008/639803
27. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB Life.* (2015) 67:659–67. doi: 10.1002/iub.1428
28. Mizutani H, Engelman RW, Kinjoh K, Kurata Y, Ikehara S, Matsuzawa Y, et al. Calorie restriction prevents the occlusive coronary vascular disease of autoimmune (NZW x BXSb)F1 mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1994) 91:4402–6. doi: 10.1073/pnas.91.10.4402
29. Anderson RM, Weindruch R. Metabolic reprogramming, caloric restriction and aging. *Trends Endocrinol Metab.* (2010) 21:134–41. doi: 10.1016/j.tem.2009.11.005
30. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach H, Meroni PL, Tincani A, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the



anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis.* (2011) 70:145–50. doi: 10.1136/ard.2010.134817

31. Gysler SM, Mulla MJ, Stuhlman M, Sfakianaki AK, Paidas MJ, Stanwood NL, et al. Vitamin D reverses aPL-induced inflammation and LMWH-induced sFlt-1 release by human trophoblast. *Am J Reprod Immunol.* (2015) 73:242–50. doi: 10.1111/aji.12301

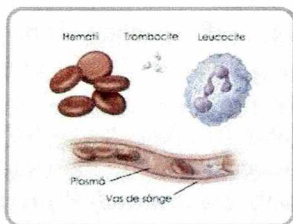
32. Martirosyan A, Aminov R, Manukyan G. Environmental Triggers of Autoreactive Responses: Induction of Antiphospholipid Antibody Formation. *Front Immunol.* 2019;10:1609. doi:10.3389/fimmu.2019.01609

33. Borisova A.B., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Y., et al. Mental disorders and cognitive impairment in patients with antiphospholipid syndrome // *Terapevticheskii arkhiv.* - 2020. - Vol. 92. - N. 5. - P. 92-103. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000625

34. Rege S, Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies as biomarkers in psychiatry: review of psychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome. *Translate Develop Psychiatry.* 2015;3(1):25452. doi: 10.3402/tdp.v3.25452

35. Sadetski M, Tourinho Moretto ML, et al. Frequency of psychological alterations in primary antiphospholipid syndrome: preliminary study. *Lupus.* 2018;27(5):837-40. doi: 10.1177/0961203317751063

36. Antiphospholipid syndrome.  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/antiphospholipid-syndrome/symptoms-causes/syc-20355831>



## Diagnosticul de laborator al Sindromului Antifosfolipidic

Elena Samohvalov

## 1.6. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic (SAFL) se bazează pe o combinație de caracteristici clinice și descoperiri de laborator. Deși criteriile de clasificare au fost concepute în scopuri de cercetare, mulți clinicieni recurg la aceste criterii atunci când emit diagnosticul de SAFL la adulți [19].

Studiul anticorpilor antifosfolipidici (aFL) s-a început încă din 1906, când Wasserman a dezvoltat o metodă serologică pentru diagnosticarea sifilisului (reacția Wasserman). La începutul anilor 1940, s-a descoperit cum că componenta principală cu care anticorpii („reaginele”) răspund în reacția Wasserman este cardiolipina fosfolipidă încărcată negativ (FL). La începutul anilor '50, un inhibitor circulant al coagulării sângelui a fost găsit în serurile pacienților cu lupus eritematos sistemic (LES), care a fost numit lupus anticoagulant (LA).

În curând, atenția cercetătorilor a fost atrasă de faptul că în lupusul eritematos sistemic (LES) producția de LA este însoțită nu de sângerări, ci de o creștere paradoxală a frecvenței complicațiilor trombotice. Dezvoltarea metodei radioimunologice (1983) și a metodelor de testare imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea anticorpilor **anticardiolipinici** (aCL) au contribuit la extinderea studiilor privind rolul **anticorpilor antifosfolipidici** în bolile umane.

S-a dovedit că **anticorpi antifosfolipidici** reprezintă un marker serologic al unui fel de complex de simptome, incluzând tromboza venoasă și/sau arterială, diverse forme de patologie obstetricală (în primul rând avort spontan recurent), trombocitopenie, precum și alte tulburări neurologice, cutanate, cardiovasculare, hematologice. [ 15, 38 ]

În 1986, G. Hughes și colab. [1, 23] au propus desemnarea acestui complex de simptome drept sindrom antifosfolipidic (SAFL). În 1994, la al VI-lea simpozion internațional despre **anticorpi antifosfolipidici**, s-a propus denumirea sindromului SAFL Hughes, după reumatologul englez care l-a descris pentru prima dată și a adus cea mai mare contribuție la dezvoltarea acestei probleme.

**Diagnosticul de laborator al sindromului antifosfolipidic (SAFL)**



Conform ghidurilor, trei teste (anticoagulantul lupic, anticorpii anticardiolipinici IgG și IgM, anticorpii anti-b2GPI – IgG și IgM sunt necesare pentru evaluarea profilului SAFL și clasificarea pacienților în funcție de prezența unuia sau a mai multor teste pozitive. Pentru a evita detectarea anticorpilor tranzitorii, testele trebuie să fie pozitive la două sau mai multe colectări, la cel puțin 12 săptămâni distanță. [19, 36]

### **Teste de coagulare (anticoagulantul lupic-AL).**

Anticoagulanții de tip lupic sunt anticorpi orientați împotriva complexelor fosfolipide-proteine. Aceștia interferă **in vitro** cu testele de coagulare dependente de fosfolipide, determinând prelungirea lor (cel mai frecvent se aplică timpul de tromboplastină parțială activată aPTT).

**In vivo** prezența anticogulanților de tip lupic se asociază cu un risc crescut de evenimente trombotice (trombofilie). Prevalența trombozelor la pacienții cu anticoagulanți lupici este de 24-36%, prevalențe fiind trombozele profunde ale membrelor și embolismul pulmonar.

Un rezultat pozitiv exact al testului de laborator pentru AL este obligatoriu în SAFL, deoarece un rezultat fals pozitiv poate expune pacientul la terapie anticoagulantă nejustificată și la un risc crescut de sângerare. Probele nu trebuie colectate în timpul episodului acut. Dacă pacientul utilizează preparate anticoagulante, sunt de preferat testele aCL și anticorpii anti beta-2GPI, care nu sunt afectate de utilizarea acestor medicamente. La pacienții care administrează antagoniști de vitamina K, AL poate fi testat utilizând plasmă nediluată, dacă INR este <1,5. Testul poate fi efectuat după diluarea probei 1:1 cu plasmă obișnuită, atunci când INR are valori cuprinse între 1,5 și 3,0.

Totuși, nu trebuie testati pacienții ce administrează heparină nefracționată. Anticoagulante mai noi, cum ar fi argatrobanul și dabigatranul (inhibitori de trombină directă), interferează cu toate analizele din cadrul APS și prezintă o proporție semnificativă de rezultate fals pozitive [ 3, 27].

Societatea Internațională de Hemostază și Tromboză a definit o strategie în trei pași pentru detectarea AL:

1. **Test de screening:** demonstrează prelungirea timpului de coagulare dependent de AL mai mult decât limita superioară a intervalului de referință.

2. **Test de amestecare:** confirmă prezența unui inhibitor al coagulării și absența unui deficit de factor de coagulare.

3. **Este necesar de verificat** dacă inhibitorul este dependent de AL și nu este împotriva unui factor de coagulare specific.

**Anticorpii antifosfolipidici** - aFL sunt indicii de laborator. Atunci când persistă, aceștia sunt un element al sindromului clinic al SAFL. Ei pot fi, de asemenea, prezenși și tranzitor, urmând infecția sau o altă boală acută.

aFL sunt un grup eterogen de anticorpi, orientați împotriva proteinelor de legătură a fosfolipidelor [2]. Testele de detectare aFL incluse în criteriile de clasificare a SAFL sunt anticorpii anticardiolipinici (aCL) IgG și IgM, analiza imunosorbentă legată de enzimă (ELISA), anti-beta2-glicoproteina (GP I anticorp IgG și IgM ELISA și testul lupus anticoagulant (LA). Deși cardiolipina este un fosfolipid, majoritatea anticorpilor relevanți din punct de vedere clinic detectați în această analiză se leagă de fapt de proteina (-ele) de legare a fosfolipidelor, în mod obișnuit beta2-GP I, care se leagă de cardiolipină în analiză. Există și alte tipuri de aFL care nu sunt incluse în criteriile de clasificare SAF (de exemplu, anticorpii anti protrombină, fosfatidilserină sau fosfatidilinositol), care nu sunt relevate în mod curent dată fiind absența testării standardizate și incertitudinea vizavi de semnificația lor clinică.

#### **Anticorpii anticardiolipinici.**

Anticorpii anticardiolipinici aparțin grupului de anticorpi antifosfolipidici specifici pentru fosfolipidele anionice (încărcate negativ), componente ale membranelor celulare. Fosfolipidele anionice sunt localizate pe suprafața citoplasmatică a membranei, de vreme ce fosfolipodele neutre se găsesc predominant pe suprafața ei externă.

Anticorpii anticardiolipinici sunt mai sensibili decât anticoagulantul lupic pentru detectarea sindromului antifosfolipidic, fiind prezenți la 80-90% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic și având o frecvență de cinci ori mai mare în această afecțiune decât anticoagulantul lupic. Cu toate acestea, anticoagulantul lupic este considerat a fi mai specific decât anticorpii anticardiolipinici.

Conform criteriilor de la Sydney, un rezultat pozitiv este definit ca titru mediu sau înalt (adică > 40 de unități GPL/MPL sau > percentila 99) care a crescut specificitatea testului. Rolul testării a anticorpilor anticardiolipinici ca și criteriu de diagnostic pentru APS este momentan în



dezbateri. Deoarece testul este extrem de sensibil, acesta poate fi utilizat ca screening, iar rezultatele trebuie citite împreună cu alte teste diagnostice și caracteristici clinice ale pacientului [26].

### **Anticorpul anti-b2GPI.**

Un rol al anti-B2GPI în patogeneza APS a fost demonstrat pe modele de animale, in vivo. Se presupune că anti-B2GPI se leagă de complexul B2GPI membranar și fosfolipide anionice exprimate pe suprafața unei game de celule implicate în cascada de coagulare, care declanșează evenimente de semnalizare celulară ce au ca rezultat efecte procoagulante, precum modificarea celulelor endoteliale, potențarea agregării plachetare și interferența cu procesul de coagulare plasmatică.

La pacienții cu APS, evenimentele trombotice apar cu frecvență crescândă în prezența altor factori de risc protrombotici, precum infecția. Studiile recente au demonstrat o interacțiune potențială între B2GPI și diverse elemente ale sistemului imunitar în timpul infecției. De exemplu, site-urile încărcate pozitiv din domeniul 5 al B2GPI conferă o afinitate pentru membranele celulare încărcate negativ și, de asemenea, se crede că ar rezulta în interacțiuni cu bacteriile, care ar putea declanșa răspunsuri imune innăscute.

Alte studii au arătat că B2GPI interacționează direct cu lipopolizaharidele, rezultând un complex care poate fi recunoscut și interiorizat de către macrofage. Câteva studii au raportat prezența anti-B2GPI la 11-27% dintre pacienții cu SAFL. Asocierea anti-B2GPI favorizează mai mult apariția evenimentelor arteriale, decât cea a trombozei venoase.

### **Anticorpul anti-protrombinici.**

Protrombina este o proteină plasmatică, care este esențială în cascada de anticoagulare. Începând cu anii 1990, a fost înregistrat un anticorp anti-protrombină prezent în serul pacienților cu APS. Respectiv, s-a dovedit că anticorpul anti-protrombină are o valoare predictivă în evaluarea riscului de tromboză. Mai mult, se pare că anticorpul IgG împotriva complexului fosfatidilserină/protrombină (PS/PT) este de valoare mai mare în predicția trombozei. Astfel, protrombina, în special anticorpul anti-PS/PT, pot deveni un biomarker util pentru diagnosticul APS.



## **Anticorpul anti-complement-1c.**

Complementul 1q (C1q) este o proteină complementară comună, care conține în principal două regiuni de bază, un domeniu asemănător colagenului în C-terminal și un domeniu globular în N-terminal. Calea clasică de activare a complementului începe inițial cu activarea complexului C1. Activarea C1 începe de la legarea C1q la complexe imune. C1q se poate lega și de fosfolipidele anionice, în timp ce anticorpul anti-C1q sunt orientați împotriva acestei legături, activând procesul procoagulant. Sensibilitatea și specificitatea anticorpilor anti-C1q la pacienții care au avut evenimente recurente au fost de 90% și, respectiv, 90%. Acest fapt ne indică că anticorpul anti-C1q ar putea deveni un potențial biomarker în prezicerea evenimentelor recurente. [2, 30]

**Alte teste de laborator utilizate pentru stabilirea diagnosticului de sindrom antifosfolipidic:**

### **Analiza generală a sângelui**

1. Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH)
2. Trombocitopenie moderată (număr de trombocite  $70 - 120 \cdot 10^9/l$ ; trebuie înregistrată de cel puțin 2 ori) - nu necesită tratament special
3. Leucocitoză
4. Anemie hemolitică Coombs-pozitivă.

### **Analiza biochimică a sângelui**

1. **Hipergamaglobulinemie**
2. Creșterea conținutului de creatinină și uree (odată cu dezvoltarea insuficienței renale cronice)
3. **Hiperbilirubinemie**, o creștere a conținutului de aminotransferaze, fosfatază alcalină (cu leziuni hepatice)
4. Prelungirea reacțiilor de coagulare dependente de fosfolipide - determinarea anticoagulantului lupic (la)
5. Prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată (APTT)
6. Creșterea indicelui de protrombină
7. Tulburări ale metabolismului lipidic (conținut crescut de lipoproteine A, colesterol)

**Studiile imunologice importante în diagnosticul sindromului antifosfolipidic:**

1. Apariția anticorpilor anticardiolipinici (aCL) - IgG fiind cel mai semnificativ sub aspect diagnostic, în special în concentrație mare

2. Apariția unui anticoagulant lupic (dezavantaje ale definiției sale: imposibilitatea detectării acestuia la pacienții cărora li se administrează heparină, posibilitatea unor rezultate fals pozitive și fals negative).

3. Reacția Wasserman fals pozitivă.

4. Testul Coombs pozitiv (anticorpi împotriva eritrocitelor în prezența anemiei hemolitice)

5. Factorul antinuclear (FAN) este adesea detectat

6. **Anticorpzii anti-ADN** - sunt detectați mai rar decât FAN

7. Apariția factorului reumatoid (RF)

8. Apariția crioglobulinelor

9. Creșterea numărului și activității limfocitelor T și a limfocitelor B.

### **Evaluarea diagnostică în sindromul antifosfolipidic**

La pacienții suspecți de sindrom antifosfolipidic (SAFL) se insistă pe un istoric medical minuțios, completat de examen fizic și teste de laborator pentru anticorpi antifosfolipidici (aFL) [ 4 ].

**Istoricul** ar trebui să fie axat pe natura și frecvența evenimentelor trombotice, rezultatele sarcinilor anterioare, semne de trombocitopenie și alți factori de risc pentru tromboză, inclusiv stare de imobilitate, medicație contraceptivă și/ sau istoric familial de trombofilie. Un istoric de medicație cu heparină poate fi relevant la pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH). Istoricul ar trebui să includă, de asemenea, întrebări cu privire la simptomele asociate cu lupusul eritematos sistemic (LES) - gen fotosensibilitate, ulceratii orale, pierderi de păr neuniforme și fenomenul Raynaud.

**Examen fizic** - Nu există semnalmamente fizice patognomonice pentru SAFL, cu toate acestea, pot fi găsite caracteristici anormale la examinare, care sunt legate de ischemie sau erupții tegumentare, infarct visceral sau cerebral. Examenul fizic poate dezvălui semne de livedo reticularis (și, în special, livedo racemosa), ischemia falangelor, gangrenă, tromboză venoasă profundă, murmur cardiac sau anomalii neurologice ce sugerează un accident vascular cerebral.

**Testarea anticorpilor antifosfolipidici** - Testarea anticorpilor la pacienții cu SAF suspectat implică analize imunologice pentru anticorpzii IgG și IgM la cardiolipină și beta2- GP I și o analiză funcțională pentru fenomenul de lupus anticoagulant (LA) [5]:

● Anticorpi anticardiolipinici (aCL); IgG și IgM prin test imunosorbent cu enzimă (ELISA).

● Anticorpi anti-beta2-GP I; IgG și IgM cu ELISA.

● Testarea LA este o procedură în trei etape:

– Demonstrarea unui test screening de durată dependent de fosfolipide asupra hemostazei. Testele de screening de obicei utilizate includ testul cu venin de viperă Russel diluat (DRVVT) și timpul tromboplastinei parțial activat (aPTT) care a fost optimizat în acest scop (aPTT sau lupus aPTT).

– Amestecul plasmei pacientului cu plasma normală nu reușește să corecteze testele de screening de durată. Aceasta elimină posibilitatea ca prelungirea testului de screening să fie cauzată de deficiența factorului de coagulare. Dacă testul de coagulare rămâne prelungit după adăugarea plasmei normale, este prezent un inhibitor.

– Adăugarea excesului de fosfolipide scurtează sau corectează testul de coagulare de durată (demonstrarea dependenței de fosfolipide).

LA sunt caracterizate prin corectarea timpului de coagulare de durată cu fosfolipid adăugat, dar nu cu plasmă de control, ceea ce confirmă faptul că inhibitorul coagulării depinde de fosfolipide [3].

Testarea aFL de mai sus este concordantă cu recomandările din criteriile de clasificare Sapporo revizuite descrise mai jos.

Spre deosebire de izotipurile IgG și IgM ale aCL și anti-beta2-GP I, asocierea izotipurilor IgA cu tromboza clinică rămâne controversată [6]. În general, nu testăm izotipurile IgA atunci când evaluăm SAF și, în mod obișnuit, nu considerăm acești anticorpi drept dovezi de susținere pentru diagnosticul de SAF, dacă sunt raportate. Cu toate acestea, multe laboratoare testează în mod regulat izotipurile IgA, dat fiind faptul că rareori pacienții prezintă un titru izolat moderat-ridicat persistent de IgA aCL sau anti-beta2-GP I în situația evenimentelor clinice legate de aFL. The Laboratory Dignostics and Trends APS Task Force din cadrul celui de-al 14-lea Congres Internațional privind aFL a concluzionat că există dovezi de calitate inferioară care să includă izotipul IgA ca parte a criteriilor de clasificare SAFL, mai ales că aceste izotipuri sunt de obicei asociate cu alți aFL, ceea ce complică înțelegerea rolului IgA în particular



[7]. Astfel, utilitatea izotipurilor IgA este, în majoritatea cazurilor, limitată la acei pacienți cu suspiciune clinică puternică pentru SAF, dar care s-au testat negativ la alte teste pentru aFL [8]. Sunt necesare studii ulterioare suplimentare pentru a înțelege mai bine rolul anticorpului IgA aCL ca factor de risc de tromboză.

*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* au revizuit criteriile de clasificare pentru LES, includ izotipul IgA al aCL și anti-beta2-GP I ca parte a definiției pozitivității aFL; Izotipul IgA poate avea implicații asupra clasificării LES, dat fiind faptul că este mai frecvent la pacienții cu LES, în comparație cu pacienții aFL-pozitivi, fără alte boli autoimune [ 9].

Pe lângă prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFLs), unele dintre rezultatele de laborator mai frecvente includ trombocitopenie, anemie hemolitică, timp detromboplastina parțial activat prelungit (aPTT), istoric al unui test serologic fals pozitiv pentru sifilis și Nivele scăzute ale complementului.

Anticorpi antifosfolipidici - Cele trei teste majore aFL recunoscute după criteriile internaționale de clasificare a sindromului antifosfolipidic (APS) (tabelul 1) sunt următoarele:

- Anticorpi anticardiolipină (aCL), imunoglobulină G (IgG) și / sau analiza imunosorbentă legată de enzimă IgM (ELISA)
- Anticorpi anti-beta2-glicoproteină-I (anti-B2GPI) IgG și / sau IgM ELISA
- Test Lupus Anticoagulant (LA)

În general, diagnosticul de SAFL se face în prezența unuia sau mai multor aFL de mai sus, în stabilirea unei tromboze vasculare sau a unui tip specific de morbiditate în sarcină. Persoanele cu una sau mai multe aFL, dar fără antecedente de tromboză, complicații ale sarcinii sau alte manifestări, pot fi expuse riscului de a dezvolta SAFL. O discuție detaliată cu privire la diagnosticul de APS este prezentată în altă parte.

Anticorpii antifosfolipidici (aFL) pot fi prezenți la unele persoane care nu au APS și sunt altfel sănătoase, care au o altă boală autoimună sau reumatică sau care au fost expuse la anumite medicamente sau agenți infecțioși. Acestea și alte asociații sunt discutate mai detaliat în alte părți.

**Momentul testării** - Testarea inițială se face de obicei la scurt timp după un eveniment clinic, urmată de o testare confirmativă cel puțin 12 săptămâni mai târziu.

● **Testarea inițială aFL** - În mod obișnuit, testarea inițială aFL se efectuează în momentul trombozei sau al evenimentului nefast al sarcinii. În timp ce obținem toate testele enumerate mai sus, este de remarcat faptul că prezența unei tromboze mari poate normaliza în mod fals rezultatul testării aPTT ( tabelul 2 ). Astfel, un test normal de aPTT sau un alt test de screening LA în mediul acut poate fi inexact și trebuie repetat. Analizele imuno (analizele ELISA pentru aCL sau beta-2-GP I) nu sunt afectate de tromboză acută sau de administrare de anticoagulante. (Consultați „Pacienții cu tratament anticoagulant” mai jos.)

● **Testarea aFL confirmată** - La pacienții cu teste pozitive inițiale pentru aFL, testarea trebuie repetată după cel puțin 12 săptămâni pentru a confirma persistența testului aCL, anti-beta2-GPI sau LA. În mod ocazional, în cazul unor infecții sau expuneri la medicamente pot apărea Nivele ridicate de IgG sau IgM aCL, precum și un test pozitiv de LA. (Consultați „Alte condiții asociate cu aFL” mai jos.) [ 11 ]

Rezultatele pozitive ale testării aFL la două teste  $\geq 12$  săptămâni între ele corespund criteriilor de laborator pentru clasificarea SAFL (a se vedea „Criterii de clasificare” de mai jos). Pentru majoritatea pacienților care nu au dovezi de laborator de SAF din această testare, nu efectuăm teste suplimentare de anticorpi. Cu toate acestea, testarea repetată poate fi adecvată în anumite cazuri, în care suspiciunea clinică pentru SAF este deosebit de mare.

Necesitatea testării confirmative, cauzată de natura tranzitorie a aFL, a fost ilustrată într-un studiu incluzând donatorii de sânge selectați în mod aleatoriu, care au fost testați pentru prezența aCL și LA [ 10 ]. La testarea inițială, 28 din 503 de teste (5,6%) au fost pozitive pentru IgG aCL, 38 din 457 (8,3%) au fost pozitive pentru IgM aCL și alte 5 (0,9%) au fost pozitive pentru ambele. Numărul care a rămas pozitiv pentru aCL la testarea repetată a scăzut progresiv la 3, 6, 9 și 12 luni; la un an, doar patru persoane au fost pozitive pentru IgG aCL (0,8 la sută), o persoană pentru IgM aCL (0,2 la sută) și niciuna pentru ambele izotipuri. Nu au existat teste pozitive

pentru LA la niciun pacient și niciunul dintre indivizi nu a avut dovezi clinice de SAF.

**Pacienții sub tratament anticoagulant** - La pacienții care primesc un tratament anticoagulant, testăm anticorpi aCL și anti-beta2-GP I, deoarece rezultatele nu sunt afectate de prezența unui anticoagulant. După cum s-a menționat mai sus, anticoagulantele pot prelungi aPTT și complică interpretarea aPTT sau a altui test de screening LA (tabelul 2). Convorbirea cu specialistul consultant și personalul de laborator este recomandată înainte ca un pacient care primește un tratament anticoagulant să fie testat pentru LA. Acest subiect este discutat mai detaliat separat. (Consultați „Utilizarea clinică a testelor de coagulare”, secțiunea „Pacient cu tratament anticoagulant”). [ 23 ]

**Interpretarea rezultatelor pozitive** - Nu toate rezultatele pozitive ale testului aFL sunt clinic semnificative. Interpretarea „pozitivității aFL semnificative clinic” ar trebui să ia în considerație: tipul, izotipul, titrul, persistența și numărul de teste aFL pozitive.

● Definim un profil aFL semnificativ clinic ca prezența unuia sau mai multor aFL-uri în două sau mai multe ocazii, la cel puțin 12 săptămâni între ele:

- Un test pozitiv de LA, bazat pe instrucțiunile International Society of Thrombosis and Haemostasis [ 3 ]
- aCL IgG sau IgM, cu un titru > 40 de unități
- anti-beta2-GP I IgG sau IgM, cu un titru > 40 de unități

Această abordare este în cea mai mare parte compatibilă cu criteriile de laborator descrise în criteriile revizuite de clasificare SAFL Sapporo. (Consultați „Criterii de clasificare” mai jos.)

● La anumiți pacienți cu suspiciune clinică deosebit de ridicată de SAFL, poate fi potrivit să considerăm următoarele rezultate ca fiind semnificative clinic:

- aCL sau anti-beta2-GP I IgG sau IgM, cu un titru de 20 până la 39 de unități
- IgA aCL sau anti-beta2-GP I

De remarcat este că, aFL poate fi prezent și în alte circumstanțe, în afară de SAFL, fie tranzitoriu, fie persistent. Acest detaliu este prezentat în continuare (vezi: „Alte condiții asociate cu aFL”) [12, 30].



**Evaluare pentru alte afecțiuni** - Diagnosticul de SAFL durează câteva luni, având în vedere nevoia de testare confirmativă de laborator, iar, între timp, poate fi necesar să se cerceteze teste de laborator suplimentare sau să se evalueze pacienții pentru alte cauze posibile de tromboembolism și/sau evenimente nefaste în cadrul sarcinii.

Aceste teste suplimentare pot include următoarele:

- **Testarea trombofiliei** - Testarea trombofiliei poate fi potrivită la anumiți pacienți, în special dacă se așteaptă ca rezultatele să facă modificări în management. Utilitatea acestei testări este discutabilă în cazurile în care tratamentul anticoagulant este planificat pe un termen determinat, deoarece rezultatele testării pot să nu modifice managementul; cu toate acestea, pot exista implicații pentru testarea rudelor de gradul întâi în familiile în care trombofilia este moștenită. Testarea trombofiliei poate include evaluarea trombofiliilor moștenite, cum ar fi mutația Leiden a factorului V, mutația protrombinei G20210A; deficiența de proteină S, proteină C și antitrombină; neoplasmelor mieloproliferative (MPN) sau hemoglobinuria paroxistică nocturnă (PNH). Acest subiect este discutat mai detaliat separat. (vezi: „Evaluarea pacienților adulți cu tromboembolism venos pentru factori de risc dobândiți și moșteniți”).

- **Evaluarea citopeniilor inexplicabile** - Pacienții cu trombocitopenie inexplicabilă sau anemie trebuie evaluați pentru alte cauze potențiale ale acestor anomalii. (Vezi "Abordarea la adult cu trombocitopenie inexplicabilă" și "Abordare la adult cu anemie").

- **Evaluarea lupusului eritematos sistemic** - Pacienții cu alte caracteristici clinice sugestive pentru LES ar trebui, de asemenea, să urmeze un set de analize corespunzătoare pentru patologia dată. Într-un grup de oameni de aproximativ aceeași vârstă de 1000 de indivizi cu SAFL, 36 la sută au avut LES, iar alte 5 procente au avut un sindrom asemănător lupusului [ 11 ]. (Vezi "Manifestări clinice și diagnosticarea lupusului eritematos sistemic la adulți", secțiunea „Testare de laborator”).

- **Evaluarea trombocitopeniei induse de heparină (HIT)** - Pacienții cu caracteristici clinice sugestive de HIT trebuie să fie supuși unei evaluări corespunzătoare pentru HIT. (Vezi "Prezentare clinică și diagnostic de trombocitopenie indusă de heparină" .)

**Trombocitopenia și anemia hemolitică.**

Trombocitopenia este frecvent observată la pacienții cu SAFL, cu o incidență cuprinsă între 22 și 42 la sută [28]. Frecvența trombocitopeniei este mai mare în SAFL asociate cu SLE decât în SAFL primar. Gradul de trombocitopenie este de obicei moderat, cu un număr de trombocite, de obicei, în intervalul de la 100.000 până la 140.000 /  $\mu\text{L}$  și este rar asociat cu evenimente hemoragice. Trombocitopenia nu împiedică apariția complicațiilor trombotice ale SAFL; cu toate acestea, o scădere a numărului de trombocite a precedat frecvent un episod de SAFL catastrofic [17].

Este de obicei ușoară și, în general, nu necesită nici o intervenție terapeutică activă. Conform unui studiu recent, prevalența trombocitopeniei a fost de 6% la pacienții cu SAFL triplu-pozitivi. Cu toate acestea, în varianta de SAFL catastrofic (SAFLc), trombocitopenia se dezvoltă la 65–100% dintre pacienți, în timp ce anemia hemolitică este observată în aproximativ o treime din toate cazurile. Prin urmare, ar trebui să se reducă progresiv numărul de trombocite la pacienții cu SAFL ca să fie considerat un semn de evoluție a bolii și ne poate indica pacienții care vor dezvolta boala în perioada următoare.

În caz de trombocitopenie severă simptomatică sau anemie, se recomandă prednisolon (tratamentul de primă linie). Terapia imunosupresivă, imunoglobulinele intravenoase și rituximab pot fi eficiente în cazurile refractare la utilizarea glucocorticoizilor.

### **Hipocomplementemie**

Hipocomplementemia poate fi observată în SAFL primar, similar cu cea observată la pacienții cu LES [98,99]. Ca exemplu, într-un studiu de cohortă care a inclus 70 de pacienți cu APS primar, aproape jumătate au prezentat nivele scăzute de complement [98]. Cu toate acestea, Nivelele de complement, cum ar fi C3 și C4, nu sunt în general utilizate pentru a estima activitatea bolii, deoarece sunt uneori utilizate în LES.

Alte anomalii de laborator includ prelungirea unui test de coagulare a sângelui (de exemplu, aPTT), o anemie hemolitică [100] sau un istoric al unui test serologic fals pozitiv pentru sifilis [ 25,38 ].

**Lista analizelor suplimentare recomandate în diagnosticul sindromului antifosfolipidic:**

1. **Factorul antinuclear** prezent pe celulele HEp-2 este un indicator al bolilor autoimune. Metoda rezidă în detectarea anticorpilor împotriva proteinelor și a altor componente din interiorul nucleelor celulare. Acești anticorpi sunt detectați în sindromul fosfolipidic, lupus eritematos sistemic și alte boli autoimune. Sângele pacientului este luat pentru analiză.

2. **Analiza generală a sângelui** - permite determinarea cantitativă a principalelor componente ale sângelui: eritrocite, leucocite, trombocite. În sindromul antifosfolipidic se poate determina o scădere a numărului de trombocite ca urmare a distrugerii lor accelerate.

3. **Coagulograma nr. 3** (PTI, INR, fibrinogen, AT III, APTT, dimer D) - Analiza sistemului de coagulare a sângelui. Evaluarea parametrilor de coagulare include INR (International Normalized Ratio), APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) și altele. O scădere a valorilor INR și APTT indică hipercoagulabilitate, adică este un indiciu al unui risc crescut de formare a trombului (cheaguri de sânge). Evaluarea parametrilor coagulogramei are o mare importanță în tratamentul sindromului antifosfolipidic cu medicamente care reduc coagularea sângelui.

4. **Alaninaminotransferaza (ALAT)** - este o enzimă care se găsește în multe celule ale corpului, în principal în celulele hepatice. Când celulele hepatice sunt deteriorate, această enzimă pătrunde în fluxul sanguin, drept urmare crește concentrația sa în sânge. Analiza este utilizată pentru a diagnostica leziunile hepatice.

5. **Creatinina și ureea** sunt produsele finale ale metabolismului proteinelor din corpul uman. Sunt excretate de rinichi. În cazul afectării funcției renale, se poate observa o creștere a acestor indicatori.

6. Indicațiile pentru testarea **anticorpilor antifosfolipidici**:

- Patologie obstetricală (avort spontan recurent)
- Tromboze recurente de diferite localizări
- Maladii sistemice ale țesutului conjunctiv (lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren)



- Trombocitopenie
- Reacție fals pozitivă la TPHA

**Anticoagulantul lupic** aparține clasei de imunoglobuline IgG. Este un grup de anticorpi împotriva fosfolipidelor încărcate negativ. Inhibă reacția transformării protrombinei în trombină în sânge. Se presupune că anticoagulantele lupice se formează în organism în principal ca urmare a dezvoltării proceselor autoimune după infecție. Când se detectează prezența acestor anticorpi în sânge prin prelungirea testelor coagulologice, aceștia sunt definiți ca „Anticoagulant lupic”. Au primit acest nume datorită faptului că au fost identificați pentru prima dată la pacienții cu LES (lupus eritematos sistemic). Prezența unui anticoagulant lupic este adesea observată în sindromul antifosfolipidic. Anticoagulantul lupus neutralizează fosfolipidele încărcate negativ și complexe fosfolipid-proteine implicate în coagularea sângelui. Prezența sa în sânge determină o creștere a timpului de coagulare in vitro în testele de coagulare dependente de fosfolipide (mai des aPTT, mai rar testul de protrombină).

În contextul unui organism întreg, prezența cronică a unui anticoagulant lupic în sânge, spre deosebire de anticorpii împotriva factorilor individuali de coagulare, este asociată cu o tendință de tromboză. LA este un indicator important al riscului de tromboză, în special în bolile sistemice, autoimune, sindromul antifosfolipidic, la pacienții cu SIDA; prezența acestui tip de anticorpi este asociată cu riscul de avort spontan.

#### **Indicații pentru efectuarea unui test:**

- Cazuri de tromboză venoasă și arterială precoce și mai ales recurență de localizare diferită, tromboembolism, tulburări dinamice ale creierului AVC circulator și ischemic;
- Avort spontan persistent (moarte fetală intrauterină, avorturi spontane);
- Trombocitopenie moderată combinată cu tromboză;;
- Trombocitopenie;
- Reacția fals pozitivă a lui Wasserman;
- Livedo reticularis;
- Extinderea inexplicabilă a aPTT (timpul de tromboplastină parțial activat).

**Anticorpi împotriva fosfolipidelor IgG, IgM.** Anticorpii antifosfolipidici (aFL) sunt autoanticorpi IgG și IgM capabili să se lege de factorii determinanți antigenici ai fosfolipidelor (cardiolipină, fosfatidilserină, fosfatidilinozitol, acid fosfatidil, fosfatidilcolină) și proteine care leagă fosfolipidele.

**Anticorpi anticardiolipinei.** Anticorpii anticardiolipinei sunt anticorpi antifosfolipidelor (cardiolipin-difosfatidilglicerol) ale membranelor celulare, un indicator principal al prezenței sindromului antifosfolipidic la pacienți. Anticorpii împotriva cardiolipinei sunt fracția principală a anticorpilor împotriva fosfolipidelor. Un anumit nivel de autoanticorpi anticardiolipinei este prezent în sângele persoanelor sănătoase, dar odată cu creșterea nivelului acestora, apare o stare calitativ nouă în sistemul hemostatic. Acești anticorpi interacționează cu fosfolipidele membranelor plachetare și ale celulelor endoteliale vasculare, provocând distrugerea acestora și contribuind la apariția trombozei și tromboembolismului. O creștere a nivelului de anticorpi este un test de laborator sensibil și specific care caracterizează riscul de complicații trombotice. Pacienții care au un nivel crescut de anticorpi împotriva cardiolipinei sunt expuși riscului de tromboză în diferite boli. În timpul sarcinii, datorită afectării tromboembolice a trofoblastului și a placentei, sunt posibile decesul fetal, avort spontan, abrupție placentară, malnutriție fetală și hipoxie.

**Anticorpi împotriva  $\beta$ -2-glicoproteinei.** Co-factor. În majoritatea cazurilor, efectul asupra fosfolipidelor nu este direct, ci mediat de proteine. Proteina plasmatică  $\beta$ -2-glicoproteinei I acționează cel mai adesea ca o astfel de proteină. Beta-2-glicoproteina prezintă în plasma normală și care circulă în asocieră cu lipoproteine (apolipoproteina H). Are activitate anticoagulantă naturală. Se presupune că, cu SAFL, anticorpii anticardiolipină interacționează nu cu cardiolipina, ci cu epitopii conformaționali formați în timpul interacțiunii b-2-glicoproteinei I cu cardiolipina. Prin urmare, detectarea anticorpilor împotriva cardiolipinei în serul sanguin simultan cu anticorpii împotriva b-2-glicoproteinei I mărește specificitatea diagnosticului SAF.

**Anticorpi împotriva protrombinei.** Protrombina (factorul II) este o glicoproteină dependentă de vitamina K sintetizată în ficat și implicată în

coagularea sângelui. Protrombina asigură crearea unui complex de factori Va, Xa și fosfolipide pe membrana celulelor deteriorate. Ca rezultat, în prezența ionilor  $Ca^{2+}$ , se formează un complex de protrombinază, care scindează protombina în trombină, ceea ce duce în continuare la conversia fibrinogenului în fibrină. Un nivel crescut de anticorpi împotriva protrombinei, în special la pacienții cu lupus eritematos sistemic și sindrom antifosfolipidic, crește riscul de tromboză venoasă profundă. În plus, prezența anticorpilor împotriva protrombinei este asociată cu tromboembolismul pulmonar și întreruperea prematură a sarcinii. De asemenea, prezic un risc ridicat de infarct miocardic la pacienții cu boală coronariană.

**Anticorpi împotriva anexinei.** Anexina V este o proteină dependentă de calciu prezentă în multe țesuturi, în principal celule endoteliale și placentă. La concentrații scăzute, anexina V este prezentă în trombocite, la concentrații mai mari în eritrocite și leucocite. Are proprietăți anticoagulante pronunțate *in vitro*. Această proprietate a anexinei V se datorează afinității sale mari pentru fosfolipidele anionice și capacității de a preveni factorii activi de coagulare a sângelui care se leagă de fosfolipidele membranelor celulare printr-un mecanism dependent de calciu. Eliminarea anexinei V de pe suprafața celulei accelerează coagularea plasmei sanguine.

**Anticorpi antifosfatidilserină.** Fosfatidilserina, un alt membru al clasei fosfolipidelor, se găsește în membranele celulare ale diferitelor țesuturi. Cea mai mare cantitate de fosfatidilserină este conținută în membranele trombocitelor și celulelor endoteliale ale peretelui vascular, care sunt implicate în coagularea sângelui. Anticorpii împotriva fosfatidilserinei, asemănători cu anticorpii împotriva cardiolipinei, interacționează cu fosfolipidele membranelor trombocitare și ale celulelor endoteliale vasculare, provocându-le leziuni, care servesc drept bază pentru dezvoltarea trombozei și tromboembolismului.

#### **Recomandări rezumative**

- Suspiciunea clinică de SAFL poate apărea în următoarele circumstanțe (a se vedea „Când se poate suspecta diagnosticul” de mai sus):



• Apariția unuia sau mai multor evenimente trombotice venoase sau arteriale inexplicabile, în special la pacienții tineri.

• Unul sau mai multe evenimente nefaste ale sarcinii, inclusiv decesul fetal după 10 săptămâni de gestație, nașterea prematură din cauza preeclampsiei severe sau insuficienței placentare sau a pierderilor embrionare multiple (<10 săptămâni de gestație).

Dacă oricare dintre scenariile de mai sus apar la un pacient care manifestă, de asemenea, vivo reticularis / racemoză, cardiopatie valvulară și / sau descoperiri neurologice, cum ar fi deficiențe cognitive și leziuni ale substanței albe, atunci suspiciunea de diagnostic pentru SAF ar trebui să crească în continuare. Un diagnostic sistemic de boală autoimună, în special lupus eritematos sistemic (LES), ar trebui să crească suspiciunea de SAF în stabilirea simptomelor clinice corespunzătoare.

Alte anomalii de laborator care ridică, de asemenea, semnificația potențialului diagnostic a scenariilor de mai sus (de exemplu, tromboză sau evenimentul nefast al sarcinii) includ o trombocitopenie ușoară inexplicabilă, prelungirea unui test de coagulare a sângelui (de exemplu, [aPTT]), sau un istoric al unui test serologic fals pozitiv pentru sifilis.

• La pacienții suspecți de SAF, efectuăm un istoric medical detaliat, examen fizic și testare de anticorpi, pentru anticorpii antifosfolipidici (aFL) (a se vedea „Evaluarea diagnosticului” de mai sus). În general, efectuăm testarea inițială a anticorpilor în jurul perioadei unui eveniment clinic, urmată de teste confirmative cel puțin 12 săptămâni mai târziu. Testarea anticorpilor la pacienții cu SAFL suspectat include următoarele (a se vedea „Testarea anticorpilor antifosfolipidici” de mai sus):

• anticorpi anticardiolipinici (aCL); imunoglobulina G (IgG) și IgM prin test imunosorbent asociat cu enzimă (ELISA).

• Anticorpi anti-beta2-glicoproteină (GP) I; IgG și IgM de ELISA.

• Testarea anticoagulantului Lupus (LA) cu testul cu veninului de viperă Russell diluat (dRVVT) și / sau aPTT, sau o altă combinație ca teste inițiale de screening.

• Poate fi potrivit realizarea unor testări de laborator suplimentare sau evaluarea pacienților pentru alte cauze posibile ale tromboembolismului și / sau a evenimentelor nefaste ale sarcinii. Aceasta poate include testarea

altor cauze de tromboembolism și citopenii inexplicabile și evaluarea LES. (Consultați „Evaluarea pentru alte condiții” de mai sus.)

- Diagnosticul de SAFL se bazează pe o combinație de caracteristici clinice și profilul aFL. Factorii de risc pentru tromboză, altele decât aFL, trebuie, de asemenea, evaluate în timpul evaluării de diagnostic. Deși criteriile de clasificare a SAFL (tabelul 3) au fost concepute în scopuri de cercetare, ele pot fi utile pentru a ghida clinicienii în diagnosticarea pacienților. Utilizarea acestor criterii, însă, nu ar trebui să substituie raționamentul clinic în momentul diagnosticării SAFL.

- Ocazional SAFL se poate constata la pacienți care nu corespund criteriilor Sapporo revizuite. Exemplele includ indivizi cu trombocitopenie neexplicată, boală cardiacă sau microangiopatie trombotică renală (nefropatie aFL), sau persoane cu evenimente clinice legate de aFL și valori ale testului aFL la limită. Se recomandă consultarea unui clinician cu expertiză în diagnosticul SAFL.

- Diagnosticul diferențial al SAFL este vast și include și alte cauze ale trombozei arteriale și venoase și pierderi ale sarcinii recurente. De asemenea, trebuie remarcat faptul că aFL poate fi prezent la unele persoane care sunt de altfel sănătoase, au o boală autoimună sau reumatică, au o malignitate și au fost expuse la anumite medicamente sau agenți infecțioși. (A se vedea mai sus „Alte cauze ale trombozei” și „Alte cauze ale pierderii recurente de sarcină” de mai sus și „Alte condiții asociate cu aFL” de mai sus.)

- Manifestările clinice și managementul SAFL sunt prezentate separat. (vezi: "Manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic" și "Tratamentul sindromului antifosfolipidic" și "Sindromul antifosfolipidic: implicațiile sarcinii și gestionarea la gravide".)

## Indice bibliografic

1. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:675.
2. Khamashta MA, Amigo MC. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Rheumatology*, 6, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds), Elsevier, Philadelphia 2015. Vol 2, p.1144.
3. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1737.
4. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376:1498.
5. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 113:985.
6. Sebastiani GD, Galeazzi M, Tincani A, et al. Anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. Prevalence and clinical associations. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:344.
7. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13:917.
8. Bertolaccini ML, Amengual O, Artim-Eser B, et al. Clinical and prognostic significance of non-criteria antiphospholipid antibody tests. In: *Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights*, Erkan D, Lockshin MD (Eds), Springer International Publishing, 2017. p.171.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.



10. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72:209.
11. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2012; 46:1019.
12. 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; 4:295.
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309.
14. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:927.
15. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A review of the sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised sapporo criteria add value? *J Rheumatol* 2017; 34:1522.
16. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, et al. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2014; 2:1860.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline. CLSI document H60-A. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
18. [http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample\\_pdf/H60A\\_sample.pdf](http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample_pdf/H60A_sample.pdf) (Accessed on February 17, 2016).
19. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1637.
20. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, 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.

21. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25:1365.

22. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112:682.

23. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 1995; 99:624.

24. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 2019; 49:193.

25. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2013; 207:5.

26. Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2:S18.

27. McNally T, Purdy G, Mackie IJ, et al. The use of an anti-beta 2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 91:471.

28. Santiago M, Martinelli R, Ko A, et al. Anti-beta2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in leptospirosis, syphilis and Kala-azar. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:425.

29. García Moncó JC, Wheeler CM, Benach JL, et al. Reactivity of neuroborreliosis patients (Lyme disease) to cardiolipin and gangliosides. *J Neurol Sci* 2019; 117:206.

30. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23:199.

31. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with

---

hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 2015; 90:1138.

32. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 2018; 101:468.

33. Muñoz-Rodríguez FJ, Tàssies D, Font J, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30:770.

34. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 31:256.

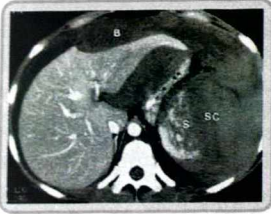
35. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knöll A, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1939.

36. Merrill JT, Shen C, Gugnani M, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in patients taking procainamide. *J Rheumatol* 1997; 24:1083.

37. Dlott JS, Roubey RA. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:71.

38. Vassallo J, Spector N, de Meis E, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2016; 29:533.





## Metode imagistice de investigare în SAFL

**Maria Garabajiu**  
**Ghenadie Curocichin**

## 1.7. METODE DE IMAGISTICE DE INVESTIGARE ÎN SAFL

### *Diagnosticul imagistic în Sindromul antifosfolipidic.*

Manifestările clinice esențiale ale sindromului antifosfolipidic (SAFL) care necesită evaluare instrumentală sunt cele incluse în criteriile de clasificare a bolii, Sapporo, revizuite în 2006. Pentru elucidarea completă a metodelor imagistice necesare în diagnosticul și monitorizarea manifestărilor legate de SAFL va fi efectuată o stratificare conform acestor criterii de clasificare.

Sindromul AFL poate provoca tromboză arterială și/sau venoasă care poate să implice orice sistem de organe. Prevalența evenimentelor trombotice arteriale și venoase la pacienții cu SAFL poate varia în diferite populații etnice din cauza factorilor genetici și de mediu [1]. De exemplu, o incidență mai mică a trombozei venoase profunde (TVP) dar și o incidență mai mare a trombozei arteriale s-au determinat în populația japoneză în comparație cu cohorțele europene. Incidența mai mare a trombozei arteriale în SAFL este în concordanță cu populația generală din Japonia și este asociată cu hipertensiune arterială, comparativ cu populația din alte țări [2,3].

Conform unui studiu mare pe 1.000 de pacienți cu SAFL parveniți din 13 țări europene, cea mai frecventă manifestare trombotică a inclus TVP (38,9%), deși s-a găsit frecventă și tromboza arterială (accident vascular cerebral, 19,8%; infarct miocardic, 5,5%). [4] Cohorta din Piedmont (Italia) a raportat caracteristici ale pacienților cu SAFL, care cuprindeau 217 pacienți cu tromboză venoasă (45,6%) și 34 (35%) cu tromboză arterială. Studiul din Japonia a constatat că din cei 141 de subiecți cu SAFL 32,6% au produs primul eveniment de tromboză în teritoriile vasculare venoase, iar 66% – în vasele arteriale. În acest studiu cea mai frecventă tromboză a fost infarctul cerebral (61%), urmat de TVP (23,4%) [5]. Orice altă localizare a trombozei venoase, inclusiv pelviană, renală, mezenterică, hepatică, portă, axilară, oculară, sagitală și pe vena cavă inferioară poate fi caracteristică pentru SAFL. Alte locații ale trombozei arteriale pot fi determinate de afectarea retiniană, brahială, coronariană, mezenterică și a arterelor periferice.

Prin urmare, diagnosticul imagistic al sindromului antifosfolipidic are drept scop detectarea condițiilor patologice, care necesită a fi evaluate

pentru trasarea diagnosticului diferențial al SAFL în temeiul spectrului de manifestări clinice prezentate.

La prima etapă a investigațiilor instrumentale și imagistice se va preciza sediul afectării tromboembolice - venoase, arteriale sau vaselor mici.

**Ecografia (ultrasonografia) venoasă** reprezintă testul imagistic standard pentru pacienții suspecți cu tromboză venoasă profundă a extremităților inferioare, fiind caracterizată de o specificitate și sensibilitate înaltă (97%) în asemenea situații [7]. Testul are multe avantaje - este cost-eficient, neinvaziv, fiabil, rapid și nu prezintă riscul radiației ionizante. Acest tip de investigație are și unele limitări, fiind dificil de utilizat în unele cazuri, precum tromboza venoasă profundă a extremităților, abdomenului și pelvisului, dar și la pacienții cu obezitate, edem, sensibilitate, artroplastie recentă de șold sau genunchi, bandaje de gips, bandaje suprapuse și dispozitive de imobilizare.

În asemenea situații clinice se impune utilizarea metodelor mai costisitoare și invazive precum VCT sau RMN.[8] Ultrasonografia cu compresie este procedura de alegere în cazuri suspecte de TVP a extremităților superioare și inferioare. Alte modificări ale acestei tehnici, cum ar fi compresia în două puncte, compresia extinsă și compresia completă sunt utilizate în diferite combinații la diferite instituții [9]. Conform ghidurilor și standardelor tehnice ale Colegiului American de Radiologie (ACR), USG membrelor inferioare ar trebui să includă ultrasonografie Doppler de compresie, culoare și spectrală cu evaluarea fazicității și accelerării fluxului venos [10].

**Ecografia (ultrasonografia) sistemului arterial periferic** reprezintă investigația de prima alegere în cazurile de boală arterială periferică (BAP). USG Doppler cu undă continuă este utilizată pentru a obține forme de undă de viteză și pentru a măsura tensiunea arterială sistolică pe segmente secvențiale la extremitățile superioare sau inferioare și este o componentă tradițională a unei evaluări neinvazive a arterelor periferice. Utilizarea acestei tehnici permite estimarea inițială a localizării și severității bolii, urmărirea progresiei bolii și cuantificarea efectelor terapierilor de revascularizare și este inclusă în recomandările internaționale de clasa I [11]. Ecografia duplex a extremităților poate fi utilizată pentru a diagnostica locația anatomică și gradul de stenoză pe extremitățile inferioare în BAP. Ecografia duplex are, de asemenea, o utilitate clinică largă pentru evaluarea anevrismelor, disecția arterială, sindromul de



prindere a arterei poplitee, evaluarea limfocelelor și a maselor de țesuturi moi la indivizii cu boli vasculare. Sensibilitatea și specificitatea pentru diagnosticarea stenozelor este de peste 50%, iar pe arterele iliace și poplitee acestea sunt de 90% și, respectiv, 95%.

O meta-analiză a comparat acuratețea tehnicii Doppler duplex efectuată cu sau fără ghidare imagistică color. Pentru o specificitate de 95%, sensibilitatea duplexului color-ghidat a fost de 93%, comparativ cu 83% pentru metodele duplex incolor. Precizia examinării duplex depinde de capacitatea tehnicii de a vizualiza în mod adecvat vasul.

Angiografia de contrast a fost considerată până acum „standardul de aur” atât pentru definirea anatomiei vasculare normale, cât și a patologiei vasculare. La moment este cea mai accesibilă tehnică imagistică, iar îmbunătățirile tehnice ale echipamentelor de imagistică cu raze X, inclusiv aplicarea tehnicilor digitale pentru detectarea anomaliilor, precum și majorarea progresivă a rezoluției imaginii au permis o mai bună definire a teritoriilor vasculare afectate cu contrast și au dus la un profil de siguranță mai bun.

Personalul medical va trebui să ia în calcul și faptul că aceasta investigație are unele specificități. În primul rând ar fi riscurile asociate oricărei proceduri invazive, cum ar fi ateroembolizarea, disecția și lezarea accidentală a peretelui vascular sau perforarea. Vigilența și manipularea atentă a firului de ghidare, localizarea cateterului sunt imperative. În plus, există un risc mic, dar important de reacție la substanța de contrast; riscul unei reacții severe este de aproximativ 0,1%. Agenții de contrast sunt asociați cu o incidență redusă, dar importantă, de nefrotoxicitate care pot impune examinări și intervenții suplimentare din partea specialistului [11]. Având în vedere aceste incidente, tehnologia de imagistică angiografică de ultimă generație este ajutată de Tomografia computerizată (CT) și Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN), care permit afișarea simultană a tuturor datelor relevante pe o stație de examinare. CT are capacitatea de a vizualiza nu doar lumenul dar și peretele vasului. Astfel crește potențialul de cuantificare și caracterizare mai precisă a plăcii aterosclerotice, cu reducerea timpului de expunere la razele X. CT spirală cu 64 de felii (64MSCT) favorizează vizualizarea excelentă a tuturor vaselor sangvine majore și minore. Această caracteristică are o importanță deosebită pentru urmărirea evolutivă și a răspunsului la tratament la pacienții cu sindrom Hughes.[12]

**Angiografia cu tomografie computerizată (ATC)** este o investigație imagistică invazivă, deoarece necesită introducerea intravenoasă substanței de contrast iodată, care opacifiază arterele. Angiografia prin tomografie computerizată a extremităților a fost utilizată în studii preliminare pentru a diagnostica localizarea anatomică și gradul de stenoză în BAP. Rezultatele studiilor de tomografie computerizată cu un singur detector au arătat o precizie excelentă pentru detectarea ocluziilor, cu o sensibilitate și specificitate de la 94% până la 100%. Precizia de detectare a stenozelor este mai mică. Rieker și colab. au raportat o sensibilitate de numai 36- 58% pentru detectarea stenozelor de peste 75% la interpretarea proiecției de intensitate maximă, deși sensibilitatea s-a îmbunătățit până la 73- 88% când s-a analizat și fiecare dintre imaginile secțiunii transversale [11,13].

**Angiografia pulmonară cu tomografie computerizată (APTC)** are o bună precizie diagnostică pentru trombembolia pulmonară (TEP), este relativ ușor de manevrat și, prin urmare, în majoritatea situațiilor a înlocuit scintigrafia de ventilație/perfuzie (V/Q) și angiografia pulmonară ca test de primă intenție în suspiciunea de TEP. De considerat faptul că această examinare expune pacienții la radiații ionizante, iar mediul de contrast este contraindicat pacienților cu insuficiență renală severă, deoarece comportă riscul de toxicitate renală și reacții alergice. Testele alternative pot depăși aceste dezavantaje.[7] Angiografia coronariană cu tomografie computerizată (ACTC) poate fi utilizată la pacienții cu risc intermediar și sindrom coronarian pentru a oferi un diagnostic rapid. În timp ce angiografia coronariană invazivă de contrast rămâne standardul de aur în diagnosticul bolii coronariene, ACTC s-a impus tot mai mult ca o alternativă mai fiabilă și neinvazivă. ACTC evită riscurile asociate cu o procedură invazivă, fiind un instrument rapid și posibil mai rentabil de evaluare a pacienților cu risc intermediar de CAD. Studiile inițiale au constatat că sensibilitatea diagnostică, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a acestei tehnici este de 94%, 97%, 87% și respectiv 99% [14].

Venografie cu tomografie computerizată (VTC) poate oferi informații despre întregul sistem venos profund. Cu toate acestea, principalul dezavantaj al APTC și CTV reprezintă expunerea la radiații pe care o oferă. Odată cu progresele tehnologice în tomografie computerizată cu mai multe detectoare, o doză redusă de radiații de la CT a fost atinsă în mai multe

moduri. Sensibilitatea și specificitate investigației depinde de zone de efectuare a acesteia. Zonele arterelor femurale și poplitee mai sus de genunchi sunt caracterizate de o sensibilitate și specificitate mai sporită (circa 90% și 93%) comparativ cu sistemul venos inferior de genunchi (circa 73% și 87%).[15] Totodată o indicație extrem de importantă a VTC este evidențierea trombozelor sistemului venos cerebral cu sensibilitate raportată pînă la 95% în aceste cazuri. Deși VTC este convenabil, mai rapid și disponibil pe scară largă, radițiile ionizante și nefropatia indusă de contrast sunt o preocupare. Cu toate acestea, VTC poate fi ușor combinat cu APTC pentru investigarea emboliei pulmonare sau a altor patologii abdominale care pot predispuce pacienții la tromboză și poate fi utilizat pentru urmărirea imagisticii stenturilor endovenoase atunci când ultrasunetele sunt echivoce.[8]

Scintigrafie V/Q și tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici ventilație / perfuzie (V/Q) de este o tehnică emergentă care are ca rezultat o expunere la radiații considerabil mai mică decât APTC și evită necesitatea contrastului intravenos. Acuratețea diagnosticului TEP în termeni de sensibilitate și specificitate este similară cu CTPA și ambele au performanțe mai bune decât scintigrafia plană V/Q. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța acestei tehnologii nu a fost suficient validată pentru utilizare în practica clinică de rutină [16].

Imagistica prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) este o modalitate alternativă de imagistică pentru detectarea patologiei venoase, atât a venelor profunde cât și a sistemului venos la nivelul organelor interne. Principalul avantaj față de CT este lipsa radiațiilor ionizante, care este preferabilă la pacienții tineri și în cazul necesității investigațiilor repetate. Deoarece RMN este susceptibilă de modificări ale parametrilor de magnetizare și eșantionare, se pot investiga secvențe diferite. O revizuire sistematică și meta-analiza studiilor care implică diferite tehnici de RMN au arătat că sensibilitatea și specificitatea examinării ar fi de 92%, respectiv 95%, atunci când RMN s-a utilizat în diagnosticul trombozelor venoase profunde. Deși este de o precizie excelentă, angiografia/venografia prin rezonanță magnetică este încă sub-utilizată - chiar și în centrele care au acces la această tehnologie - și ar putea fi benefică în anumite grupuri atunci când venele/arterele pelviene sunt afectate și atunci când trebuie luate în considerare intervențiile vasculare profunde [8]. Angio-RMN nu expune pacienții la radiații ionizante și pot fi aplicate secvențe specifice



---

care nu necesită un agent de contrast pentru a vizualiza trombusul. Puterea sa constă în natura sa extrem de modificabilă și capacitatea de a furniza mai multe informații despre structura trombusului ca atare.

RMN cerebrală este în prezent cea mai bună metoda imagistică pentru diagnosticul tromboemboliei cerebrale, permițând o evaluare exactă a locației, extinderii și impactului acesteia asupra parenchimului cerebral. În prezent se discută utilitatea RMN combinate pe creier/inimă la pacienții cu APS asimptomatici. Până când nu vor fi disponibile mai multe date, această abordare poate fi luată în considerare la pacienții cu SAFL cu risc crescut de BCV/accident vascular cerebral, cum ar fi cei cu lupus eritematos sistemic și cu profil aPL de risc ridicat sau cu scoruri ridicate în modelele de predicție a riscului de BC; la pacienții cu SAFL și valvulopatii cardiace/trombi cardiaci, insuficiență cardiacă; la cei cu manifestări neurologice de SAFL: clasice și necriteriale (convulsii, disfuncție cognitivă, sindrom similar sclerozei multiple) [16,17] .

Datorită riscului crescut de boli cardiovasculare la pacienții cu SAFL, detectarea anomaliilor clinice și subclinice cardiace pentru a preveni deteriorarea ulterioară se prezintă de un interes special. O tehnologie utilă pentru a detecta anomaliile cardiace care apar în mai multe boli este Doppler Ecocardiografia. Leziunile valvelor cardiace (vegetații, îngroșarea valvei și disfuncția) sunt frecvente în SAFL, independent de LES, dar datele sunt contradictorii date fiind diferențele în tehnica ecocardiografiei, asocierile inconsistente cu anticorpii aPL și heterogenitatea populației. Comitetul de revizuire a criteriilor de clasificare a SAFL a propus un consens minim cu privire la disfuncția valvulară și oferă definiții relevante ale leziunilor de valve cardiace în SAFL, dar nu recomandă adoptarea lor în calitatea unor criterii de clasificare. [18]

Un alt criteriu important în clasificarea maladiei, exteriorizat până la 10% din pacienți, sunt morbiditățile ale sarcinii în absența altor factori obstetricali și ginecologici [5]. Pierderea sarcinii la pacientele cu SAFL este frecventă, în special în al doilea și al treilea trimestru. Pozitivitatea triplă (lupus anticoagulant, anticardiolipină și anticorpi anti-beta-2-glicoproteină-I), pierderea anterioară a sarcinii, antecedentele de tromboză și LES sunt factori de risc pentru complicațiile sarcinii în SAFL. Pre-eclampsia, nașterea prematură, retardul creșterii intrauterine, insuficiența placentară, decolarea prematură de placentă și sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, număr scăzut de trombocite) pot

agrava evoluția sarcinii în SAFL. Reieșind din cele expuse, monitorizarea strictă a sarcinii este necesară pentru prevenția evenimentelor patologice. Recomandările EULAR 2016 de monitorizare a sarcinii la femeile cu lupus eritematos sistemic și/sau SAFL indică:

Screening ultrasonografic de rutină

- Primul trimestru (11-14 săptămâni de gestație).
- Al doilea trimestru (cu Doppler, de preferat la 20–24 săptămâni de gestație).
- Supravegherea fetală suplimentară în al treilea trimestru la intervale lunare
- Ultrasonografia Doppler va viza artera ombilicală, arterele uterine, canalul venos și artera cerebrală mijlocie (în special la feteșii despre care se cunoaște că suferă de restricția timpurie a creșterii intrauterine (IUGR), adică până la 34 săptămâni de gestație).
- În cazul retardului de dezvoltare intrauterină (diagnosticat după 34 de săptămâni), la creșterea redusă a circumferinței abdominale și/sau la un raport cerebro-placental minor se identifica feții cu risc mare de morbiditate perinatală în care numai Doppler-ul arterei ombilicale este insuficient. [19]

Ecocardiografia fetală este indicată în suspecția de aritmie sau miocardită fetală, în special în contextul anticorpilor materni pozitivi anti-Ro/SSA sau anti-La/SSB. Alte teste (electrocardiogramă plus Holter monitoring, magnetocardiografie, o tehnică gated-pulsed Doppler, o kinetocardiogramă fetală bazată pe viteză) ar putea detecta semne subtile ale subdezvoltării congenitale a blocului cardiac (BCC), dar acestea din urmă nu sunt recomandate în prezent ca practică standard. BCC asociat cu anti-Ro/SSA și /sau anti-La/SSB are o rată de recurență de 16% la femeile cu un copil afectat anterior. Prin urmare, se recomandă efectuarea ecocardiogramelor fetale seriate săptămânal, începând cu săptămâna a 16 de gestație [20].

Astfel, femeile însărcinate și recunoscute ca având SAFL necesită a fi instruite și monitorizate în permanență de către o echipă multidisciplinară formată din obstetrician, reumatolog și hematolog cu specializare în SAFL.

## Indice bibliografic

1. Fujieda Y, Amengual O. New insights into the pathogenic mechanisms and treatment of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2021; 8(2): 93–99.
2. Kato M, Hisada R, Atsumi T. et al. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(1):73-81.
3. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M. et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(3):397-9.
4. Cervera R, Piette JC, Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4):1019-27.
5. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O. et al. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012; 21(14):1506-14
6. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica* 2020. 105(3):562-572
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London, England: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2020.
8. Silickas J, Black SA, Phinikaridou A. et al. Use of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Central Venous Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018;14(3):188-195.
9. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y. et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):493-507
10. American College of Radiology. Practical guidelines and standards for performance of the peripheral venous ultrasound examination. Reston (VA): 2015.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative



report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(9):1383-97; quiz 1398.

12. Stojanovich L, A Djokovic. Tomography and blood vessels in Hughes syndrome. *Lupus* (2014) 23, 337-341

13. Rieker O, Duber C, Schmiedt W, et al. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:269-76.

14. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470279/>

15. Sato T, Yoshimura N, Horii Y. et al. Low Tube Voltage Computed Tomography Venography for Patients with Deep Vein Thrombosis of the Lower Extremities - A Comparison with Venous Ultrasonography. *Circulation Journal Circ J* 2021; 85: 369-376

16. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583-1594

17. Markousis-Mavrogenis G, Sfikakis PP, Mavrogeni SI, Tektonidou MG. Combined brain/heart magnetic resonance imaging in antiphospholipid syndrome-two sides of the same coin. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2559-2568.

18. 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.

19. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:476-485

20. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:301-12



## Managementul terapeutic al SAFL

**Victoria Sadovici-  
Bobeică Virginia Şalaru**

---

## 1.8. MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

---

**Introducere.** Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună rară, caracterizată prin tromboze recurente, care se pot forma pe orice tip de vas sanguin. Varietatea de simptome specifice și severitatea SAFL, precum și existența acestuia ca o tulburare izolată sau împreună cu o altă condiție autoimună, reprezintă o provocare pentru medicul practician în contextul managementului de caz. Problemele majore ce se impun în conduita terapeutică a SAFL includ tratamentul manifestărilor tromboembolice acute, selectarea terapiei de anticoagulare și durata acesteia. Alte probleme conexe includ profilaxia trombozelor în rândul pacienților seropozitivi pentru anticorpii specifici SAFL, însă care nu îndeplinesc criteriile de tromboză, conduita pacienților cu SAFL non-obstetrical, precum și gestionarea SAFL catastrofic (SAFLc). În acest capitol vor fi expuse câteva puncte de reper pentru conduita terapeutică integrată a pacientului cu SAFL.

### **Profilaxia primară**

Profilaxia primară este discutată atunci când se constată că pacienții au teste pozitive pentru anticorpii antifosfolipidici, care au fost făcute din alte motive decât ca parte a unui management de tromboză acută. Această situație poate include pacienții care au fost supuși unui test pentru SAFL ca parte a unei evaluări pentru lupusul eritematos sistemic (LES), pierderea de sarcină recurentă, trombocitopenie, livedo reticularis, aPTT prelungit inexplicabil și/ sau un test de screening pozitiv pentru sifilis.

### **Riscul de tromboză**

Motivul pentru a lua în considerare profilaxia primară se bazează pe riscul crescut de tromboză asociată cu prezența anticorpilor antifosfolipidici. Estimările riscului de tromboză la acești pacienți se bazează pe un număr limitat de studii observaționale, dintre care majoritatea includ pacienții cu LES, care sunt deja cunoscuți că au un risc crescut de tromboză [1-4]. Se estimează că riscul anual de tromboză în rândul persoanelor cu SAFL în cadrul LES este de sub 4%, iar la indivizii cu SAFL fără LES riscul este de sub 1% [5]. Totodată, asocierea anticorpilor antifosfolipidici în sarcină presupune un risc de tromboză elevat [6,7].



## ***Profilaxia primară în diverse situații clinice***

### ***A. Anticorpi antifosfolipidici pozitivi fără criterii clinice de SAFL***

Conform recomandărilor EULAR, este sugerată administrarea acidului acetilsalicilic în doze mici (75-100mg) la pacienții cu profil antifosfolipidic și risc major de tromboză (definit ca fiind o constatare a anticoagulantului lupic în două sau mai multe probe la un interval de cel puțin de 12 săptămâni, dublarea sau triplarea anticorpilor antifosfolipidici sau nivel persistent înalt de anticorpi la pacienții cu sau fără LES) [9]. Aspirina în doze mici este, de asemenea, sugerată ca opțiune pentru pacienții cu profil antifosfolipidic cu risc scăzut (adică anticorpi aCL sau anticorpi anti-beta2 GPI în titru mic până la mediu sau anticorpi antifosfolipidici pozitivi tranzitoriu).

### ***B. SAFL obstetrical***

Recomandările EULAR pledează pentru utilizarea aspirinei în doze mici pentru profilaxia primară la femeile care nu sunt însărcinate, dar au antecedente de SAFL obstetrical (cu sau fără LES) [8].

### ***C. Pacienții cu LES***

La pacienții cu LES și fără antecedente de tromboză sau complicații în sarcină, dar cu un profil antifosfolipidic ce implică un risc elevat, este recomandată profilaxia cu doze mici de aspirină, iar în cazul pacienților cu risc scăzut administrarea aspirinei ar putea fi luată în considerare.

## ***Tratamentul trombozelor acute***

### ***Principiile generale și alegerea tratamentului anticoagulant***

Principiul de resort în tratamentul tromboembolismului acut la un pacient cu sindrom antifosfolipidic este anticoagularea. De obicei, aceasta implică heparină asociată cu warfarină, urmată de terapie de durată cu warfarină la majoritatea pacienților. Motivul pentru terapia prelungită este rata mare de tromboze recurente. În urma jugulării unei tromboze acute, se recomandă anticoagulare de durată cu warfarină, preferabilă unuia cu un anticoagulant oral direct (de exemplu, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), deoarece acestea sunt mai puțin eficiente decât warfarina la pacienții cu SAFL, în special pentru cei cu istoric de evenimente arteriale. Warfarina nu este utilizată în timpul sarcinii din cauza riscurilor de teratogenitate; astfel, orice persoană cu SAFL care rămâne însărcinată va fi tratată cu heparină cu greutate moleculară mică. Terapia pentru manifestările tromboembolice ale

SAFL este aceeași, indiferent dacă acesta este clasificat ca și SAFL primar sau dacă apare în prezența LES sau a unei alte boli autoimune sistemice. În cazul complicațiilor tromboembolice severe și multiple (CSAFL), se pot aplica considerente suplimentare [8].

#### ***Trombembolia venoasă acută***

Pentru anticiparea evenimentelor tromboembolice venoase acute (TVA) la pacienții cu SAFL terapia de primă intenție este heparina. Heparina cu greutate moleculară mică a înlocuit heparina nefracționată ca standard de îngrijire pentru majoritatea pacienților. Heparina (heparină nefracționată sau cea cu greutate moleculară mică) este de obicei administrată cu warfarină timp de minimum patru până la cinci zile sau până când INR e încadrează în intervalul terapeutic (2 - 3) pentru două zile consecutive [10]. În multe cazuri, heparina și warfarina pot fi inițiate în aceeași zi.

#### ***Tromboza sau trombembolia arterială acută***

Gestionarea accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic (MI) sau altor evenimente tromboembolice arteriale acute la persoanele cu SAFL nu se diferă de gestionarea acestora la persoanele fără SAFL. De notat că după stabilizarea pacientului și realizarea intervențiilor inițiale pentru tromboza acută, aproape toți sibiectii necesită anticoagulare pe termen lung datorită riscului crescut de evenimente recurente, ceea ce presupune profilaxia secundară, discutată în compartimentul următor.

#### ***Profilaxia secundară***

Profilaxia secundară cu anticoagulante pe termen lung este elementul principal al terapiei pentru pacienții cu sindrom antifosfolipidic și antecedente de tromboză, având în vedere rata mare de tromboză recurentă la acești pacienți. Tratamentul trombozei venoase și arteriale presupune administrarea warfarinei. Pentru pacienții cu tromboză arterială aspirina în doze mici poate fi adăugată în cazuri selectate, cum ar fi pacienții cu factori de risc cardiovascular suplimentari.

#### ***Trombembolia venoasă***

Pentru pacienții cu tromboembolism venos este recomandată anticoagularea cu warfarină cu un INR țintă de 2,5 (interval recomandat 2 - 3) [11-13]. După cum s-a menționat mai sus, în timpul sarcinii pacientelor le va fi indicată heparina cu greutate moleculară mică

#### ***Tromboza sau trombembolia arterială***

Managementul optim al pacienților cu SAFL care au avut evenimente arteriale este mai puțin clară, iar consensul dintre experți lipsește [11,14]. La pacienții cu tromboză arterială se sugerează tratament prin warfarină cu menținerea INR în intervalul de 2 - 3 și cu suplimentarea unor doze mici de aspirină la pacienții identificați cu factori de risc cardiovascular suplimentari. Concomitent, conform recomandărilor celui de-al 13-lea Congres Internațional privind Anticorpii Antifosfolipidici, pacienții cu SAFL definit și tromboză arterială necesită fie warfarină cu menținerea unui INR > 3,0, fie aspirină cu doze mici, plus warfarină cu menținerea INR de la 2 până la 3) [11]. Recomandările EULAR au inclus toate aceste opțiuni pentru prevenirea secundară a trombozei arteriale, cu mențiunea faptului că riscul de sângerare și tromboză recurentă trebuie calculat individual [8].

#### ***Evitarea factorilor de risc reversibili***

Pe lângă anticoagulare, se va insista atent pentru reducerea la minimum a contribuției factorilor de risc reversibili pentru tromboza recurentă. În perioada perioperatorie aceasta poate include minimizarea intervalului în care pacienții sunt în afara anticoagulării, inițierea unei mobilizări timpurii și alte măsuri pentru reducerea stazei venoase. Trebuie evitată contracepția hormonală care conține estrogeni.

#### ***Anticoagularea poate fi oprită?***

Pentru majoritatea pacienților cu SAFL și cu un istoric al unui eveniment trombotic neprovocat, se recomandă anticoagulare pe tot parcursul vieții, bazată pe probabilitatea înaltă de recurență la pacientul netratat și pe natura potențial devastatoare a evenimentelor tromboembolice recurente, în special evenimente arteriale. Cu toate acestea, oprirea anticoagulării la pacienții cu SAFL și antecedente de tromboză, în special în prezența nivelelor scăzute de anticorpi antifosfolipidici, poate fi luată în considerare după discutarea riscurilor și beneficiilor cu pacientul. Studiile retrospective arată o rată mare de tromboembolism recurent la indivizii cu SAFL care au oprit anticoagularea, cu estimări de aproximativ 50 până la 70 la sută sau 30 la sută în an [15-17].

#### ***Tromboembolismul recurent la pacienții cu anticoagulare adecvată***

Tromboembolismul recurent la un pacient cu sindrom antifosfolipidic și care este tratat cu un anticoagulant este relativ rar și adesea există



circumstanțe unice care trebuie luate în considerare. Există mai multe intervenții posibile pentru pacienții care au un eveniment trombotic recurent în timp ce primesc anticoagulare. Alegerea dintre acestea trebuie individualizată. Exemple:

- Este important să se stabilească dacă pacientul a fost anticoagulat terapeutic cu warfarină în momentul evenimentului. De asemenea, este importantă identificarea și evaluarea altor factori de risc reversibili pentru tromboză.

- Dacă tromboza recurentă a apărut pe fondal de INR documentat, menținut în interval de 2 până la 3 și fără un factor suplimentar de risc major de tromboză (de exemplu, intervenție chirurgicală recentă), o abordare este creșterea INR țintă (de exemplu, intervalul 3 la 4).

- O abordare alternativă este trecerea de la warfarină la o heparină cu greutate moleculară mică. Această abordare poate fi mai potrivită pentru o persoană care a avut un eveniment recurent atunci când INR era la limita superioară recomandată a intervalului țintă (de exemplu, INR - 2,9). Această abordare se bazează în mare parte pe datele obținute din monitorizarea unei serii de cazuri care au administrat heparină cu masă moleculară mică după eșecul inițial al warfarinei [18].

- Pe lângă modificările anticoagularii (creșterea INR țintă sau trecerea la heparină cu masă moleculară mică), unii experți propun asocierea de aspirină în doze mici, hidroxiclochină și/sau statine.

### ***Considerațiuni suplimentare pentru pacienții care urmează tratament cu anticoagulante***

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic pot întâmpina provocări suplimentare în ceea ce privește monitorizarea, datorită efectelor anticorpilor antifosfolipidici asupra timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) și a timpului de protrombină (PT)/INR, care sunt utilizate pentru a monitoriza heparina nefracționată și, respectiv, warfarina. Este deosebit de importantă obținerea unei valori inițiale aPTT și PT/INR înainte de a începe anticoagularea în SAFL, astfel încât o valoare prelungită să nu fie interpretată greșit ca efect al unui tratament anticoagulant, atunci când ea este prezentă înainte de inițierea anticoagularii.

În caz de SAFL asociat și trombocitopenie concomitentă poate crește riscul hemoragic. În general, se va administra un anticoagulant atâta timp

cât numărul de trombocite depășește 50- 60.000/ $\mu$ L; anticoagularea la un număr mai mic de trombocite poate fi de asemenea adecvată. Este necesară o judecată clinică care cântărește riscurile și beneficiile anticoagulării pentru fiecare pacient. Trombocitopenia nu reduce riscul de tromboză în SAFL și, ca și consecință, nu are efect protector [19].

#### ***Provocări în monitorizarea aPTT***

Indicele aPTT este utilizat pentru a monitoriza efectul heparinei nefracționate în doză terapeutică, iar monitorizarea de rutină nu este necesară pentru heparina cu greutate moleculară mică, cu excepția cazului în care există preocupări cu privire la dozare din cauza obezității severe sau a insuficienței renale. Pentru pacienții care necesită heparină nefracționată (de exemplu, perioada perioperatorie) și care au un nivel de bază prelungit de aPTT, heparina poate fi monitorizată prin dozarea anti-factor Xa.

#### ***Provocări în monitorizarea PT/INR***

Prelungirea valorii PT este mult mai puțin frecventă decât prelungirea aPTT la persoanele cu SAFL înainte de inițierea anticoagulării, totuși prelungirea PT poate fi identificată în aproximativ 5 până la 10 la sută dintre pacienți din cauza efectului AL. [20,21]. Cu toate acestea, la pacienții cu prelungirea inițială a PT/INR, nu semnifică un risc scăzut de tromboză. La pacienții cu prelungirea PT/INR, vor fi analizate alte opțiuni pentru monitorizarea tratamentului cu warfarină, dar aceste abordări au limitări care ar trebui discutate cu laboratorul de testare înainte de utilizarea lor [20,22,23]

#### ***Managementul formelor particulare de SAFL***

Principalul obiectiv al tratamentului sindromului antifosfolipidic este gestionarea și prevenirea trombozei, totodată există și alte manifestări ale bolii, care nu se regăsesc în criteriile SAFL, dar care pot necesita un tratament suplimentar. Aceste manifestări includ: cardiopatia valvulară, implicarea sistemului nervos central, boala renală, anemia hemolitică și trombocitopenia.

#### ***Cardiopatia valvulară la pacienții cu SAFL***

Selectarea conduitei individualizate va fi în concordanță cu următoarele recomandări pentru diferite tipuri de implicare cardiacă, conform Consensului din 2003 privind bolile cardiace în SAFL [24]:

• Aspirină în doze mici (de exemplu, 75 mg pe zi) pentru cei cu dovezi ecocardiografice de îngroșare valvulară, fără caracteristici clinice ale embolizării sistemice.

• Anticoagulare (de exemplu, heparină și/sau warfarină, cu menținerea INR de 2 până la 3) pentru pacienții cu vegetații, embolizare sistemică sau infarct miocardic.

Patologia sistemului nerous central în SAFL

Pacienții cu SAFL pot dezvolta accidentul vascular cerebral, leziuni de substanță albă, vizualizate prin RMN, care sunt sugestive pentru o vasculopatie, migrenă, defecte cognitive, convulsii și alte manifestări. Dacă nu există suspiciuni clinice de accident vascular cerebral ischemic, dar la RMN se observă leziuni de substanță albă în concordanță cu SAFL, rolul aspirinei în doze mici este controversat. Astfel, decizia de a utiliza aspirină în doze mici este luată prin evaluarea riscului cardiovascular general.

### ***Trombocitopenia***

Cele două considerente majore la pacienții cu SAFL și trombocitopenie sunt tratamentul corect al trombocitopeniei și siguranța anticoagulării.

• Trombocitopenia autoimună asimptomatică ușoară definită ca și scăderi ușoare ale numărului de trombocite (80.000 - 150.000 /  $\mu$ L) este frecvent întâlnită la pacienții cu SAFL și/sau LES. La subiecții cu trombocitopenie ușoară, numărul de trombocite se monitorizează la fiecare trei până la șase luni, sau mai frecvent dacă apar simptome noi (echimoze sau hemoragie). În acest caz tratament specific nu este recomandat.

• Trombocitopenia autoimună severă. Riscul de hemoragie crește odată cu trombocitopenia severă, și este mai important atunci când numărul de trombocite este  $<10.000/\mu$ L. Pentru pacienții cu număr de trombocite  $<10.000/\mu$ L și/sau hemoragie clinic semnificativă, se recomandă transfuzie de masă trombocitară.

• microangiopatia trombotică – se va discuta posibilitatea plasmaferezei.

• Trombocitopenia indusă medicamentos – se recomandă evaluarea etiologiei și suspendarea agentului provocator.

Siguranța anticoagulării în trombocitopenii se confruntă cu faptul că toate anticoagulatele cresc riscul hemoragic, iar decizia de a utiliza un



anticoagulant trebuie să echilibreze riscurile cu beneficiile potențiale. Studiile sugerează că anticoagularea este rezonabilă la persoanele cu un număr de trombocite între 50-60 mii/ $\mu$ L, atâta timp cât nu există hemoragie activă, clinic semnificativă. Atunci când numărul de trombocite este stabil, anticoagularea poate fi administrată la pacienții cu număr mai mic (de exemplu, la 30.000 /  $\mu$ L) [25,26]. Pentru pacienții care necesită anticoagulare, dar au trombocitopenie severă, pot fi indicate intervenții pentru creșterea numărului de trombocite, cu ajustarea tratamentului la cauza specifică a trombocitopeniei.

### ***Rolul altor anticoagulante sau terapia alternativă***

Gestionarea pacienților cu sindrom antifosfolipidic poate fi complicată prin fluctuația nivelului INR sau de intervenția evenimentelor hemoragice majore. Astfel, opțiunile terapeutice alternative pot fi luate în considerare în cazuri specifice, cu avertismentul că nu există dovezi suficiente pentru a susține vreo abordare.

***Anticoagulantele orale directe.*** Nu este recomandată utilizarea anticoagulantelor orale directe (dabigatran sau un inhibitor direct al factorului Xa [apixaban, edoxaban, rivaroxaban]) pentru profilaxia secundară. Dovezile disponibile sugerează, că acestea sunt mai puțin eficiente decât warfarina pentru prevenirea trombozei, în special la pacienții care sunt considerați cu risc înalt [27-28]. Excepție pentru această recomandare se poate face la pacienții care nu pot tolera warfarina sau heparina cu greutate moleculară mică. În aceste situații, este important să se informeze pacientul cu privire la dovezile disponibile și posibilul beneficiu redus al anticoagulantelor orale directe în raport cu warfarina sau heparina cu masă moleculară mică, în special la persoanele cu risc major (de exemplu, cu tromboză arterială anterioară, cu triplă pozitivitate) [29,30].

***Agenți imunomodulatori.*** SAFL este o afecțiune autoimună, astfel că a fost cercetată valoarea agenților imunomodulatori pentru tratamentul acestuia [31]. La ora actuală nu există suficiente dovezi care să ghideze schemele terapeutice sau selecția unui agent imunomodulator specific. Hidroxiclorochina și statinele sunt de elecție pentru pacienții cu tromboză recurentă, în pofida anticoagulării adecvate și a rituximabului indicat pentru pacienții cu manifestări hematologice de SAFL (de exemplu, trombocitopenie) sau microangiopatie trombotică.

## **Tratamentul SAFL catastrofic**

### ***Principii generale***

Diagnosticul precoce și terapia agresivă sunt esențiale pentru gestionarea SAFL catastrofic, deoarece mortalitatea rămâne ridicată și se ridică la rata de 30% din cazuri [32]. Tratamentul este în general direcționat spre soluționarea evenimentelor trombotice și suprimarea cascadei de citokine. Aceasta implică de obicei o combinație de anticoagulante, glucocorticoizi sistemici, plasmafereză și imunoglobulină intravenoasă (IVIG) [33].

Abordarea generală pentru tratamentul SAFL catastrofic [34-33]:

- Orice infecție identificabilă care ar putea precipita SAFL catastrofic trebuie tratată cu antibiotice empiric, apoi conform antibiogramei.
- Anticoagulare cu heparină pentru inițierea tratamentului [35], apoi la pacienții stabili hemodinamic și fără dovezi de tromboze recurente sau hemoragie activă se trece la anticoagulare orală cu warfarină [33].
- Glucocorticoizi sistemici în doze mari (metilprednisolon, 0,5 până la 1 g, intravenos zilnic timp de trei zile), în continuare terapie orală sau parenterală, cu echivalentul a 1 mg/kg de prednison pe zi [33].
- În cazuri grave, plasmafereză și/sau IVIG (IVIG, a câte 400 mg/kg în zi, curs de 5 zile). Când se decide administrarea de IVIG, aceasta se programează de obicei după ultima zi de plasmafereză pentru a preveni eliminarea IVIG prin schimbul de plasmă.

### ***Concluzii***

Conduita terapeutică a pacienților cu SAFL trebuie să fie una individualizată, evaluând riscurile pacientului de tromboză versus hemoragie și ajustând schemele terapeutice la factorii de risc individuali, la manifestările clinice și paraclinice ale bolii, la toleranța individuală, precum și contextul în care trebuie inițiată sau continuată schema terapeutică. Lipsa unor evidențe certe determină aplicarea frecventă a gândirii clinice cu evaluarea complexă a premisei de risc/beneficiu. Ca și medicație profilactică rămâne administrarea unor doze mici de aspirină, iar ca tratament și profilaxie secundară a recurențelor de evenimente trombotice sunt anticoagulantele orale (warfarina) și heparinele cu masă moleculară mică.

## Indice bibliografic

1. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31:1560.
2. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61:29.
3. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:2531.
4. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7:3
5. Barbhैया M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:59.
6. Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83:372.
7. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, et al. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod* 2005; 20:1729.
8. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1296.
9. Pengo V, Testa S, Martinelli I, et al. Incidence of a first thromboembolic event in carriers of isolated lupus anticoagulant. *Thromb Res* 2015; 135:46.
10. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:204S.
11. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20:206.



12. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S.
13. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012; 157:47.
14. Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, et al. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun Rev* 2012; 11:577.
15. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30:133.
16. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993.
17. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:303.
18. Dentali F, Manfredi E, Crowther M, Ageno W. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2121.
19. Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost* 2017; 15:1782.
20. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127:177.
21. Kasthuri RS, Roubey RA. Warfarin and the antiphospholipid syndrome: does one size fit all? *Arthritis Rheum* 2007; 57:1346.
22. Tripodi A, de Laat B, Wahl D, et al. Monitoring patients with the lupus anticoagulant while treated with vitamin K antagonists: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:2304.
23. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome--influence of the lupus anticoagulant on International Normalized Ratio. *Groupe Méthodologie en Hémostase du Groupe d'Etudes sur l'Hémostases et la Thrombose. Thromb Haemost* 1998; 80:99.

24. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12:518.
25. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation--maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol* 2013; 50 Suppl 1:S83.
26. Khanal N, Bociek RG, Chen B, et al. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2016; 91:E468.
27. Dufrost V, Risse J, Zuily S, Wahl D. Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18:74
28. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132:1365.
29. Sciascia S, Lopez-Pedrerera C, Cecchi I, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1726.
30. Chighizola CB, Moia M, Meroni PL. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 23:1279.
31. Sciascia S, Khamashta MA, D'Cruz DP. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:269.
32. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2568.
33. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13:699
34. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:355.
35. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195.

## Partea II



## **Clasamente uzual acceptate pentru Sindromul Antifosfolipidic**

---

**SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC SE CLASIFICĂ  
PRECUM URMEAȚĂ**

Primar

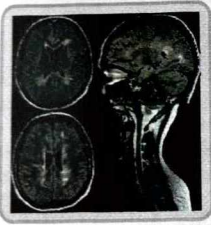
Secundar

Catastrofic

Obstetrical

Seronegativ

**Khamashta M, 2006**



## Sindromul antifosfolipidic primar

**Maria Garabajiu**



## 2.1. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC PRIMAR

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) a fost descris în 1983 ca o boală autoimună sistemică caracterizată prin prezența evenimentelor trombotice sau morbiditatea gestațională care se perindă în prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL), și anume lupus anticoagulant (LA), anticorpi anticardiolipinici (aCL) sau anticorpi anti- $\beta$ 2 glicoproteină-I ( $\beta$ 2GPI). Cu toate că boala a fost determinată în principal la pacienții deja diagnosticați cu alte boli autoimune, precum lupusul eritematos sistemic (LES), s-a stabilit, totuși, că persoanele cu SAFL fără ale comorbidități autoimune constituie o entitate clinică clar diferențiată - numit sindromul antifosfolipidic primar. Termenul sindrom antifosfolipidic „primar” a fost introdus ca mijloc de clasificare și studiere a acestor pacienți care nu prezintă nicio caracteristică a lupusului eritematos sistemic sau a oricărei alte boli bine definite.[1,2]

Anticorpii antifosfolipidici pot apărea în diferite scenarii, atât la pacienții „purtători” asimptomatici, pacienții cu pozitivitate aFL cu manifestări non-trombotice (de exemplu, trombocitopenie, anemie hemolitică sau livedo reticularis), SAFL „clasic” cu tromboză venoasă și/sau arterială recurentă, SAFL obstetrical - care afectează femeile sănătoase, caracterizat de pierderi recurente ale sarcinii, sau, la un subgrup mic de pacienți, ca variantă clinică care pune viața în pericol, caracterizată printr-o dezvoltare rapidă a microtrombozei poliorganice - SAFL catastrofic.[3]

Prevalența anticorpilor antifosfolipidici în populația generală variază între 1-5%. Cu toate acestea, doar o mică proporție dintre acești indivizi vor dezvolta sindromul antifosfolipidic. Unele estimări indică faptul că incidența SAFL este de circa 5 cazuri noi la 100.000 de persoane pe an, iar prevalența bolii ar fi de 40-50 de cazuri la 100.000 de persoane. Totodată, anticorpii aFL sunt pozitivi la aproximativ 13% dintre pacienții cu accident vascular cerebral, 11% din cei cu infarct miocardic (IM), la 9,5% dintre pacienții cu tromboză venoasă profundă (TVP) și la 6% dintre pacientele cu morbiditate în sarcină.[4] Prevalența SAFL primar constituie circa 50% din totalul cazurilor de această maladie.[5] Rata femeii-bărbați

cu SAFL primar este considerată de la 2:1 până la 5:1, mai joasă decât la pacienții cu LES, dar și vârsta de debut la pacienții afectați de SAFL primar este atestată a fi mai mică.[6,7]

Sindromul antifosfolipidic primar și secundar se caracterizează de manifestări clinice similare, cu o tendință de prevalență a caracteristicilor specifice ce au determinism multifactorial. Cu referire la datele unor autori, cu toate că există criterii de clasificare pentru LES și SAFL, distincția între SAFL primar și secundar poate fi dificilă, deoarece și SAFL primar se poate prezenta cu proteinurie, pleurezie, convulsii, psihoză, anemie hemolitică și trombocitopenie. În 1993 Piette și colab. au propus un set de criterii de excludere a SAFL primar, precum rash malar sau discoidal, ulceratii orale sau faringiene, artrită, pleurită, pericardită, proteinurie de peste 0,5 g/zi, limfopenie de <1000  $\mu$ l, anti-ADN pozitiv sau ANA de peste 1:320 și utilizarea de medicamente cunoscute că ar induce producția de anticorpi aFL. Aceste criterii de excludere nu sunt, însă, agreate de către specialiști, iar diferențele dintre SAFL primar și secundar au fost analizate în mai multe rapoarte și se referă la caracteristicile clinice, de laborator, la supliciile genetice și histologice ale afectului [8].

De altfel caracteristicile clinice și de laborator ale SAFL primar și secundar sunt analizate în multiple studii de specialitate. În studiul condus de Vianna și colab. pacienții cu SAFL primar și secundar au prezentat diferențe cu referire la anemia hemolitică autoimună, neutropenie, valvulopatii și nivele scăzute de C4, toate acestea fiind detectate mai frecvent la pacienții cu SAFL secundar lupusului eritematos sistemic. Concomitent, la niciun pacient cu SAFL primar nu au fost determinați anticorpii anti-ADN sau anti-ENA (extractable nuclear antigen - antigeni nucleari extractibili), dar și o prevalență semnificativ mai mică de anticorpi antinucleari (41%) decât la pacienții cu SAFL secundar (89%). Trombocitopenia și livedo reticularis au fost mai frecvent întâlnite la pacienții cu SAFL secundar LES, în timp ce ocluziile arteriale și pierderea fetală recurentă s-au prezentat de o frecvență mai mare în SAFL primar [9].

Datele invocate de Weber și colab. anunță principalele diferențe, statistic semnificative, între SAFL primar și secundar pentru testul Coombs pozitiv, leucopenie, limfocitopenie, anticorpi antinucleari, hipocomplementemie, anticorpii anti-ADN și anti-ENA [10].

Moss KE și colab. au comparat severitatea și impactul afectării renale la trei grupuri de pacienți: 20 cu sindrom antifosfolipidic primar, 25 cu sindrom antifosfolipidic secundar lupusului eritematos sistemic și 275 de pacienți cu LES fără SAFL asociat. În această cohortă niciunul dintre pacienții cu SAFL primar nu a dezvoltat insuficiență renală agravată, comparativ cu 5,9% printre pacienții cu SAFL secundar și 16,9% dintre cei cu LES [11].

Datele referitor la tromboze și morbiditatea sarcinii sunt contradictorii. Astfel, Boura și colab. au relatat o frecvență mai mare de avorturi spontane în SAFL primar ( $p < 0,05$ ) [12], date ce vin în contrast cu cele de la Hopkins Lupus Center, care raportează o frecvență de tromboze și avorturi spontane mai mare în cazul SAFL secundar [13]. Unii autori au raportat o prevalență mai mare a emboliei pulmonare și a trombozei venoase profunde în SAFL primar [7].

Pons Estel și colab. s-au concentrat pe compararea SAFL primar și secundar și au sugerat că prezența sau lipsa LES poate modifica expresia clinică sau serologică a SAFL. Astfel, pacienții cu SAFL secundar lupusului prezintă mai frecvent artralgiile, artrită, anemie hemolitică autoimună, livedo reticularis, epilepsie, tromboză glomerulară și infarct miocardic [14].

Marai și colab. au relatat cum că caracteristicile clinice ale pacienților cu SAFL primar sau secundar au fost similare. Pacienții cu SAFL secundar au avut o frecvență mai mare de anemie hemolitică (28,6 vs 3,3%;  $P = 0,001$ ) și de anticorpi antinucleari (75 vs 12,9%;  $P = 0,0001$ ) [15].

Diferite rapoarte au constatat că nu au existat diferențe în profilul de anticorpi aFL al pacienților cu SAFL primar și secundar [7,12,15]; și nici o corelație între titrurile de anticorpi (LA, IgG aCL, IgM aCL) și manifestările clinice [15]. Unii autori au raportat frecvența mai sporită a IgM aCL, LA, anti-beta2GPI, oxLDL în SAFL primar [7]. Alarcon Segovia și colab. au prezentat rezultatele pacienților cu SAFL primar care tind să aibă titruri de aCL pozitive mai persistente și mai mari decât



cei cu SAFL secundar [16]. Studiul condus de Djokovic relatează că LA a fost determinat mai frecvent la pacienții cu SAFL primar comparativ cu cel secundar [17], date care vin în contrast cu rezultatele disponibile din “Euro-Phospholipid cohort” [18].

Cu referire la manifestările clinice și paraclinice mai multe date sunt disponibile din studiul sindromului antifosfolipidic pe cohorta națională din Serbia. În toate studiile disponibile ale acestei echipe, anumite clase de anticorpi aFL au fost asociate cu manifestările clinice distincte SAFL primar și secundar [17,19,20]. Distribuția anticorpilor aFL în grupurile cu sindrom antifosfolipidic primar și LES a relevat o diferență semnificativă pentru prezența anticorpilor IgG și IgM aCL și  $\beta$ 2GPI IgG. Anticoagulantul lupic exclusiv a fost prezent la 47 pacienți (18,1%) cu SAFL primar și doar la 7 (6,1%) din cei cu LES. Anticorpii aCL solitari au fost prezenți la 43 (16,5%) de pacienți cu SAFL primar și 22 (19,3%) cu LES, de vreme ce anticorpii anti- $\beta$ 2GPI au fost prezenți singular la 13 (5,0%) subiecți cu SAFL primar și la 5 (4,4%) din cei cu LES. Atât manifestările cardiace și neurologice din sindromul antifosfolipidic, cât și prezența anticorpilor aCL IgG au fost mai frecvente ( $p = 0,001$ ) în boala secundară decât în maladia primară ( $p = 0,002$ ). În SAFL primar nivelele ridicate de IgM  $\beta$ 2GPI ( $> 100$  PLU / ml) au fost asociate cu epilepsie ( $p = 0,00001$ ). Cefaleea și depresia au fost mai frecvente în SAFL primar, totodată la acești pacienți a fost determinată asocierea IgM aCL cu migrena, a IgM  $\beta$ 2GPI cu atacul ischemic tranzitor și epilepsie și a LA cu depresia, amnezia globală tranzitorie și migrena [19].

Datele unui studiu din aceasta serie referitor la afectarea pulmonară au relevat că în SAFL primar alveolita fibrozantă a fost mai frecventă la pacienții cu nivele medii de  $\beta$ -2GPI IgM ( $p = 0,0001$ ), iar anticoagulantul lupic s-a corelat cu microtromboza pulmonară ( $p = 0,03$ ). Bărbații au fost mai predispuși să dezvolte hipertensiune pulmonară secundară pe fundalul sindromului antifosfolipidic primar ( $p = 0,019$ ) [20].

Cele mai relevante date provin din studiul „Euro-Phospholipid cohort”, care a inclus 1000 de pacienți cu SAFL, ce au fost monitorizați pe o perioadă de 10 ani. Pacienții cu maladia primară comparativ cu cea secundară au dezvoltat mai frecvent tromboflebită

superficială (1,9% vs 0%) și morbiditate fetală, precum nașterea prematură (72,3% vs 40,0%) și restricția de creștere intrauterină (51,1% vs 1,0%). Referitor la autoanticorpi - LA, ANA, anti-ADN, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-RNP și anticorpii anti-Sm au fost mai frecvenți la pacienții cu SAFL secundar LES comparativ cu SAFL primar ( $p < 0,001$ ). Nu s-au determinat diferențe de supraviețuire după perioada de 10 ani de monitorizare a acestor pacienți. Rata mortalității a fost similară în ambele grupuri: 6,8% și, respectiv, 7,1% dintre pacienții cu SAFL secundar și primar [18].

Sub același aspect, datele unui alt studiu relatează că mortalitatea vasculară în sindromul antifosfolipidic primar variază între 1,4 la 5,5%. Vârsta tânără la debut și recurențele trombotice se consideră predictorii mortalității [21].

Cu toate acestea, cele mai importante și specifice caracteristici care permit clasificarea sindromului antifosfolipidic primar și secundar sunt cele genetice. Există un număr solid de dovezi ale diferențelor genetice între aceste două entități. Prin urmare, principalele diferențe dintre SAFL primar și secundar au fost modificările în biogeneza și funcția mitocondriilor și stresul oxidativ determinate în SAFL primar; semnătura interferonului și diferite gene care mediază semnalizarea aterosclerotică/inflamatorie au fost detectate la pacienții cu SAFL în cadrul LES și în LES izolat [22].

Freitas MVC și colab. au raportat o tendință de portaj al alelelor asociate cu DR53 la pacienții cu SAFL primar în comparație cu cel secundar.[23] Profilurile HLA-DRB1 și HLA DQB1 ale SAFL primar și secundar sunt diferite, deoarece pentru SAFL primar markerul genetic este HLA-DR7, iar pentru SAFL secundar markerii genetici sunt HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3 [24].

Sunt necesare studii viitoare privind factorii genetici asociați cu sindromul antifosfolipidic primar în comparație cu cel secundar prin care s-ar reuși descifrarea mai punctuală a acestor entități și identificarea mai multor caracteristici genetice specifice acestor patologii, în special pentru SAFL primar.

## Indice bibliografic

1. Font J, Cervera R. [Primary antiphospholipid syndrome: a new entity?]. *Med Clin*. 1988; 91:736–8.
2. Font J, López-Soto A, Cervera R, et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity*. 1991;9(1):69-75.
3. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15:1120–4.
4. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa, Khamashta MA (eds), *Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases*, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 2016;17– 30.
5. Durrani OM, Gordon C, Murray PI. Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS): current concepts. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(3):215-38.
6. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005;14(8):607-612
7. Chwalińska-Sadowska H, Meissner M, Wudarski M, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) primary (PAPS) and secondary (SAPS). *Pol Arch Med Wewn* 2006;115:401-6.
8. 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;4:295–306.
9. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3–9.
10. Weber M, Hayem G, De Bandt M, et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus like disease: primary or secondary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol*. 1999;26:2131-6



11. Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:863-7
12. Boura P, Tselios K, Skendros P, Kountouras J. Antiphospholipid syndrome in Greece: clinical and immunological study and review of the literature. *Angiology* 2004;55:421-30. 36.
13. Danowski A, Leitão de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1195-9
14. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2017;76:10-20.
15. Marai I, Levi Y, Godard G, Shoenfeld Y. Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population. *Harefuah*. 2001;140:495-500, 565.
16. Alarcón-Segovia D, Cabral AR. The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14:139- 50.
17. Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, et al. 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;16:162-7
18. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10- year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011-8.
19. Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, et al. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:756-60.

---

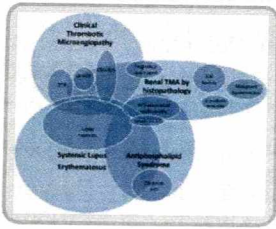
20. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, et al. Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:223-6.

21. Ames PR, Merashli M, Chis Ster I. Survival in primary antiphospholipid syndrome. A single-centre cohort study. *Thromb Haemost.* 2016. 2;115(6):1200-8.

22. Perez-Sanchez C, Barbarroja N, Messineo S, 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* 2015;74:1441-9

23. Freitas MV, da Silva LM, Deghaide NH, et al. Is HLA class II susceptibility to primary antiphospholipid syndrome different from susceptibility to secondary antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2004; 13:125–31.

24. Kapitany A, Tarr T, Gyetvai A, et al. Human leukocyte antigen-DRB1 and -DQB1 genotyping in lupus patients with and without antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:545-51



## Sindromul antifosfolipidic secundar

**Lucia Mazur-Nicorici  
Liviu Grib**



## 2.2. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPOIDIC SECUNDAR

Tulburări asociate secundar cu SAFL se depistează în diverse afecțiuni inflamatorii și autoimune: lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, scleroză sistemică, boala Behcet, sindromul Sjogren, vasculite, artrita psoriazică, HIV, hepatita C, boli limfoproliferative, trombocitopenie autoimună, Sindromul Guillain-Barre ș.a. Practic orice sistem poate fi afectat inclusiv prin: tromboza arterei periferice, tromboza venoasă profundă, boala cerebrovasculară, pierderea sarcinii, embolie pulmonară, infarct miocardic, tromboză retiniană, necroza avasculară a osului.

*Investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului:*

Nivelele de aCL, anti beta-2 glicoproteina I sau lupus anticoagulant, la cel puțin 12 săptămâni distanță, panelul de coagulare, TC sau RMN a creierului (accident cerebral), toracic (embolie pulmonară) sau abdomen (sindromul Budd-Chiari), cercetarea prin ultrasunet Doppler pentru detectarea trombozei profunde, ecocardiografia bidimensională poate demonstra îngroșarea asimptomatică a valvei, vegetații sau insuficiență valvulară.

Cercetările asupra sindromului antifosfolipidic secundar în Republica Moldova au început în 1992 prin examinarea unui lot de 179 pacienți cu LES după o fișă specială elaborată de noi care a inclus date demografice, debutul bolii, acutizări, factorii declanșatori, date constituționale, afectarea organelor, activitatea bolii, anemia și prezența anticorpilor ADN, ANA și anticorpilor antifosfolipidici (aCL). În rezultatul cercetării s-a stabilit valoarea activității lupusului prin ECLAM, importanța markerilor ecocardiografici în depistarea patologiei cardiace, rolul tomografiei computerizate în diagnosticul proceselor neurologice, de asemenea s-a demonstrat frecvența înaltă a tulburărilor hematologice și a fost descifrată caracteristica clinico-imunologică a sindromului antifosfolipidic în lotul de studiu. Pacienții din studiu au avut vârsta între 13 și 65 ani, 91,6% fiind femei. S-a constatat că pacienți au avut implicare cardiacă, renală, gastrointestinală și vasculară în procesul patologic. Vasculitele lupice s-au prezentat cu capilarite digitale și palmare, livedo reticular, fenomenul Raynaud și vasculite necrozante. De altfel a fost determinat că afectarea vaselor este prezentă la pacienții de vârstă tânără, preponderent la bărbați, care se asociază cu afectarea sistemului nervos, rinichilor și sindromul antifosfolipidic. Din motive că depistarea anticorpilor anticardiolipinici în titru crescut se asociază cu sindromul antifosfolipidic, am folosit criteriile propuse de D. Segovia -Alarcon și am depistat că SAFL s-a diagnosticat la

50 din 179 pacienți cu unele particularități de manifestare și evoluție. Majorarea titrului anticorpilor antifosfolipidici a corelat cu trombozele arteriale și vasculopatii, mai rar depistându-se trombocitopenia și anemia hemolitică. Totodată trombocitopenia ca și criteriu al SAFL la pacienții din studiu nu s-a regăsit și după părerea noastră ar fi putut fi exclus din criteriile de diagnostic, fapt ce s-a întâmplat la elaborarea criteriilor din Sapporo, 1999. De notat, în serurile pacienților cu LES titrul anticorpilor aCL IgG a fost între 34,2 și 493 GPL, aCL IgM – 11,2 și 45 MPL, iar la donatorii sănătoși 1,8-16,2 și 2,9-25,2, respectiv (norma < 20 GPL și <10 MPL). La analiza datelor am găsit corelare dintre majorarea titrului de anticorpi aCL cu inflamația și activitatea imunologică. Astfel în urma cercetării efectuate pe lotul de pacienți cu LES am demonstrat prezența SAFL în 28,2% cazuri ce au respectat criteriile de diagnostic, 1992 prin dezvoltarea trombozelor arteriale și venoase, morbiditatea sarcinii, vasculopatii și prezența anticoagulantului lupic și/sau a anticorpilor anticardiolipinici în titru crescute. Ulterior a fost creat grupul de studiu LUIMS (Lupusul și Impactul Medico-Social al bolii) cu includerea 212 pacienți. Am continuat cercetarea prin evaluarea pacientelor cu lupus și sarcină și rezultatul ei. S-a constatat că 22 femei au fost însărcinate, dintre care 5 cu SAFL secundar, unde s-au născut 18 copii sănătoși, iar o sarcină s-a finalizat cu nașterea unui "copil mic". Totodată am constatat că LES a debutat cu SAFL în 6 cazuri. Analiza eficacității tratamentului cu glucocorticosteroizi, antiagregante și anticoagulante jos moleculare a demonstrat menținerea activității joase a bolii sau remisiune și nivel normal al anticorpilor aCL. Arealul investigațiilor s-a extins spre identificarea anticorpilor aCL, beta-2 glicoproteina I, anticoagulantul lupic în valvulopatiile reumatismale, endocardita infecțioasă, artrita psoriazică și limfomul Non-Hodgkin. Rezultatele cercetărilor efectuate au fost raportate la întruniri pe specialitate, de asemenea au fost organizate două conferințe cu tematica Sindromul antifosfolipidic (Conferința moldo-română, 2012 și cu medicii ginecologi-obstetricieni, 2018) și ținute cursuri pentru medicii din Republica Moldova.

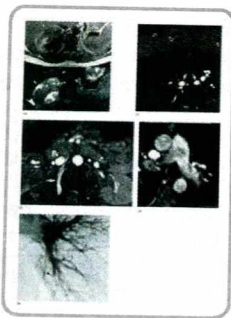
Studiul efectuat a demonstrat că tratamentul anticoagulant convențional a îmbunătățit speranța de viață a pacienților cu LES și SAFL secundar. Cu toate acestea, tromboza rămâne cea mai frecventă cauză de pronostic rezervat. Recunoașterea și înțelegerea crescândă a bolii poate conduce la dezvoltarea de noi agenți antiproliferativi sau la creșterea utilizării raționale a medicamentelor existente.



## Indice bibliografic

1. Mazur M. Sindromul antifosfolipidic în lupusul eritematos sistemic. *Curierul Medical*, Nr. 1, Chisinau 1997 : 47-49
2. Mazur M. Tratatul sindromului antifosfolipidic la pacientii cu LES. *Zilele USMF "Nicolae Testemitanu"*, Chisinau, Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților 1999 : 259
3. Mazur M. Treatment of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. For Main EULAR 99 Programme, Allied Glasgow 1999:123
4. Mazur M. Noi perspective în lupusul eritematos sistemic și sindromul antifosfolipidic. Conferința SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”. Culegere 2002, Chisinau : 210-216
5. Mazur M, Mazur-Nicorici L, Grejdieru A, Vasiliu R. The role of Heparin in treatment of patients with rheumatic heart diseases and high level of aCL antibodies. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2004, Vol. 39, Nr. 3 : 238
6. Mazur-Nicorici Lucia. SLE – independent risk factor for premature cardiovascular events. 29 th Balkan Medical week Ecology, Man, Health Abstracts, 2006, 16 : 79
7. Grejdieru A, Mazur M, Revenco V, Stirbul A. AFPL-41. Anticardiolipin antibodies and clinical considerations in infective endocarditis patients in Moldova. *Clinical rheumatology* 2007, 26 (4): 644-644
8. Mazur-Nicorici L, Cemețchi O, Mazur M, Grejdieru A, Anestiade Z, Darciuc O Correlation between disease activity, anticardiolipin antibodies and serum prolactin concentration in patients with systemic lupus erythematosus “Archives de L’Union Medical Balcanique”, Summaries. Chișinău, 2008. Vol. 2 : 46
9. Mazur-Nicorici Lucia, Olga Cemețchi, Ana Stirbul A. Rusu. Pregnancy outcomes in lupus patients. *EULAR Journal Paris, France* 2008 : 586-587
10. Mazur-Nicorici Lucia, Mazur Minodora, Revenco V, Grosu A, Soroceanu Ala. Le rôle des thromboses coronariennes dans l'évolution du lupus érythémateux disséminé, L” archive de UMB Paris, France 2009 : 77
11. Samohvalov E, Mazur-Nicorici L, Vetrilă S, Mazur M. Particularitățile evoluției sindromului antifosfolipidic obstetrical la pacientă cu anamnezic agravat. Caz clinic. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”*. Chișinău, 2010, 3 : 92-93. ISSN: 1857-1719.
12. Rodziewicz M and David P. D’Cruz. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. First Published April 27, 2020 <https://doi.org/10.1177/1759720X20910855>
13. Yu Zuo, Hui Shi, Chun Li, and Jason S. Knight. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Apr 20; 133(8): 929–940. doi: 10.1097/CM9.0000000000000705
14. Buruiană S, Robu M, Mazur-Nicorici L, Tomacinschii V, Mazur M. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom Non-Hodgkin. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2020, nr. 2 (66) : 114-117. ISSN 1857-0011.
15. Buruiană S, Mazur M, Robu M, Tomacinschii V, Mazur-Nicorici L. The frequency of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. În: *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2020, 20 (1) : 282. ISSN 2152-2650.





## **Sindromul antifosfolipidic catastrofic**

**Ricard Cervera  
Lucia Mazur-Nicorici**

### 2.3. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC CATASTROFIC

*Introducere.* Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o tulburare sistemică autoimună cu o gamă largă de afecțiuni vasculare și manifestări obstetricale asociate cu tromboza și mecanismele inflamatorii orchestrate de către anticorpii antifosfolipidici (1, 9). Sindromul antifosfolipidic catastrofic (SAFLc) este definit ca o tromboză în multiple organe ce se dezvoltă simultan sau într-o perioadă scurtă și care pune în pericol viața. Sindromul antifosfolipidic (SAFL) ca și boală autoimună se caracterizează prin manifestări importante, ca tromboza, evenimente obstetricale, ateroscleroză accelerată, risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral, boală cardiacă valvulară și livedo reticular. O prezentare rară a sindromului antifosfolipidic care pune viața în pericol este sindromul antifosfolipidic catastrofic (SAFLc), care se caracterizează prin implicarea simultană a mai multor organe, care în histologie demonstrează ocluziuni ale vaselor mici sugerând un atac trombotic (17,36).

Etiologia. Etiologia bolii este insuficient cunoscută, deși a fost stabilit că aproximativ jumătate dintre diagnostice vor fi în contextul lupusului eritematos sistemic (LES), alte cazuri sunt clasificate ca "SAFL primar", SAFL obstetrical (SAFLo), SAFL catastrofic (SAFLc) și SAFL seronegativ. În pofida faptului că sindromul antifosfolipidic este clasificat ca tulburare autoimună, până în prezent nu s-a decelat nici un tratament imunomodulator dovedit. Mai degrabă, terapia zilnică se concentrează asupra gestionării morbidității.

Fiziopatologia sindromului antifosfolipidic catastrofic. Pe măsură ce în studiile regionale real se includ puțini pacienți cu SAFLc, conceptul privind fiziopatologia bolii derivă din investigațiile clasice ale SAFL (39). De notat că sindromul antifosfolipidic este puternic asociat cu antifosfolipidele (aFL) mediat prin disfuncția endotelială vasculară și activarea sistemului complementului. Deși tromboza este semnul distinctiv al SAFL, identificarea exactă a pacienților cu risc crescut de tromboză rămâne o provocare. În același timp, natura sistemică a SAFL este manifestată și prin alte trăsături și semne, ca și citopeniile, disfuncția cognitivă, implicarea cardio-vasculară, prezența anticorpilor

antifosfolipidici circulanți, măsurați prin teste pentru anticardiolipin IgG sau IgM; anti-beta-2 glicoproteina I (a $\beta$ 2GPI) IgG sau IgM sau anticoagulantul lupic. De altfel, cel puțin unul dintre aceste teste ar trebui să fie pozitiv repetat pentru a stabili la un pacient SAFL.

În cazul SAFL convențional, anticorpilor antifosfolipidici interacționează cu suprafețele fosfolipidelor prin intermediul proteinelor intermediare de legare a lipidelor, cum ar fi  $\beta$ 2GPI, activând astfel celulele endoteliale, trombocitele, monocitele, celulele trofoblastice și neutrofilele cu efect protrombotic (28,44). Prin prisma teoriei mecanice și cu relevanță pentru terapiile potențiale, activarea celulară depinde atât de factorul de transcripție intracelulară NF- $\kappa$ B, cât și de cascada complementului extracelular. Totodată, concomitent cu activarea directă a celulelor, anticorpilor antifosfolipidici pot, de asemenea, să modifice mecanismele anti- și pro-coagulante, prin anexina V, proteina C, protrombina și factorul tisular (35). Încă în 1998, s-au raportat șase cazuri (dintre care cel puțin trei respectă criteriile actuale pentru SAFLc) ce au emis ipoteza că tromboza se poate dezvolta și manifesta prin tromboze multiple la pacienții cu risc înalt prin creșterea inhibitorilor de fibrinoliză (30).

Rămâne discutabil cum anticorpilor antifosfolipidici potențează acest atac trombotic, la mulți pacienți cu SAFLc se îmbunătățește starea prin tratamentul cu anticoagulante. De altfel, un dezechilibru între generarea de fibrină și liza ei a fost raportat mai devreme și rămâne parțial responsabil pentru SAFLc. În același timp, dovezi clinice ale unei cascade de citokine versus răspunsul inflamator sistemic se regăsesc la mulți pacienți cu SAFLc (38). Așadar, abordarea tratamentului va fi axată pe tratamentul nu numai al trombozei, ci și al răspunsului sindromului inflamator sistemic.

Patogenia SAFLc. Mecanismele patogene ale sindromului antifosfolipidic pot fi arbitrar împărțite în patru grupuri interdependente: 1) activarea celulară, 2) inhibarea anticoagulantelor, 3) inhibarea fibrinolizei și 4) activarea complementului (Tabelul 1).

***Tabelul 1.*** Mecanismele patogenetice ale SAFL catastrofic

---

Activarea celulară

Activarea celulelor endoteliale



---

Activarea celulelor imune  
Activarea trombocitelor  
Inhibarea anticoagulantelor  
Inhibarea căii proteinei C  
Înteruperea scutului anexinei A5  
Inhibarea fibrinolizei  
Inhibarea inhibitorului -1 de activator al plasminogenului  
Blocarea beta 2 glicoproteinei 1  
Blocarea anexinei A2  
Activarea complementului  
Activarea celulelor endoteliale de către C5a și MAC\*  
Activarea celulelor imunitare prin C5a  
Activarea trombocitelor de către C3a și MAC\*

---

#### Inhibarea fibrinolizei prin C5a

---

\*MAC, membrane de atac complex.

Astfel, anticorprii antifosfolipidici stimulează celulele endoteliale, celulele imune și trombocitele. Legarea complexului anti-B2GPI - B2GPI la diferiți receptori de pe suprafața celulelor endoteliale promovează un fenotip pro-inflamator și protrombotic mediat de proteina kinază p38 mitogen activată și de factorul nuclear kappa-B. Anticorprii antifosfolipidici reduc activitatea sintetazei de oxid nitric endotelial, ce se soldează cu producerea diminuată a oxidului nitric. Deficitul de oxid nitric provoacă vasodilatație defectuoasă și promovează adeziunea plachetară a endoteliului. Anticorprii antifosfolipidici provoacă stres oxidativ și stimulează expresia factorului de țesut pe suprafața celulelor endoteliale și a monocitelor. Lipoproteina legată de membrane și factorul tisular este receptorul de suprafață celulară și cofactorul pentru factorul de coagulare VII. Complexul anti-B2GPI - B2GPI poate induce activarea și agregarea trombocitelor prin receptorul 2 al apolipoproteinei E (28, 33).

Anticorprii antifosfolipidici pot inhiba anticoagulantele. Anticoagulantele endogene includ proteina C, proteina S, antitrombina și anexina A5. Un receptor de suprafață al celulelor endoteliale, trombomodulina leagă trombina și proteina C, facilitând astfel activarea proteinei C. O proteină serinică multifuncțională, proteina C activată,

inactivează factorii de coagulare Va și VIIIa cu ajutorul proteinei S. Anticorprii antifosfolipidici pot inhiba calea proteinei C prin: 1) inhibarea asamblării complexului proteic C; 2) reducerea activării proteinei C prin intermediul complexului de trombomodulină-trombină; 3) suprimarea activității proteinei C; 4) legarea și protejarea factorilor de coagulare Va și VIIIa de proteoliza mediată de proteina C; și 5) intensificarea clearance-ului proteinei C. Anticorprii antifosfolipidici perturbă anexina A5, un anticoagulant puternic cu afinitate ridicată pentru fosfolipidele protrombotice încărcate negativ, cum ar fi fosfatidilserina (28, 44, 23).

Anticorprii antifosfolipidici pot afecta fibrinoliza. Acțiunile coordonate ale activatorilor, inhibitorilor, cofactorilor și receptorilor sistemului fibrinolitic asigură protecție împotriva activității excesive a sistemului de coagulare.

Activatorul de plasminogen tisular (tPA) și urokinaza (uPA) transformă plasminogenul în plasmină, care degradează fibrina în produsele sale de degradare solubile. B2GPI servește ca și cofactor pentru tPA. Un receptor de suprafață celulară pentru tPA și plasminogen, anexina A2 facilitează proteoliza plasminogenului mediată de tPA și generarea de plasmină. Inhibitorul activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) inhibă activitatea tPA și uPA. Anticorprii antifosfolipidici pot interfera cu fibrinoliza prin: 1) inhibarea tPA; 2) blocarea B2GPI; și 3) interferarea cu anexina A2. Totodată anticorprii antifosfolipidici pot activa complementul. Completele sunt activate prin căile clasice, lectina sau alternative (7). Calea clasică este puternic activată de complexe imune, care sunt recunoscute de molecula multiplă de recunoaștere a modelului C1q. Activarea complementară are ca rezultat scindarea C3 în C3a și C3b prin convertazele C3. Legarea C3a la receptorul său pe suprafața trombocitelor determină activarea, aderarea și agregarea trombocitelor. C3b facilitează fagocitoza și participă la asamblarea convertazelor C5 care scindează C5 în C5a și C5b. C5a stimulează exprimarea factorului de țesut (monocite, neutrofile, celule endoteliale) și PAI-1 (celule mastocitare, bazofile). C5b participă la asamblarea complexului de atac membranar (C5b-9) pe suprafața trombocitelor și a celulelor endoteliale, având ca rezultat generarea de fosfolipide protrombotice încărcate negativ. Complexul de

atacuri cu membrană declanșează, de asemenea, eliberarea granulelor de stocare și a microparticulelor purtătoare de factor de țesut de la trombocite. Analiza amplă a grupului de lucru s-a concentrat pe SAFLc prin revizuirea dovezilor disponibile privind patogeneza, caracteristicile de laborator și clinice, diagnosticul, managementul și direcția viitoarelor cercetări (18, 45).

Istoria problemei. Cea mai timpurie descriere a SAFLc datează din 1984, urmată în scurt timp de mai multe descrieri de cazuri. În 1992 Asherson R. a definit în mod formal SAFLc drept coagulopatie asociată cu anticorpi antifosfolipidici, dar total distinctă și separată de oricare dintre celelalte coagulopatii moștenite sau dobândite, recunoscute până atunci (20, 10). Criteriile de diagnostic ale SAFLc au fost inițial propuse de Asherson și col. în 2002 (9), aprobate ulterior printr-un consens internațional în 2003 (6, 17). Criteriile de clasificare a SAFLc au fost propuse și revizuite pe durata studiilor (6, 2) ilustrate în Tabelul 2.

**Tabelul 2.** Criteriile preliminare de clasificare a sindromului antifosfolipidic catastrofic

---

- (1) Dovada implicării a trei sau mai multe organe, sisteme și / sau țesuturi \*
  - (2) Dezvoltarea manifestărilor simultane sau în mai puțin de o săptămână
  - (3) Confirmarea histopatologică a ocluziei vaselor mici în cel puțin un organ sau țesut
  - (4) Confirmarea la laborator a prezenței anticorpilor antifosfolipidici (anticoagulantul lupic și / sau anticardiolipinul)
- SAFL catastrofic definit: prezența a 4 criterii  
SAFL catastrofic probabil - oricare dintre următoarele:
- (a) Toate cele patru criterii, cu excepția a numai două organe, sisteme și / sau țesuturi implicate
  - (b) Toate cele patru criterii, cu excepția absenței confirmării de laborator (în cel puțin 6 săptămâni) din cauza decesului precoce al unui pacient care nu a fost testat niciodată pentru antifosfolipide înainte de instalarea SAFL catastrofic
  - (c) Criteriile (1), (2) și (4)



(d) Criteriile (1), (3), și (4) și dezvoltarea unui al treilea eveniment între o săptămână și o lună după prezentare, în ciuda tratamentului anticoagulant

\*De obicei, dovezile clinice ale ocluziilor vasculare sunt confirmate prin tehnici de imagistică atunci când este cazul. Implicarea renală este definită de creșterea cu 50% a creatininei serice, a hipertensiunii sistemice severe (180 / 100 mm Hg) și / sau proteinurie (500 mg/24 ore). Pentru confirmarea histopatologică, trebuie să existe dovezi semnificative de tromboză, deși vasculita poate coexista ocazional. Dacă pacientul nu a fost diagnosticat anterior cu SAFL, confirmarea de laborator necesită ca prezența anticorpilor antifosfolipidici să fie detectată în două sau mai multe ocazii cu cel puțin șase săptămâni (nu neapărat în momentul evenimentului), în conformitate cu criteriile preliminare propuse pentru clasificarea SAFL definitiv. Aceste criterii cer clinicianului să caute debutul rapid al trombozei în mai multe organe, precum și anticorpii antifosfolipidici circulanți. Deoarece diagnosticul depinde în mod esențial de prezența acestor anticorpi, este necesar un grad ridicat de suspiciune.

Recent, Erkan (2014) a evaluat rezultatul clinic al celor 58 de supraviețuitori ai unui eveniment de SAFL catastrofic. Treizeci și opt de pacienți (66%) nu au dezvoltat alte evenimente legate de SAFL, 15 (26%) au dezvoltat un nou episod trombotic (în 13 cazuri în timpul terapiei anticoagulante), dar niciunul dintre aceștia nu a dezvoltat alte episoade SAFL catastrofic.

Anticoagulantul lupic care este un test funcțional pentru prezența anticorpilor antifosfolipidici, este cel mai bun predictor pentru evenimentele trombotice în SAFL clasic, și poate prezice și mortalitatea. 82% dintre pacienții din registrul SAFLc au fost raportați ca având anticoagulantul lupus pozitiv (27, 15). În plus, subliniind nevoia de a fi prudenți în interpretarea anticoagulantului lupic, circa jumătate din pacienții critici pot avea un anticoagulant lupic pozitiv secundar altor probleme (infecție în endocardita infecțioasă, administrare de catecolamine sau cancer) ce este complet independent de SAFL. A fost raportat că la 83% dintre pacienții cu SAFLc s-a

depistat nivel înalt de anticardiolipin IgG anti- $\beta$ 2GPI ce crește încrederea clinicianului în diagnosticul SAFL și SAFLc.

Aceste diferite condiții pot apărea pe un spectru și cu o suprapunere clinică, necesitând o abordare adaptabilă și multispecializată a monitorizării acestor pacienți.

Etiologia și asociațiile. Rezultatele cercetărilor au pus în evidență faptul că pentru SAFL în general, și pentru SAFLc, în special, sunt necesare cel puțin 2 interrelații pentru a iniția sistemul amorsat către evenimentele trombotice. În cea mai recentă analiză a datelor Registrului SAFLc, circa două treimi din cazuri (65,4%) au fost atribuite unui factor clar precipitant ca infecția (46,7%), stările maligne (17,6%), intervenții chirurgicale (16,8%) și (10,9%) anticoagularea subterapeutică (18). Este posibil ca infecția să fie și mai strâns legată de SAFLc, de altfel o analiză a datelor Registrului SAFL a constatat o infecție la 60,9% dintre copii, comparativ cu 26,8% dintre adulți. Prima descriere detaliată a SAFLc la o populație pediatrică a constatat că SAFLc este prima manifestare a SAFL (11).

Morbiditatea și mortalitatea. SAFLc complică probabil aproximativ 1% din cazurile de SAFL. De exemplu, un studiu european privind 1000 de pacienți cu SAFL a găsit doar nouă cazuri noi în peste 10 ani de urmărire (dintre care cinci au decedat). Într-o serie italiană care s-a concentrat exclusiv asupra pacienților cu serologie triplu pozitivă SAFL, 4/160 pacienți (2,5%) au fost diagnosticați cu SAFLc. Într-adevăr SAFL triplu-pozitiv (când un pacient are teste pozitive pentru anticardiolipin, anti- $\beta$ 2GPI și anticoagulantul lupic) este, de asemenea, asociat cu un risc mai mare de tromboză în cadrul SAFL clasic (22).

SAFLc, prin definiție, vizează simultan multiple sisteme de organe.

Sistemele cel mai probabil afectate includ: renal (73%), pulmonar (58,9%), sistem nervos central (55,9%), cardiac (49,7%), %, splina (16,7%), glandele suprarenale (10,6%), pancreasul (7,2%) și măduva osoasă (3,1%). Alte ținte rare includ testiculele / ovarele și prostata. Este de remarcat faptul că rezultatele cercetărilor japoneze au descoperit o frecvență înaltă de implicare a SNC, de ordinul a 87% cazuri.

În seria de cazuri precoce, mortalitatea din SAFLc a fost estimată la aproximativ 50% cazuri. Alte cauze ale declanșării SAFLc sunt

afectarea cardiacă (14,1%), pulmonară (7,1%) și abdominală (4,5%), infecțiile (14,1%) sau insuficiență multiorganică (12,4%). Rezultatele autopsiei au găsit dovezi ale microtrombozei la 84,5% dintre pacienți, urmată de infarct (53,4%), endocardita neinfecțioasă (27,6%) și tromboza vasculară mare (19%) și afectări cerebrale în 19,5%. În SAFLc non-lupus, mortalitatea este prezisă de vârsta peste 36 de ani. În cazul SAFLc asociate cu lupus s-a prezis o mortalitate mai mare, în timp ce trombocitopenia a fost asociată cu rezultate mai bune (Tabel 3).

**Tabelul 3.** Caracteristica clinică a procesului trombotic (adaptată după Kitchens et al. [2011])

Vârsta sub 50 de ani și  $\geq 2$  dintre următoarele:

Tromboembolii acute,  $\geq 2$  pusee tromboembolice arteriale și / sau venoase, cu sau fără microangiopatie trombotică în 1-2 săptămâni, care pot apărea de mai mulți ani

Localizări neobișnuite ale trombozei

Reaparitie progresivă / recentă inexplicabilă

Refractar la terapia acută sau răspunsul atipic la terapie

Exacerbarea tratamentului inadecvat sau întrerupt (de exemplu, anticoagularea subterapeutică)

Frecvent precedat de un eveniment inițiator sau " trigger "

Pe baza conceptului avalanșei trombotice, mai multe tulburări comparabile (incluzând SAFL catastrofic) cu o prezentare protrombotică extremă pot exprima un proces patofiziologic de bază similar, reprezentând un răspuns extrem la un stimulent inițial protrombotic. Astfel, genetica furtunii trombotice este investigată în prezent cu ipoteza că factorul de risc genetic protrombotic declanșează o formă accelerată de tromboză după un eveniment inițial (14).

Prezentarea clinică. De notat că în Registrul SAFL catastrofic circa 72% dintre pacienți au fost femei. Vârsta pacienților a variat între 11 și 60 de ani, cu o medie de 37 de ani. Au fost identificați factori de precipitare, cum ar fi infecția (22%), intervenția chirurgicală (10%), întreruperea tratamentului cu anticoagulante (8%), medicamentele (7%), complicațiile obstetricale (7%). Tulburări autoimune concomitente cum ar fi lupus eritematos sistemic (40%), sindromul lupus (5%) sau o altă boală autoimună (9%) sunt frecvent prezente (15).



În SAFLc pot fi afectate o varietate de organe și țesuturi, rinichii, plămânii, sistemul nervos central, inima, pielea, ficatul și tractul gastro-intestinal fiind cele mai frecvent afectate. Deși boala renală este prezentă la doar 18% cazuri, rinichii se pot implica în cursul bolii până la 71% cazuri. Implicarea renală este definită de o creștere a concentrației plasmatică a creatininei  $\geq 50\%$ , proteinurie ( $> 0,5$  g/zi), hipertensiune arterială severă (TA  $> 180/100$  mm Hg) sau o combinație a acestora. Cele mai frecvente manifestări renale sunt hipertensiunea, proteinuria, hematuria și insuficiența renală acută (42, 40). Proteinuria a variat între 0,6 - 6,1g/zi, cu o medie de 2,8 g/zi. Hipertensiunea arterială este adesea severă. Infarctul renal se dezvoltă în mod ocazional (6,7, 15).

Prezentăm implicarea organică în cadrul SAFLc (tabelul 3).

**Tabelul 3.** Implicarea organelor în SAFL catastrofic

Rinichi	71%
Plămâni	64%
Sistemul nervos central	62%
Inima	51%
Pielea	50%
Ficatul	33%
Tractul gastro-intestinal	25%
Tromboza venoasă	23%
Splina	19%
Glandele suprarenale	13%
Tromboze arteriale	11%
Pancreasul	8%
Retina	7%
Sistemul nervos periferic	5%
Măduva osoasă	4%

Plămânii sunt implicați la 24% dintre pacienți la prezentare. Cu toate acestea, plămânii sunt implicați în cele din urmă la 64% dintre pacienți în cursul bolii. Sindromul de detresă respiratorie acută și embolismul pulmonar sunt cele mai frecvente manifestări pulmonare. Uneori apare tromboza arterelor pulmonare și arteriolelor. Patogenia hemoragiei

alveolare în SAFLc este puțin înțeleasă. Examinarea histologică a probelor de biopsie pulmonară de la pacienți cu APS și hemoragie alveolară a evidențiat tromboza microvasculară cu sau fără capilare. Capilarita pulmonară se caracterizează prin prezența celulelor inflamatorii, în special a neutrofilelor și în jurul capilarelor în pereții alveolari (24, 40).

Sistemul nervos central este implicat la 62% dintre pacienți. Encefalopatia hipertensivă, encefalopatia ischemică, accidentul vascular cerebral și tromboza venoasă cerebrală sunt unele dintre cele mai frecvente manifestări. Statusul mental este alterat, variind de la somnolență, dureri de cap, deficiențe neurologice focale și convulsii. Inima este implicată la aproape jumătate dintre pacienți. Tromboza arterelor coronare poate determina apariția anginei instabile și a infarctului miocardic. Boala valvulară poate provoca regurgitare. Leziunile trombotice ale valvelor cardiace cu vegetație sterilă se întâlnesc ocazional. Uneori, se găsesc trombi intracardiaci. Afecțiunile cutanate sunt observate la aproape jumătate dintre pacienți și includ livedo reticularis, acrocianoză, purpură, echimoze, hemoragii de splinter și necroză care duce la ulceratii (9).

Leziunile tisulare extinse ce însoțesc SAFLc includ: 1) febră (o temperatură corporală  $> 38^{\circ}\text{C}$ ) sau hipotermie (o temperatură a corpului  $< 36^{\circ}\text{C}$ ); 2) tahicardie (rata inimii  $> 90$  bătăi/minut); 3) tahipnee (rata respiratorie  $> 20$  respirații/minut) sau hiperventilație ( $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg) și 4) leucocitoză (leucocite  $> 12000 / \text{mm}^3$ ), leucopenie (un număr de leucocite  $< 4000 / \text{mm}^3$ ) sau devierea la stânga a formulei leucocitare - prezența a mai mult de 10% neutrofile imature (8,40).

Indicii de laborator. Rezultatele de laborator sunt rezumate în tabelul 4, astfel, anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic sunt detectați la majoritatea pacienților, anticorpii antinucleari (de regulă în titru jos, sub 1:320) apar la 2/3 dintre pacienții cu SAFLc. Trombocitopenia este prezentă la aproape jumătate dintre pacienți, forma severă este mai puțin frecventă, sub  $100000 / \text{mm}^3$  - 32% cazuri. Anemia hemolitică microangiopatică este prezentă doar la o treime din pacienți și un număr mic de schizocite. Se poate presupune că rapiditatea debutului și a completării ocluziunii microvasculare a împiedicat curgerea suficientă a sângelui prin vasele trombotice pentru a provoca fragmentarea eritrocitelor (15).

**Tabelul 4.** Indicii de laborator în SAFL catastrofic

---

Anticardiolipina IgG, 83%	
Anticoagulantul lupic	, 82%
Anticorpi antinucleari	, 66%
Trombocitopenie, 46%	
Anticardiolipina IgM, 38%	
Anemia hemolitică, 35%	
Schizocite în frotiul sanguin, 16%	
Proteine de fază acută	

---

În conformitate cu SIRS (sindromul de răspuns inflamator sistemic), se observă modificări ale concentrațiilor proteinelor de fază acută, proteina C reactivă, amiloidul seric A, feritina, mai multe componente ale sistemului complementului, coagulare și fibrinoliză. Proteinele cu fază acută negativă, cu semnificație clinică, sunt albumina și transferina. Rata de sedimentare a eritrocitelor poate fi semnificativ ridicată (26).

Diagnosticul diferențial. Manifestările clinice ale SAFLc sunt de obicei o consecință a unei microangiopatii trombotice acute. Prin urmare, diagnosticul diferențial este larg și include sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, coagularea intravasculară diseminată și trombocitopenia indusă de heparină. Sindromul hemolitic-uremic (HUS) și purpura trombotică trombocitopenică (TTP) sunt caracterizate prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și leziuni ischemice de organe (6,15). În timp ce febra și manifestările neurologice domină frecvent imaginea clinică în purpura trombotică trombocitopenică, majoritatea pacienților cu sindrom hemolitic-uremic suferă de boli renale. Diferența dintre sindromul hemolitic-uremic / purpura trombotică trombocitopenică și SAFLc este uneori dificilă. Ca regulă generală, trombocitopenia și schizocitoza sunt marcate în sindromul hemolitic-uremic / purpura trombotică trombocitopenică și absente sau ușoare în SAFLc. Timpul de tromboplastină parțial activat este, de obicei, normal în sindromul hemolitic-uremic / purpura trombotică trombocitopenică, dar poate fi crescut în SAFLc în prezența anticoagulantului lupic (37).



În timp ce prezența anticorpilor antifosfolipidici este marcajul serologic al SAFL catastrofic, activitatea plasmatică a ADAMTS-13 (dezintegrin și metaloprotează, cu domenii asemănătoare trombospondinei-1) este sub 5% din normal la majoritatea pacienților cu purpura trombotică trombocitopenică. HUS apare în două setări clinice distincte. La majoritatea pacienților cu sindrom hemolitic-uremic, o infecție cu bacterii toxice, cum ar fi E. coli producătoare de verotoxină, precede debutul bolii. În aproximativ 10% din cazuri, nu se identifică o infecție bacteriană anterioară (așa-numitul HUS atipic). Unii pacienți cu sindromul hemolitic-uremic atipic demonstrează scăderea nivelului de complement C3 în sânge, o reflectare a activării complementului. De fapt, mutațiile genetice care implică proteine de reglare a complementului, ce duc la activarea lui, prin calea alternativă pot fi găsite la circa jumătate dintre pacienții cu sindrom hemolitic-uremic atipic (2). Coagularea intravasculară diseminată (CID) ce se caracterizează prin tromboză microvasculară diseminată, coagulopatie de consum și diateză hemoragică nu este o tulburare primară și poate fi o complicație a unei varietăți de tulburări care duc la activarea coagulării. Caracteristicile de laborator ale CID includ trombocitopenie absolută sau relativă, timp de coagulare prelungit, concentrație redusă de fibrinogen în plasmă și concentrații plasmatică crescute ale produselor de degradare a fibrinei. Deși CID se datorează în principal trombozei vasculare, CID manifestă de obicei semne de tromboză și sângerare în același timp. Cu toate acestea, CID poate complica SAFLc la o treime din pacienți (31).

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este caracterizată prin tromboză microvasculară diseminată, coagulopatie consumatoare și diateză hemoragică.

De altfel, CID nu este o tulburare primară și poate fi o complicație a unei varietăți de tulburări care duc la activarea coagulării. Caracteristicile de laborator ale CID includ trombocitopenia absolută sau relativă, timpii de coagulare prelungiți, concentrația plasmatică redusă a fibrinogenului și concentrațiile plasmatică crescute ale

produselor de degradare a fibrinei. Coagularea intravasculară diseminată poate imita SAFLc (6).

### **Tratamentul sindromului antifosfolipidic catastrofic.**

Fiind o boală sistemică gravă, SAFLc necesită o strategie agresivă de tratament multidisciplinar. Următoarele tratamente, adesea în combinație, au fost utilizate pentru SAFLc: anticoagulante (87%), glucocorticoizii (86%), schimbul de plasmă (39%), ciclofosfamida (36%), imunoglobulinele intravenoase (22% agenți (10%) (5). O scădere recentă a ratei mortalității în CAPS de la 53% la 33% a fost atribuită utilizării strategiilor de tratament menționate anterior în combinație (38).

În prezent, consensul experților recomandă folosirea anticoagulantelor și a corti-costeroizilor la toți pacienții și atenție sporită pentru schimbul de plasmă sau administrarea imunoglobulinei intravenoase (IGIV).

Adăugarea ciclofosfamidei trebuie, de asemenea, luată în considerare la pacienții cu SAFLc secundar LES. Este important de reținut că acesta este un domeniu fără studii prospective, iar cele mai bune date provin din analiza registrului SAFLc (13).

Mortalitatea CAPS este ridicată dar s-a îmbunătățit în ultimii ani (supraviețuirea actuală 63%), probabil rezultatul unei educații mai bune și al utilizării terapiei adecvate (12).

### **Anticoagulantele**

Dovezile cele mai con-vingătoare pentru orice tratament al SAFLc privesc utilizarea anticoagulantelor. Într-o analiză a 280 de pacienți din Registrul SAFLc, 244 au primit orice tip de anticoagulare și 36 nu au primit tratament. Supraviețuirea a fost semnificativ mai bună la pacienții cu tratament anticoagulant (63% față de 22%,  $p < 0,0001$ ). Actualmente nu există dovezi care să favorizeze heparina nefracționată față de heparina cu greutate moleculară mică sau warfarina. Majoritatea pacienților cu criză ar trebui să primească, probabil, heparină nefracționată, având în vedere reversibilitatea acesteia (38, 32). Un alt punct practic este acela că pacienții cu anticoagulant lupus pozitiv pot avea o valoare a PTT ridicată la momentul inițial; prin urmare, se recomandă citirea suplimentară (de exemplu, un test anti-factor Xa). Fibrinoliza, cum ar fi streptokinaza, a fost utilizată într-un număr mic de cazuri, dar nu există recomandări standard pentru utilizarea sa, chiar



și în cazurile refractare. În mod similar, nu există un rol cunoscut pentru agenții antiagreganți sau pentru anticoagulantele orale noi în SAFLc (16).

### **Corticosteroidii**

Corticosteroidii au fost propuși ca mijloc de a diminua aspectele inflamatorii ale SAFLc și sunt recomandați de majoritatea experților (18). De notat că această analiză a grupului de lucru se concentrează pe SAFLc, analizând dovezile disponibile privind patogeneza, caracteristicile clinice și de laborator, diagnosticul, managementul și direcția cercetărilor viitoare. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, deoarece corticosteroidii au fost folosiți în mod obișnuit în combinație cu anticoagulantele, există puține date care să susțină în mod independent utilizarea acestora. De exemplu, într-o analiză a 242 de pacienți din registrul SAFLc, 190 au fost tratați cu orice regim de corticosteroid. Din 190, 65 au primit un puls intravenos (metilprednisolon 500-1000 mg zilnic timp de 1-3 zile) și 64 au primit 1-2 mg/kg/zi (echivalent de metilprednisolon, oral sau intravenos); specificul nu a fost cunoscut în restul cazurilor. La examinarea numai a prezenței sau absenței corticosteroidilor (și ignorând terapia concomitentă), nu a existat nici o diferență de recuperare între grupuri (55,8% față de 56,9%,  $p =$  nesemnificativ). Mai mult, în același studiu, 11 pacienți au primit corticosteroidi în monoterapie și numai 2 din cei 11 au supraviețuit. În ciuda acestor date negative, trebuie remarcat din nou că în cele mai recente analize ale terapiei pentru SAFLc corticosteroidii sunt utilizați în combinație cu anticoagularea mai mult de 99% din timp. Deși regimul de dozare nu este bazat pe dovezi în cadrul SAFLc, consensul de experți favorizează utilizarea de doze mari, similare cu cele utilizate în manifestările severe ale LES. De asemenea, în conformitate cu tratamentul LES, trebuie luate în considerare doze moderate la pacienții cu complicații infecțioase semnificative.

Schimbul de plasmă și Imunoglobulina intravenos (IVIG). Având în vedere beneficiile cunoscute ale schimbului de plasmă la pacienții cu diferite tipuri de microangiopatie (TTP), precum și patogenitatea acceptată a anticorpilor antifosfolipidici (9), schimbul de plasmă a fost propus ca o terapie potențială în SAFLc. Datele retrospective au demonstrat o supraviețuire de 77,8% la 18 pacienți tratați cu terapie triplă (anticoagulant, corticosteroidi și schimb de plasmă) comparativ



cu 55,4% la pacienții care nu au primit acest tratament (38). În ceea ce privește IVIG, adăugarea sa la anticoagulante și corticosteroizi pare să se asocieze cu o eficacitate mai mare.

### **Ciclofosfamida**

Un aspect important este dacă trebuie administrată terapia imunosupresoare dincolo de corticosteroizi. Atunci când apare SAFLc la un pacient cu LES, recomandarea noastră ar fi să luăm în considerare cu fermitate ciclofosfamida prin administrare intravenoasă. Doza de ciclofosfamidă trebuie ajustată pentru funcția renală, așa cum a fost utilizată pentru alte manifestări ale LES (29).

### **Utilizarea Rituximab**

Într-o analiză utilizată în registrul SAFLc au fost identificați 20 de pacienți tratați cu rituximab, toți tratați concomitent cu alte modalități potențiale (100% anticoagulant, 85% corticosteroizi, 80% IVIG, 65% schimb de plasmă și 20% ciclofosfamidă). Rituximab ar putea avea un rol în tratamentul pacienților cu SAFLc refractar. De altfel, din cauza prevalenței scăzute a SAFLc, un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea oricărui tratament în acest cadru este foarte dificil. Informațiile din "Registrul CAPS" ar trebui să fie valoroase în viitor pentru a sprijini utilizarea de rituximab la acești pacienți și pentru a încerca să răspundă la întrebări precum doza optimă, rolul agenților imunosupresori administrați împreună cu rituximab și utilitatea acestui medicament biologic anti CD20 ca primă sau a doua linie de tratament pentru SAFLc (41).

### **Tratamentul experimental în SAFLc**

Utilizarea inhibitorului de complement eculizumab a fost propusă în SAFLc pe baza rapoartelor ocazionale și a avizelor experților. Raportăm cazul unei femei de 54 de ani cu un SAFLc refractar la terapii convenționale, care a fost tratat cu succes cu eculizumab. Administrarea acestui anticorp monoclonal anti-C5 a stopat evenimentele trombotice progresive acute și a prevenit episoadele clinice de tromboză în următorul an. Ne-am confruntat, de asemenea, în cazul nostru cu o revizuire sistematică a literaturii, analizând toate cazurile raportate de SAFLc în care eculizumab a fost adăugat terapiei convenționale. Chiar dacă este necesară o investigație suplimentară, rezultatele noastre sugerează că inhibarea unui mecanism al leziunii organice induse de PL poate fi un tratament suplimentar pentru această afecțiune (43).

### ***Recomandări pentru unitatea de terapie intensivă***

Experții au recomandat minimalizarea instrumentelor arteriale atunci când este posibil (risc de formare a cheagurilor noi) și, de asemenea, utilizarea ventilației pulmonare, a controlului glicemic și a măsurilor preventive pentru ulcerul gastric în caz de doze mari de corticosteroizi și anticoagulare (46).

**Sumar:** Stabilirea diagnosticului de SAFLc necesită un indice ridicat de suspiciune, deoarece rezultatele sunt slabe fără diagnosticarea în timp util și terapie vizată. SAFLc nu este singurul sindrom sistemic care se prezintă cu microangiopatie, iar titrele atât de mari de anticorpi antifosfolipidici confirmă diagnosticul. Asociațiile obișnuite includ infecția, malignitatea și LES și toate trebuie luate în considerare cât mai curând posibil în monitorizarea pacientului.

Vom recomanda cu fermitate anticoagulatele inițial cu heparina nefracționată la toți pacienții cu SAFLc. În același timp, administrarea de corticosteroizi este recomandată de experți și a fost utilizată la majoritatea pacienților care supraviețuiesc. Pacienții cu LES ar trebui să primească suplimentar ciclofosamidă, ajustată pentru funcția renală, cu excepția cazului în care există o contraindicație, cum ar fi o infecție gravă. La pacienții cu manifestări care pun în pericol organele, recomandăm inițierea schimbului de plasmă. Într-adevăr, conceptul de "terapie triplă" cu anticoagulare, corticosteroizi și schimb de plasmă / IGIV este susținut marginal de date retrospective și este recomandat în majoritatea expertizelor.

Rituximab (posibil în asociere cu ciclofosfamida) este, de asemenea, indicat pacienților care au avut recidive sau care nu răspund la tratamentul convențional. Eculizumab poate fi luat în considerare în cazuri refractare (45). Cei mai frecvenți factori de precipitare pentru dezvoltarea SAFLc sunt întreruperea anticoagulării în rândul pacienților cu diagnostic prealabil de SAFL, cu infecții și proceduri chirurgicale. Se recomandă diagnosticarea precoce și controlul infecțiilor și minimizarea sau întreruperea anticoagulării cu intensitate mică, în special perioperator. Pe baza ghidurilor de practică clinică recent publicate, tratamentul combinat cu glucocorticoizi, heparină și schimb de plasmă sau IG IV este recomandat față de medicamentele singulare ca tratament de primă linie al pacienților cu SAFLc. De

asemenea, se recomandă tratamentul concomitent al factorilor precipitanți (de ex. infecții, gangrenă sau malignitate). Pentru SAFLc refractar pot fi luate în considerare terapiile de epuizare a celulelor B (de exemplu, rituximab) sau de inhibare a complementului (de exemplu eculizumab).

### **Discuții**

Sindromul antifosfolipidic este o tulburare complexă, iar gestionarea acesteia implică adesea colaborarea între mai multe specialități medicale. Scopul acestor recomandări este de a oferi îndrumare tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății antrenați în îngrijirea pacienților, de a informa pacienții, de a-i sprijini în luarea deciziilor comune și de a furniza dovezi cercetătorilor, finanțatorilor și factorilor de decizie politică. Grupul de lucru a inclus membri din mai multe grupuri profesionale care acoperă diferite perspective și, de asemenea, a implicat doi pacienți care au participat activ la ambele reuniuni.

Principala provocare în elaborarea recomandărilor privind gestionarea SAFLc la adulți a fost certitudinea scăzută a probelor. Multe studii au inclus pacienți cu un amestec de caracteristici clinice diferite și nu au furnizat date stratificate pentru tromboza arterială sau venoasă separat sau pentru fiecare dintre diferitele tipuri de SAFL obstetrical. Acest lucru a avut ca rezultat numai dovezi indirecte pentru multe dintre deciziile de tratament care au fost examinate. Mai multe meta-analize au colectat, de asemenea, studii de grupuri heterogene de pacienți.

### **Concluzii**

Din punct de vedere histologic, SAFLc se caracterizează prin microangiopatie trombotică acută. SAFLc trebuie diferențiat de alte forme de microangiopatii trombotice, cum ar fi sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, coagularea intravasculară diseminată și trombocitopenia indusă de heparină. SAFLc este asociat cu o morbiditate și mortalitate ridicată. Astfel, este indicată o strategie agresivă de tratament multidisciplinar. Anticoagularea, imunosupresia, schimbul de plasmă, imunoglobulinele intravenoase și agenții antiplachetari, utilizați în diferite combinații, au dus la îmbunătățirea rezultatelor curative.



## Indice bibliografic

1. Ricard Cervera , Ignasi Rodríguez-Pintó, Gerard Espinosa. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review J Autoimmun. 2018 Aug;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007.
2. Ali Nayer , and Luis M. Ortega. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review J Nephropathol. 2014 Jan; 3(1): 9–17. Published online 2014 Jan 1. doi: [10.12860/jnp.2014.03
3. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2006;355(8):809–817;
4. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med. 2008;121(7):632–636
5. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Journal of Intensive Care Medicine. 2006;21(3):144-159.
6. Asherson Ronald, Cervera Ricard, Piette Jean-Charles. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Clues to the Pathogenesis from a Series of 80 Patients. Medicine 2001, Volume 80, Issue 6: 355-377
7. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus. 2003;12: p. 530–534
8. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore) 1998;77(3):195–207
9. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Curr Opin Hematol. 2000;7(5):325–329
10. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment. J Clin Rheumatol. 2002;8: p. 157–165
11. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1992;19: p. 508–512

12. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2014;13: p.157–162

13. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. et al. European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: cauzes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568–2576

14. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72-5. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.007.

15. Cassyenne L. Aguiar and Doruk Erkan. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease

*Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Dec; 5(6): 305–314. doi: 10.1177/1759720X13502919

16. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32:240–245

17. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:333–338

18. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1205–1209

19. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:699–707

20. Cervera R. Catastrophic APS Registry. *Lupus* 2012; 21: 755–7.

21. Dosekun AK, Pollak VE, Glas-Greenwalt P, Kant KS, Penovich P, Lebron-Berges A, Weiss MA, Levinson JE. Ancrod in systemic

lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects. *Arch Intern Med.* 1984;144:37–42

22. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospho5. lipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13:685–696

23. Erkan D, Asherson R A, Espinosa G et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Annals of the Rheumatic diseases* 2003, Vol 62 issue 6 p. 530-533

24. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Gomez-Puerta JA, Font J. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006;6:68–71

25. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):195–198

26. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* 2005;106:2340–2346

27. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448–454

28. Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS) *Blood.* 2015;125:3477–3483

29. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:1033–1044

30. Kazzaz NM1, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):218-27. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269

31. Kitchens CS. Thrombotic storm: When thrombosis begets thrombosis. *American Journal of Medicine.* 1998;104: p. 381–385

32. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586–592

33. Martinuzzo ME, Barrera LH, Da MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:144–150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269



34. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330–339

35. Meroni PL, Raschi E, Testoni C et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta(2)-glycoprotein I) antibodies - Effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44:2870–2878

36. Meroni PL, Ronda N, De Angelis V. et al. Role of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: in vitro and in vivo studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32:67–74

37. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306

38. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589–600

39. Nayef M. Kazzaz, W. Joseph McCune, and Jason S. Knight Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May; 28(3): 218–227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269

40. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: Compelling evidence. *Journal of Autoimmunity*. 2009;32:1–6

41. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with Concurrent Thrombotic and Hemorrhagic Manifestations: Lupus; 2013, Jul;22(8):855-864. doi: 10.1177/0961203313491024. Epub 2013 May 30

42. Rodríguez-Pintó Ignasi, Ricard Cervera, and Gerard Espinosa. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *TherAdv Musculoskelet Dis*. 2015 Feb; 7(1): 26–30. doi: 10.1177/1759720X14554793

43. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1983–1988

---

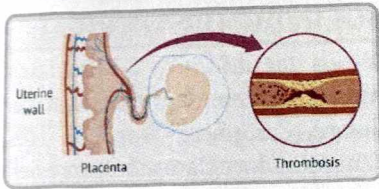
44. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2019 Aug;19(3):281-288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8. Epub 2019 Jun 18

45. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN et al. Release of Neutrophil Extracellular Traps by Neutrophils Stimulated With Antiphospholipid Antibodies: A Newly Identified Mechanism of Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2990–3003

46. Tedesco F, Borghi Maria Orietta, Gerosa et. al Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications. *Front Immunol*. 2018; 9: 1388. Published online 2018 Jun 19. doi: 10.3389/fimmu.2018.01388

47. Tektonidou Maria G, Andreoli Laura, Limper Marteen et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum Dis*, 2019 p. 1-9

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2019/06/14/annrheumdis-2019-215213.full.pdf>



**Sindromul antifosfolipidic obstetrical**

**Irina Sagaidac**



## 2.4. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC OBSTETRICAL

Sarcina și nașterea influențează semnificativ sistemul imunitar matern prin deprimarea componentei celulare, creșterea secreției de imunoglobuline, scăderea funcției limfocitelor datorită expresiei proteinelor specifice sarcinii (*pregnancy-specific proteins*). Aceste transformări vizează supraviețuirea fătului.

Procesele de modificare a profilului de citokine T-helpers de tip 2 sunt dominante în menținerea „imunotoleranței” în timpul sarcinii și au un impact asupra evoluției diverselor boli autoimune. Aceste stări patologice pot influența cursul perioadei de gestație și vice-versa. Pe de o parte, în sarcină poate avea loc atât debutul unei boli autoimune sistemice, cât și o acutizare a patologiei existente, pe de altă parte, au a fost descrise numeroase cazuri de remisiune indusă de sarcină la paciențele cu artrită reumatismală.

Pe lângă impactul asupra sistemului imunitar, sarcina provoacă o serie de modificări fiziologice în organismul matern. Astfel, se înregistrează o creștere semnificativă a volumului de sânge circulant (până la 40-45%), ceea ce poate agrava evoluția bolilor renale sau cardiovasculare. Riscul de tromboză venoasă este de 5-6 ori mai înalt la femeile însărcinate decât la femeile non-gravide de aceeași vârstă. Chiar și în timpul sarcinii fiziologice, în special în al treilea trimestru, se dezvoltă stare de hipercoagulare, care este asociată de o creștere cu aproape 200% a factorilor de coagulare I, II, VIII, IX, X în combinație cu o scădere a activității fibrinolitice și a celei de anticoagulare naturală (antitrombină III, proteina S).

Concomitent, în al treilea trimestru este redusă la jumătate viteza fluxului sanguin în venele membrelor inferioare, fenomen datorat obstrucției mecanice a fluxului venos de către uterul gravid și scăderii tonusului venos, determinate de modificările hormonale din organism în timpul sarcinii. Astfel, tendința de stază sanguină în combinație cu hipercoagularea în timpul sarcinii fiziologice predispune, în condiții nefavorabile, la dezvoltarea trombozei și trombembolismului. Odată cu trombofilia preexistentă (genetică și / sau dobândită), riscul de complicații tromboembolice și obstetricale în timpul sarcinii crește considerabil.

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) reprezintă o boală autoimună caracterizată printr-un risc sporit de complicații obstetricale ce afectează atât mama, cât și fătul [1,21]. Criteriile clinice obstetricale de SAF au fost revizuite la Sydney în anul 2006 și includ o anamneză de trei avorturi spontane până la 10 săptămâni de gestație sau moartea antenatală a fătului și/sau restricție de creștere a fătului sau o naștere prematură înainte de 34 săptămâni de sarcină. Gravidele cu SAF au în plus un risc crescut de tromboză, trombocitopenie, sindrom HELLP, preeclampsie și insuficiență placentară [22].

"Sindromul de pierdere fetală" este considerat în prezent pe poziția unui marker specific de SAF. Întreruperea sarcinii poate avea loc în orice perioadă, iar de multe ori avortul spontan este singurul simptom de suspectare a SAF la o pacientă [21]. Prevalența patologiei obstetricale pe fundalul SAFL este motivul diagnosticului dificil al SAFL obstetrical [22].

Prevalența anticorpilor antifosfolipidici (aFL) este estimată la 5% din populația generală, iar frecvența SAF este de 0.5% în populație [23]. Conform diverselor studii până la 15% din femeile cu pierderi recurente de sarcină sunt depistate ca având aPL, detaliu care sugerează că SAF este una dintre cele mai frecvente cauze în etiologia întreruperilor spontane de sarcină. Autorii unei reviste sistematice din 2013 au concluzionat că de la 2 până la 6% dintre femeile cu pierderi recurente ale sarcinii au prezentat rezultate pozitive de anticorpi aPL [2].

SAF fiind depistat de sine stătător este definit drept primar, SAFL secundar este asociat cu alte boli autoimune, în special cu lupusul eritematos sistemic. Femeile sunt mai frecvent afectate de SAFL decât bărbații, astfel că SAFL primar se înregistrează în proporția de sex de 3,5:1, iar cel secundar - de 7:1 [22].

Studiile din ultimele decenii au trasat o serie de diferențe între SAFL vascular și cel obstetrical, demonstrând că pacientele pot prezenta tromboză vasculară fără complicații ale sarcinii sau, dimpotrivă, doar manifestări obstetricale ale SAFL [5]. Cert este că tromboza și avortul spontan se dezvoltă doar la 2,5-5% din gestantele cu SAFL.

În prezent SAF obstetrical este recunoscut ca o formă specială, diferită de SAFL vascular, care determină o serie de complicații ale sarcinii,

manifestate prin întreruperi premature ale gestației, stări hipertensive în sarcină, restricție de creștere fetală, asociate cu teste confirmative de laborator [5]. Conform unui studiu prospectiv multicentric, evoluția sarcinii la femeile cu SAFL este adesea complicată de pierderea precoce a sarcinii (16,5%), prematuritate (48,2%) și restricția creșterii fetale (26,3%) [3]. În cadrul populației generale, rata avorturilor spontane este de 1 la 4 - 5 sarcini; cu toate acestea, pierderile de sarcină recurente se înregistrează doar în 1% din sarcini. Deși anomaliile cromozomiale fetale sunt principala cauză a avorturilor spontane, sindromul antifosfolipidic este identificat în 15% din pierderile fetale, implicând faptul că SAF este una dintre principalele cauze dobândite pentru avorturile recurente [14].

Familia de anticorpi antifosfolipidici – aPL - este reprezentată de anticorpii cu activitate de lupus anticoagulant (LA), anticorpii anticardiolipinici (aCL) și anticorpii anti  $\beta$ 2-glicoproteina 1 (anti $\beta$ 2GP1). Detectarea a cel puțin unuia dintre tipurile de anticorpi menționați mai sus este asociată cu un risc ridicat de complicații ale sarcinii.

În temeiul unui studiu care a inclus un lot de 1000 de paciente, dintre care 82% femei cu SAF, au fost descrise principalele manifestări obstetricale ale SAF - prematuritatea (28%) și întreruperea sarcinii la termene mici (18%) [21]. A. Ruffatti et al. au demonstrat într-un alt studiu că titrele înalte de aPL și rezultatul pozitiv triplu pentru aPL au fost asociate cu complicații atât materne, cât și fetale, chiar și atunci când tratamentul a fost bine realizat [15]. Astfel, manifestările SAFL în sarcină, complicațiile apărute și severitatea lor depind de aPL.

Cea mai mare probabilitate de a dezvolta complicații obstetricale în timpul sarcinii este la femeile cu SAF „triplu-positiv”, adică având concomitent anticorpi cardiolipinici, la lupus anticoagulant și anticorpi anti  $\beta$ 2-glicoproteina 1. De regulă, aceste femei au un risc mai mare de a dezvolta tromboză arterială. La această categorie de paciente complicațiile trombotice și obstetricale majore au survenit în 30% cazuri într-o perioadă de supraveghere de 10 ani [9].

Luând în considerație faptul că  $\beta$ 2GP1 pare antigenul principal pentru aPL, anticorpii anti $\beta$ 2GP1 sunt considerați ca fiind anticorpii de bază ai SAF [11]. Antigenul de bază al aPL este  $\beta$ 2GP1, o proteina cationică,



care este situată în mod normal într-o conformație "închisă", atunci când circulă liberă în plasmă. Este compusă din cinci domenii omoloage din aproximativ 60 de aminoacizi fiecare, domeniile I și V fiind încărcate pozitiv. În timpul sarcinii fiziologice fosfolipidele anionice sunt marginalizate la suprafața trofoblastului, după care urmează legarea de  $\beta$ 2GP1 prin intermediul domeniului V. Această legătură oferă un potențial de acțiune pentru aPL prin schimbarea conformației proteinei de la circulară spre deschisă, ceea ce conduce la expunerea domeniilor I-IV la suprafață. Rezultatele unui studiu multicentric internațional, în care a fost testat un eșantion de 477 anti $\beta$ 2GP1 anticorpi pozitivi în plasmă pentru anticorpi specifici domeniului I al  $\beta$ 2GP1, au arătat o asociere puternică a acestor anticorpi specifici cu morbiditatea obstetricală în comparație cu anti $\beta$ 2GP1 IgG anticorpi total (OR 2. 4; [1.4-2.5], CI 95%). Sunt necesare, însă, și alte studii pentru a adăuga acest test în lista criteriilor pentru SAFL obstetrical.

În literatură a fost descris rolul aPL în modificarea celulelor trofoblastice prin diferite mecanisme de acțiune. Patogeneza apariției aPL în timpul sarcinii include activarea mecanismelor trombotice, inflamația, apoptoza și lezarea moleculelelor imunomodulatoare în trofoblast [25]. De asemenea sunt descrise și leziuni ale altor tipuri de celule, precum a celor endometriale de către aPL în timpul sarcinii [23].

Efectele aFL asupra sarcinii se manifestă prin impactul asupra proceselor de implantare și a stadiilor embrionare precoce. Către a 21-a zi după ovulație, vilozitățile trofoblastului sunt deja suficient de vascularizate și începe să se dezvolte fluxul sanguin utero-placentar. Din acest moment începe contactul activ cu plasma maternă și, prin urmare, cu aPL circulante, care manifestă un efect negativ maxim la a 5-6-a săptămână de sarcină.

În gestația fiziologică placentăția este protejată de scutul de anexină, care se formează pe vilozitățile trofoblastului la începutul sarcinii. Anexina V este o proteină cu o activitate anticoagulantă puternică datorită afinității pentru fosfolipidele anionice, care are capacitatea de a substitui factorii de coagulare a sângelui de pe suprafața membranelor celulare fosfolipidice, permițând astfel ca sângele să rămână lichid în vasele vilozitare. Anticorpii către anexina V, de rând cu anticorpii la

$\beta$ 2-glicoproteina, afectează această barieră de protecție, sporind activitatea procoagulativă a membranelor celulare endoteliale și trofoblastice [3].

Este important, că aFL inhibă secreția de gonadotropină corionică, astfel încât pacientele suferă de o insuficiență progesteronică secundară, care necesită o corecție adecvată cu preparate de progesteron, începând cu termenele precoce de sarcină. Astfel, aPL modifică capacitatea de adeziune a embrionului înainte de implantare, dereglează fuziunea sincițiului și reduce profunzimea invaziei trofoblastului.

În SAFL, aFL se leagă de celulele endoteliale, trombocite și monocite, inducând o stare proinflamatorie și protrombotică responsabilă pentru complicațiile trombotice. În timpul sarcinii, aPL ținesc placenta, mai ales celulele citotrofoblastice (CT). Inițial, CT se diferențiază în două tipuri de celule. Pe de o parte, trofoblastul vilos va fuziona pentru a forma sincițiotrofoblastul, o barieră de protecție între mamă și făt. Pe de altă parte, trofoblastul extravilos va invada progresiv și coloniza endometriul matern [6].

Stările patologice legate de SAFL în timpul sarcinii includ episoade de tromboză recurentă în paralel cu avortul spontan ca și patologie obstetricală specifică, coexistența ambelor fiind determinată la 2,5- 5% din gravidele cu SAFL [22].

Tromboza recurentă reprezintă o problemă majoră în timpul sarcinii, deoarece este asociată adesea cu apariția unor complicații ca embolia pulmonară. Conform unui studiu care a avut drept scop compararea episoadelor de tromboză la un grup din 517 femei cu SAF obstetrical cu un alt grup de control ce include femei seronegative dar cu anamneza de avorturi spontane, rata complicațiilor trombotice (tromboza venelor profunde, embolia pulmonară, tromboza venelor superficiale și afectarea cerebro-vasculară prin atacuri ischemice) a fost mai mare în grupul de femei cu SAFL obstetrical [23].

Patogeneza impactului aFL asupra celulelor trofoblastice este o problemă controversată, fiind formulate mai multe ipoteze. Inițial s-a presupus că SAFL obstetrical este legat de tromboză. Drept dovadă, analiza histologică a placentelor colectate de la avorturi spontane, decesele fetale și nou-născuții vii ai pacientelor cu SAFL a demonstrat existența unor semne de tromboză comparativ cu grupul de control. Cu

toate acestea, constatările făcute nu erau specifice pentru SAFL, deoarece placentele colectate de la femeile cu semne clinice de SAFL, dar fără aFL, au avut aceleași aspecte histologice [18].

Potrivit unui studiu sistematic, doar o treime dintre femeile cu aFL prezintă semne de tromboză în vasele uteroplacentare [20]. În prezent, există dovezi ale unui efect direct al aPL asupra celulelor trofoblastice, care accentuează apoptoza, afectează proliferarea, expresia moleculelor de adeziune și secreția de gonadotropină corionică [12].

Astfel, posibilele mecanisme patogenetice ale pierderii fetale în SAFL includ:

- Tromboza în țesutul placentar;
- Procesul inflamator local;
- Activarea complementului;

Datorită faptului că SAFL se caracterizează printr-o stare protrombotică, inițial tulburările de vascularizare la mamă și făt ca urmare a formării trombilor în patul vascular uteroplacentar au fost considerate ca fiind principalul mecanism patogenetic pentru dezvoltarea complicațiilor obstetricale la gestantele cu SAFL. Această ipoteză a fost confirmată prin capacitatea aPL de a induce un fenotip procoagulant cu o creștere semnificativă a sintezei de tromboxani în vilozitățile placentare [20], precum și prin detectarea trombozei și a infarctelor placentare la examinarea histologică a probelor placentare de la pacientele cu SAFL și pierderi de sarcină în primul și al doilea trimestru [13,18].

Tendența de activare trombotică și dezvoltarea frecventă a trombocitopeniei în SAFL sugerează participarea și activarea trombocitelor în dezvoltarea imunopatologiei induse de aFL. S-a demonstrat chiar că acțiunea aFL induce activarea trombocitelor, celulelor endoteliale și monocitelor [20], generând și un dezechilibru între prostaciclina și tromboxanul A<sub>2</sub> trombocitar.

În experimentele *in vivo* și *in vitro* activarea celulelor epiteliale și a monocitelor în prezența aFL a fost confirmată prin expresia crescută a moleculelor de adeziune celulară și a factorului tisular. Sub influența aFL, fibrinoliza este inhibată, funcția anticoagulantelor naturale este perturbată, inclusiv sistemul proteinei C, proteinei S, antitrombinei III, iar funcția de coagulare este accentuată. Astfel, posibilele mecanisme



ale acțiunii protrombotice aPL sunt determinate de disfuncția anticoagulanților naturali, inhibarea activității anticoagulante a  $\beta$ 2-GP-I, disfuncția proteinei C, a sistemului proteinei S, scăderea activității antitrombinei III, substituirea anexinei A5 de pe suprafața fosfolipidelor anionice [23].

În SAFL se dezvoltă și dereglări de origine celulară, cum ar fi creșterea activității procoagulante a celulelor endoteliale, expresia și activarea factorului tisular, expresia crescută a moleculelor de adeziune, fibrinoliza afectată, sinteza redusă de prostaciclină, funcția afectată a oxidului de azot, activarea/agregarea crescută a trombocitelor și sinteza crescută de tromboxan A2.

SAF determină și anumite dereglări de formare și dezvoltare a placentei prin inducerea apoptozei și deteriorarea celulelor embrionare și placentare, inhibarea proliferării și diferențierii celulelor trofoblastice, reducerea invaziei trofoblastului, scăderea secreției de gonadotropină corionică, inducerea fenotipului inflamator al celulelor trofoblastice și deciduale, diferențierea afectată a celulelor endometriale și tulburarea angiogenezei endometriale.

De notat că C.A. Viall și L.W. Chamley au analizat într-un studiu de sinteză (2015) particularitățile histopatologice ale placentelor de la femeile pozitive pentru aPL și au identificat că la acestea se atestă frecvent fenomene ca: infarctul placentar, remodelarea arterelor spiralate, inflamația deciduală, noduli sincițiali măriți, membranele sinciocapilare reduse și depunerea produsului de activare a complementului C4d [19].

Anticorpii antifosfolipidici afectează nu numai secreția de hormoni de către celulele trofoblaste *in vitro*, ci și de citokine și alte molecule de semnalizare. S-a demonstrat că  $\beta$ 2-GP-I ar putea declanșa un răspuns inflamator în celulele trofoblaste, sporind secreția de interleukină-8, proteină monocitară-1 și de interleukina-1 $\beta$  [13]. Secreția de citokine de către celulele trofoblastice este importantă în legătură cu detectarea focarelor inflamatorii din placenta expusă la aPL, care indică modificări proinflamatorii [18]. În plus, citokinele pot afecta spațiul uteroplacentar prin pătrunderea în circulația maternă, exercitând efect inflamator asupra organismului matern.

Recent, un rol critic a fost atribuit imunomodulatorilor în SAFL. Implicațiile Toll-like receptorilor (TLRs) în bolile autoimune a oferit o nouă perspectivă pentru înțelegerea SAFL. TLR este o familie din 10 tipuri diferite de receptori, identificați la specia umană și responsabili pentru răspunsul imun înăscut, cele mai importante fiind considerate TL Rs 2 și 4. În SAFL de tip trombotic, TLR 2 și TLR 4 au fost implicați în activarea patologică a celulelor endoteliale, monocitelor și trombocitelor. Este demonstrat ca aPL induc translocarea TLR 7 și TLR 8 în endosomul monocitelor umane, oferind sensibilitate receptorilor față de liganzii lor specifici [12]. În SAF obstetrical, s-a demonstrat implicarea TLR 4 în activarea patologică a celulelor HTR-8, o celulă a trofoblastului extravilos, de către aFL, ceea ce duce la o inflamație necontrolată și la apoptoză.

Imunomodularea prin intermediul TLR oferă o perspectivă și posibilă explicație a faptului cum aPL declanșează modificările placentare. Astfel s-a demonstrat că aFL ar putea prin efecte nontrombotice și noninflamatorii să medieze o modulare trofoblastică cu modificarea proprietăților ce țin de migrare, invazie și diferențiere [18].

Celulele trofoblastice nu sunt singurul tip de celule afectate de aFL. A fost studiată și posibilitatea afectării diferențierii endometriale în fenotipul decidual, precum și inhibiția angiogenezei endometriale de către aPL [13]. S-a dovedit că anticorpii anti-β2GP1 prelevați de la pacienții cu SAFL inhibă angiogeneza, VEGF secreția și NFκB activarea în celulele endometriale [16]. Aceasta denotă faptul că mecanismele patologice ale aPL pot fi diverse pentru diferite tipuri de celule, ceea ce ar putea explica ineficiența tratamentului la pacienții cu SAF.

În plus, în peste 20% din cazuri, SAF în timpul sarcinii poate prezenta simptome minore, precum trombocitopenia sau *livedo reticularis* [4]. Numărul scăzut de trombocite (<100 g/l reprezintă o problemă, mai ales în cazul tratamentului cu heparină cu greutate moleculară mică.

Majoritatea experților consideră că moartea antenatală a fătului și nașterea prematură cauzată de preeclampsie severă și/sau insuficiență placentară sunt caracteristici clinice specifice SAF [2]. *Stillbirth Collaborative Research Network* au realizat un studiu multicentric de caz-control al mortinatalităților. Investigatorii au găsit teste pozitive pentru aPL (anticorpi aCL sau aβ2-GP-1) la aproape 10% din cazurile



de deces după termenul de 20 de săptămâni gestaționale. După excluderea cazurilor care au fost altfel explicabile, rezultatele pozitive pentru anticorpii IgG aCL și IgM aCL au fost asociate cu șanse de 5 și, respectiv, 2 ori mai mari de mortalitate, în timp ce anticorpii IgG aβ2-GP-I s-au asociat cu o șansă de 3 ori mai mare de naștere a unui făt mort [2].

Preeclampsia severă este una din manifestările obstetricale specifice SAFL. În general, preeclampsia se întâlnește la 2–8% din sarcini [1, 17]. Un studiu transversal efectuat pe baza unui lot de 141286 paciente a demonstrat că femeile cu titru înalte de aPL au un risc crescut de preeclampsie sau eclampsie, insuficiență placentară. Complicațiile preeclampsiei sunt eclampsia și hemoliza, creșterea numărului de enzime hepatice și scăderea numărului de trombocite (sindromul HELLP). Incidența sindromului HELLP în SAFL este dificil a fi determinat, cu toate acestea, manifestările sunt mult mai severe și apar mai devreme în timpul sarcinii decât la pacientele care nu sunt afectate de SAFL [17].

Un studiu prospectiv recent, de caz-control, a constatat, că doar în 10% din cazuri au anticorpii aPL fost depistați pozitivi, comparativ cu 2% în lotul de control, printre femeile care au născut prematur, înainte de 34 de săptămâni și a căror sarcină s-a complicat cu preeclampsie sau insuficiență placentară. Două studii observaționale prospective care au inclus femei însărcinate cu SAFL au constatat, că 9-10% dintre gravidele cu SAFL evident dezvoltă preeclampsie severă în timpul sarcinii, în pofida tratamentului cu heparină și aspirină cu doză mică [2].

În cele din urmă, mamele pot fi afectate de SAFL catastrofic (SAFLc). De altfel, SAFLc reprezintă 1% din SAF și poate apărea și la femeile neînsărcinate. Sindromul antifosfolipidic catastrofic este definit ca o "furtună trombotică", ce apare în urma unei tromboze difuze microangiopatice ce duce la o insuficiență multiorganică. În 6% din cazuri SAFLc este asociat cu sarcina și lăuzia, dar acest fapt este, probabil, subestimat [4,26].

Diagnosticul diferențial al SAFLc cu alte patologii poate fi dificil în timpul sarcinii, inclusiv cu sindromul HELLP, purpura trombotică trombocitopenică și sindromul CID (coagulare intravasculară diseminată). SAFLc este fatal în aproximativ 50% din cazuri, chiar și



în cazuri cu terapie inițiată prompt și agresiv, de aceea diagnosticul precoce și managementul SAFLc este crucial.

Anticorpul antifosfolipidic sunt responsabili pentru deficiențele de creștere și dezvoltare a fătului și pot afecta dezvoltarea fătului la orice termen de gestație.

Mortinatalitatea se întâlnește foarte rar în țările industrializate. Cu toate acestea, în cadrul proiectului "Euro-fosfolipidic", pe un lot de 1000 paciente, 7% din sarcini cu SAFL au rezultat cu feți născuți morți [15]. Conform datelor aceluiași studiu, restricția de creștere fetală determinată de insuficiența placentară a fost depistată în 11% din sarcini, iar prematuritatea s-a înregistrat la 28% din sarcini.

Infertilitatea și SAF reprezintă o controversă în ultimii ani. Incidența aPL la femeile cu infertilitate inexplicabilă și eșec de la procedura de fertilizare *in vitro* (FIV), pare semnificativ crescută comparativ cu lotul de control. Cu toate acestea, datorită studiilor concepute incorect, nu există date bazate pe dovezi, ce ar prezice rezultatele implantării sau FIV la paciente în dependență de aFL [22].

Pentru diagnosticul SAFL, inclusiv cel obstetrical, este important să se țină seama de criteriile clinice și de laborator:

1. *Tromboza vasculară*: unul sau mai multe episoade de tromboză arterială, venoasă sau de vas mic în orice organ sau țesut. În acest caz, tromboza trebuie confirmată prin rezultate obiective ale cercetării (sonografie Doppler, angiografie) sau histologic. La confirmarea histologică nu ar trebui să existe semne de infiltrare inflamatorie severă a peretelui vascular și a spațiului perivascular (cu excepția trombilor venoși superficiali).

2. *Patologia sarcinii* - "sindromul pierderii fetale": unul sau mai multe decese intrauterine la 10 săptămâni de gestație sau mai târziu. Morfologia fetală normală trebuie confirmată prin examenul ultrasonografic sau examinarea histologică directă a fătului. Una sau mai multe nașteri premature înainte de 34 de săptămâni de gestație din cauza eclampsiei și/sau pre-eclampsiei severe sau insuficienței placentare. Trei sau mai multe avorturi spontane recurente înainte de 10 săptămâni de gestație, cu condiția ca defectele anatomice ale uterului, dereglările hormonale sau anomaliile cromozomiale ale fătului să fie excluse.

3. *Criterii de laborator*: detectarea anticorpilor de lupus anticoagulant în plasmă cu două sau mai multe ocazii la distanța de 12 sau mai multe săptămâni. Anticorpi anticardiolipinici și/sau anticorpi anti  $\beta$ 2-glycoproteina-1 în ser sau plasmă în titru mediu sau înalt cu două sau mai multe ocazii la o distanță de cel puțin 12 săptămâni.

Un SAFL veridic este diagnosticat în prezența a cel puțin unui criteriu clinic și a unui criteriu serologic. Dacă persistența aFL nu este însoțită de manifestări clinice specifice SAFL în termen de 5 ani de la momentul depistării lor, diagnosticul de SAFL nu se emite, deoarece nivele minore de anticorpi se găsesc și în sângele persoanelor sănătoase.

Sarcinile pacientelor cu SAFL sunt provocări reale pentru practicieni și, prin urmare, ar trebui să fie planificate. Pentru ca tratamentul sindromului antifosfolipidic să fie efectiv, el trebuie inițiat pre-concepțional și continuat în timpul sarcinii. Modalitățile de tratament depind în mare măsură de gravitatea complicațiilor gestaționale, titrul anticorpilor antifosfolipidici și dereglările de hemostază asociate. Conduita sarcinii la gestantele cu SAFL, regimul de dozare a medicamentelor depind în mare măsură de anamneză (prezența/absența trombozei non-placentare, numărul de avorturi spontane, terapia anterioară) [24]. În acest sens pot fi evidențiate câteva categorii de femei cu SAFL:

1. *Paciente cu prezența marcherilor serologici de SAFL (primipare, cu un episod de avort spontan inexplicabil înainte de 10 săptămâni de gestație), fără antecedente de tromboză*. Această categorie de femei va administra doze mici de acid acetilsalicilic (75 mg în zi) pe întreg parcursul sarcinii și în următoarele 6 luni după naștere. Dacă titrul de anticorpi aFL este mare, se recomandă administrarea heparinelor cu masa moleculară mică. Riscul apariției complicațiilor trombotice este sporit nu numai în timpul sarcinii, ci și în perioada postpartum (timp de 6 luni după naștere). În cazul nașterii per vias naturalis se recomandă reluarea tratamentului cu LMWH heparine jos moleculare în perioada postpartum. La finalizarea sarcinii prin operație cezariană, administrarea LMWH va fi suspendată cu 2-3 zile înainte și reluată în perioada postpartum.

2. *Paciente cu SAFL fără antecedente de tromboză non-placentară, cele cu marcheri serologici de SAFL și două sau mai multe avorturi*



*spontane inexplicabile (până la 10 săptămâni de gestație) în anamneză.* Pentru această categorie de gravide se recomandă administrarea dozelor mici de aspirină (50-150 mg / zi) de la momentul concepției până la naștere și LMWH din momentul instalării sarcinii și până la naștere, cu reluarea tratamentului la 12 ore postnatal. Terapia pe termen lung cu heparină la femeile gravide poate conduce la dezvoltarea osteoporozei. Ca urmare, femeile însărcinate care primesc terapie cu heparină trebuie să ia suplimente de calciu (1500 mg / zi) și vitamina D3 (cel puțin 1000 UI / zi).

3. *Paciente cu SAF obstetrical și episoade tromboembolice venoase sau arteriale (ictus cerebral, infarct miocardic, tromboflebită ș.a.).* La etapa pre-concepțională (cu o lună înainte de planificarea sarcinii) se indică aspirină 75-80 mg/zi și prednisolon 5 mg/zi, care vor fi continuate și în timpul sarcinii. Suplimentar se poate indica plasmafereză, perfuzii cu imunoglobulină G în doză de 200-400 mg/kg cu 2 săptămâni înainte de concepere. Din momentul ce s-a diagnosticat sarcina, se indică LMWH. Tratamentul cu heparină este continuat până la 36 săptămâni de sarcină. Warfarina trebuie evitată în termenele de 6-12 săptămâni de gestație din cauza efectului teratogen. Plasmafereza și administrarea imunoglobulinei G (200-400 mg/fiecare 4 săptămâni) poate îmbunătăți evoluția sarcinii în cazurile foarte complicate.

Pacientele cu SAFL care urmează medicamente anticoagulante orale trebuie să fie informate despre posibilele efecte teratogene. Odată ce sarcina este confirmată, anticoagularea orală trebuie imediat întreruptă și se recomandă utilizarea LMWH pentru restul sarcinii.

Prevederile ghidurilor și protocoalelor în ceea ce privește tratamentul de primă linie în SAFL în timpul sarcinii variază între țări. Cu toate acestea, combinația de doze mici de aspirină și LMWH, de obicei, este recunoscută și ameliorează rezultatele atât fetale, cât și maternelor. Astfel, fără tratament, șansele unei sarcini de succes sunt de aproximativ 30%, de 50% - cu utilizarea numai a aspirinei și de până la 70% - cu utilizarea ambelor remedii [22,24].

Tratarea pacientelor cu infertilitate și aFL pozitivi reprezintă o chestiune de dezbatere. Studiile efectuate, în care pacientelor cu aFL pozitiv și infertilitate li s-a administrat aspirină și heparină în doze moleculare mici, au arătat rezultate contradictorii. Chiar dacă heparina



pare a îmbunătăți implantarea, nu există încă dovezi certe că aceste două tratamente sunt cu adevărat eficiente la pacientele cu infertilitate și aFL pozitiv [22].

Rolul biologic al aspirinei și heparinei este complex. Se sugerează, că aspirina ar putea reduce producerea de tromboxan A2 și formarea de prostaglandine E2, două molecule implicate în hipertensiunea arterială indusă de sarcină și preeclampsie. Această moleculă este necesară la momentul invaziei trofoblastice și formării placentei [22].

Heparina fiind o moleculă anticoagulantă, împiedică formarea trombilor și poate fi utilizată în timpul sarcinii. Cu toate acestea, rolul heparinei nu este limitat la proprietățile antitrombotice, la fel s-a dovedit că aceasta dezvoltă efecte antiinflamatoare și anti-apoptice [10].

De consemnat că în 30% din sarcini cu SAFL se înregistrează eșecul tratamentului. Preparatele de linia a 2-a în tratamentul SAFL includ steroizi, hidroxiclorochină (HCQ), imunoglobulină intravenoasă injectabilă și plasmafereza [22,24].

Astfel, mecanismele patogenetice rămân neclare până în prezent și necesită o studiere mai detaliată a acțiunii aPL, mai ales ținând cont de faptul că tratamentul de primă linie cu aspirina în doze mici și cu heparina în doze moleculare mici se arată inefficient în aproximativ 30% din cazuri. Mai mulți autori sugerează necesitatea revizuirii criteriilor pentru diagnosticarea SAFL obstetrical, existând anumite cazuri clinice echivoce cu care se întâlnesc practicienii, rezultatele fals pozitive pentru anticorpi și neconfirmarea în unele cazuri a anticorpilor la 12 săptămâni după vizita inițială. Sunt necesare studii clinice care ar ține cont de anumite profiluri de risc al pacientelor și ar propune evidențe noi în ceea ce privește diagnosticul SAFL și managementul lui în sarcină. În același timp aceste studii, din punct de vedere metodologic, sunt dificil de organizat, dată fiind incidența redusă, dar și problemele etice cu care se pot întâlni cercetătorii, mai ales la gravidele cu sarcini complicate de preeclampsie (urgență obstetricală) sau moarte antenatală a fătului.

SAFL obstetrical în continuare reprezintă o provocare pentru medici datorită complicațiilor posibile atât pentru mamă, cât și pentru făt. Consilierea, managementul multidisciplinar, monitorizarea și screening-ul pacientelor cu risc înalt pentru SAF sunt esențiale. La fel, o înțelegere mai bună a mecanismelor patologice este necesară pentru îmbunătățirea algoritmilor terapeutice.

## Indice bibliografic

1. Antovic A, Sennström M. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome, *Lupus Science & Medicine*, 2018, Vol. 5, P. 1-9.
2. Branch, D. W. (2019). What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology*, 2019(1), 421–425. doi:10.1182/hematology.2019000043
3. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J., Cerverio-Hualde L., Shoenfeld Y., de Ramón E. 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(6): 1011-8.
4. Costedoat-Chalumeau N., Guettrot-Imbert G., Leguern V. et al., Pregnancy and antiphospholipid syndrome, *Revue de Medecine Interne*, 2012, vol. 33, no. 4, pp. 209–216.
5. D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T., Veglia M., Scambia G., Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(9): 901-8.
6. Giannakopoulos B., Krilis S. A. The pathogenesis of antiphospholipid syndrome, *The New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 368, no. 11, pp. 1033–1044.
7. Gris J. C., Bouvier S., Molinari N. et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-SAFIL observational study, *Blood*, 2012, vol. 119, no. 11, pp. 2624–2632.
1. 8. Hoxha A., Mattia E., Grava C., Pengo V., Ruffatti A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55(6): 890-8.
8. Lazzaron M., Andreoli L., Gerosa et al. Triple Antiphospholipid (aPL) Antibodies Positivity Is Associated With Pregnancy Complications in aPL Carriers : A Multicenter Study on 62 Pregnancies // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 5. – P. 12-17.
9. Kwak-Kim J., Socorro L., Agcaoili M. et al. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody

syndrome, *The American Journal of Reproductive Immunology*, 2013, vol. 69, no. 6, pp. 569–607.

10. P. G. de Groot, Meijers J.  $\beta$ 2-Glycoprotein I: evolution, structure and function, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, vol. 9, no. 7, pp. 1275–1284.

11. Prinz N., Clemens N., Strand D. et al. Antiphospholipid antibodies induce translocation of TLR7 and TLR8 to the endosome in human monocytes and plasmacytoid dendritic cells, *Blood*, 2011, vol. 118, no. 8, pp. 2322–2332,.

12. Rauch J., Dieude M., Subang R., Levine J.S. The dual role of innate immunity in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. – 2010. – Apr. – 19 (4). – P. 347-53.

13. Rodiani, Rodiani and Bella, Yanita. Recurrent Pregnancy Loss. *J Agromedicine Unila*, 2018, 5 (2). pp. 627-631. ISSN 2356-332X

14. Ruffatti A., Calligaro A., Hoxha A. et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome, *Arthritis Care and Research*, 2010, vol. 62, no. 3, pp. 302–307.

15. Simone N. Di, Nicuolo F. Di et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis, *Biology of Reproduction*, 2010, vol. 83, no. 2, pp. 212–219.

16. Tufano A. , Coppola A. et al.HELLP syndrome and its relation with the antiphospholipid syndrome. *Blood Transfus.* 2014 Jan; 12(1): 114–118. doi: 10.2450/2013.0154-13

17. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(1): 97-118.

18. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14(5): 446-71.

19. .Yayla, Mucteba Enes, et al. Clinical Features of Patients with Antiphospholipid Syndrome and Differences of Patients with Recurrent Thrombosis, A Single Center Retrospective Study. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine*, 2021, vol. 74, no. 1.



20. Гри Ж.-К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани Н.М. Антифосфолипидный синдром и беременность. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 5-11.

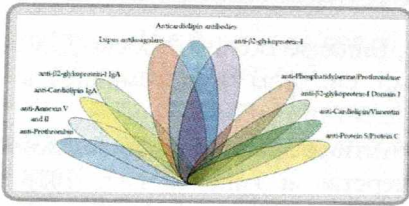
21. Макацария А.Д., Бицадзе В. Антифосфолипидный синдром - иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии, 2013, Триада-Х, с.485.

22. Суконцева, Т. А. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – № 3. – С. 24-29

23. Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии, РМЖ. 2016. № 15. С. 1032–1036.

24. Халимова, Ф. Т. Иммуно - генетические маркеры наследственной предрасположенности к антифосфолипидной реакции, Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. – № 4. – С. 23-28.

25. Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стулёва Н.С. Катастрофическая форма антифосфолипидного синдрома во время беременности. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 155-60.



## Sindromul antifosfolipidic seronegativ

Snejana Vetrilă

## 2.5. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC SERONEGATIV

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) se caracterizează prin tromboză arterială și/sau venoasă difuză, pierderea recurentă a sarcinii și anticorpi antifosfolipidici persistent pozitivi [1]. Ultimele criterii de clasificare pentru diagnosticul SAFL sunt criteriile Sapporo, revizuite în 2006, care invocă prezența a cel puțin unei manifestări clinice și a unui criteriu pozitiv de laborator [1]. Aplicarea în practica medicală a criteriilor Sapporo au relevat o serie de controverse, deoarece acestea s-au autenticat doar la un grup omogen de pacienți cu SAFL în detrimentul altui grup, denumit SAFL seronegativ (SAFL-SN).

Termenul de *sindrom antifosfolipidic seronegativ (SAFL-SN)* a fost introdus pentru prima dată în anul 2003 de către Hughes și Khamashta pentru a descrie pacienții cu manifestări clinice extrem de sugestive pentru SAFL, dar cu anticorpi antifosfolipidici persistent negativi pentru lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipină (aCL) și anti-β2 glicoproteina I (anti-β2GPI) [2]. Asemenea SAFL clasic, SAFL-SN poate urma o evoluție accelerată, generând leziuni în mai multor organe și devenind o afecțiune medicală care poate pune viața în pericol - boală cunoscută sub denumirea de SAFL catastrofic [3,4].

Astfel, a fost propus termenul de SAFL-SN pentru pacienții cu semne clinice sugestive pentru SAFL, dar persistent negativi pentru detectarea anticorpilor utilizați de rutina, precum aCL, aβ 2-GPI și LA.

### Diagnostic pozitiv

Caracteristicile clinice ale SAFL-SN par a fi similare cu SAFL clasic, iar cea mai convingătoare explicație pentru existența unor astfel de pacienți „seronegativi” poate fi aceea că gama actuală de teste accesibile este insuficientă. Deoarece pacienții testați negativ în mod persistent pentru SAFL nu pot fi confirmați cu SAFL conform criteriilor, dar care au caracteristici clinice foarte sugestive, mai multe studii la acest subiect s-au concentrat pe anticorpii cu potențial alternativ pentru diagnosticarea de laborator a acestui sindrom.

Multiplele dovezi susțin o relație certă între manifestările clinice ale SAFL și anticorpii împotriva unei *fosfolipide zwitterionice*, denumiți și anticorpi **anti-fosfatidiletanolamină - antibodies to phosphatidylethanolamine (aPE)** [5]. Este cunoscut, că PE acționează



ca un anticoagulant, îmbunătățind activitatea proteinei C activă în reacțiile de coagulare a sângelui. Alternativ, Tsuda și colab. au constatat că efectul anticoagulant al PE se realizează prin inhibarea sistemului factorului Xa – protrombină (PT) [6].

S-a mai raportat că aPE sunt semnificativ asociați cu evenimente clinice majore, precum pierderea fetală și/sau tromboza și că sunt prezenți în principal în absența criteriilor de laborator ale SAFL. O serie de articole au relatat despre semnificația clinică a aPE, în multe cazuri aceștia fiind unicii indicatori la pacienții cu simptome sugestive de SAFL.

În ceea ce privește complicațiile obstetricale, într-un studiu de caz-control ce a încadrat 1554 de femei, despre care nu se știa că au boli autoimune anterioare, s-a constatat că IgM - aPE este mult mai frecventă la femeile cu avort spontan inexplicabil comparativ cu grupul de femei sănătoase.

Au fost publicate articole care au studiat relația dintre aPE și tromboză, o altă caracteristică clinică cheie a SAFL. Astfel într-un raport despre anti-PE acesta a fost singurul anticorp antifosfolipidic detectat la 6 din 34 de pacienți cu tromboze și anticorpi LA negativi [7]. Ulterior dr. Hirmerova a estimat criteriile și non-criteriile de aPL la 140 de pacienți cu tromboză venoasă și 136 de martori, în încercarea de a defini profilul aPL la pacienții trombotici. Dintre diferitele criterii non-criteriale testate, doar IgM-aPE a fost semnificativ mai relevantă la pacienții cu tromboză venoasă decât la martori (14,3%;  $p = 0,035$ ). De asemenea s-a constatat că IgM-aPE a fost prezentă în majoritatea cazurilor fără criterii aPL [8].

Din rezultatele studiilor raportate rezidă că aPE sunt promițători pentru diagnosticul pacienților seronegativi cu SAFL, deși este necesară o ELISA standardizată și validă pentru detectare.

Panoul de antifosfolipide explorat pentru identificarea precoce a SAFL-SN a fost extins prin cercetarea anticorpilor împotriva acidului fosfatidic (PA): *fosfatidilserină (PS)* și *fosfatidilinozitol (PI)*, care se încadrează în categoria fosfolipidelor anionice. Acestea se găsesc, în proporții variabile, pe membranele interioare și exterioare ale aproape fiecărei celule. Cu toate acestea, încadrarea acestui grup de anticorpi în diagnosticul SAFL este încă controversată [9]. Pe baza dovezilor

actuale, al 13-lea Congres internațional privind anticorpii antifosfolipidici nu a recomandat testarea aPA, aPS și aPI, deoarece acești anticorpi păreau să se suprapună cu markerii diagnostici acceptați în SAFL. Totuși, a fost încurajată dezvoltarea unei metode standardizate pentru testarea aPS, care s-a dovedit a fi cea mai promițătoare dintre celelalte fosfolipide anionice, în special la femeile cu anamnezic de avort spontan [9].

**Anticorpul IgG și IgM anti-β2GPI** au fost suplimentați la criteriile Sapporo modificate [1,10]. În populația eterogenă de aPLs, β2GPI este considerată a fi cel mai important antigen din SAFL [11]. Anticorpul anti-β2GPI cuprind, de asemenea, o familie diversă de anticorpi care recunosc epitopi diferiți pe β2GPI. În ultimul deceniu, datele acumulate au arătat că domeniul I, din cele cinci domenii omoloage ale β2GPI, este epitopul primar pentru aPLs. Reactivitatea la domeniul I, în special glicină40-arginină43, a fost prezentată pentru prima dată de Iverson și colab. [12].

β2GPI este o glicoproteină sintetizată în principal de hepatocite, dar este prezentă în concentrații mari în plasmă. ARNm β2GPI este detectat și în astrocitele fetale, neuroni, limfocite, celule intestinale, placentare și endoteliale. Prin citometrie în flux s-a constatat că β2GPI este exprimat pe suprafața celulară a monocitelor din sângele periferic uman. Unele dintre funcțiile β2GPI sunt inhibarea protrombinazei și tenazei și activarea factorului XII și XI, în rolul său de reglator natural anticoagulant.

În încercarea de a demonstra semnificația clinică a **anticorpilor anti-domeniul I de β2GPI** la pacienții cu SAFL, în studii s-a dovedit că ei ar fi asociați cu tromboza (predominant venoasă) mai mult decât omologii lor vizați către alte domenii ale β2GPI [13]. Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice prospective suplimentare și date *in vivo* privind cauzalitatea anti-domeniului I în SAFL, împreună cu un protocol de consens standardizat pentru testul anti-domeniul I, înainte ca acest anticorp să poată fi adăugat la criteriile diagnostice certificate.

#### **Anticorpul la complexul vimentină/cardiolipină**

Vimentina este cel mai abundent filament intermediar de tip III al sistemului citoscheletal. Vimentina a fost recent interceptată pe



suprafața neutrofilelor apoptotice și pe celulele T macrofage activate, pe trombocite, celulele endoteliale vasculare și altele.

În căutarea de noi ținte antigenice pentru diagnosticarea SAFL, o abordare proteomică a identificat vimentina drept principala moleculă endotelială recunoscută de antifosfolipide. Această descoperire a fost urmată de o cercetare *in vitro*, în care la subiecți cu anticardiolipina negativă s-a constatat anti-vimentina pozitivă. Rezultatele au semnalat prezența persistentă a anticorpilor anti-vimentină/complex cardiolipină IgG și IgM la majoritatea pacienților cu SAFL și la o mare parte din pacienții diagnosticați cu SAFL-SN [14].

**Detectarea anticorpilor antiprotrombinici (aPT)** variază foarte mult de la un kit ELISA la altul. Protrombina este o glicoproteină plasmatică transformată în trombină prin tromboplastina extrinsecă în timpul celei de-a doua etape a coagulării sângelui. aPT au fost recunoscuți pentru prima dată în 1995, dar din diferite studii, în principal retrospective, s-au obținut concluzii contradictorii privind semnificația lor clinică. Cu toate acestea, în ultimii ani, cel puțin două studii prospective au validat rolul aPT în predicția riscului de tromboză la pacienții cu SAFL [15].

Anticorpii antiprotrombinici aPT, de asemenea, sunt capabili să se lege de complexul PT/PS, dând naștere unui nou grup de anticorpi implicați în manifestările clinice legate de SAFL. Bertolaccini et al. au demonstrat asocierea pozitivă între **aPS/PT (izotip IgG și/ sau IgM)** și tromboza arterială și/ sau venoasă. Mai mult, aPS / PT are sensibilitate și specificitate mai mare decât aCL și, având în vedere corelația sa solidă cu LA, poate fi utilizat ca test de confirmare pentru SAFL [16].

Pe baza studiilor descrise aPT și aPS / PT se arată a fi anticorpi promițători, care pot fi potențial utilizați ca marcheri diagnostici de confirmare și ca indicatori ai riscului de tromboză. Cu toate acestea, trebuie întreprinse studii de colaborare suplimentare și eforturi mai conjugate de standardizare pentru a include acești anticorpi în criteriile de diagnostic al SAFL.

În revizuirea anticorpilor implicați în SAFL-SN se regăsește și **anexina A5 și anticorpul anexinei A5 (aAnxA5)**. Anexina A5 este o proteină anticoagulantă care se găsește în principal în trofoblaste și endoteliocitele vasculare. După legarea de fosfolipidele anionice, aceasta oligomerizează pentru a forma un scut protector împotriva enzimelor de coagulare. Pacienții cu timp de coagulare mai mic decât cel de referință sunt considerați rezistenți la anexina A5. Pentru a-și verifica propriile concluzii, Rand a colectat date din cinci studii și a



depistat că 52% dintre pacienții cu SAFL conform criteriilor actuale de consens au fost găsiți rezistenți la anexina A5, în comparație cu 2-5% din cei fără boală (control) și SAFL-SN.

În consecință, grupul de lucru al celui de-al 13-lea Congres internațional privind anticorpii antifosfolipidici a solicitat date clinice suplimentare și a încurajat alte centre să implementeze testul de rezistență la Anexina A5 înainte de a-l recomanda ca parte a panelului standard de testare antifosfolipidică [9].

După cum s-a menționat anterior, diagnosticul SAFL necesită prezența a cel puțin unui anticorp pozitiv - IgG sau IgM pentru aCL, LA sau anticorpi anti- $\beta$ 2GPI. Numeroase studii au examinat rolul izotipurilor IgA pentru testele menționate anterior. Este bine cunoscut faptul că distribuția izotipului aCL este relativ dependentă de etnie și *IgA aCL* nu face excepție. Prevalența IgA aCL în LES a fost demonstrată la afro-americani, afro-caraibieni și hispanici ca fiind de 16, 21 și, respectiv, 14% [17].

De asemenea, un studiu a arătat o relație pozitivă între nivelele crescute de IgA aCL și trombocitopenia semnalată la pacienții cu LES sau alte boli vasculare de collagen [96]. Având în vedere aceste studii, se recomandă verificarea testului IgA aCL în cazurile de suspiciune clinică crescută pentru SAFL cu IgG și IgM aCL negative [9].

*IgA anti- $\beta$ 2GPI* a fost găsită în diferite studii ca fiind un marker independent pentru dezvoltarea diferitelor manifestări ale bolii aterosclerotice, cum ar fi infarctul miocardic acut și ischemia cerebrală acută. De asemenea, diferite studii au descris asocierea dintre expresia exclusivă a anticorpului IgA anti- $\beta$ 2GPI și manifestările clinice ale SAFL. De exemplu, femeile cu avorturi spontane recurente inexplicabile și moarte fetală au exprimat doar izotipul IgA de anticorp anti- $\beta$ 2GPI, LA fiind negativ [18].

Mehrani a prezentat, de asemenea, date care confirmă asocierea dintre anticorpii IgA anti- $\beta$ 2GPI și tromboză la pacienții cu LES. Mai mult, Mehrani a demonstrat că anticorpul IgA anti- $\beta$ 2GPI este mai implicat în tromboza venoasă profundă decât izotipul IgM.

Studiile recente publicate recomandă ca pacienții să fie testați pentru anticorpii IgA anti- $\beta$ 2GPI în prezența simptomelor de LES și/sau SAFL, mai ales atunci când alte teste aPL sunt negative. Cu toate acestea, pentru a fi inclus în criteriile de clasificare aprobate pentru APS, sunt necesare mai multe studii.

**Tabelul 1. Recomandări privind SAFL fără criterii**

<b>Anticorpul fără criterii</b>	<b>Recomandări</b>
Anticorpi anti-PE	Aveți nevoie de ELISA aPE standardizată, pe lângă studii clinice bine concepute, pentru a confirma valoarea diagnostică a acestui test.
Anticorpi pentru fosfolipide încărcate negativ, altele decât cardiolipina: PA, PS și PI	Rămâne a fi stabilit dacă acești anticorpi recunosc pacienți suplimentari cu SAFL. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a susține și justifica modificarea criteriilor Sapporo.
Anticorpi anti-domeniul I ai β2GPI	Anti-PS pare a fi cel mai promițător și relevant în domeniul RPL. Datele clinice sunt încurajatoare, cu toate acestea, sunt necesare studii clinice prospective suplimentare și date <i>in vivo</i> despre cauzalitatea anti-domeniului I în SAFL.
Anticorpi pentru complexul vimentină/cardiolină	Persistent pozitiv la aproape toți pacienții cu APS și la un număr mare de pacienți SNAPS. Prezența lor se suprapune la pacienții cu LES și AR, ceea ce face ca specificitatea lor ca marker de diagnostic să fie în mare măsură echivocă.
Anti-PT: aPT-A și a FS-PT	Teste specifice bune pentru confirmarea SAFL, dar standardizarea trebuia inclusă în criteriile de diagnostic. Anti-PT-A + alte teste: marker de risc bun pentru tromboză. Asocierile lor clinice trebuie confirmate prin studii colaborative.
Testul de rezistență la anexina A5	Există date promițătoare cu privire la utilizarea lor ca marker mecanic de diagnostic pentru SAFL, dar se cer date suplimentare înainte de includerea acestora în panourile de testare aPL.
Anticorpi anti-β2GPI IgA aCL și IgA	Testarea pentru IgA aCL și testul anti-β2GPI este recomandată în cazurile cu suspiciune clinică ridicată pentru APS, cu anticorpi IgG negativi și IgM aCL. Valoarea de diagnostic a pozitivității anti-β2GPI izolate trebuie evaluată prin mai multe teste APL disponibile la nivel comercial, pe o populație de pacienți mai mare și bine caracterizată.

În concluzie, SN-APS reprezintă un mozaic, unde se pot evidenția anticorpi împotriva diferitor ținte antigenice. Studiile au raportat implicarea mai multor alți antigeni, în afară de cei menționați în criteriile Sapporo, variind de la fosfolipide anionice până la complexe fosfolipide proteice și proteine plasmatică. În studii au fost evaluați cei mai relevanți anticorpi care urmează în curând să fie introduși pe urmele anticorpului anti- $\beta$ 2GPI în criteriile Sapporo revizuite ca unul dintre markerii de diagnostic de laborator al SAFL, împreună cu LA și aCL (tabelul 1).

Cercetările actuale sunt orientate spre creșterea randamentului de diagnostic în SAFL, în special la pacienții care prezintă manifestări clinice, dar persistent negativi pentru markerii de laborator acceptați, și anume la anticorpii aCL, LA și  $\alpha$ 2GPI. În continuă expansiune, dovezile științifice au demonstrat o prevalență tot mai mare a anticorpilor față de alți antigeni în SAFL clinic manifest. În această familie eterogenă de anticorpi aPL cea mai perspicace se consideră anticorpii anti PE, proteinele plasmatică care leagă fosfolipidele (PT, proteina C, proteina S, anexina V și domeniile  $\beta$ 2GPI), complexe de fosfolipide-proteine (complexul vimentină/cardiolipină) și fosfolipidele anionice, altele decât cardiolipina (PS, PI și PA) [19]. Deși aceste molecule pot permite detectarea precoce a SAFL, relevanța lor clinică este încă discutabilă și trebuie confirmată prin eforturi internaționale pentru standardizarea instrumentelor de diagnostic și aplicarea lor în studii longitudinale pe un număr mult mai mare de pacienți.



## Indice bibliografic

1. 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, vol. 4 (pg. 295-306)
2. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis*, 2003, vol. 62 pg. 1127
3. Lazurova I, Macejova Z, Tomkova Z, et al. Severe limb necrosis: primary thrombotic microangiopathy or 'seronegative' catastrophic antiphospholipid syndrome? A diagnostic dilemma, *Clin Rheumatol*, 2007, vol. 26 (pg. 1737-40)
4. Sanmarco M. Clinical significance of antiphosphatidylethanolamine antibodies in the so-called 'seronegative antiphospholipid syndrome', *Autoimmun Rev*, 2009, vol. 9 (pg. 90-2)
5. McIntyre JA, Wagenknecht DR. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) antibodies: a survey, *J Autoimmun*, 2000 (pg. 185-93)
6. Tsuda T, Yoshimura H, Hamasaki N. Effect of phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and lysophosphatidylcholine on the activated factor X-prothrombin system, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, vol. 17 (pg. 465-9)
7. Berard M, Chantome R, Marcelli A, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. I. Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases, *J Rheumatol*, 1996, vol. 23 (pg. 1369-74)
8. Hirmerova J, Ulcova-Gallova Z, Seidlerova J, et al. Laboratory evaluation of antiphospholipid antibodies in patients with venous thromboembolism, *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, vol. 16 (pg. 318-25)
9. Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, et al. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010, *Lupus*, 2011, vol. 20 (pg. 191-205)
10. Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium,

Lupus, 2001, vol. 10 (pg. 457-60)

11. De Laat B, Derksen RH, van Lummel M, et al. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change, *Blood*, 2006, vol. 107 (pg. 1916-24)

12. Iverson GM, Reddel S, Victoria EJ, et al. Use of single point mutations in domain I of beta 2-glycoprotein I to determine fine antigenic specificity of antiphospholipid autoantibodies, *J Immunol*, 2002, vol. 169 (pg. 7097-103)

13. De Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, et al. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis, *Blood*, 2005, vol. 105 (pg. 1540-5)

14. Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, et al. Vimentin/cardioliipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome, *Blood*, 2010, vol. 116 (pg. 2960-7)

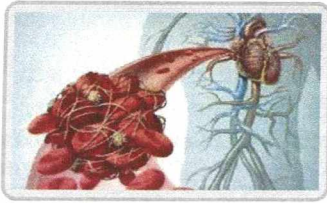
15. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis, *J Thromb Haemost*, 2005, vol. 3: 1231-1238

16. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant, *Arthritis Rheum*, 2000, vol. 43 (pg. 1982-93)

17. Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, et al. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome, *Thromb Haemost*, 1995, vol. 74 (pg. 1361-7)

18. Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol*, 2006, vol. 33 (pg. 1775-9)

19. Rabih Nayfe, Imad Uthman, Jessica Aoun, Ehab Saad Aldin, Mira Merashli, Munther A. Khamashta. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, Volume 52, Issue 8, August 2013, Pages 1358-1367



## SAFL în cardiologie

**Alexandra Jichitu  
Camelia C. Diaconu**



## 2.6. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ÎN CARDIOLOGIE

Cordul poate fi afectat în cadrul sindromului antifosfolipidic prin intermediul mecanismelor imune sau al celor protrombotice. Mortalitatea secundară complicațiilor cardiovasculare din cadrul sindromului antifosfolipidic este ridicată [1].

Complicațiile cardiace ale sindromului antifosfolipidic includ următoarele:

- Tromboză venoasă/arterială
- Anomalii valvulare
- Boală coronariană
- Infarct miocardic acut
- Disfuncții miocardice
- Hipertensiune pulmonară
- Tromboza intracardiacă.

### 1. Tromboza venoasă

#### *Prevalența*

Riscul de apariție a trombozei venoase în cadrul sindromului antifosfolipidic la pacienții cu lupus eritematos sistemic este crescut. Prezența anticoagulantului lupic reprezintă cel mai important factor de risc pentru apariția trombozei venoase [2]. De asemenea, anticoagulantul lupic reprezintă un factor de risc important pentru tromboza venoasă și în rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar [3]. În ceea ce privește anticorpul anticardiolipină, aceștia se asociază cu tromboză venoasă numai în condițiile unui titru crescut [4].

#### *Patogeneza*

Unul dintre mecanismele patogenetice implicate în apariția trombozei venoase este reprezentat chiar de anticorpul antifosfolipidic. Acest tip de anticorpi au un efect procoagulant prin inhibiția efectului anticoagulant al căii mediate de proteina C [5]. De asemenea, anticorpul antifosfolipidic are capacitatea de a activa factorul tisular. Odată activat, acesta acționează ca un cofactor pentru factorul VII/VIIa, declanșând astfel procesul de coagulare și respectiv de apariție a trombozei [6]. În plus, anticorpul antifosfolipidic stimulează activitatea

monocitelor și a celulelor vasculare endoteliale, cu toate că rolul primar al monocitelor este atribuit imunității înnăscute. Pe lângă rolul în imunitate, acestea reprezintă și o sursă importantă de factor tisular, având capacitatea de a se lega de trombocite, formând astfel agregate protrombotice. De asemenea, rolul lor în inflamație leagă acest proces de efectul procoagulant.

### ***Managementul terapeutic***

#### **• *Prevenția secundară***

Tratamentul standard constă în anticoagulare, folosind heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată, urmate de anticoagulante orale. De o foarte mare importanță pe termen lung este intensitatea și durata tratamentului cu anticoagulante orale pentru a preveni tromboza recurentă.

Conform studiilor retrospective existente la acest moment, tratamentul intensiv cu o valoare-țintă a INR de 3.0 este mai eficient decât regimurile mai puțin intensive [7]. Cu toate acestea, există unele studii care sugerează că tratamentul de intensitate moderată, cu un INR cuprins între 2.0 și 3.0 este la fel de eficient ca și cel intensiv, cu INR cuprins între 3.1 și 4.0 [8]. În majoritatea cazurilor, standardul de anticoagulare este reprezentat de anticoagularea de intensitate moderată.

În cazul pacienților aflați la primul episod de tromboză venoasă profundă, tratamentul ar trebui optimizat astfel încât să se obțină un INR între 2.0-3.0, în timp ce pentru pacienții diagnosticați cu tromboză recurentă, standardul este reprezentat de utilizarea medicației anticoagulante cu un INR-țintă de 3.0.

De asemenea, este foarte important modul în care este monitorizat INR. În cazul pacienților ce prezintă anticoagulant lupic, anticorpilor ar putea conduce la creșterea aPTT, modificând astfel și INR [9]. Pentru a evita această problemă, este util ca valoarea INR să fie validată, utilizându-se un test de coagulare care nu este afectat de prezența anticorpilor antifosfolipidici, de exemplu unul care utilizează activitatea factorului II [10].

După obținerea unui INR stabil, cuprins între 2.0 și 3.0, la un pacient cu sindrom antifosfolipidic este necesară monitorizarea atât a INR cât și a activității factorului II. Dacă valorile INR sunt în limitele

terapeutice și factorul II se află de asemenea în aceste limite (aproximativ 15-25%), anticoagularea este considerată a fi eficientă. În cazul în care valorile INR sunt în limite terapeutice, însă factorul II este 30%, se consideră că anticoagularea nu este eficientă. În situația acestor pacienți trebuie stabilită doza de anticoagulant, astfel încât și factorul II și INR să se încadreze în valorile terapeutice [10].

Durata anticoagularii la pacienții cu tromboză venoasă și sindrom antifosfolipidic reprezintă o problemă importantă, întrucât riscul de apariție a trombozei recurente la acești pacienți este mare, de aproximativ 10-29% anual [11]. Riscul de apariție a trombozei recurente după întreruperea tratamentului anticoagulant este de 50% la 2 ani și de 78% - la 8 ani [12]. La acești pacienți se recomandă tratament anticoagulant pe termen lung.

În ceea ce privește pacienții cu sindrom antifosfolipidic la care anticorpii antifosfolipidici devin negativi de-a lungul timpului, după un eveniment trombotic, nu se cunoaște încă dacă întreruperea tratamentului anticoagulant este sigură.

Alte medicamente, precum corticosteroizii, nu sunt utili pentru prevenția trombozei venoase. Date limitate despre rituximab sugerează că ar fi util în cazul sindromului antifosfolipidic rezistent la tratamentul standard [13].

- **Prevenția primară**

Prevenția primară în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic se referă la Managementul pacienților cu anticoagulant lupic persistent pozitiv sau care prezintă titre medii sau mari de anticorpi anticardiolipină sau anti  $\beta$ -2 glicoproteina 1 ( $\beta$ 2GP1), însă fără istoric de tromboză. În cadrul acestui grup de pacienți sunt incluși cei cu lupus eritematos, pentru care se face screening-ul anticorpilor antifosfolipidici, femeile cu anticorpi antifosfolipidici și istoric de pierderi de sarcină și pacienții la care se detectează anticoagulantul lupic în cadrul screening-ului coagulării.

Pentru toți acești pacienți se recomandă tratament cu aspirină în doză mică. De asemenea, este foarte important să fie identificați factorii de risc coexistenți anticorpilor și să fie corecți.



În ceea ce privește lupusul eritematos sistemic, hidroxiclorochina s-a dovedit eficientă în prevenția primului eveniment trombotic la pacienții ce prezintă anticorpi antifosfolipidici [14].

## **2. Tromboza arterială**

Tromboza arterială afectează cel mai frecvent circulația de la nivelul creierului, cu apariția accidentelor vasculare ischemice tranzitorii. Alte localizări ale trombozei arteriale sunt: sistemul coronarian, retina și placenta. Pe lângă prezența anticorpilor antifosfolipidici, un alt factor favorizant al trombozei arteriale este fumatul.

Există o clasificare a tipului de tromboză la pacienții ce prezintă anticoagulant lupic și anticardiolipină [15]:

- Tipul I: tromboză venoasă a membrelor superioare/inferioare, a venei cave inferioare, venelor hepatice, venei porta, a venelor renale sau pulmonare;
- Tipul II: tromboză arterială a arterelor coronare, arterelor periferice, arterelor carotide extracraniene și aortei;
- Tipul III: tromboză/ischemie cerebrală sau la nivelul retinei, inclusiv accidentul ischemic tranzitor;
- Tipul IV: mixt;
- Tipul V: se asociază cu pierderea recurentă a sarcinilor;
- Tipul VI: prezența anticoagulantului lupic fără existența bolii.

## **3. Anomalii valvulare**

### ***Definiție***

Anomaliile valvulare la pacienții cu sindrom antifosfolipidic se definesc prin prezența leziunilor valvulare și/sau a disfuncției moderat-severe, în absența istoricului de boală reumatismală sau endocardită infecțioasă [16]. Afectarea valvulară a fost una dintre primele manifestări cardiace raportate în cadrul sindromului antifosfolipidic și reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări cardiace ale acestuia [17]. Include următoarele elemente, diagnosticate cu ajutorul ecografiei transtoracice sau transesofagiene:

- Îngroșarea valvulară (>3mm, afectând zona proximală sau mijlocie a valvelor);
- Vegetațiile valvulare - endocardita Libman-Sacks (noduli neregulați localizați în porțiunea atrială a valvei mitrale sau vasculară a valvei aortice).

Cel mai frecvent este afectată valva mitrală, urmată de cea aortică [18]. Afectarea valvulară în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar este în general asimptomatică, însă poate duce la disfuncții importante. Aproximativ 4-6% dintre pacienții cu anomalii valvulare necesită intervenție chirurgicală din cauza progresiunii spre regurgitare severă [18]. De asemenea, istoricul de tromboză arterială crește riscul de afectare valvulară la pacienții cu sindrom antifosfolipidic mai mult decât istoricul de tromboză venoasă [19]. Leziunile valvei aortice cresc riscul de accident vascular cerebral [20].

### **Prevalența**

Prevalența anomaliilor valvulare este diferită în funcție de tipul de sindrom antifosfolipidic, primar sau apărut în cadrul lupusului eritematos sistemic.

- *Sindromul antifosfolipidic primar*: aproximativ 1/3 dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar prezintă afectare valvulară [21]. Cu toate acestea, frecvența este diferită în cadrul studiilor existente, în funcție de metoda de screening folosită și durata bolii.

- *Sindromul antifosfolipidic din cadrul lupusului eritematos sistemic*: un studiu recent, care a inclus un număr de 1656 de pacienți cu lupus eritematos sistemic a relevat că 31% dintre aceștia au avut afectare valvulară [22].

### **Histopatologie**

Din punct de vedere histopatologic, caracteristicile valvulopatiilor asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici sunt nespecifice și includ următoarele [23]:

- Fibroză;
- Calcificari;
- Proliferări vasculare;
- Tromboza verucoasă la nivelul suprafeței endocardice valvulare;

- Tromboza capilarelor de la nivelul valvelor.

Evaluarea microscopică a valvelor cardiace modificate la pacienții cu sindrom antifosfolipidic pune în evidență depozite de imunoglobuline, inclusiv anticorpi anticardioplină (în special de tip IgG) și componente ale sistemului complement, localizate la exteriorul valvelor și cuspeilor.

### **Patogeneză**

Patogeneza afectării valvulare în cadrul sindromului antifosfolipidic este controversată.

Una dintre ipoteze sugerează intricarea mecanismelor inflamatorii cu cele protrombotice, acest lucru fiind susținut de evidențierea microscopică a depozitelor de imunoglobuline și a componentelor sistemului complement [24]. Mai mult, a fost demonstrată prezența anticorpilor de tip anti- $\beta$ 2GP1 la nivelor valvelor afectate, arătând astfel că cel puțin două peptide  $\beta$ 2GP1 înrudite sunt epitopi țintă pentru acești anticorpi [25], având o secvență comună cu anumite antigene bacteriene sau virale. Această teorie ridică de asemenea ipoteza că endocardita non-infecțioasă Libman-Sacks ar putea avea origine indirectă non-infecțioasă.

Anticorpii antifosfolipidici, în special anticoagulantul lupic, reprezintă factorii cei mai importanți în patogeneza distrucției valvulare la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

Se consideră că patogeneza endocarditei Libman-Sacks are la bază depunerea secundară de trombi fibrino-plachetari la nivel valvular [26]. Este, de asemenea, foarte probabil ca anticorpii antifosfolipidici să fie responsabili de favorizarea procesului protrombotic la nivelul valvelor deja afectate de depunerea de complexe imune, promovând astfel inflamația și distrugerea acestora.

#### ***Evoluția naturală a afectării valvulare***

Documentarea evoluției naturale a afectării valvulare pe o perioadă de 12 ani a demonstrat că există o probabilitate de aproximativ 8% pentru pacienții fără afectare de a dezvolta leziuni, cât și o probabilitate de aproximativ 7% de dispariție a acestora [20]. De asemenea, este raportată în studii posibilitatea unei evoluții spre agravare a leziunilor, acest lucru corelându-se cu durata bolii. Titrul mare de anticorpi de tip IgG anticardiolipina este considerat un factor de risc independent pentru dezvoltarea și progresia anomaliilor cardiace la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar [27].

#### ***Imagistică***

Diagnosticul afectării valvulare se face cu ajutorul ecocardiografiei transtoracice sau transesofagiene. Screening-ul cu ajutorul ecocardiografiei transtoracice se recomandă pentru toți pacienții diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic ca metodă de evaluare inițială.



Sensibilitatea ecocardiografiei transesofagiene este mai mare, însă specificitatea este redusă.

Recent, se folosește ecocardiografia 3D, astfel că asocierea celor 2 tehnici (ecografie 3D și ecocardiografia transesofagiană) ar putea duce la creșterea acurateții diagnosticului și la un management mai eficient al pacienților cu sindrom antifosfolipidic [28].

Altă metodă imagistică ce poate fi utilizată este imagistica prin rezonanță magnetică a cordului.

### ***Implicații clinice***

Pe lângă disfuncția valvulară dată de afectarea acestora în cadrul sindromului antifosfolipidic, de o foarte mare importanță este și creșterea riscului de tromboembolism arterial, în special de accident vascular cerebral. Acest risc este crescut în prezența afectării valvelor cardiace stânga și în special la pacienții care prezintă și alți factori de risc cardiovascular [20].

Riscul de accident vascular cerebral se asociază independent cu prezența anticoagulantului lupic și cu îngroșarea sau regurgitarea moderat-severă a valvei mitrale [29]. Pe lângă afectarea vasculară cerebrală, valvulopatiile se asociază și cu afectarea psihiatrică din cadrul lupusului eritematos și anume crizele epileptice, episoadele psihotice și cele acute de pierdere a conștiinței [30].

### ***Managementul terapeutic***

Recomandări [31]:

1. Aspirina în doză profilactică: pacienți asimptomatici fără istoric de tromboză și fără evidențe ecografice de afectare valvulară;

2. Tratament anticoagulant, cu INR țintă cuprins între 2.0-3.0, pentru pacienții cu vegetații valvulare și/sau embolii sistemice secundare afectării valvulare.

În ceea ce privește efectul agenților antiagreganți și al anticoagulentelor orale asupra regresiei leziunilor valvulare, momentan acesta este controversat.

Unii experți recomandă, de asemenea, folosirea în paralel cu medicația anticoagulantă a aspirinei în doză mică, statinelor, corticosteroizilor și hidroxicloriginei [32]. Anumite protocoale recomandă utilizarea de corticosteroizi în doze mari pentru o lună, sub supraveghere ecocardiografică [33]. Corticosteroizii ar putea fi utili

pentru vindecarea vegetațiilor, prevenirea apariției țesutului cicatricial și a disfuncției valvulare.

*Tratamentul chirurgical* este recomandat în cazurile cu disfuncție valvulară severă și embolii recurente, în ciuda utilizării unui tratament anticoagulant optim. Cu toate acestea, există un risc crescut de mortalitate și morbiditate în rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic secundar valvuloplastiei. Majoritatea complicațiilor se datorează sângerărilor și trombozelor [34].

În ceea ce privește tipul de valvă folosit, momentan nu există recomandări în favoarea celor metalice sau biologice. Protezele metalice ar putea fi recomandate datorită faptului că majoritatea pacienților prezintă oricum indicație de anticoagulare din cauza riscului crescut de tromboze. Mai mult decât atât, există un risc de deteriorare imunologică a valvelor biologice.

Utilizarea tehnicilor dezvoltate recent de valvuloplastie, precum cea transcater de valvă aortică (TAVR) sau percutană pentru valva mitrală, ar putea avea un risc mai redus de complicații.

Legat de antibioterapia profilactică pentru prevenția endocarditei la pacienții cu leziuni valvulare, aceasta nu este indicată [35].

#### **4. Boala coronariană - Ateroscleroza**

##### ***Prevalența***

Evaluarea aterosclerozei subclinice la pacienții cu sindrom antifosfolipidic comparativ cu cei sănătoși a demonstrat că aproximativ 28% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic prezintă ateroscleroză la nivel carotidian și femural [36].

Cu toate că nu există o corelație între anticorpul anticardiolipină și ateroscleroza carotidiană, aceștia au fost mai comuni în rândul pacienților fără ateroscleroză.

Întrucât ateroscleroza este responsabilă de o morbiditate și mortalitate crescută, aceasta este o cauză de îngrijorare în special în rândul pacienților tineri.

##### ***Patogeneza***

Activitatea pro-inflamatorie și pro-coagulantă a anticorpilor antifosfolipidici asupra celulelor endoteliale ar putea fi direct răspunzătoare de apariția aterosclerozei la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar. De asemenea, o altă teorie care ar putea explica



apariția aterosclerozei este reprezentată de mecanismele indirecte mediate inflamator și imunologic. Aceste mecanisme induc tromboză mediată prin autoanticorpi, prin reacție încrucișată cu anumiți anticorpi, precum și stres oxidativ [37].

Studii efectuate *in vitro* au raportat legarea  $\beta$ 2GP1 la nivelul lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) oxidate, însă nu și la nivelul LDL neoxidat. Formarea acestui complex se asociază cu procesul de aterogeneză autoimun-mediat [38]. Mai mult, în prezența anticorpilor anticardiolipină și a anti- $\beta$ 2GP1, aderarea macrocitelor la celulele endoteliale este crescută. Anumite proprietăți ale  $\beta$ 2GP1 sunt date de capacitatea acestuia de a adera la nivel endotelial, ceea ce ar putea facilita activarea și exprimarea moleculelor de adeziune, precum VCAM-1, ICAM-1 și E-selectina.

Altă teorie demonstrată în câteva studii este cea a prezenței de autoanticorpi îndreptați împotriva lipoproteinelor serice [39].

În ceea ce privește trombocitele, acestea participă la inițierea și promovarea aterogenezei. Acestea conțin granulații cu citokine și factori de creștere, ce se eliberează odată cu activarea acestora. Unul dintre factorii de creștere eliberați, platelet-derived growth factor, este responsabil de migrarea celulelor de la nivelul musculaturii netede din medie în intimă. Anticorpii antifosfolipidici au capacitatea de a se lega și de a activa trombocitele, influențând și pe această cale coagularea.

Paraoxonaza este o enzimă ce are proprietăți antioxidante și se găsește atașată de lipoproteinele cu densitate mare (HDL). Rolul ei este de a preveni oxidarea LDL. Anticorpii de tip IgG anti-HDLS și cei de tip IgG anti- $\beta$ 2GP1 se asociază cu reducerea activității paraoxonazei.

### **Diagnostic**

Evaluarea diagnostică a aterosclerozei se face cu ajutorul ultrasonografiei. Alte metode pentru identificarea aterosclerozei subclinice sunt evaluarea disfuncției endoteliale precoce, a afectării circulației și prezența plăcilor aterosclerotice [36].

Diferitele tipuri de anticorpi antifosfolipidici ar putea juca roluri diferite în aterogeneză și apariția trombozei. Evenimentele trombotice de tip venos sunt mai frecvente în rândul pacienților ce prezintă anticoagulantul lupic, în timp ce trombozele periferice, coronariene și



carotidiene sunt mai frecvente în rândul pacienților cu titru crescut de anticorpi de tip IgG și IgM anticardioliipina [40].

Măsurarea grosimii intimă-medie, o metodă ce detectează precoce prezența plăcilor de aterom, este asociată cu titrul de anticorpi de tip IgG anticardioliipină [41].

## **5. Boala coronariană - Infarctul miocardic acut**

### ***Prevalența***

Infarctul miocardic acut se asociază rar cu sindromul antifosfolipidic, având o prevalență de aproximativ 4%, mai frecvent în rândul femeilor [42]. Frecvența acestei asocieri este mai mare printre pacienții cu sindrom antifosfolipidic apărut în cadrul lupusului eritematos sistemic decât în rândul celor cu sindrom antifosfolipidic primar [43].

### ***Patogeneză***

Cauzele ischemiei sunt accelerarea procesului de ateroscleroză, injuria microvasculară și trombembolismul coronarian.

Prezența unui titru crescut de anticorpi anticardioliipină reprezintă un factor de risc independent pentru infarctul miocardic acut sau pentru moartea de cauză cardiacă. De asemenea, și titrele crescute de anticorpi anti-β2GP1 reprezintă un factor de risc [44].

### ***Managementul terapeutic***

În ceea ce privește tratamentul medicamentos al pacienților cu sindrom antifosfolipidic nu există recomandări specifice atunci când aceștia asociază boală coronariană. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea atentă a factorilor de risc, modificarea stilului de viață și instituirea tratamentului specific.

Pentru boala coronariană, profilaxia cu aspirină asociată la tratamentul anticoagulant nu aduce beneficii în plus [45].

Tratamentul farmacologic include următoarele clase medicamentoase:

- Antiagregante plachetare;
- Anticoagulante;
- Inhibitori de enzimă de conversie;
- Betablocante;
- Statine;
- Hidroxiclorochina.

Statinele: pe lângă efectul benefic asupra metabolismului lipidic, acestea cresc stabilitatea plăcii de aterom, îmbunătățesc funcția endotelială, scad stresul oxidativ și inhibă răspunsul inflamator [46].

Hidroxiclorohina: este indicată ca medicație adjuvantă a terapiei anticoagulante pentru prevenția secundară a evenimentelor trombotice arteriale la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar [47].

Anticoagulantele: se utilizează pe termen lung pentru obținerea unui INR cuprins între 2.0-3.0.

Stentarea percutană: se recomandă pacienților tineri, care au suferit un infarct miocardic acut cu supradenivelare de ST.

Tromboliza: este indicată de asemenea în cazul pacienților cu infarct miocardic acut și stare de hipercoagulabilitate.

By-pass-ul coronarian: se recomandă în cazuri selectate, ce asociază boală coronariană.

## **6. Disfuncția miocardică**

### ***Prevalență***

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic asociat lupusului eritematos sistemic prezintă mai frecvent disfuncție de ventricul stâng în comparație cu cei cu sindrom antifosfolipidic primar [48]. În ceea ce privește disfuncția ventriculului drept, aceasta este mai frecventă și mai severă în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar în comparație cu cel secundar.

Cardiomiopatia difuză este raportată mai rar în cazul sindromului antifosfolipidic primar.

### ***Patogeneză***

Întrucât multe alte patologii pot afecta funcția miocardică (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, boala coronariană ischemică), recunoașterea acesteia ca fiind primară reprezintă o adevărată provocare.

Prezența anticorpilor antifosfolipidici la nivelul miocardului ar putea reprezenta una dintre cauzele disfuncției ventriculare. De asemenea, tromboza sau microtromboza coronariană ar putea să fie răspunzătoare pentru disfuncția ventriculară, prin apariția ischemiei miocardice [49].

Disfuncția diastolică se asociază cu titre crescute de anticorpi anticardiolipină, cu durata bolii și prezența hipertensiunii pulmonare [50].

Tromboza microvasculară poate duce la disfuncție și hipertrofie miocardică [51]. Mai mult, embolia pulmonară cronică poate duce de asemenea la insuficiență cardiacă dreaptă.

### **Diagnostic**

Diagnosticul se pune cu ajutorul ecocardiografiei. Ecocardiografia Doppler este utilă pentru evaluarea funcției diastolice.

### **Managementul terapeutic**

Tratamentul medicamentos al pacienților cu disfuncție miocardică este reprezentat de tratamentul standard al insuficienței cardiace prin disfuncție sistolică și cuprinde următoarele clase de medicamente:

- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
- Beta-blocantele;
- Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi.

În plus, pacienții cu disfuncție miocardică și sindrom antifosfolipidic necesită tratament anticoagulant pentru minimizarea riscului de trombo embolism, cu anticoagulante orale antivitamină K, cu INR țintă 2.0-3.0 [52].

*Terapia de resincronizare cardiacă* este recomandată pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică și fracție de ejecție scăzută, în ciuda tratamentului medicamentos maximal. Riscul acestui tip de intervenție este foarte mare în rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic din cauza statusului pro-trombotic al bolii.

## **7. Hipertensiunea pulmonară**

**Definiție.** Hipertensiunea pulmonară este o condiție patologică cronică și progresivă, definită ca presiunea medie din artera pulmonară >25 mm Hg, măsurată în repaus [53].

Trombembolismul venos reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări ale sindromului antifosfolipidic, având de asemenea și un risc crescut de recurență. Embolia pulmonară asociată sindromului antifosfolipidic duce frecvent la hipertensiune pulmonară tromboembolică [54].

### **Prevalența**

În cazul pacienților cu lupus eritematos sistemic, prezența hipertensiunii pulmonare este un factor de prognostic negativ.

În ceea ce privește pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar, prezența hipertensiunii pulmonare ca factor de prognostic negativ



rămâne încă în curs de investigare. La acest moment, hipertensiunea pulmonară este raportată în foarte puține cazuri ca fiind cauză de deces la acești pacienți.

În rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar, prevalența hipertensiunii pulmonare este de aproximativ 3.5%, în timp ce în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar prevalența este mai redusă, de aproximativ 1.8% [55].

### **Patogeneză**

Cauzele apariției hipertensiunii pulmonare în cadrul sindromului antifosfolipidic sunt următoarele [56]:

- Embolia recurentă de la nivelul membrelor inferioare;
- Tromboza *in situ*;
- Embolizarea de la nivelul cordului drept;
- Lezarea autoimună a vaselor de sânge pulmonare cu activarea remodelării vasculare mediate de endotelina-1;
- Inflamația.

În timp, dilatarea ventriculului drept, regurgitarea tricuspidiană și insuficiența cardiacă dreaptă pot duce de asemenea la apariția hipertensiunii pulmonare secundare.

Anticorpii antifosfolipidici reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii pulmonare [57]. Dintre aceștia, anticoagulantul lupic și titrele crescute de anticorpi anticardioliplină sunt cel mai frecvent implicați, reprezentând factori de risc independenți ai acestei patologii. Anticorpii antifosfolipidici sunt de asemenea asociați cu boala cardiacă valvulară, care de asemenea poate duce la hipertensiune pulmonară. Mai mult, prezența lor se asociază și cu afectarea interstițială pulmonară în cazul bolilor de țesut conjunctiv, precum lupusul eritematos și sclerodermia.

În ceea ce privește inflamația ca factor patogenetic al dezvoltării hipertensiunii pulmonare, aceasta este favorizată de asemenea de prezența anticorpilor antifosfolipidici.

### **Managementul terapeutic**

Tratamentul de bază al pacienților cu trombembolism pulmonar și hipertensiune pulmonară în cadrul sindromului antifosfolipidic este reprezentat de anticoagularea pe termen lung.

De asemenea, pacienții cu hipertensiune pulmonară progresivă trebuie evaluați multidisciplinar.

Trombendarterectomia chirurgicală pulmonară trebuie utilizată pentru prevenția apariției leziunilor ireversibile și pentru îmbunătățirea hemodinamicii [45].

În cazurile în care pacienții nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală sau dacă este prezentă deja rezistența pulmonară ireversibilă se recomandă utilizarea prostaciclinelor și a antagoniștilor receptorilor de endotelină.

De asemenea, întrucât în patogeneza hipertensiunii pulmonare din sindromul antifosfolipidic este incriminată și inflamația, se recomandă adăugarea la medicația de fond a tratamentului imunosupresiv.

## **8. Tromboza intracardiacă**

### ***Definiție***

Trombii intracardiaci reprezintă o manifestare rară, dar potențial amenințătoare de viață în cadrul sindromului antifosfolipidic.

### ***Prevalența***

Prevalența trombozei intracardiace este mică, de aproximativ 1.8% [58]. Există raportări de cazuri care descriu prezența de trombi intracardiaci la nivelul tuturor cavităților cardiace. Tromboza intracardiacă este rară, studiile existente în acest moment sunt puține, cele mai numeroase fiind raportările de cazuri.

### ***Patogeneză***

Apariția trombozei la nivelul unui cord fără disfuncție contractilă este rară. Disfuncția miocardică severă în sine reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea trombilor intraventriculari. Cu toate acestea, sunt descriși în literatură și trombi la nivelul altor cavități, ceea ce sugerează un posibil rol al anticorpilor antifosfolipidici în acest proces. Titrele crescute de anticorpi anticardioliipină de tip IgG sunt corelate cel mai frecvent cu apariția trombilor, însă mecanismul patogenic exact este momentan necunoscut [59].

Unul dintre mecanismele patogenice sugerate este modificarea procesului de fibrinoliză fiziologică dată de prezența anticorpilor antifosfolipidici, ceea ce duce la formarea trombilor la nivelul endocardului, în prezența factorilor predispozanți. O altă teorie este cea a modificării fluxului sângvin intracardiac, ceea ce duce de asemenea la formarea de trombi [48].

În ceea ce privește localizarea trombilor, cel mai frecvent sunt raportați la nivelul cavităților drepte ale inimii, în ciuda faptului că la

pacienții cu sindrom antifosfolipidic valvele de la nivelul cordului stâng sunt mai frecvent afectate [50].

### **Diagnostic**

Diagnosticul maselor intracardiace se face preferabil cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică. De asemenea, cu o sensibilitate mai redusă, pot fi folosite și ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană.

### **Managementul terapeutic**

Managementul inițial constă în inițierea tratamentului anticoagulant, însă dacă simptomele sunt severe este nevoie de intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea trombului.

Tratamentul anticoagulant se face cu heparină sau anticoagulante orale, cu menținerea INR între 3.0-4.0. Tratamentul cu anticoagulantele orale directe (non-antivitamina K) este încă în curs de cercetare, neexistând suficiente date până la moment.

### **Concluzii**

Sindromul antifosfolipidic este o boală autoimună, ce implică multiple manifestări cardiovasculare. Afectarea valvulară (îngroșare, noduli, stenoză, regurgitari) este cea mai frecventă dintre acestea. Sindromul antifosfolipidic se asociază cu accelerarea procesului de ateroscleroză, atât la nivel periferic, cât și în patul coronarian: anticorpii antifosfolipidici induc activarea celulelor endoteliale, fiind astfel implicați în procesul de aterogeneză. Alte manifestări cardiace, precum disfuncția miocardică, hipertensiunea pulmonară și formarea de trombi intracardiaci sunt mai puțin comune.

În ceea ce privește diferențierea manifestărilor cardiace apărute în cadrul sindromului antifosfolipidic primar de cele apărute în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar, nu există încă un sistem de clasificare.

Întrucât prevalența afectării valvulare este mai mare în cadrul sindromului antifosfolipidic asociat lupusului eritematos sistemic decât în cel primar, se recomandă ca în cazul tuturor pacienților cu sindrom antifosfolipidic presupus primar, ce asociază hipertrofie ventriculară stângă, să se efectueze screening-ul pentru lupus eritematos sistemic. Ca și investigație de primă intenție se recomandă efectuarea ecocardiografiei transtoracice la toți pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar.



1. Kolitz, T.; Shiber, S.; Sharabi, I.; Winder, A.; Zandman-Goddard, G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome with Focus on Its Primary Form. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 941.
2. Horbach, D. A.; van Oort, E.; Donders, R. C.; Derksen, R. H.; de Groot, P. G. Lupus Anticoagulant Is the Strongest Risk Factor for Both Venous and Arterial Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Comparison between Different Assays for the Detection of Antiphospholipid Antibodies. *Thromb. Haemost.* **1996**, *76* (6), 916–924.
3. Galli, M.; Luciani, D.; Bertolini, G.; Barbui, T. Lupus Anticoagulants Are Stronger Risk Factors for Thrombosis than Anticardiolipin Antibodies in the Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Blood* **2003**, *101* (5), 1827–1832.
4. Harris, E. N.; Chan, J. K.; Asherson, R. A.; Aber, V. R.; Gharavi, A. E.; Hughes, G. R. Thrombosis, Recurrent Fetal Loss, and Thrombocytopenia. Predictive Value of the Anticardiolipin Antibody Test. *Arch. Intern. Med.* **1986**, *146* (11), 2153–2156.
5. Malia, R. G.; Kitchen, S.; Greaves, M.; Preston, F. E. Inhibition of Activated Protein C and Its Cofactor Protein S by Antiphospholipid Antibodies. *Br. J. Haematol.* **1990**, *76* (1), 101–107.
6. Monroe, D. M.; Key, N. S. The Tissue Factor-Factor VIII Complex: Procoagulant Activity, Regulation, and Multitasking. *J. Thromb. Haemost.* **2007**, *5* (6), 1097–1105.
7. Khamashta, M. A.; Cuadrado, M. J.; Mujic, F.; Taub, N. A.; Hunt, B. J.; Hughes, G. R. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332* (15), 993–997.
8. Crowther, M. A.; Ginsberg, J. S.; Julian, J.; Denburg, J.; Hirsh, J.; Douketis, J.; Laskin, C.; Fortin, P.; Anderson, D.; Kearon, C.; Clarke, A.; Geerts, W.; Forgie, M.; Green, D.; Costantini, L.; Yacura, W.; Wilson, S.; Gent, M.; Kovacs, M. J. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *349* (12), 1133–1138.

9. Moll, S.; Ortel, T. L. Monitoring Warfarin Therapy in Patients with Lupus Anticoagulants. *Ann. Intern. Med.* **1997**, *127* (3), 177–185.
10. Kasthuri, R. S.; Roubey, R. A. S. Warfarin and the Antiphospholipid Syndrome: Does One Size Fit All? *Arthritis Rheum.* **2007**, *57* (8), 1346–1347.
11. Galli, M.; Barbui, T. Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis: Strength of Association. *Hematol. J.* **2003**, *4* (3), 180–186.
12. Derksen, R. H.; de Groot, P. G.; Kater, L.; Nieuwenhuis, H. K. Patients with Antiphospholipid Antibodies and Venous Thrombosis Should Receive Long Term Anticoagulant Treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **1993**, *52* (9), 689–692.
13. Rubenstein, E.; Arkfeld, D. G.; Metyas, S.; Shinada, S.; Ehresmann, S.; Liebman, H. A. Rituximab Treatment for Resistant Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* **2006**, 355–357.
14. Petri, M. Hydroxychloroquine Use in the Baltimore Lupus Cohort: Effects on Lipids, Glucose and Thrombosis. *Lupus* **1996**, *5* (1\_suppl), 16–22.
15. Bick, R. L.; Ucar, K. Hypercoagulability and Thrombosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **1992**, *6* (6), 1421–1431.
16. Miyakis, S.; Lockshin, M. D.; Atsumi, T.; Branch, D. W.; Brey, R. L.; Cervera, R.; Derksen, R. H. W. M.; DE Groot, P. G.; Koike, T.; Meroni, P. L.; Reber, G.; Shoenfeld, Y.; Tincani, A.; Vlachoyiannopoulos, P. G.; Krilis, S. A. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4* (2), 295–306.
17. Paule, R.; Morel, N.; Le Guern, V.; Fredi, M.; Coutte, L.; Belhocine, M.; Mouthon, L.; le Jeune, C.; Chauvin, A.; Piette, J.-C.; Costedoat-Chalumeau, N. Classification of Primary Antiphospholipid Syndrome as Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of a Cohort of 214 Patients. *Autoimmun. Rev.* **2018**.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.011>.
18. Cervera, R.; Tektonidou, M. G.; Espinosa, G.; Cabral, A. R.; González, E. B.; Erkan, D.; Vadya, S.; Adrogué, H. E.; Solomon, M.; Zandman-Goddard, G.; Shoenfeld, Y. 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), 165–173.
19. Neshet, G.; Ilany, J.; Rosenmann, D.; Abraham, A. S. Valvular Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Prevalence, Clinical Features, and Treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* **1997**, *27* (1), 27–35.
20. Pardos-Gea, J.; Ordi-Ros, J.; Avegliano, G.; Cortés-Hernández, J.; Balada, E.; Evangelista, A.; Vilardell, M. Echocardiography at Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome Provides Prognostic Information on Valvular Disease Evolution and Identifies Two Subtypes of Patients. *Lupus* **2010**, *19* (5), 575–582.
21. Espinola-Zavaleta, N.; Amigo, M. C.; Vargas-Barrón, J.; Keirns, C.; Cárdenas, A. R.; Vidal, M.; Roldán, J. Two- and Three-Dimensional Echocardiography in Primary Antiphospholipid Syndrome: Misdiagnosis as Rheumatic Valve Disease. *Lupus* **2001**, *10* (7), 511–513.
22. Zuily, S.; Regnault, V.; Selton-Suty, C.; Eschwège, V.; Bruntz, J.-F.; Bode-Dotto, E.; De Maistre, E.; Dotto, P.; Perret-Guillaume, C.; Lecompte, T.; Wahl, D. Increased Risk for Heart Valve Disease Associated with Antiphospholipid Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Circulation* **2011**, *124* (2), 215–224.
23. Long, B. R.; Leya, F. The Role of Antiphospholipid Syndrome in Cardiovascular Disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **2008**, *22* (1), 79–94, vi–vii.
24. Ford, S. E.; Lillicrap, D.; Brunet, D.; Ford, P. Thrombotic Endocarditis and Lupus Anticoagulant. A Pathogenetic Possibility for Idiopathic “Rheumatic Type” Valvular Heart Disease. *Arch Pathol Lab Med* **1989**, *113*, 350.
25. Blank, M.; Shani, A.; Goldberg, I.; Kopolovic, J.; Amigo, M. C.; Magrini, L.; Shoenfeld, Y. Libman-Sacks Endocarditis Associated with Antiphospholipid Syndrome and Infection. *Thromb. Res.* **2004**, *114* (5–6), 589–592.
26. Hojnik, M.; George, J.; Ziporen, L.; Shoenfeld, Y. Heart Valve Involvement (Libman-Sacks Endocarditis) in the Antiphospholipid Syndrome. *Circulation* **1996**, *93* (8), 1579–1587.



27. Turiel, M.; Sarzi-Puttini, P.; Peretti, R.; Bonizzato, S.; Muzzupappa, S.; Atzeni, F.; Rossi, E.; Doria, A. Five-Year Follow-up by Transesophageal Echocardiographic Studies in Primary Antiphospholipid Syndrome. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96* (4), 574–579.
28. Roldan, C. A. Diagnostic Value of Transesophageal Echocardiography in Libman-Sacks Endocarditis. *Minerva Cardioangiol.* **2009**, *57* (4), 467–481.
29. Roldan, C. A.; Gelgand, E. A.; Qualls, C. R.; Sibbitt, W. L., Jr. Valvular Heart Disease as a Cause of Cerebrovascular Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *95* (12), 1441–1447.
30. Roldan, C. A.; Gelgand, E. A.; Qualls, C. R.; Sibbitt, W. L., Jr. Valvular Heart Disease by Transthoracic Echocardiography Is Associated with Focal Brain Injury and Central Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Cardiology* **2007**, *108* (4), 331–337.
31. Mavrogeni, S. I.; Sfrikakis, P. P.; Kitas, G. D.; Kolovou, G.; Tektonidou, M. G. Cardiac Involvement in Antiphospholipid Syndrome: The Diagnostic Role of Noninvasive Cardiac Imaging. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *45* (5), 611–616.
32. Zavaleta, N. E.; Montes, R. M.; Soto, M. E.; Vanzzini, N. A.; Amigo, M.-C. Primary Antiphospholipid Syndrome: A 5-Year Transesophageal Echocardiographic Followup Study. *J. Rheumatol.* **2004**, *31* (12), 2402–2407.
33. Tincani, A.; Rebaioli, C. B.; Taglietti, M.; Shoenfeld, Y. Heart Involvement in Systemic Lupus Erythematosus, Anti-Phospholipid Syndrome and Neonatal Lupus. *Rheumatology (Oxford)* **2006**, *45 Suppl 4* (suppl\_4), iv8-13.
34. Petri, M. A. Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome: The Case for Cardiac Valvular Disease. *J. Rheumatol.* **2004**, *31* (12), 2329–2330.
35. Hegde, V. A. P.; Vivas, Y.; Shah, H.; Haybron, D.; Srinivasan, V.; Dua, A.; Gradman, A. Cardiovascular Surgical Outcomes in Patients with the Antiphospholipid Syndrome--a Case-Series. *Heart Lung Circ.* **2007**, *16* (6), 423–427.
36. Shoenfeld, Y.; Gerli, R.; Doria, A.; Matsuura, E.; Cerinic, M. M.; Ronda, N.; Jara, L. J.; Abu-Shakra, M.; Meroni, P. L.; Sherer,

- Y. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* **2005**, *112* (21), 3337–3347.
37. Hollan, I.; Meroni, P. L.; Ahearn, J. M.; Cohen Tervaert, J. W.; Curran, S.; Goodyear, C. S.; Hestad, K. A.; Kahaleh, B.; Riggio, M.; Shields, K.; Wasko, M. C. Cardiovascular Disease in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmun. Rev.* **2013**, *12* (10), 1004–1015.
38. Matsuura, E.; Kobayashi, K.; Inoue, K.; Lopez, L. R.; Shoenfeld, Y. Oxidized LDL/Beta2-Glycoprotein I Complexes: New Aspects in Atherosclerosis. *Lupus* **2005**, *14* (9), 736–741.
39. Kobayashi, K.; Kishi, M.; Atsumi, T.; Bertolaccini, M. L.; Makino, H.; Sakairi, N.; Yamamoto, I.; Yasuda, T.; Khamashta, M. A.; Hughes, G. R. V.; Koike, T.; Voelker, D. R.; Matsuura, E. Circulating Oxidized LDL Forms Complexes with Beta2-Glycoprotein I: Implication as an Atherogenic Autoantigen. *J. Lipid Res.* **2003**, *44* (4), 716–726.
40. Andrade, D.; Bortolotto, L.; Bonfá, E.; Borba, E. Primary Antiphospholipid Syndrome: Absence of Premature Atherosclerosis in Patients without Traditional Coronary Artery Disease Risk Factors. *Lupus* **2016**, *25* (5), 472–478.
41. Ames, P. R. J.; Margarita, A.; Delgado Alves, J.; Tommasino, C.; Iannaccone, L.; Brancaccio, V. Anticardiolipin Antibody Titre and Plasma Homocysteine Level Independently Predict Intima Media Thickness of Carotid Arteries in Subjects with Idiopathic Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* **2002**, *11* (4), 208–214.
42. Abid, L.; Frikha, F.; Bahloul, Z.; Kammoun, S. Acute Myocardial Infarction in Young Adults with Antiphospholipid Syndrome: Report of Two Cases and Literature Review. *Pan Afr. Med. J.* **2011**, *8* (1), 13.
43. Cervera, R.; Khamashta, M. A.; Shoenfeld, Y.; Camps, M. T.; Jacobsen, S.; Kiss, E.; Zeher, M. M.; Tincani, A.; Kontopoulou-Griva, I.; Galeazzi, M.; Bellisai, F.; Meroni, P. L.; Derksen, R. H. W. M.; de Groot, P. G.; Gromnica-Ihle, E.; Baleva, M.; Mosca, M.; Bombardieri, S.; Houssiau, F.; Gris, J.-C.; Quéré, I.; Hachulla, E.; Vasconcelos, C.; Roch, B.; Fernández-Nebro, A.; Piette, J.-C.; Espinosa, G.; Bucciarelli, S.; Pisoni, C. N.; Bertolaccini, M. L.; Boffa, M.-C.; Hughes, G. R. V.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and Mortality in

the Antiphospholipid Syndrome during a 5-Year Period: A Multicentre Prospective Study of 1000 Patients. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68* (9), 1428–1432.

44. Vaarala, O.; Mänttari, M.; Manninen, V.; Tenkanen, L.; Puurunen, M.; Aho, K.; Palosuo, T. Anti-Cardiolipin Antibodies and Risk of Myocardial Infarction in a Prospective Cohort of Middle-Aged Men. *Circulation* **1995**, *91* (1), 23–27.

45. Correia, A. F.; Oliveira, D. C.; Sanctos. Coronary Artery Thromboses, Stent Thrombosis and Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report. *Apr* **2018**, *9* 2 129–132.

46. Habib, G.; Hoen, B.; Tornos, P.; Thuny, F.; Prendergast, B.; Vilacosta, I.; Moreillon, P.; Antunes, M. de J.; Thilen, U.; Lekakis, J.; Lengyel, M.; Muller, L.; Naber, C. K.; Nihoyannopoulos, P.; Moritz, A.; Zamorano, J. L.; Evseev, M. O. Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis (New Version 2009). *Ration. Pharmacother. Cardiol.* **2010**, *6* (5), 733–746.

47. Osula, S.; Bell, G. M.; Hornung, R. S. Acute Myocardial Infarction in Young Adults: Causes and Management. *Postgrad. Med. J.* **2002**, *78* (915), 27–30.

48. Urbanus, R. T.; Siegerink, B.; Roest, M.; Rosendaal, F. R.; de Groot, P. G.; Algra, A. Antiphospholipid Antibodies and Risk of Myocardial Infarction and Ischaemic Stroke in Young Women in the RATIO Study: A Case-Control Study. *Lancet Neurol.* **2009**, *8* (11), 998–1005.

49. Lauwerys, B. R.; Lambert, M.; Vanoverschelde, J. L.; Cosyns, J. P.; Houssiau, F. A. Myocardial Microangiopathy Associated with Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* **2001**, *10* (2), 123–125.

50. Tektonidou, M. G.; Ioannidis, J. P.; Moysakakis, I.; Boki, K. A.; Vassiliou, V.; Vlachoyiannopoulos, P. G.; Kyriakidis, M. K.; Moutsopoulos, H. M. Right Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Anticardiolipin Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60* (1), 43–48.

51. Leung, W. H.; Wong, K. L.; Lau, C. P.; Wong, C. K.; Liu, H. W. Association between Antiphospholipid Antibodies and Cardiac Abnormalities in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* **1990**, *89* 411–419.



## 2.7. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ÎN HEMATOLOGIE

**Introducere.** Frecvența sindromului antifosfolipidic (SAFL) în populația generală nu este bine cunoscută, dar incidența lui este de aproximativ 5 cazuri la 100.000 populație în an, cu prevalența anticorpilor antifosfolipidici de 40-50 cazuri la 100.000 populație [1]. SAFL poate fi independent sau în asocieră cu patologiiile cronice, cu tumori maligne. Prevalența SAFL crește odată cu vârsta. Acest fapt a fost demonstrat în cadrul studiului german Gutenberg Health Study, care a investigat 500 de persoane și a constatat prevalența anticorpilor anticardiolipinici IgM și anti $\beta$ 2glicoproteina I IgM la persoanele de vârstă înaintată și o stabilizare sau scădere a prevalenței anticorpilor anticardiolipinici IgG [2]. Astfel, rezultatele titrelor pozitive trebuie interpretate cu precauție la persoanele în etate și la persoanele cu comorbidități [3].

Literatura de specialitate menționează o incidență semnificativă a malignității la pacienții cu sindromul antifosfolipidic. Conform multiplelor studii de domeniu, se constată că frecvența confirmării de laborator a anticorpilor antifosfolipidici (aFL) la pacienții cu cancer variază între 1,4 la 74%. Această vastă gamă de rezultate se datorează parțial diferențelor de design adoptat pentru diferite studii și, în parte, definițiilor inconsistente pentru „pozitivitatea SAFL” din literatura de specialitate pe care le raportează aceste studii [4].

Grupul internațional de experți din 13 țări europene Euro-Phosfolipid a analizat prevalența celor mai relevante manifestări clinice și modificări imunologice în cadrul unei cohorte de 1000 de pacienți cu SAFL. Rezultatele acestui studiu au demonstrat, că la acești 1000 de pacienți cu sindrom antifosfolipidic, monitorizați timp de 10 ani, maladia oncologică a fost a doua cauză de deces (13,9%), după infecția bacteriană [5].

În 1995 Zuckerman și colab., în cadrul studiului care a vizat 126 de pacienți cu tumori solide și hemopatii maligne, au consemnat că aproximativ la 22% dintre pacienți s-au prezentat pozitivi pentru

anticorpilor anticardiolipinici (aCL) IgG și / sau IgM, comparativ cu 3% în grupul de control format din persoane sănătoase [6].

Studiul derulat de Gomez și colab. în anul 2006 a inclus 120 de pacienți cu limfom malign, leucemie mieloidă cronică, carcinom cu celule renale, tumoare primară fără focar primar depistat, adenocarcinom pulmonar, carcinom mamar și melanom, cu vârstă medie de 56 +/- 17 ani și a depistat la 67% din pacienți prezența aFL. Preponderent s-au confirmat anticardiolipina IgM, anticoagulantul lupic (AL) și anti $\beta$ 2glicoproteina I. La 23 (35%) din 65 de pacienți aceștia au reușit remisiunea aFL după un tratament adecvat al malignității [7].

Scopul studiului elaborat de Vassalo și colab. în 2014 a fost evaluarea prevalenței și impactului prognostic al anticorpilor antifosfolipidici la 95 pacienți oncologici adulți (79% cu tumori solide; 21% - cu hemopatii maligne), admiși în unitatea de terapie intensivă de peste de 48 de ore. Acest studiu a detectat prezența aFL în 74% de cazuri, anticoagulantul lupic fiind cel mai frecvent atestat la pacienții cu cancer în stare critică. Supraviețuirea pe termen mediu a acestor 74% de pacienți nu s-a diferit de cea a celorlalți 26% pacienți cu aFL negativi [8].

Anticoagulantul lupic s-a detectat în 48% de cazuri ( la 54% pacienți cu tumoră solidă și 42% pacienți cu hemopatii maligne), în timp ce anticorpilor aCL IgG și IgM s-au găsit în titru mare la 40 și, respectiv, 62% dintre pacienții cercetați, dar ambele tipuri de Ig au fost mai semnificative la pacienții cu hemopatii maligne [4, 9].

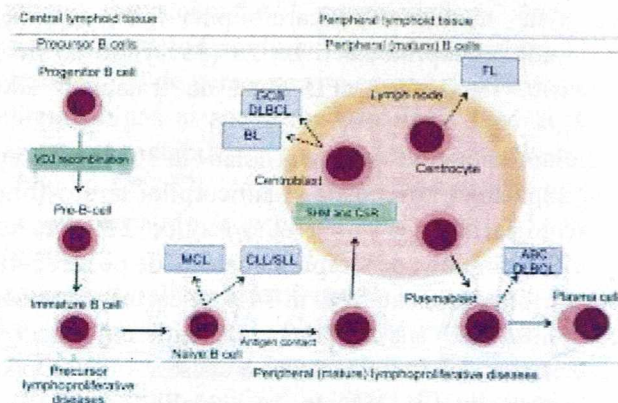
Prevalența aFL (AL și aCL) s-a determinat semnificativ mai mare în cadrul studiului de cohortă desfășurat în Italia printre pacienții cu limfom malign - 27,0% vs 8,0% (n = 100) în lotul de control; p = 0,008.

Multitudinea studiilor epidemiologice care au evaluat prevalența aFL la pacienții cu maladie oncologică a u confirmat că prezența aFL este indiscutabilă, dar rămâne o problemă nerezolvată: poate fi oare considerată prezența aFL un „fenomen” al alinierii în sine sau aceasta contribuie direct la dezvoltarea trombozei la acești pacienți [4].

**Aspectele patogenetice ale SAFL și hemopatiile maligne**

Rolul patogen al aFL în oncologie este încă o problemă în dezbateră pentru medicina contemporană. Sunt necesare cercetări suplimentare cu privire la asocierea dintre aFL și procesul malign hematopoietic pentru a înțelege patogenia acestor conexiuni și a ordona un tratament individualizat pentru SAFL din hemopatia malignă [4].

Sunt posibile câteva mecanisme patogenetice ce ar explica asocierea dintre anticorpul antifosfolipidici și cancer (Fig. 1) :



**Figura 1.** Mecanisme patogenetice în limfoame pentru asocierea anticorpilor aFL [1,7].

### Tabloul clinic

Tabloul clinic al SAFL în patologii hematologice este foarte bogat, dar nu diferă evident în caz de asociere al SAFL cu alte maladii. Cea mai frecventă manifestare clinică, în cohorta descrisă de Cervera și colegi, a fost tromboza venoasă profundă, urmată de trombocitopenie, livedo reticularis, accident vascular cerebral, tromboflebite superficiale, embolie pulmonară, sarcină stopată în evoluție și accident vascular cerebral ischemic [10]. Prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL) poate conferi un risc crescut de tromboză la pacienții cu hemopatii maligne, deși nivelele par să nu reflecte patogenitatea lor. Patologiile sistemului hematopoietic, preponderent limfoproliferative, pot fi asociate cu hiperproducerea de anticorpi antifosfolipidici, dar nu cresc în mod necesar riscul de SAFL



la acești pacienți [11]. Prezența SAFL poate contribui la majorarea riscului asocierii complicațiilor trombotice la pacienții cu hemopatii maligne. Persistența a aFL în timp, precum și combinarea a doi sau mai multor aFL exacerbează riscul de tromboză în timp [1]. Deci, prezența aFL la pacienții cu patologii oncologice poate fi un semn de declanșare a unui eveniment trombotic.

Tromboza poate apărea în locații neobișnuite, cum ar fi vena cavă superioară, vena cavă inferioară, hepatică, portă (sindromul Budd Chiari), vena jugulară, subclavie, renală, retiniană, cerebrală. Riscul de tromboză venoasă recurent este de asemenea crescut în prezența anticorpilor fosfolipidici [10]. Manifestările clinice ale trombozei din acest context vor fi în funcție de:

- locația anatomică a trombului sanguin cu blocarea circulației sanguine,
- de calibrul vasului,
- de organul al cărui funcție va fi perturbată cu dezvoltarea insuficienței uni- sau poliorganice.

Manifestările hematologice la asocierea SAFL se vor prezenta în funcție de maladia hematologică de bază. În majoritatea cazurilor, se constată o tendință ușoară spre trombocitopenie de consum cu aFL. Mecanismele prin care anticorpii aFL induc trombocitopenie la pacienții cu SAFL nu sunt pe deplin elucidate. Numărul de plachete sanguine variază între 100.000-150.000/ $\mu$ L, ceea ce, de obicei, nu prezintă un risc sever pentru o hemoragie spontană [12]. Trombocitopenia poate fi de geneză dublă prin asocierea sintezei de autoanticorpi antitrombotici în sângele periferic, precum și antimegacariocitari în măduva oaselor. Trombocitopenia este constatată la 30-40% din pacienții cu SAFL. Din acest motiv la pacienții cu trombocitopenii autoimune este indicată cercetarea anticorpilor antifosfolipidici [13, 14].

În tabloul clinic și la investigațiile paraclinice poate fi constatată anemie hemolitică autoimună. În acest caz vor fi relevate sindroamele clinice specifice hemolizei eritrocitare: sindromul anemic tradus prin

astenie, vertije, acufene, fosfene, dispnee, palpitații cardiace, tahicardie compensatorie și sindromul hemolitic cu semne de icter al pielii și mucoaselor de diferită intensitate, funcție de intensitatea procesului hemolitic [12]. Investigațiile paraclinice vor determina prezența anemiei cu valori scăzute de eritrocite și hemoglobină, reticulocitoză, cu hiperplazie compensatorie a seriei eritrocitare la nivel medular, majorarea nivelului bilirubinei totale din contul fracției libere, cu titre de anticorpi antieritrocitari în sânge. Complicațiile autoimune pot fi întâlnite în toate tipurile de patologii ale sistemului hemopoietic, dar o frecvență mai mare se constată în procesele limfoproliferative precum: leucemia limfocitară cronică, mielomul multiplu, boala Waldenstrom, limfoamele maligne, preponderent în limfoamele non-Hodgkin [15]. Asocierea complicațiilor autoimune implică un prognostic mai sumbru și afectează și mai mult calitatea vieții pacientului cu hemopatie malignă. Deseori se constată un răspuns mai bun al componentului autoimun la tratamentul citostatic specific hemopatiei maligne, decât de la tratamentul standard cu glucocorticoizi, imunoglobulină [16].

Anticorpilor fosfolipidici și hipercoagulabilitatea sunt, de asemenea, implicați în dezvoltarea osteonecrozei, osteoporozei și, mai rar, a necrozei mădule-spinale (necroza măduvei osoase cu conservarea osului) [12].

Anticorpilor anticardiolipinici sunt asociați cu activitatea procesului tumoral. Determinarea lor poate fi utilizată pentru aprecierea eficacității tratamentului specific aplicat sau pentru evaluarea prognostică a bolii. Acest fapt a fost constatat de către Bairey, care a urmărit nivelul seric de anticorpi aCL la pacienții cu diagnostic confirmat imunohistochimic de limfom non-Hodgkin agresiv. Nivelul seric al anticorpilor aCL IgG, anterior tratamentului specific, s-a prezentat semnificativ crescut, dar s-a și normalizat după atingerea remisiunii complete [17].

### **Diagnosticul diferențial**

În funcție de vasul sanguin în care s-a dezvoltat tromboza SAFL, diagnosticul diferențial se va trasa cu diferite patologii ale sistemului

hematopoietic [18]. Pe fond de *trombembolie venoasă* centrală sau periferică, SAFL trebuie diferențiat de următoarele patologii hematologice:

- Trombofilii ereditare și dobândite
- Procese mieloproliferative cronice
- Deficiențe fibrinolitice.

Persoanele de vârstă tânără, sub 45 de ani, cu tromboză, cu antecedente familiale de tromboză la rude tinere trebuie examinate pentru confirmarea unui tip de trombofilie genetică [18]. Trombofiliile ereditare se dezvoltă ca urmare a mutațiilor factorilor de coagulare, anticoagulantelor plasmaticice. Trombofiliile dobândite reprezintă un grup de patologii asociate cu complicații trombotice, ce se dezvoltă secundar acțiunii procoagulante a diferitor factori etiologici pe parcursul vieții, iar anamnestical eredo-colateral este negativ. Policitemia vera, mielofibroza idiopatică, trombocitemia esențială sunt hemopatii maligne, tabloul clinic al cărora frecvent include dezvoltarea complicațiilor trombotice. Acest fapt este datorat modificărilor hematologice, precum proliferarea patologică, excesivă a elementelor mielopoietice (eritrocite, trombocite, granulocite) cu dezvoltarea succesivă a fenomenului de stază în circulația sanguină datorită hiperviscosității sângelui.

În caz de dezvoltare a *trombemboliei arteriale* SAFL trebuie diferențiat de:

- purpura trombotică trombocitopenică (sindromul Moschowitz)

Purpura trombotică trombocitopenică este condiționată de agregarea patologică a trombocitelor și activarea cascadei de coagulare în vasele sanguine de calibr mic cu dezvoltarea trombocitopeniei de consum și legarea fibrinei, care este produsul final al hemostazei secundare. Aceste complexe plachete-fibrină formează microtrombi care circulă în patul sanguin și determină hemoliza eritrocitelor [19].

În caz de *tromboză combinată (arterială și venoasă)*, diagnosticul diferențial trebuie trasat cu:

- Dereglările sistemului de fibrinoliză;



- Homocisteinemia;
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă;
- Anemiile hemolitice intravasculare
- Sindromul CID [18].

Disfibrinogenemia, deficitul activatorului plasminogenului, înglobează patologiile ce induc tulburări în sistemul de fibrinoliză, clinic manifestate prin dezvoltarea complicațiilor trombotice. Valori crescute ale homocisteinei pot fi constatate în anemiile megaloblastice, deficitul vitaminei B6, în patologia cronică renală, cistinurie, după administrarea preparatelor medicamentoase ce conțin S-adenozil-metionină sau 6-azauridin triacetat, la administrarea de metotrexat, fenitoină, oxid nitric, carbamazepină, anticoncepționale orale, anticonvulsivante, izoniazidă, hidralazină, teofilină, penicilamină [20].

Mecanismul patogenetic de bază ce condiționează formarea cheagului sanguin este creșterea stresului oxidativ ca rezultat al leziunilor endoteliale, agregării plachetare, alterării afinității pentru fibrină a lipoproteinelor [20]. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă reprezintă o anemie hemolitică dobândită ca rezultat al aberației cromozomiale, gena PIG A la nivelul celulei stem hemopoietice cu proliferarea patologică a elementelor sanguine mieloide. Eritrocitele indemne sunt hemodializate direct în circulația sanguină cu eliberarea nemijlocită în fluxul sanguin a hemoglobinei libere și a multiplelor enzime eritrocitare cu acțiune puternic procoagulantă. Hemoliza intravasculară poate avea loc și în alte condiții, în funcție de factorul etiologic: mecanic, toxic, medicamentos, infecțios ș.a.

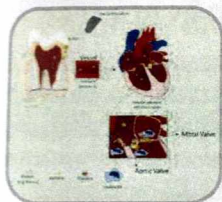
Prezența aFL sau coexistența sindromului antifosfolipidic agravează calitatea vieții pacientului cu patologie hematologică, evoluția cancerului și reduce termenul de supraviețuire, prin urmare, semnificația prezenței aPL la pacienții cu malignitate și riscul acestora de a dezvolta malignități la pacienții cu SAFL-pozitiv ar trebui să persiste ca subiect de interes științific de cercetare în continuare.

## Indice bibliografic

1. Gomez-Puerta J., Espinosa G., Cervera R. Antiphospholipid Antibodies: From General Concepts to its Relation with Malignancies. *Antibodies (Basel)*. 2016; 5(3):18.
2. Manukayan D., Rossmann H., Sehulz A. et.al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54(10):1663-70.
3. Diaconu C. Sindromul antifosfolipidic. *Viața medicală*. 2013. <https://www.viata-medicala.ro>.
4. Islam A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Seminars in Cancer Biology*. 2020; 64:108-113.
5. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G. et.al. Morbidity and mortality a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1011-1018.
6. Zuckerman E., Toubi E., Golan T. et.al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br. J. Cancer*. 1995; 72:447-451.
7. Gomez-Puerta J., Espinosa G., Cervera R. et.al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: Clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin. Arthritis Rheum*. 2006; 35:322-332.
8. Vassalo J., Spector N., Meis E. et.al. Antiphospholipid Antibodies in Critically ill patients with cancer: A prospective Cohort Study. *J. Crit. Care*. 2014; 29(4):533-8.
9. Miesbach W., Sharur I., Asherson R. et.al. Thrombotic manifestation of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin. Rheumatol*. 2016; 25(6):840-844.
10. Cervera R., Piette JC., Front J. ș.a. Manifestări clinice și imunologice ale sindromului antifosfolipidic și modele de exprimare a bolii într-o cohort de 1000 pacienți. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1019-27.
11. Gomez-Puerta J., Miesbach W. Antiphospholipid syndrome associated with malignancies. *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases*. 2017; 12:181-191.

12. Vasso S., Sangle S., Zain M. et.al. Manifestări ortopedice ale sindromului antifosfolipidic (Hughes). *Lupus*. 2005; 14(5):339-45.
13. Erkan D. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights. *Springer-Verlag GmbH*. 2017; p. 371.
14. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin. Exp. Med*. 2017; 17(3):257-267.
15. Jardin F. Development of autoimmunity in lymphoma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014; 4(2):247-266.
16. Sallah S., Sigounas G., Vos P. et.al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol*. 2000; 11:1571-77.
17. Bairey O., Blickstein D., Monslise Y. Antiphospholipid Antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2006; 76(5):384-91.
18. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром. *Клинические рекомендации РФ*. [https://diseases.medelement.com/disease/антифосфолипидный синдром- рекомендации. РФ./15088](https://diseases.medelement.com/disease/антифосфолипидный-синдром-рекомендации.РФ./15088). Vizualizat pe 20.06.2020.
19. [http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/ttp/TTP\\_What is. html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/ttp/TTP_What_is.html).
20. *MERCK*, Ediția a XVIII-a. Editura All. București. 2014.





## SAFL în bolile infecțioase

Alexandra Grejdieru

## 2.8. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ÎN BOLILE INFECȚIOASE

De la prima descriere a sindromului antifosfolipidic (SAFL) s-a constatat că o mare varietate de agenți microbieni și virali influențează producția de anticorpi antifosfolipidici (aFL) și contribuie la manifestările clinice ale acestui sindrom. Multe teorii au încercat să explice potențialul patogen al diferiților factori de mediu, precum și un fenomen numit „mimarea moleculară” între molecula de glicoproteina ( $\beta$ 2-GPI) și structurile relevante pentru infecție [16]. Prezența aFL nu este neapărat asociată cu SAFL primar; acestea ar putea fi detectate într-o varietate de afecțiuni clinice, inclusiv diferite boli autoimune, infecții, neoplasme, după vaccinare sau consum de droguri și ar putea fi majorate tranzitor la persoanele sănătoase. Prevalența creșterii aPL a fost raportată în 1-5% la persoanele tinere, sănătoase și 50% la pacienții vârstnici cu boli cornice, însă în literatură nu sunt disponibile date clare câte persoane cu nivel majorat de aPL pot dezvolta SAFL [18]. În tulburările autoimune, aFL sunt dependente de cofactor și necesită prezența proteinelor care leagă fosfolipidele, cum ar fi  $\beta$ 2-GPI și protrombină, care sunt principalele lor ținte, în timp ce aFL generate după infecții sunt în mare măsură independente de cofactor. Pe baza dovezilor clinice și experimentale disponibile în prezent, este probabil că la indivizii predispuși, diferiți factori declanșatori de mediu pot duce în cele din urmă la producerea de aFL, care induc dezvoltarea SAFL [7].

Clinicienii versați în domeniu relevă faptul că tromboza este observată doar ocazional, în ciuda prezenței persistente a aFL și sugerează că starea procoagulantă indusă de aFL duce la evenimente trombotice numai atunci când există un factor incitant, cum ar fi răspunsul inflamator, inclusiv infecțiile, tumorile maligne și alte afecțiuni procoagulante la pacienții cu susceptibilitate genetică [22]. Agenții infecțioși pot declanșa nivel crescut de aFL, uneori temporar, dar alții persistent, și pot duce la tromboză. S-a sugerat că anticorpii anti- $\beta$ 2GPI pot fi generați ca urmare a mimicii moleculare între  $\beta$ 2-GPI umane și molecule similare cu  $\beta$ 2-GPI în organisme invadatoare. Nu este clar dacă infecțiile contribuie plauzibil la prima sau a doua lovitură postulată [18].

## **Sindromul antifosfolipidic și maladiile infecțioase bacteriene.**

Opinia că patogenia multor boli autoimune este determinată, în mare parte, de răspunsul imun adecvat sau inadecvat față de agenții bacterieni este prezentată în literatura de domeniu. Unele bacterii gram-pozitive și gram-negative sunt recunoscute ca fiind legate de producția aFL, iar creșterea tranzitorie a anticorpilor aFL indusă de bacterii a fost asociată doar ocazional cu evenimente trombotice. Conform datelor profesorului E. Nasonov și colab., frecvența depistării aCL IgG în serul populației sănătoase variază între 0-14% și crește la pacienții cu maladii infecțioase, autoimune, tumori și pe fond de administrare a preparatelor contraceptive și psihotrope. Savanții versați în domeniu prezintă niveluri crescute de aCL la pacienții cu malarie (100%), mononucleoză (20-70%), lepră (60%), endocardită infecțioasă (5-18%) [5, 16, 18, 25]. Există cel puțin 2 populații de anticorpi ce interacționează cu cardiolipinul: aCL „infecțioase” și aCL „autoimune”. În literatură este elucidată caracteristica acestor populații de aCL și asocierea lor cu complicațiile trombotice. Semnificația patogenetică a anticorpilor aCL în declanșarea trombozelor este legată de suprimarea sintezei moleculelor care posedă activitate anticoagulantă, reglând cascada de coagulare (prostaciclina, proteinele C și S, trombomodulina), activând trombocitele și lezând celulele endoteliale [3, 15, 25]. Actualmente, este dovedit faptul că la baza declanșării SAFL stă vasculita specifică legată de dereglările trombotice ocluzive existente la nivelul arterelor și venelor, afectând vase de diferit calibru, SAFL fiind de fapt un subtip unic de vasculopatie autoimună de geneză trombotică. Simptomele cardiace ale SAFL includ anomalii valvulare (indurare și vegetații), boală coronariană, disfuncție miocardică, hipertensiune pulmonară și trombi intracardici. Afecarea valvelor cardiace, în opinia unor autori, poate fi de la 33% până la 76%, care presupun că lezarea acestora poate fi o consecință a trombozei superficiale, legată de tendința de hipercoagulare, iar hiperproducția de anticorpi aFL poate conduce la tromboze sistemice și locale din zona lezării endoteliului, care acoperă endocardul din interior și endoteliul vaselor mici, care alimentează stratul exterior al endocardului. Depozitele de imunoglobuline, inclusiv aCL și ale componentelor complementului, sunt frecvent observate pe valvele cardiace afectate la acești pacienți [14]. În studiul efectuat de



către noi, în Republica Moldova, sub conducerea Dnei profesor Minodora Mazur, pe un lot de 100 de pacienți cu endocardită infecțioasă (EI) finalizat în anul 2000 s-a dovedit că în grupul pacienților cu nivel crescut de aCL emboliile s-au declanșat mai frecvent (84,5%) comparativ cu cei din grupul cu aCL normal (11,1%), instalarea embolismului a corelat cu diametrul și mobilitatea vegetațiilor, îndeosebi la bolnavii cu EI cauzată de *Staphylococcus aureus* și bacili gram negativi. Analizând nivelul aCL și comprându-l cu declanșarea embolismului am constatat că toți bolnavii cu nivel înalt de aCL IgM (între 50,1-106 MPL) au dezvoltat embolii în 2, 3 sau 4 organe, iar cei cu nivel mediu pozitiv (până la 45 MPL) au prezentat embolii într-un organ, menționăm însă faptul că 11,1% din cei cu aCL normal au dezvoltat trombembolii într-un organ, în sistemul arterei lienale, vaselor renale și cerebrale. Embolismul la pacienții din studiul nostru s-a instalat mai frecvent într-un singur organ: în sistemul arterei pulmonare (35,2%), în vasele cerebrale (14,8%), în vasele lienale (9,3%), în vasele mezenterice (5,6%), vasele renale și ale extremităților în a câte 3,7%. În 18,5% din cazuri am decelat embolii multiple, în 2, 3 și 4 organe asociindu-se cu tromboze în 3,7%. Conform opiniei noastre nivelul crescut de aCL, dimensiunile mari ale vegetațiilor, trigger-ul stafilococic, afectarea valvei aortice cu progresarea insuficienței cardiace congestive și chirurgia temporizată au favorizat declanșarea SAFL secundar și au dezvoltat un pronostic nefavorabil. Tratamentul medicamentos adecvat și chirurgical precoce au condus la scăderea și normalizarea nivelului de aCL. Datele noastre referitor la asocierea embolismului în EI cu nivelul crescut de aCL nu pot fi comparate cu cele ale altor autori din lipsă de date numerice în literatura accesibilă, o explicație fiind lipsa examinărilor complexe de durată a pacienților cu EI [10]. În unele lucrări științifice este menționat faptul că trombozele arterelor cerebrale se declanșează mai frecvent la pacienții cu titru înalt de anticorpi aCL IgG, iar anticorpii aCL IgM corelează mai frecvent cu infecția [7, 18].

Este dovedit faptul că *Mycobacterium pneumoniae* și infecțiile cauzate de *Streptococcus viridans* și alți streptococi, care provoacă cele mai răspândite infecții bacteriene la copii și adulți, induc apariția anticorpilor aFL [4]. O creștere semnificativă a aFL IgM și IgG a fost

constată la pacienții cu *Mycobacterium pneumoniae*, în special la cei cu infecție severă, iar la 50% dintre pacienții cu glomerulonefrită poststreptococică au fost decelalați anticorpi aCL, cu o persistență pe termen lung a acestora, dar fără evenimente tromboembolice [7]. În literatura de domeniu a fost descris un caz de SAFL primar cu debut în copilărie și mai multe cazuri pediatrice de complicații tromboembolice legate de majorarea aFL atribuite infecției pulmonare cu *Mycobacterium pneumoniae*. Două studii independente au raportat infarcturi splenice secundare pozitivității aPL datorate *M. pneumoniae* și *Staphylococcus* spp. infecției [16].

O altă dovadă a trombozei mediate de aPL ca o consecință a infecției microbiene a fost descrisă recent în sindromul Lemierre. Aceasta este o afecțiune rară și care poate pune viața în pericol, caracterizată prin tromboflebita venei jugulare interne și embolie pulmonară. Sindromul este asociat în mod clasic cu o bacterie anaerobă *Fusobacterium necrophorum*, deși poate fi provocat și de alte bacterii, cum ar fi streptococii, stafilococii și enterococii [9, 13].

Examinarea probelor de ser la pacienții cu lepră a demonstrat prezența anticoagulantului lupic (AL) și aFL, cu prevalența anti- $\beta$ 2-GPI, precum și a eterogenității aCL în ceea ce privește dependența de co-factor. Unii autori au sugerat similitudini între lepră-mediată de aPL cu cele găsite la pacienții cu boli autoimune. Cu toate acestea, aFL specifice leprei sunt rareori asociate cu complicațiile trombotice. Mai multe cazuri de tromboze microvasculare, legate de nivel crescut de aCL dependentă de  $\beta$ 2-GPI, au fost documentate la pacienții care au dezvoltat un fenomen rar, denumit Lucio pe un fond de infecție lepromatoasă difuză [15].

Deși oarecum controversată, infecția cu sifilis a fost asociată și cu producerea de aFL. Prevalența raportată a aCL legată de sifilis este largă, variind de la 8 la 67%, care poate fi atribuită reactivității lor încrucișate cu cardiolipine treponemale. Cu toate acestea, prezența anti- $\beta$ 2-GPI și AL cu episoadele trombotice sunt mai puțin frecvente în această infecție [5, 7].

Potențialul patogen al AFL găsit la pacienții infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* este controversat. Celulele B1 poli-reactive s-au arătat ca sursă principală de anticorp IgM aFL nespecific produs ca răspuns la lipidele *M. tuberculosis*, ceea ce sugerează natura nepatogenă a acestor



aPL. În sprijinul acestei afirmații nu a fost raportată nici o asociere a nivelurilor crescute de aFL cu evenimente trombotice. Nivelurile crescute de isotipuri IgM și IgG specifice aCL au fost găsite în mai multe studii de cohortă bazate pe populație. Elkayam O. a fost primul clinician care a diagnosticat nivelul crescut de anti- $\beta$ 2-GPI la o proporție substanțială de pacienți cu tuberculoză, demonstrând scăderea acestui indice în urma terapiei cu preparate antituberculoase. În mod similar, a fost raportată normalizarea aCL IgM în serul pacienților cu tuberculoză după terapia adecvată [8].

În prezent, este demonstrat faptul că infecția cu *Helicobacter pylori* este cea mai frecventă cauză a gastritei cronice. Au fost sugerate atât rolurile patogene, cât și cele de protecție pentru această infecție în diferite boli autoimune. Un prim studiu de cohortă mare a fost efectuat pentru a estima prevalența anti-H. anticorpi pylori (anti-HP) la 1.290 pacienți diagnosticați cu 14 boli autoimune diferite, inclusiv 157 pacienți cu SAFL primar și secundar și 385 martori sănătoși. Toți subiecții au fost selectați pentru prezența aFL. Studiul a descoperit cea mai mare frecvență a IgG anti-HP și niveluri semnificativ crescute de IgM aCL în rândul pacienților cu SAFL primar. Un alt studiu a demonstrat o relație de cauzalitate între infecția cu *H. pylori* și nivel crescut de aCL a tuturor izotipurilor IgA / IgM / IgG la 84 de copii, cu o scădere a titrurilor autoanticorpilor după eradicarea infecției cu *H. pylori* [6, 20].

### **SAFL și infecțiile virale**

O mare varietate de infecții sunt însoțite de nivel crescut de anticorpi aFL. Deși există o înclinație pentru tipul aFL IgM, poate fi, de asemenea, detectată creșterea aFL IgG. Analizele sistematice și meta-analiza au evaluat rolul infecțiilor virale, asupra evenimentelor tromboembolice și nivelul crescut de aFL, cercetând pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV), hepatită virală C (HVC) și hepatită virală B (HVB). Rezultatele au demonstrat că bolnavii cu HIV și hepatita virală prezintă pozitivitate aFL cu asocierea complicațiilor trombotice. Analiza a 73 de publicații din 60 de studii, a relevat faptul că pacienții cu HIV și HVC au fost mai predispuși să dezvolte nivel crescut de aCL în comparație cu cei sănătoși, pacienții cu HIV (raport risc (RR) 10,5, intervale de încredere de 95% (IC) 5,6-19,4), cei cu HVC



(RR 6,3, IC 95% 3,9-10,1 ), HVB (RR 4,2, 95% CI 1,8-9,5) și virusul Epstein-Barr (VEB) (RR 10,9 95% CI 5,4-22,2). În comparație cu pacienții cu lupus eritematos systemic (LES), pacienții cu HIV au avut mai multe șanse de a dezvolta anticorpi aCL crescut (RR 1,8, 95% CI 1,3-2,6), iar cei cu VEBV au prezentat nivel crescut de anticorpi anti- $\beta$ 2-GPI (RR 2,2, 95% CI 1,3-3,9) [12]. Prin urmare, infecția virală poate crește riscul de a dezvolta SAFL secundar. Evenimentele tromboembolice s-au dovedit a fi mai frecvente la pacienții cu nivel crescut de aPL care au avut infecții cu VHC (9,1%, ÎI 95% 3,0-18,1) și VHB (5,9%, ÎI 95% 2,0-11,9. Pentru a cuantifica rolul aPL în patogeniza evenimentelor clinice la acești pacienți, a fost evaluat riscul la pacienții infectați cu virus cu sau fără aFL: singurul risc crescut semnificativ a fost observat la pacienții cu HVC (RR-3,4, IC 95% 1,6-7.4) [1]. Doar un studiu din această revizuire sistematică a evaluat prevalența evenimentelor clinice legate de aFL la pacienții cu HVC, comparativ cu pacienții cu LES și martorii sănătoși. Complicațiile sarcinii au apărut la 5% dintre pacienții cu HVC, dar nici o gravidă n-a dezvoltat evenimente tromboembolice. În lotul de control 16% cu LES au dezvoltat tromboză venoasă sau evenimente de sarcină, în timp ce nu s-au raportat evenimente clinice la femeile sănătoase [2]. Studiile observaționale au arătat că, deși aCL apar frecvent în infecțiile virale, în special HIV (49,8%), VHB (24%) și VHC (20%), acestea sunt foarte rar asociate cu anticorpi anti- $\beta$ 2-GPI și nu se corelează cu riscul de tromboză sau cu manifestările hematologice ale SAFL [19].

În literatură a raportat un singur caz al unei femei în vârstă de 25 de ani care s-a prezentat cu tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară în asociere cu o infecție virală pozitivă cu anticorpi EBV, care a revenit la normal după șase luni de tratament. Deasemenea a fost descris cazul clinic a unui pacient adult care a avut o embolie pulmonară în timpul unei infecții cu varicela însoțită de niveluri crescute tranzitoriu de aCL și  $\beta$ 2-GPI și a unui tânăr de 16 ani care a dezvoltat o tromboză iliofemorală la o săptămână după infecția de varicelă, aCL IgM fiind crescute și care au persistat timp de șase săptămâni după boală [5].

Infecția cu adenovirus este asociată cu o creștere semnificativă a aCL IgG și IgM depistate la 50% dintre copiii cu boli respiratorii cauzate de infecția adenovirală. Creșterea tranzitorie a anticorpilor antitrombinici

dependenți de AL, aCL și antifosfatidilserină a fost decelate la o tânără de 9 ani după gastroenterită acută (provocată de adenovirus) și pneumonie (datorită *Mycoplasma pneumoniae*). Virusul herpes simplex, virusul dengue, virusul herpes 6 uman, rujeola, rujeola, varicela și infecțiile cu oreion sunt de obicei însoțite de un nivel relativ scăzut de autoanticorpi, care sunt adesea normale după eliminarea infecției și nu sunt asociate cu incidența trombozei [1].

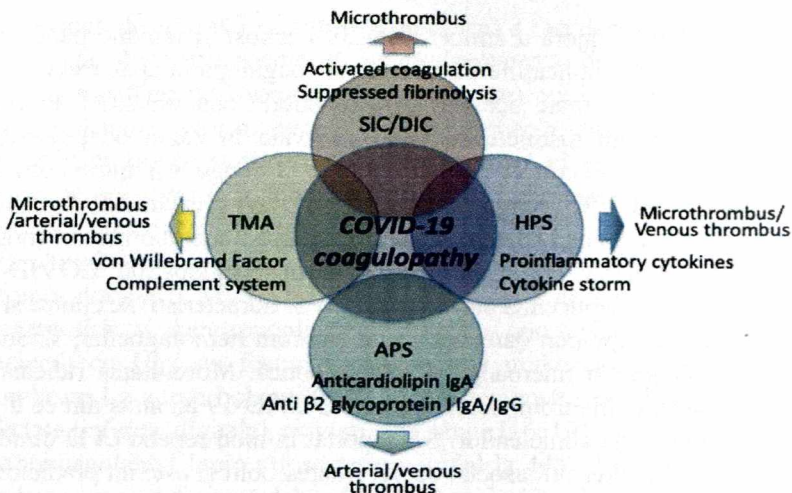
În ultimile decenii au fost documentate cazuri clinice ale pacienților cu citomegalovirus (CMV) și nivel înalt de aFL, care au dezvoltat tromboză mezenterică și femoropopliteală. Infecțiile oportuniste cu CMV la pacienții cu HIV au fost raportate în mai multe cazuri asociate cu tromboza. La acești bolnavi CMV a fost demonstrat local în țesuturile afectate (infarcte digitale), precum și în sânge [16, 19].

Anticoagulantul lupic a fost descris inițial la 44% dintre pacienții cu sindrom imunodeficiență dobândit (SIDA) și la 43% dintre subiecții HIV pozitivi asimpto-matici în anul 1986 de către E. Bloom și colab., în 1987 R. Canoso și colab. au raportat pozitivitatea aCL în infecția HIV, în 1991, a fost raportată asocierea aCL cu infecția HIV la homosexuali de sex masculin și mai multe studii de atunci au confirmat aceste rezultate, în 1992 J. Coll și colab. au testat 84 de pacienți infectați cu HIV și au constatat că 59,5% dintre pacienți au fost aCL IgG pozitivi, dar niciunul din ei n-a avut fenomene tromboembolice [5]. Actualmente, există numeroase rapoarte de tromboză la pacienții cu HIV/SIDA și acestea includ vena periferică, embolie pulmonară, vena retinală, venă cerebrală, venă portal și ocluzii mesenterice. Clinicienii au raportat apariția atât a bolii tromboembolice arteriale, cât și a celei venoase. A devenit clar că în infecția cu HIV, pot fi detectate atât tipurile de aCL (agentul patogen sau dependent de  $\beta$ 2-GPI), cât și anticorpii non-patogeni (care nu sunt dependenți de  $\beta$ 2-GPI) și că există o diversitate, nu numai a izotipurilor, dar de asemenea aFL incluzând anticorpi antifosfatidilserină. În plus, există o frecvență scăzută de anticorpi îndreptați către  $\beta$ 2-GPI la pacienții infectați cu HIV. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că SAFL și manifestările sale sunt neobișnuite la pacienții cu HIV. Cu siguranță, manifestările trombotice și alte simptome sunt mult mai frecvent întâlnite la aceștia decât la cei cu alte infecții virale, indicând o perturbare imunologică majoră [19].



O problemă majoră a anilor 2019-2021 a fost și rămâne pandemia COVID-19. Complicațiile trombotice și coagulopatia apar frecvent în COVID-19. Cu toate acestea, caracteristicile coagulopatiei asociate COVID-19 sunt distincte de cele observate în cazul coagulopatiei induse de septicemie bacteriană (SB) și a coagulării intravasculare diseminate (DVS), coagulopatiile COVID-19 prezentând de obicei niveluri crescute de D dimeri și fibrinogen. Tromboembolismul venos și tromboza arterială sunt mai frecvente în coagulopatiile COVID-19 comparativ cu septicemia bacteriană și DVS. Caracteristicile clinice și de laborator se suprapun oarecum cu un sindrom hemofagocitar, sindrom antifosfolipidic și microangiopatie trombotică. Mortalitatea ridicată și relația sa cu bolile tromboembolice din COVID-19 au atras din ce în ce mai mult atenția clinicienilor. S-a raportat în mod repetat că D dimerul este un biomarker util asociat cu severitatea bolii și este un predictor al rezultatelor adverse [23]. Incidența ridicată a tromboembolismului venos (TEV) și importanța administrării tromboprotexiei anticoagulante este menționată în documentele de îndrumare și susținută de descoperirile consecutive de autopsie care constată tromboza frecventă a venelor profunde 58% din pacienți cu COVID-cu complicații pulmonare și embolie în 33% [24]. O incidență crescută a trombozelor arteriale, cum ar fi accidentul vascular cerebral și sindroame coronariene acute, a fost, de asemenea, raportată în COVID-19 [17]. Incidența tromboembolismului arterial și venos este mare la pacienții cu COVID-19, iar markerii de laborator pot ajuta la creșterea suspiciunii unor probleme trombotice subiacente. Experiența clinică denotă că starea hipercoagulabilă la pacienții cu COVID-19 cu boală critică cuprinde diverse tipuri de complicații thromboembolice care necesită o terapie anticoagulantă adecvată. Declanșarea cascadei de hipercoagulare și instalarea coagulopatiilor la acești pacienți și incidența mare a trombozelor a sugerat implicarea aFL, aCl și  $\beta$ 2GPI (figura 1) în procesul patogen și a dictat măsurarea acestor indici cu rapoarte ulterior publicate [12].

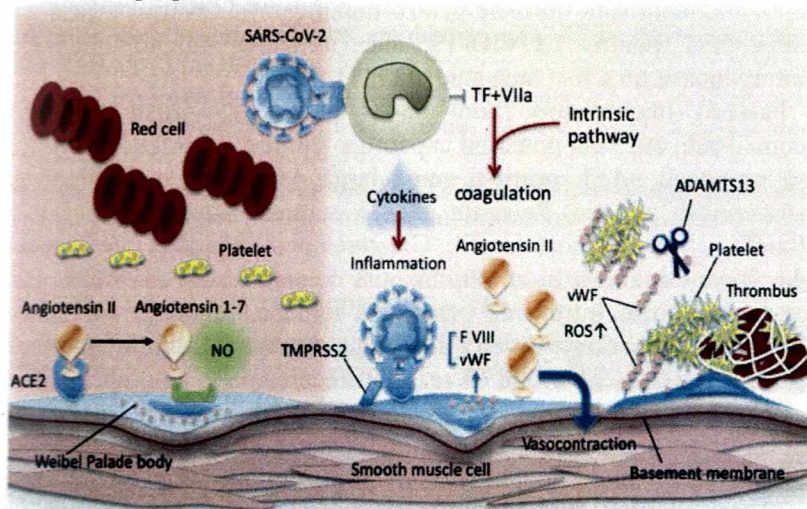




**Figura 1.** Caracteristica coagulopatiei în COVID-19 [12].

Coagulopatia consumivă este o caracteristică tipică în SB DVS, cu toate acestea, acest tip de coagulopatie nu este de obicei observat în COVID-19 în faza sa timpurie. Se știe că IL-1 $\beta$  și IL-6 induc trombocitoză și hiperfibrinogenemie, iar inflamația susținută poate stimula producerea acestor factori. În plus, inflamația și coagularea sunt localizate în plămâni în stadii incipiente, dar odată cu progresia bolii, hipercoagulabilitatea devine sistemică și se îndreaptă spre SB/DVS. Creșterea necorespunzătoare a dimerului D este explicată prin reglarea fibrinolizei locale în alveole prin activatorul plasminogenului de tip urochinază (u-PA) eliberat din macrofagele alveolare. În plus, infecția directă a celulelor endoteliale de către virus (un mecanism care este destul de specific pentru coronavirusuri prin intrarea lor celulară prin ACE-2 (enzima de conversie a angiotensinei 2, receptorul pentru SARS-CoV-2), exprimată abundent pe endoteliu) conduce la o eliberare masivă de activatori de plasminogen. Odată cu creșterea severității bolii, există o schimbare procoagulantă cu accelerarea formării de fibrină produsă de niveluri crescute de fibrinogen și trombocite activate. Fibrinoliza suprimată prin eliberarea PAI-1 accelerează formarea cheagurilor în capilarele pulmonare. În timp ce ACE-2 ajută la medierea proprietăților anticoagulante ale

endoteliului vascular în stare sănătoasă, legarea SARS-CoV-2 la ACE-2 agravează leziunile celulare, reglează în sus expresia factorului tisular și reglează în jos sistemul proteinei C (Figura. 2). În această situație, cu sau fără complicații secundare, cum ar fi hipoxia tisulară și infecția concomitentă, apar cu ușurință coagulopatia și evenimente trombotice [12].



**Figura 2.** Formarea trombului în COVID-19 [12].

Accidentul vascular cerebral trombotic, raportat și la pacienții tineri, este o complicație gravă în COVID-19, cu semnificația clinică a prezenței anticorpilor aFL necunoscută. Sindromul AFL secundar este o trombofilie autoimună dobândită definită prin dezvoltarea trombozelor arteriale și venoase în prezența anticorpilor antifosfolipidici [11]. Anticorpilor antifosfolipidici, adică AL, aCL și anticorpilor anti-β2-gGPL, induc trombocitopenie și un timp de tromboplastină parțială activată prelungită, iar aceste constatări sunt adesea indicii ale SAFL. Deși leziunea pulmonară nu este frecventă în SAFL, sindromul antifosfolipidic catastrofal, o variantă rară, dar extrem de fatală, poate duce la disfuncții multiple ale organelor, inclusiv leziuni pulmonare acute și este suspectată implicarea unui



sistem complementar supraactivat. În timp ce strategia de tratament pentru prevenirea trombozei în APS poate include terapia combinată antiplachetară și anticoagulantă, beneficiul unei abordări similare a adăugării de antiplachete la doza terapeutică de heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică în COVID-19 ar putea crește riscul de sângerare. Glucocorticoizii și terapia cu plasmă convalescentă sunt utilizate pentru tratamentul COVID-19, însă este dezvoltată pentru COVID-19, dar utilizarea imunoglobulinelor intravenoase nu a fost încă studiată [21].

Factorii declanșatori, cum ar fi bacteriile, virusii, bacteriile comensale, etc. sunt potențial capabili să inducă o varietate de aFL și să provoace SAFL printr-o gamă largă de mecanisme la indivizii susceptibili genetic. Prezența aFL la oamenii sănătoși indică rolul fiziologic normal jucat de aFL. Creșterea post-infecție a acestora este de obicei tranzitorie și nu este însoțită de manifestări ale SAFL, cum ar fi tromboza. Întrebarea principală rămâne, totuși, de ce la unii oameni genetic crește nivelul de aFL ca răspuns la stimulii din mediu și nu este rezolvată având ca rezultat trecerea de la auto-anticorpi cu afinitate scăzută la creșterea acestora, cu potențialul patogen înalt al aFL. În prezent, nu ne sunt clare încă mecanismele de inițiere a inflamației și autotoleranță și nu avem posibilitate să explicăm de ce într-un subgrup de populație răspunsul imun adaptativ inițial împotriva antigenilor străini este redirecționat împotriva autoantigenelor. Implică mecanisme de imunitate înnăscute, sau este implicat răspunsul imun adaptiv care împiedică selecția clonală a celulelor T și B care produc auto-anticorpi. Descoperirea mecanismelor generării de aFL care contribuie la dezvoltarea SAFL va ajuta la alegerea strategiilor de tratament și prevenirea SAFL secundar.



## Indice bibliografic

1. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., et al. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018. 27, pp. 572-583
2. Alessandri C., Bombardieri M., Di Prospero L., et al. Anti-lysobisphosphatidic acid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 2005. 140, pp. 173-180.
3. Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Cytokines and neopterin in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2009. 47 (2), pp. 10-16.
4. Arleevskaya M.I., Manukyan G., et al. Editorial: microbial and environmental factors in autoimmune and inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017. 8, p. 243.
5. Asherson R., Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis*. 2003. 62, pp.388-393.
6. Backert S., Neddermann M., Maubach G., Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter Suppl.* 2016. 1, pp. 19-25.
7. Cervera R., Asherson R.A., Acevedo M.L., et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis*. 2004. 63, pp. 1312-1317.
8. Elkayam O., Bendayan D., Segal R., et al. The effect of anti-tuberculosis treatment on levels of anti-phospholipid and anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies in patients with active tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2013. 33, pp. 949-953.
9. Goldenberg N.A., Knapp-Clevenger R., Hays T, Manco-Johnson MJ. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in children: survival and thromboembolic outcomes. *Pediatrics*. 2005. 116, pp. 543-548.
10. Grejdieru A. Semnificația clinică a detectării anticorpilor anticardiolipin în endocardita infecțioasă. Teză de doctor în medicină. 2000.
11. Groot N., de Graeff N., Avcin T., et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017. 76, pp. 1637-1641.
12. Iba T., Levy J., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care*. 2020. 24 (360).

13. Johannesen K.M., Bodtger U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Infect Drug Resist.* 2016. 9, pp. 221-227.
14. Kolitz T., Shiber Sh., Sharabi I. et al. Cardiac manifestations of Antiphospholipid Syndrome with focus on its primary form. *Immunol.* 2019.
15. Forastiero R.R., Martinuzzo M.E., de Larrañaga G.F. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2005. 14, pp. 129-136.
16. Martirosyan A., Aminov R., Manukyan G. Environmental Triggers of autoreactive responses: Induction of Antiphospholipid Antibody Formation. *Immunol.* 2019.
17. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020.
18. Mendoza-Pinto C., Garcia-Carrasco M., Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Current Rheumatology Reports.* 2018. 20(62).
19. Palomo I., Alarcon M., Sepulveda C., et al. Prevalence of antiphospholipid and antiplatelet antibodies in human immunodeficiency virus (HIV)-infected Chilean patients. *J Clin Lab Anal.* 2003. 17, pp. 209-215.
20. Ram M., Barzilai O., Shapira Y., et al. *Helicobacter pylori* serology in autoimmune diseases – fact or fiction? *Clin Chem Lab Med.* 2013. 51, 1075-1082.
21. Shen C., Wang Z., Zhao F., et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020. 323 (16), p.1582-1589.
22. Shoenfeld Y., Blank M., Cervera R., et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2006, pp.1-6.
23. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemos.* 2020.
24. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2020.
25. Насонов Е. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома. *Тер. Архив.* 2003. 78, стр. 83-87.



## Sindromul antifosfolipidic pediatric

**Ninel REVENCO**



## 2.9. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC PEDIATRIC

### Introducere

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o tulburare sistemică autoimună caracterizată printr-un risc crescut de manifestări trombotice, morbiditate crescută în timpul sarcinii pe fundalul persistenței anticorpilor antifosfolipidici (aFL) pozitivi. Conceptul de „SAFL pediatric” se aplică de obicei atunci când tulburarea apare la persoanele cu vârsta sub 18 ani, deși unii cercetători consideră vârsta de 16 și 21 ca limite alternative [1]. Cu scop de cercetare, clasificarea formală a SAFL se face în baza criteriile Sapporo, actualizate (elaborate în 2006, denumite și criteriile Sydney), care necesită prezența a cel puțin o manifestare clinică și prezența unui test de laborator pozitiv (timp de cel puțin 12 săptămâni).

Manifestările clinice care îndeplinesc aceste criterii includ tromboza vasculară la nivelul arterelor, venelor sau vaselor mici și anumite tipuri de patologii în timpul sarcinii. Criteriile de laborator pot fi îndeplinite de prezența lupusului anticoagulant pozitiv (un test funcțional care depistează aPL), anticardiolipina IgG sau IgM cu titru mediu sau ridicat ( $> 40$  GPL sau/ MPL  $> 99$  percentilă) sau anti-beta-2 glicoproteina I ( $\beta 2$  GPI) IgG sau IgM cu titru  $>$  percentila 99 (Tabelul 1) [2].

### Patogenie

Fiziopatologia SAFL rămâne incomplet elucidată cu anomalii identificate la nivelul celulelor endoteliale, trombocite, monocite, neutrofile și cascada complementului. Potențialul inflamator în cadrul SAFL este evidențiat de patologia placentară, care se manifestă prin vasculopatie, infiltrarea celulelor inflamatorii și depunerea complementului. Subliniind natura inflamatorie a bolii, medicamentele anticoagulante nu manifestă un rol protector universal împotriva evenimentelor trombotice suplimentare, cum ar fi trombocitopenia, disfuncția valvei cardiace și ulcerele gambei.

Anticorpul patogen din SAFL nu vizează de obicei fosfolipidele în sine, ci mai degrabă proteinele care leagă fosfolipidele, cum ar fi  $\beta$ 2 GPI și protrombina - care au un rol potențial în activarea celulară atunci când sunt reticulate de aPL. Dincolo de aceste autoantigene, un număr de cofactori de suprafață celulară sunt implicați în activarea celulară de către anticorpii aFL, inclusiv anexin A2, apolipoproteina E receptor 2 (ApoER2), toll-like receptor 2 (TLR2) și TLR4.

În prezent continuă să fie explorate mai multe căi care pot duce la amplificarea inflamației și trombozei în cadrul SAFL. Unele din ele includ semnalizarea paracrină mediată de TLR7 de către celulele endoteliale, celulele T specifice  $\beta$ 2GPI care induc moartea celulară în plăcile aterosclerotice, disfuncția mediată de interferon a progenitorilor endoteliali circulanți, formarea de specii de oxigen reactiv endosomal exuberant în monocite, eliberarea de capcane extracelulare de neutrofile protrombotice (NET) și activarea complementului pe suprafața celulelor endoteliale și a altor tipuri de celule.

În prezent, nu există suficiente date pentru delimitarea fiziopatologiei SAFL la copii versus adulți. Cu toate acestea, la copiii cu SAFL le lipsesc mulți factori de risc trombotic observați la adulți, cum ar fi hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și expunerea la tutun, sugerând că factorii moleculari ai SAF la copii pot fi deosebit de severi în declanșarea mecanismelor antitrombotice.

Baza genetică a SAFL a fost explorată în cazurile familiale și non-familiale, cu asocieri consistente găsite cu anumiți antigeni leucocitari umani, haplotipurile (HLA) DR și DQ și alte gene asociate frecvent cu autoimunitatea, cum ar fi STAT4. Măsura în care SAFL pediatric poate fi asociat cu o povară mai mare de factori de risc genetic decât la adulți rămâne incomplet elucidată. Având în vedere cât de mult s-a studiat despre afecțiuni precum lupusul prin studierea cazurilor pediatrice, s-ar părea că o caracterizare suplimentară a stigmatelor genetice și moleculare care definesc SAFL pediatric ar trebui să fie o prioritate crescută pentru comunitatea de cercetare a SAFL.

**Tabelul 1.** Criterii de clasificare pentru sindromul antifosfolipidic. SAFL este prezent dacă sunt îndeplinite cel puțin unul dintre criteriile clinice și unul dintre criteriile de laborator.

<p>Criterii clinice</p>	<p>Tromboza vasculară</p>	<p>≥ 1 episod clinic de tromboză arterială, venoasă sau de vas mic</p>
	<p>Morbiditatea sarcinii</p>	<p>a) ≥ 1 moarte inexplicabilă a unui făt normal morfologic la 10 săptămâni de gestație                      b) ≥ 1 naștere prematură a unui făt morfologic normal la &lt;34 săptămâni de gestație din cauza:                      i) Preeclampsie sau eclampsie severă definite conform definiției standard                      ii) Caracteristici recunoscute ale insuficienței placentare                      c) ≥ 3 avorturi spontane inexplicabile la &lt;10 săptămâni de gestație, cu factori materni și paterni (anomalii anatomice, hormonale sau cromozomiale) excluși</p>
	<p>Criterii de laborator</p>	<p>Prezența anticorpilor antifosfolipidici la ≥ 2 teste la ≥ 12 săptămâni distanță                      a) Prezența lupusului anticoagulant în plasmă                      b) Anticorpii anticardiolipinici Ig G sau Ig M cu titru mediu sau înalt                      c) Anticorpi anti-beta-2 glicoproteina I (anti- β2GPI) IgG sau IgM cu titru mediu sau înalt</p>



## Epidemiologie și demografie

Epidemiologia SAFL la populația pediatrică este în mare parte nedefinită. Deși fiind considerat un diagnostic rar, este cu siguranță posibil ca SAFL pediatric să fie în schimb subdiagnosticat, mai ales în absența clasificării specifice pediatrice sau a criteriilor de diagnostic. Cea mai mare serie de cazuri raportate este Registrul Ped-SAFL, care include 121 de copii din 14 țări - o colaborare internațională ambițioasă coordonată de Forumul European privind Anticorpii Antifosfolipidici și grupul de lucru asupra Lupusului Sistemic Juvenil al Societății Europene de Reumatologie Pediatrică, care s-a reunit între 2004 și 2007. Cohorta a avut o vârstă medie de debut a SAFL de 10,7 ani și a inclus copiii de la nou-născuți până la adolescenți. Într-adevăr, în alte serii de cazuri mai mici de copii cu SAFL, vârsta medie a fost de obicei similară cu un interval de la 9 la 14 ani. În general, repartizarea copiilor după sex este împărțită aproape în mod egal între băieți și fete la un raport de 1: 1,2. Acest raport este mult mai puțin izbitor decât la adulți, unde raportul dintre bărbați și femei a fost estimat la 1: 5 - probabil legat de predominanța puternică a femeilor în cazurile legate de lupus (ceea ce contrastează cu pre-adolescenții cu lupus unde raportul este în esență 1: 1).

---

**Tabelul 2. Manifestări potențiale non-trombotice ale SAFL raportate la copii**

---

Hematologice	Trombocitopenie Anemie hemolitică autoimună Sindromul Evans Leucopenia Diateza hemoragică (de exemplu sindromul hipoprotrombinemiei anticoagulante lupice)
Neurologice	Migrenă Coreea / atetoză Convulsii / epilepsie Pseudotumor cerebral Tulburarea dispoziției

	Mielită transversă Tulburari cognitive Ischemie oculară Accident vascular cerebral / TIA
Dermatologice	Livedo reticularis Fenomenul Raynaud Purpura fulminans Ulcere cutanate Leziuni pseudovasculitice Urticarie cronică
Cardiace	Boala valvulară Infarct miocardic
Pulmonare	Hipertensiune pulmonara Fibroza interstițială
Renale	Microangiopatie trombotică Nefropatie antifosfolipidică
Endocrine	Insuficiență suprarenală (secundară infarctului suprarenal)

### **Caracteristicile clinice**

Care sunt cele mai frecvente manifestări trombotice la copiii cu SAFL? Așa cum a fost relatat mai sus, caracteristica cardinală a SAF pediatric este tromboza vasculară, deoarece morbiditatea în timpul sarcinii a fost descrisă foarte rar în cazul copiii cu SAFL în literatura de specialitate. Referindu-se din nou la registrul Ped-S AFL efectuat la 121 de copii, cea mai frecventă manifestare a fost tromboza venoasă, prezentă la 60% dintre copii. Tromboza venoasă profundă a membrilor inferioare (TVP) a fost cea mai comună formă unică de manifestare trombotică (40%), care a fost, de asemenea, cel mai frecvent întâlnită (37%) și în cazurile din China.

Celelalte manifestări trombotice venoase care au afectat mai mult de un copil au fost tromboza sinusului venos cerebral (7%), tromboza venei porta (3%), TVP în extremitățile superioare (2%), tromboza venei superficiale (2%) și formarea trombului atrial stâng (2%). Au existat, de asemenea, forme rare de tromboză venoasă descrise la un singur copil, inclusiv implicarea venei jugulare, a venei cave inferioare, a venei renale și a venei retiniene.

Tromboza arterială a afectat 32% dintre copiii, cu accident vascular cerebral ischemic, fiind de departe cel mai frecvent în această categorie (79% din evenimentele arteriale). Alte forme rare de tromboză arterială au fost tromboza arterei periferice, tromboza arterei retiniene, infarctul miocardic (IM), tromboza arterei renale și infarctul splenic. Interesant este că doar 2% dintre copiii au demonstrat concomitent tromboză arterială și venoasă.

Tromboza vaselor mici sub formă de ischemie digitală sau microangiopatie trombotică renală a afectat aproximativ 6% dintre copiii [3].

### **Teste de laborator**

Criteriile de laborator descrise în criteriile Sapporo actualizate sunt de obicei aplicate copiilor în același mod ca și pentru adulți - deși nu este clar dacă intervalele valorilor normale pot fi aplicate cu aceeași sensibilitate și specificitate la copii. Ca parte a inițiativei SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe - un efort în dezvoltarea diagnosticului și managementului în cazul copiilor cu boli reumatice), recomandarea privind SAF pediatric cu cele mai puternice dovezi (nivelul 2A / B) a fost că testele următoare trebuie efectuate atunci când se ia în considerare un diagnostic de SAF: lupus anticoagulant, anticardiolipină IgG și IgM și anti-β2GPI IgG și IgM [4].

În revizuirea testelor de laborator din registrul Ped-SAF, a existat o frecvență mai mare de detectare a lupusului anticoagulant la copii comparativ cu adulții (54% față de 40%), dar similară ale anticardiolipinei și anti-β2GPI.

La copii, este, de asemenea, important de reținut că poate exista o prevalență deosebit de mare de testare aPL pozitivă în mod



tranzitor în absența oricărei caracteristici a SAF, cel mai probabil legată de expuneri infecțioase. De exemplu, într-un studiu pe 88 de copii cu infecții ale căilor respiratorii superioare, 30% au avut anticorpi anticardiolipină pozitivi. Pozitivitatea tranzitorie aPL a fost raportată și în cazul varicelei, infecțiilor cu streptococ, vaccinarea împotriva hepatitei B și chiar la expunerea la antigeni nutriționali la copiii cu dermatită atopică. În plus, până la 25% dintre copiii asimptomatici, sănătoși, pot da rezultate pozitive la niveluri scăzute de aPL. Astfel, testarea repetată este întotdeauna recomandată pentru a confirma pozitivitatea durabilă.

### **Abordarea tratamentului**

În general, datele specifice pediatric-SAF sunt destul de limitate. Cele mai multe concepte sunt derivate din mici studii observaționale, extrapolare din date despre adulți sau opinii ale experților.

### **Prevenirea trombozei.**

Când aPL sunt identificate înainte de un eveniment trombotic (acest lucru este cel mai probabil să se întâmple în contextul lupusului), unii ar pleda pentru utilizarea aspirinei cu doze mici ca prevenție primară- deși recunosc că orice regulă care nu ia în considerare atât profilul anticorpului specific (de exemplu, un singur test pozitiv versus numitul „triplă pozitivitate”), cât și alți factori de risc trombotici sau de sângerare este probabil să fie prea simplistă. La copiii cu lupus cu aPL pozitivi, va fi utilizată aproape întotdeauna hidroxiclorochină, care poate oferi și unele proprietăți adjuvante pentru prevenirea complicațiilor SAFL. În general, acesta este un domeniu care are în mod clar nevoie de mai multe cercetări și nu se pot face în acest moment recomandări bazate pe dovezi cu privire la modul de abordare a acestor copii.

**Tratamentul după tromboză.** În cazul trombozei venoase și aPL persistent pozitiv, recomandarea de tratament actuală este cu anticoagulante pe termen lung. Nu există nicio diferență în tratamentul acut al trombozei atribuibil SAFL în comparație cu alte cauze. Tratamentul inițial în contextul acut constă în anticoagulante precum heparina cu greutate moleculară mică (cea mai frecventă în practica clinică actuală) sau heparina

nefracționată. Există experiență în utilizarea oricărui preparat în tratamentul tromboembolismului venos acut la copii.

Copiii sunt cel mai adesea trecuți la un antagonist al vitaminei K, cum ar fi warfarina, cu efect de anticoagulare pe termen lung. Obiectivul INR ar trebui să fie de obicei 2-3 după primul eveniment trombotic venos, deoarece țintele INR mai mari nu s-au dovedit a reduce recurența și prezintă riscuri suplimentare de sângerare în studiile la adulți [5].

În tromboza arterială, poate exista un beneficiu suplimentar în ceea ce privește prevenirea secundară a recidivei prin adăugarea terapiei anti-agregare, cum ar fi doza mică de aspirină. De exemplu, un mic studiu efectuat pe șapte copii cu anticorpi aFL și infarct cerebral acut cu urmărirea de 15,7 luni nu a demonstrat evenimente recurente în cazul aspirinei. Dacă există un eveniment trombotic recurent în timp ce un copil se află pe anticoagulante pe termen lung cu un antagonist al vitaminei K, atunci opțiunile suplimentare includ schimbarea INR țintă la 3-4 sau o terapie alternativă, în special cu heparina cu greutate moleculară mică. Trebuie subliniat faptul că astfel de recomandări provin din studii retrospective la adulți și, prin urmare, pot fi limitate în ceea ce privește capacitatea lor de a îndruma îngrijirea pediatrică.

În acest moment, anticoagulantele orale directe (DOAC) ar trebui probabil evitate (mai ales ca terapie de primă linie) în așteptarea mai multor date. De exemplu, un studiu clinic randomizat recent cu rivaroxaban versus warfarină la adulții cu SAF (toți cu „triplă pozitivitate”) a fost oprit precoce din cauza evenimentelor trombotice arteriale excesive în cazul cu rivaroxaban. Un al doilea studiu randomizat al rivaroxabanului versus warfarină la adulții cu SAF sa concentrat asupra persoanelor cu istoric de tromboză venoasă și cu profiluri aPL cu risc mai redus. Deși nu s-au observat evenimente trombotice pe parcursul celor șase luni ale studiului, potențialul de trombină endogenă la subiecții tratați cu rivaroxaban nu a atins pragul de non-inferioritate, care a fost obiectivul principal al studiului.

Totuși, în cele mai recente recomandări EULAR privind tratamentul SAFL la adulți, un grup a concluzionat că DOAC-urile pot fi luate în considerare la pacienții non-triplu-pozitivi care au

dificultăți în atingerea obiectivelor INR, în ciuda conformității cu un antagonist al vitaminei K sau la cei cu contraindicații față de antagoniștii vitaminei K.

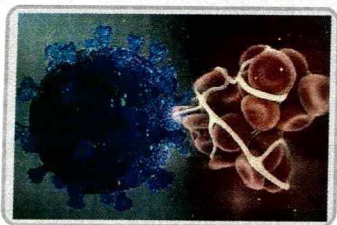
Speranța este că datele suplimentare vor clarifica această problemă în următorii ani. În cele din urmă, nu există dovezi care să susțină utilizarea regulată a tratamentului imunomodulator în SAFL primar, deși unele protocoale în desfășurare evaluează prospectiv hidroxiclороchina în acest context pentru adulți [6].

Astfel, în ciuda potențialului său de a determina morbiditate semnificativă la copii, SAF pediatric este o afecțiune substudiată. Criteriile de clasificare disponibile au fost adaptate pentru adulți, iar dezvoltarea pe viitor a criteriilor specifice pentru copii este clar indicată. SAF pediatric, probabil chiar mai frecvent decât la adulți, se asociază în mod regulat cu diverse manifestări neurologice și hematologice (coreea, trombocitopenia etc.) - atât în contextul lupusului, cât și la copiii cu SAF primar. Prezentările relativ unice de care pediatrul ar trebui să fie conștient, includ potențialul SAFL catastrofic ca primă manifestare a SAFL (în special în contextul infecției) și diateza hemoragică cunoscută sub numele de LAHPS - o afecțiune interesantă care este rar întâlnită la adulții cu SAF. Domeniile care necesită în mod clar mai multe studii includ cum să se aplice cel mai bine testele de laborator legate de aPL la copiii cu SAFL, o mai bună înțelegere generală a modificărilor moleculare care definesc și conduc boala și cum să se trateze în mod specific copiii cu SAFL sau asimptomatici, dar cu aPL pozitivi persistent [7]. Incluziunea unui copil în tratamentul cu anticoagulante pe tot parcursul vieții este departe de a fi ideală și sunt în mod clar necesare instrumente mai precise pentru prezicerea riscului și definirea prognosticului.



## Indice bibliografic

1. Madison Jacqueline A., Zuo Y, and Knight Jason S. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2020 Feb; 7(Suppl 1): S3–S12. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19160
2. Myones Barry L Pediatric Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Aug* 25, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/1006128-overview>
3. Beata Sarecka-Hujar and Ilona Kopyta. Antiphospholipid syndrome and its role in pediatric cerebrovascular diseases: A literature review *World J Clin Cases.* 2020 May 26; 8(10): 1806–1817. doi: 10.12998/wjcc.v8.i10.1806
4. Avčín Tadej, Cimaz Rolando, Silverman Earl D., Cervera Ricard et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Official Journal of American Academy of Pediatrics.* <https://pediatrics.aappublications.org/>
5. Wincup Chris and Ioannou Yiannis. The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome *Front. Pediatr.,* 27 November 2018 | <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00362>
6. Myones Barry L. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2017, Volume 67 : 34-40
7. Zuo, Yu; Shi, Hui; Li, Chun; Knight, Jason S. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective *Chinese Medical Journal:* 2020 - Volume 133 - Issue 8: 929-940. doi: 10.1097/CM9.0000000000000705



## **SAFL și boala COVID-19**

**Lucia Mazur-Nicorici  
Ninel Revenco**

---

## 2.10. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ȘI BOALA COVID-19

---

Pacienții cu SAFL trebuie să respecte toate măsurile de precauție standard, inclusiv distanțarea socială, purtarea măștilor în afara casei, spălarea frecventă a mâinilor și evitarea contactului cu persoanele bolnave. În acest moment, nu există tratamente specifice recomandate pentru precauția COVID-19 la pacienții cu sindromul antifosfolipidic (SAFL). Studii recente au raportat o prevalență neobișnuit de mare a evenimentelor tromboembolice la pacienții cu COVID-19, deși mecanismul rămâne evaziv. Mai multe studii au raportat prezența aFL (antifosfolipide) la pacienții cu COVID-19. Am observat similitudini între COVID-19 și SAFL, care este o boală protrombotică autoimună, adesea asociată cu etiologie infecțioasă. Mimetismul molecular și disfuncția endotelială ar putea explica plauzibil mecanismul trombogenezei în SAFL dobândit. În această revizuire, discutăm asemănările clinico-patologice dintre COVID-19 și SAFL și rolul potențial al țintelor terapeutice pe baza modelului antifosfolipidic pentru boala COVID-19. Terapia antitrombotică ar fi baza de tratament pentru minimizarea progresiei COVID-19. Strategiile eficiente de screening pentru aFL în faza incipientă a COVID-19 sunt extrem de informative pentru a stratifica pacienții în grupuri cu risc scăzut și ridicat. Măsurile preventive pot fi inițiate la grupurile cu risc ridicat pentru a reduce complicațiile tromboembolice și mortalitatea la pacienții cu COVID-19. Anticorpii antifosfolipidici (aFL) pot apărea în urma infecțiilor sau vaccinărilor și au fost raportate la pacienții cu boala CORonaVirus-2019 (COVID-19). Cu toate acestea, asocierea lor cu vaccinarea COVID-19 nu a fost dovedită pe deplin, însă s-a raportat dezvoltarea cazurilor unice de trombocitopenie și evenimente trombotice similare cu sindromul antifosfolipidic (SAFL) la destinatarii vaccinurilor COVID-19 pe bază de vector adenoviral sau ARNm. S-a intenționat de a discuta rolul plauzibil al antifosfolipidelor în patogeniza acestor evenimente adverse rare. Vaccinurile adenovirale pe bază de vectori pot lega trombocitele și pot induce distrugerea lor în organele reticuloendoteliale. Vaccinurile



lipozomale pe bază de ARNm pot favoriza activarea factorilor de coagulare și conferă un fenotip pro-trombotic celulelor endoteliale și trombocitelor. Mai mult, ambele formulări pot declanșa un răspuns de interferon de tip I asociat cu generarea de aFL. La rândul său, antifosfolipidele pot conduce la activarea aberantă a răspunsului imun cu participarea celulelor imune înnăscute, citokine și cascada complementului. Recrutarea monocitelor și eliberarea citokinelor pot susține în continuare disfuncția endotelială și pot promova agregarea plachetară. Aceste considerații sugerează că anticorpii antifosfolipidici pot reprezenta un factor de risc pentru evenimentele trombotice după vaccinarea COVID-19 (20). Am realizat acest material prin întrebări și răspunsuri.

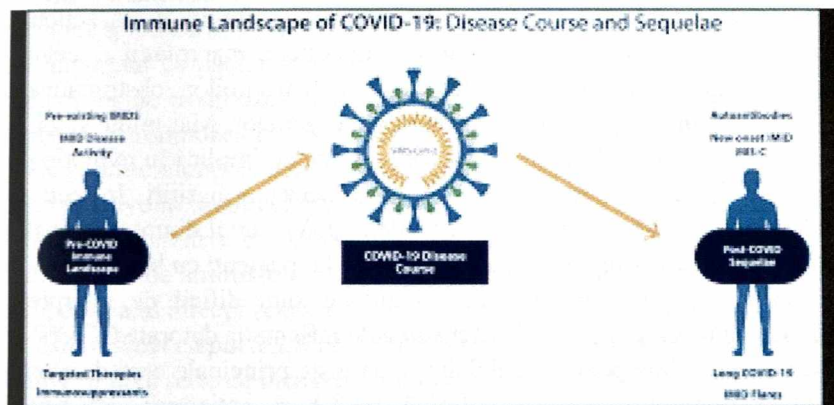
### ***1. Ce este sindromul antifosfolipidic?***

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună sistemică, în care indivizii produc anticorpi care vizează propriile celule ale corpului. Acești anticorpi, cunoscuți sub numele de anticorpi antifosfolipidici (AFL), provoacă cheaguri de sânge, avorturi spontane și alte complicații, cum ar fi deprimarea numerică a trombocitelor. Un diagnostic de AFS necesită atât simptome clinice, cât și anticorpi pozitivi. O persoană poate da un test pozitiv pentru AP fără simptome clinice, dar nu poate dezvolta sindromul antifosfolipidic. O manifestare severă a SAFL se numește sindromul antifosfolipidic catastrofic (SAFLc), care se poate dezvolta la mai puțin de 1% dintre pacienții cu APS. Sindromul antifosfolipidic catastrofic apare atunci când mai multe cheaguri de sânge se formează rapid în decursul zilelor, de obicei asociate cu afectarea microcirculației și provoacă leziuni în mai multe organe, mai frecvent în creier, plămâni și rinichi.

### ***2. Ce este boala COVID-19?***

Boala prin Coronavirus 2019 (COVID-19) este o maladie infecțioasă sistemică cauzată de o tulpină de coronavirus cunoscută sub numele de sindrom respirator acut sever prin coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Acesta a provocat o pandemie mondială care a început dintr-un focar inițial apărut în orașul Wuhan, China, în decembrie 2019. Persoanele cu boală pot fi asimptomatice sau pot dezvolta simptome care variază de la tuse

ușoară până la boli respiratorii severe care necesită asistență respiratorie sau ventilație artificială. Simptomele frecvente includ febră, tuse, respirație scurtă și dureri musculare/articulare. Alte simptome potențiale sunt diareea și pierderea gustului sau a mirosului.



**Figura 1.** Aria imună a COVID-19. Evoluția bolii și consecințele

### **Există o asociere între COVID-19 și tromboze?**

Dovezile emergente sugerează că COVID-19 este asociat cu tromboze. Potrivit recenziilor din literatura de domeniu, pacienții spitalizați cu COVID-19 au o frecvență mai mult decât cea așteptată de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. Alți trombi din vasele de sânge mici - „microtrombi” - au fost de asemenea depistați la pacienții cu COVID-19.

#### **4. Care sunt caracteristicile clinice suprapuse ale COVID-19 și SAFL?**

COVID-19 a fost inițial considerat a fi în primul rând o infecție respiratorie. Cu toate acestea, studiile publicate, inclusiv rapoartele de autopsie ale pacienților cu COVID-19, sugerează că boala poate provoca alte simptome din cauza inflamației și deteriorării endoteliului din vasele mici (figura 1). Astfel se produc microtrombi în diferite organe. În mod similar, și în SAFL trombii se formează atunci când antifosfolipidele se atașează de pereții vaselor, provocând inflamație și tromboze drept consecință. Microtrombii care afectează mai multe organe se pot dezvolta

și în contextul SAFL ca parte din spectrul sindromului antifosfolipidic catastrofic.

#### ***5. Există o asociere între COVID-19 și anticorpii antifosfolipidici?***

Mecanismul formării trombilor la pacienții cu COVID-19 rămâne incomplet elucidat. Infecția COVID-19 incită un răspuns inflamator sistemic care determină moleculele, inclusiv citokinele, să acționeze asupra propriilor celule cum ar fi monocitele, macrofagii și celulele endoteliale, prin care se produce formarea trombilor, obstrucționarea fluxului sanguin și eventuale leziuni ale organelor. Mai multe studii au examinat antifosfolipidele ca factori care se implică în evoluția mai gravă a bolnavilor de COVID-19 care necesită îngrijiri în secția de terapie intensivă. Lupusul anticoagulant (LA) - unul dintre principalele teste la antifosfolipide - se atestă pozitiv la pacienți cu boală critică de COVID-19. Cu toate acestea, rezultate sunt dificil de interpretat, deoarece testul LA poate fi determinat de inflamația datorată COVID-19 sau poate fi fals pozitiv. Celelalte două teste principale care detectează antifosfolipidele - anticardiolipină (aCL) și anticorpii anti-beta-2-glicoproteină-I (aβ2GPI) - sunt mai puțin susceptibili pentru grupul de pacienți cu COVID-19 grav.

#### ***6. Comportă oare pacienții cu COVID-19 și cu teste de anticorpi antifosfolipidici pozitivi un risc mai crescut de simptome severe?***

Există dovezi care pot sugera dacă un rezultat pozitiv la antifosfolipide poate fi asociat cu un risc crescut de tromboză la pacienții cu COVID-19. Într-un studiu din Belgia asupra pacienților cu COVID-19, bolnavi critici, s-a observat că antifosfolipidele nu par să crească riscul apariției complicațiilor de coagulare. Pe de altă parte, un alt studiu din SUA sugerează că rezultatele testelor la antifosfolipide pozitive sunt de fapt asociate cu frecvența trombozelor crescute.

#### ***7. Pacienții cu antecedente de SAFL sau anticorpi antifosfolipidici pozitivi se expun unui risc mai crescut de simptome COVID-19 severe?***

Riscul de COVID-19 sever pare să fie legat de vârsta pacientului și comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul. Studiile încă investighează dacă riscul sau severitatea COVID-19 este legat de bolile reumatologice. La pacienții cu afecțiuni reumatologice,



utilizarea medicamentelor - glucocorticosteroizi sistemici a fost asociată cu un risc mai mare de spitalizare pentru COVID-19. Din acest motiv, se recomandă ca pacienții să utilizeze cea mai mică doză posibilă de steroizi pentru a controla boala reumatică. În comparație cu populația generală, pacienții cu antifosfolipide pozitive prezintă un risc mai mare de trombi în timpul spitalizării. Astfel, în cazul spitalizării legate de COVID-19, este important ca pacienții cu antifosfolipide pozitive (independent de istoricul lor de tromboze) să discute cu medicii lor despre metoda de prevenire a trombozelor care urmează să fie adoptată de ei. De altfel, testele de antifosfolipide pozitive observate la pacienții cu COVID-19 pot fi fals pozitive în cazul celor care suferă de inflamație sistemică sau pot fi tranzitoriu pozitive din cauza infecției cu COVID-19. Acesta este și cazul testelor de antifosfolipide fals pozitive observate la pacienții care au suportat alte infecții (cum ar fi hepatita B și C, HIV și sifilis).

***8. Este indicat ca pacienții cu COVID-19 și anticorpi antifosfolipidici pozitivi să facă teste de urmărire a anticorpilor antifosfolipidici?***

Nivelele scăzute de antifosfolipide, care pot apărea în timpul infecțiilor, sunt de obicei tranzitorii. Datele publicate, foarte limitate, susțin natura tranzitorie a acestor anticorpi, deoarece unii pacienți cu COVID-19 și având antifosfolipide pozitive au fost testați negativ la o lună. Se va reveni la test peste 12 săptămâni, dacă setul inițial de teste la anticorpi antifosfolipidici a fost pozitiv.

***9. Pacienții cu COVID-19 și având anticorpi antifosfolipidici pozitivi ar trebui să urmeze tratamente antiagregante sau anticoagulante?***

Există date diverse despre asocierea dintre pozitivitatea anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu COVID-19 și riscul de hipercoagulare. Cu toate acestea, pacienții spitalizați cu COVID-19 au o frecvență crescută a trombozelor.

***10. Ce măsuri de precauție ar trebui să ia pacienții cu SAFL pentru a preveni COVID-19?***

Pacienții cu SAFL urmează să respecte toate măsurile de precauție standard, inclusiv distanța socială, purtarea măștilor în afara casei, spălarea frecventă pe mâini și evitarea contactului cu persoanele bolnave. Alte recomandări pot fi furnizate de către medici, de la caz la caz.

1. Moon Ley Tung, Bryce Tan, Robin Cherian, Bharatendu Chandra et al. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. *Rheumatology Advances in Practice*, Volume 5, Issue 1, 2021, rkaa081, <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa081> [https://www.hss.edu/conditions\\_top-ten-series-antiphospholipid-syndrome-coronavirus-covid-19.asp](https://www.hss.edu/conditions_top-ten-series-antiphospholipid-syndrome-coronavirus-covid-19.asp)
2. Abdel-wahab N, Talathi S, Lopez-olivo MA, Suarez-almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572-583.
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
4. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288-290.
5. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?. *J Thromb Haemost*. 2020. Sep;18(9):2191-2201. doi: 10.1111/jth.14994.
6. Galeano-valle F, Oblitas CM, Ferreiro-mazón MM, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020;192:113-115.
7. Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(5):434-440.
8. Gkrouzman E, Barbhैया M, Erkan D, Lockshin MD. A Reality Check on Antiphospholipid Antibodies in COVID-19-Associated

---

Coagulopathy. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;73(1):173-174. doi: 10.1002/art.41472.

9. Marietta M, Coluccio V, Luppi M. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Intern Emerg Med.* 2020;

10. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications [published online ahead of print, 2020 Jul 30]. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;1-9. doi:10.1038/s41584-020-0474-5

11. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020; Feb;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596.

12. Mondal R, Lahiri D, Deb S, et al. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of a viral infection?. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. Oct;50(3):567-579. doi: 10.1007/s11239-020-02210-8.

13. Reyes gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2017539.

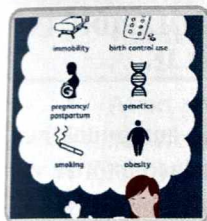
14. Schmidt-tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1927-1929.

15. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865.

16. Terpos E, Ntanasis-stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847.



- 
17. Virginie Siguret, Sebastian Voicu, Marie Neuwirth, Maxime Delrue, Etienne Gayat, Alain Stépanian, and Bruno Mégarbane. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res.* 2020 Nov; 195: 74–76. Published online 2020 Jul 8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.016.
18. Furer Victoria, Christien Rondaan, Nancy Agmon-Levin et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open* 2021 Feb;7(1):e001594. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001594.
19. Benjamin Laura A., Paterson Ross W. Rachel Moll et al. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study 2021 ONLINE FIRST, 101070. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)01070-0](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)01070-0) August 12, 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101070
20. Talotta Rossella and Robertson Erle S. Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camel's back? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021 Aug;60:52-60. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.05.001. Epub 2021 May 28.



## Conduita SAFL în practica medicului de familie

Virginia Șalaru

## 2.11. CONDUITA SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC ÎN PRACTICA MEDICULUI DE FAMILIE

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună rară caracterizată prin tromboze recurente, care se pot produce în orice vas sânge, ceea ce determină simptome specifice și severitate variabilă. SAFL poate apărea ca o tulburare izolată (sindromul antifosfolipidic primar) sau poate însoți o altă patologie autoimună, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (sindromul antifosfolipidic secundar) [1].

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic se face în baza unei evaluări clinice amănunțite, a unui istoric detaliat al pacientului, prin identificarea constatărilor fizice caracteristice (evenimentul trombotic) și prin o mare varietate de teste, inclusiv analize de rutină așa ca hemoleucograma și coagulograma [2].

În ceea ce privește conduita terapeutică este posibil ca persoanele cu SAFL care nu prezintă simptome să nu necesite tratament. Unele persoane pot urma terapii profilactice pentru a evita formarea cheagurilor de sânge. Pentru muți pacienți tratamentul zilnic cu aspirină poate rămâne unica indicație terapeutică. Totodată persoanele cu antecedente de tromboză vor administra terapie de durată cu anticoagulante, care va necesita monitorizarea sistematică la INR.

Este important ca pacienții diagnosticați cu SAFL, indiferent de forma acestuia, să fie încurajați să evite sau să reducă factorii de risc care sporesc riscul trombembolic. Astfel de factori sunt fumatul, contraceptivele orale, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia sau diabetul zaharat.

La nivel de asistență medicală primară putem distinge mai multe etape de intervenție:

Suspectarea și referirea pentru stabilirea diagnosticului de SAFL la pacienți cu anamneză sau manifestări clinice sugestive. Astfel, istoricul oricăruia dintre următoarele ar trebui să ridice suspiciunea examinatorului pentru SAFL:

- Tromboză (de exemplu, tromboză venoasă, trombembolie, infarct miocardic, atac ischemic tranzitoriu sau accident



vascular cerebral, mai ales dacă este recurent, la o vârstă mai timpurie sau în absența altor factori de risc cunoscuți)

- Avort spontan (în special trimestrul târziu sau recurent) sau naștere prematură
- Istoric de suflu cardiac sau de vegetații valvulare cardiace
- Antecedente de anomalii hematologice, cum ar fi trombocitopenia sau anemia hemolitică
- Istoric de nefropatie
- Simptome neurologice netrombotice, cum ar fi dureri de cap migrenoase, coreea, convulsii, mielită transversă, sindrom Guillain-Barré sau demență (rare)
- Insuficiență suprarenală inexplicabilă
- Necroza avasculară a osului în absența altor factori de risc
- Hipertensiune pulmonară

Manifestările clinice sugestive pentru SAFL pot fi [2]:

- *Cutanate (livido reticularis, tromboflebită superficială, ulcere gambiene, purpură dureroasă, hemoragii în așchie)*

- *Tromboză venoasă* (edeme gambiene cauzate de tromboza venelor de la picioare, ascită determinată de sindrom Budd-Chiari, dispnee și tahipnee în caz de embolie pulmonară, edeme periferice în afectarea venelor renale sau rezultate anormale la oftalmoscopie cu sau fără scăderea acuității vizuale în caz de tromboză retiniană)

- *Tromboză arterială* (rezultate anormale ale examenului neurologic în caz de accident vascular cerebral, ulcere digitale, gangrena extremităților distale, semne de infarct miocardic, sufluri cardiace, frecvent pe aortă, sau insuficiență mitrală în endocardita Libman-Sacks, rezultate anormale ale oftalmoscopiei în ocluzia arte retiniene).

În cazul identificării anamnestice sau la examenul clinic a unei asemenea manifestări, medicul de familie ar trebui să ia în considerare pentru diagnosticul diferențial următoarele stări patologice:

- Stare de hipercoagulabilitate: malignitate, consum contraceptiv oral și terapie de substituție hormonală, homocistinem deficit de antitrombină III, deficit de proteină C sau S, mutație factor Leiden, mutație protrombină A20210, anticorpi antiprotrombină.

---

- Boală vasculară aterosclerotică, incluzând sindromul embolilor colesterolici multipli

- Vasculită necrotizantă sistemică.

Pacientul va necesita o abordare comprehensivă cu referirea la următorii specialiști după caz: reumatolog, hematolog, neurolog, cardiolog, pulmonolog, hepatolog, oftalmolog, obstetrician experimentat în sarcini cu risc crescut.

**Obiectivele principale ale supravegherii pacientului cu SAFL la medicul de familie.**

După stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului supravegherea la medicul de familie va răspunde de următoarele [3]:

- Monitorizarea dozelor de medicație administrată în regim de ambulator de către pacienții cu SAFL. Cel mai frecvent acestea includ: heparină, warfarină, aspirină și, în anumite cazuri, hidroxyclochină, imunoglobulină intravenoasă și corticosteroizi. În cazul anticoagulantelor orale este importantă monitorizarea la fiecare 10-14 zile a indicelui INR, cu menținerea acestuia în limitele de 2-3, sau conform recomandărilor medicului specialist.
- Observarea pacientului pentru identificarea precoce a unor evenimente clinice.
- Conduita conform Portocalelor clinice în vigoare pentru maladiile țesutului conjunctiv, în cazul existenței acestora, sau a altor maladii și/sau complicații asociate.
- Prescrierea de medicamente antihipertensive atunci când este necesar.
- Administrarea unor agenți hipolipemianți, inclusiv statine, atunci când este indicat.
- În cazul unor complicații sau manifestări clinice noi, în dependență de gravitatea acestora, pacientul va fi referit la consultația medicului specialist sau va fi internat pentru supraveghere în staționar, unde va putea efectua plasmafereză, va administra imunoglobuline sau ciclofosamidă intravenos, dacă este cazul.

Un compartiment separat va constitui promovarea modului sănătos de viață și evitarea factorilor care cresc riscul trombotic. Astfel se va opta pentru:

- Evitarea sau abandonarea fumatului.
- Consilierea pacienților în selectarea metodei de contracepție cu evitarea contraceptivelor orale combinate sau a terapiei de substituție cu estrogen.
- Evitarea oricărui tip de imobilizare prelungită, iar în cazul diferitor condiții clinice se va opta pentru o mobilizare precoce.

Pacienții cu SAFL, în dependență de manifestările clinice și severitatea maladiei, pot manifesta incapacitate temporară sau permanentă de muncă, ei comportă și un risc crescut de deces la vârstă aptă de muncă [3].

Complicațiile pot include următoarele situații clinice:

- Accident vascular cerebral
- Infarct miocardic
- Hipertensiune pulmonară
- Insuficiență renală

### ***Prognosticul pacienților cu SAFL***

În cazul unui diagnostic precoce, urmat de o conduită terapeutică adecvată cu revederea stilului de viață, majoritatea persoanelor cu sindrom antifosfolipidic primar duc o viață relativ normală. Cu toate acestea, există pacienți care și pe fond de terapie antitrombotică adecvată continuă să dezvolte evenimente trombotice. La aceștia și pacienții cu SAFL catastrofic evoluția bolii poate fi devastatoare, generând morbiditate semnificativă sau chiar moarte timpurie.

Conform unor studii de cohortă realizate în populația europeană, supraviețuirea la 10 ani a acestui contingent de bolnavi este de 90-94% [6]. Un studiu retrospectiv a conchis că hipertensiunea sau titrele medii până la înalte de anticorpi anticardiolipinici tip IgG sunt factori de risc pentru un prim eveniment trombotic la pacienții asimptomatici cu anticorpi antifosfolipidici [7]. Profilaxia primară împotriva trombozei pare să ofere o protecție semnificativă în astfel de cazuri. Incidența



anuală a primei tromboze este de aproximativ 0-5% la pacienții cu un test aPL pozitiv fără tromboză anterioară [3].

Pacienții cu SAFL secundar par să prezinte un prognostic similar cu cel al pacienților cu SAFL primar. Totuși, în formele secundare morbiditatea și mortalitatea pot fi influențate și de patologia autoimună sau reumatică de bază. La pacienții cu lupus eritematos sistemic și SAFL, anticorpii aPL au fost asociați cu boli neuropsihiatrice și au fost recunoscuți ca un predictor major al afectării ireversibile a organelor. Femeile cu anticorpi aPL care suferă avorturi spontane recurente pot avea prognoze favorabile în sarcinile ulterioare, dacă sunt tratate cu aspirină și heparină [4].

### ***Instruirea pacientului cu SAFL***

Educația pacientului cu SAFL va include următoarele:

- Instruirea pacienților și îngrijitorilor în vederea recunoașterii timpurii a unui posibil eveniment clinic.
- Avertizarea pacienților care administrează warfarină să evite sporturile cu contact excesiv.
- Instruirea pacienților care sunt tratați cu warfarină să evite consumul excesiv de alimente care conțin vitamina K [8].
- Recomandarea limitării efortului fizic la pacienții cu TVP acută.
- Instruirea pacientului să evite stările de imobilitate prelungită.
- Femeile de vârstă fertilă vor fi informate despre importanța sarcinilor planificate, astfel încât înainte de apariția sarcinii warfarina pe termen lung să poată fi preschimbată la aspirină și heparină.
- Un rol important îl are interviul motivațional și consilierea pentru schimbarea comportamentală, cu minimizarea factorilor de risc modificabili ca prevenire primară la pacienții cu APL pozitivi, fără antecedente de tromboză.
- Pentru informații suplimentare referitoare la educația pacientului cu SAFL pot fi consultate protocoalele clinice *Lupusul eritematos sistemic* și *Profilaxia tromboembolismului venos* [9,10].

## Indice bibliografic

1. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2016 Jun 22.
2. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar. 48-49:20-5.
3. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017 Mar. 151 Suppl 1:S43-S47.
4. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Oct. 42 (7):780-788
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb. 4(2):295-306.
6. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 24
7. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar. 68(3):397-9
8. Klack K, de Carvalho JF. Dietetic issues in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 2011 Dec 23.
9. Protocol clinic național PCN-318 Lupusul eritematos sistemic la adult 54 p.
10. Protocol clinic național PCN-227 Profilaxia trombembolismului venos 38 p.

## Partea III





**Cazuri clinice**

**Școala pacientului**

### 3.1. CAZURI CLINICE

#### *Cazul clinic 1*

## LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC ASOCIAT CU SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

*Sadovici-Bobeica Victoria, Lucia Mazur-Nicorici, Maria  
Garabajiu, Mariana Ceban, Minodora Mazur*

**Pacienta T.C.**, 32 de ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog în mai 2019, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat pacienta acuză subfebrilitate (oscilații între 37.0 și 37,6°C), fatigabilitate, artralgiile de ritm inflamator cu implicarea articulațiilor talo-crurale, dispnee la efort fizic moderat și sindrom Raynaud cu formarea ulcerărilor la nivelul degetelor mâinii drepte.

Anamneza bolii: primele semne maladive au apărut în martie 2019 - fatigabilitate, subfebrilitate, artralgiile - motiv pentru care s-a adresat la medicul de familie. A fost efectuat examenul sumar al sângelui care a evidențiat anemie hipocromă și sindrom inflamator (sugerat de VSH 34 mm/h). Testele imunologice specifice au confirmat ANA>1:160 și anti-ADNdc 334 U/ml, ceea ce a permis stabilirea diagnosticului de LES. Tratamentul de fond administrat: GCS în doză de 60 mg/prednisolon/echivalent pe zi și preparate de calciu.

Anamnestical vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor urban, angajată pe normă întreagă. Dintre factorii de risc identificați, au fost menționați: expunerea la stres psihoemoțional.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 22,2 kg/m<sup>2</sup>, tegumente roz-pal, ulcerății la nivelul pulpelor degetelor mâinii drepte, livedo reticularis pe membrele inferioare. Temperatura în fosa axilară: 37,2°C. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice absente. La examenul sistemului respirator se distinge respirație aspră bilateral și raluri sub-crepitante bazal pe dreapta. Examenul cardiovascular, digestiv și reno-urinar nu a înregistrat modificări patologice. Semnele

vitale: FCC 86 b/min, TA – 122/86 mmHg, frecvența respiratorie 19 per minut și SaO<sub>2</sub> 94% în repaos. Sistemul musculoscheletic: NAT-0, NAD-4, mialgii difuze. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată, deficit senzitiv și motor - absent.

La examenul paraclinic efectuat la prima vizită s-a notat: VSH accelerată - 60 mm/h, Ac anti-ANDdc - 218 U/ml (norma < 15 U/ml), iar fracția liberă a complementului C3 este joasă (0,77 mg/l). Analiza generală a sângelui și a urinei au fost în limitele normei, iar examenul biochimic al sângelui nu s-a remarcat prin devieri patologice.

Data fiind prezența dispneei și a modificărilor patologice depistate la examinarea sistemului respirator, a fost efectuată radiografia pulmonară, unde a fost suspectată trombembolia ramurilor mici ale arterei pulmonare. Ulterior, au fost dozați marcherii sindromului antifosfolipidic, pentru a clarifica motivul apariției trombemboliei. Au fost dozați: anticoagulantul lupic – negativ, anticorpii anticardiolipinici IgG - 41,0 MPL/mL (N < 20 MPL/mL), anticorpii anticardiolipinici IgM - 38.5 MPL/mL (N < 20 MPL/mL), Anticorpii anti beta-2-GP 1 IgG - 33 RE/mL (N < 20 RE/mL).

Rezultatul examenului instrumental: SLEDAI s-a estimat de 16 puncte (afectare vasculară, elevarea Ac anti-ADN și scăderea C3, semne artritice), astfel activitatea maladiei a fost considerată înaltă. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 0 puncte. Conform scorului auto-estimativ, PGA a fost de 80 mm, iar după MDGA - 91 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a subapreciat starea sa globală.

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis stabilirea diagnosticului de Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate înaltă: SLEDAI - 16 puncte, SLICC/ACR IL - 0 puncte, cu afectarea a vaselor (livedo reticularis, sindrom Raynaud, ulceratii vasculare), articulațiilor (artralgii), mușchilor (mialgii). Sindrom antifosfolipidic secundar complicat prin trombembolia ramurilor mici ale arterei pulmonare.



Tratament: GCS în doză de 60 mg/prednisolon/echivalent pe zi, hidroxiclorochină, 200 mg de doua ori pe zi, aspirină, 75 mg/zi și clexane -0,4 ml s/c de doua ori pe zi, preparate de calciu.



**Figura 1.** Afectare cutanată vasculară la o pacientă cu LES și SAFL secundar.

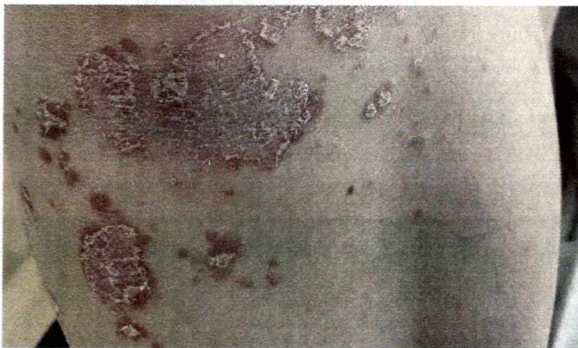
De altfel, cazul prezentat evocă importanța cercetării tuturor anticorpilor incluși în criteriile de clasificare SLICC, 2012, pentru lupusul eritematos sistemic, astfel încât sa se depisteze în timp util prezența sindromului antifosfolipidic secundar pentru profilaxia primară a complicațiilor tromboembolice.

**ARTRITA PSORIAZICĂ ACOSIATĂ CU SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC**

*Lucia Mazur-Nicorici, Tatiana Rotaru, Virginia Șalaru*

**Pacientul T.**, 43 ani, diagnosticat cu psoriazis din 2009 și artrită psoriazică din 2015, s-a adresat la reumatolog prezentând următoarele acuze: dureri persistente în regiunea lombară a coloanei vertebrale, în umărul drept și cotul stâng, cu redoare matinală de 10-15 minute și erupții psoriazice în extindere. Pacientul administra tratament convențional indicat cu 6 luni în urmă: metotrexat, 20 mg (doza a fost crescută de la 10 la 20 mg) și tratament local, indicat de dermatolog (Dermovate). Pe acest fundal s-a produs recidivarea și extinderea erupțiilor psoriazice pe mâini și antebraț.

Pe parcursul ultimului an pacientul a lucrat doar 12 săptămâni din motivul bolii, perioada vizată fiind dominată de absenteism. Din istoricul bolii s-a constatat că maladia a debutat cu erupții în regiunea lombară, tratate cu aplicații locale. Investigațiile de laborator nu au constatat devieri patologice. Erupțiile se extindeau în toamnă și primăvară și erau pe cale de dispariție în sezonul rece.



În martie 2015 a sesizat dureri în articulația radio-carpală pe dreapta, considerată drept artrită psoriazică și i s-au indicat remedii antiinflamatorii nesteroidiene - Movalis 15 mg sau Airtal 100 mg/zi. În

octombrie 2015 erupțiile psoriazice s-au extins pe antebrățe și au apărut dureri în umărul și cotul drept.

Din 2016 administrează Metotrexat a câte 10 mg în 7 zile și acid folic. În 2018 s-a adresat invocând că tratamentul nu era eficient (Metotrexat 20 mg din 2017) și atunci a fost inclus în studiu clinic cu administrarea de Adalimumab, 20 mg subcutanat la două săptămâni și a primit două cursuri a câte 6 săptămâni. Starea s-a ameliorat. Pacientul fiind internat în Institutul de Cardiologie, secția 4, a sesizat la un moment dat dureri în treimea superioară a coapsei drepte. Obiectiv: TA 160/90 mmHg, FCC 88 bmin, IMC 32,3. A fost investigat indicele protrombinic 100%, INR 0,81, anticardiolipina IgG 89GPL, și IgM 0,61MPL, colesterolul total 7,6 mmol/l, LDL 3,9 mmol/l, HDL 0,9mmol/l, TG 2,9 mmol/l. La evaluarea cu ultrasunet Doppler a vaselor membreleot inferioare s-a suspectat tromb în vena femorală pe dreapta. Diagnosticul: Artrită psoriazică. Activitate DSAFLA 33,3, PASI 3,2, BASDAI 4,8, MASES 7, SF8 mental - 44, SF8 fizic - 50, PGA - 57, MDGA - 52. Sindrom antifosfolipidic secundar. Tratamentul s-a completat cu tab. de aspirină a câte 100 mg/zi, sol. Clexan, 0,4 ml subcutanat, tab. Mertenil, 20 mg/zi. A treia zi pacientul acuză dureri precordiale. La ECG și EcoCG se depistează infarct de miocard. A fost efectuată coronarografia de urgență cu instalare de stent. Astfel, un pacient care suferă de psoriazic curs de 10 ani și de artrită psoriazică, activitate înaltă, timp de 4 ani, cu obezitate și HTA a administrat tratament cu anticorpi monoclonali în 2 cure cu eficacitate bună. Până la administrarea tratamentului biologic pacientul era frecvent absent la serviciu, având venituri anuale sub media pe economie. Deși a trebuit să urmeze tratamentul biologic, care a fost costisitor, peste 200 de mii d-e lei, pacientul a obținut diminuarea activității procesului, calificat ca și activitate joasă, condiție în care a putut să își continue activitatea profesională și să-și crească veniturile anuale chiar peste media pe economie. Ulterior a dezvoltat sindrom antifosfolipidic secundar care s-a manifestat prin tromboză venoasă, nivel crescut de anticardiolipină IgG și IgM. În cele din urmă a produs un infarct miocardic, care a fost rezolvat prin coronarografie.



## MIOPATIE INFLAMATORIE IDIOPATICĂ ASOCIATĂ CU SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

*Natalia Loghin-Oprea, Snejana Vetrilă, Lucia Mazur-Nicorici,  
Virginia Șalaru, Minodora Mazur*

**Pacienta N.**, 35 de ani, diagnosticată cu miopatie idiopatică inflamatorie din 2004, s-a adresat la medicul de familie, prezentând următoarele acuze: slăbiciune musculară simetrică în centura pelviană și fatigabilitate ușoară, disfagie pentru alimente solide, apariția unei zone de hiperemie la nivelul gambei stângi, însoțită de tumefiere și dureri.

Din istoricul bolii s-a stabilit că maladia a debutat prin apariția asteniei musculare în centura scapulară, ulterior pelviană, eritemului facial heliotrop, semnul șalului, mialgii, disfagie, artralгии, febră, anorexie și fatigabilitate ne semnificativă la început cu excedare în următoarea lună. Pacienta a fost cercetată prin investigații de laborator. De notat că perioada de la apariția primelor simptome până la concretizarea diagnosticului a durat circa o lună. Astfel, în baza acuzelor, rezultatelor de laborator – nivel crescut de creatinfosfokinază, date electromiografice sugestive și în consult cu reumatologul s-a emis diagnosticul de miopatie inflamatorie idiopatică, conform criteriilor de diagnostic Bohan și Peter (1975), bolnava fiind internată în Clinica Institutului de Cardiologie. A fost inițiat tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS) în doză de 0,75 mg/kg/zi – tab. metilprednisolon, 40 mg/zi în asociere cu puls-terapie programată în doză sumară de 1000 mg sol. metilprednisolon, i/v. Pacienta a semnalat dureri în treimea superioară a coapsei stângi asociate cu tumefiere, roșeață și hipertermie locală. S-a inclus tratament clexan, 0.2 ml, subcutanat de 2 ori/zi. La simptomele enunțate s-au suplimentat crampe în ambele picioare. La cercetare: indice protrombinic - 102%, INR - 0,72, anticardiolipina IgG - 98GPL și IgM 0,56 MPL. S-a constatat sindromul antifosfolipidic secundar.

De notat că durerile și slăbiciunea musculară au progresat, astfel încât pacienta a devenit dependentă de persoanele care să o îngrijească, ceea ce a dictat creșterea dozei de GCS la 90 mg/zi prednisolon-echivalent. Starea de gravitate extremă a durat o lună, timp în care a fost administrată puls-terapie repetată, program de reabilitare kinetoterapeutică, care s-a soldat cu ameliorare treptată. De asemenea, la tratamentul de bază a fost asociată tab. CaVit D3, heparine cu densitatea moleculară joasă (clexan, 0,4, subcutanat nr. 7). La momentul vizitei ordinare pacienta

administrează tratament de întreținere cu tab. Metilprednisolon, 4 mg/zi, tab Plaquenil 200 mg, tab CaVit D3 500 mg/zi, tab Aspirină 75 mg/zi și Enoxiparină, 20 mg-0,2 ml, s/c conform schemei. Obiectiv la momentul vizitei s-a constatat că pacienta prezintă eritem și tumefierea gambei stângi, căldură locală. Examenul sistemului musculoscheletal a relevat forța musculară măsurată prin testul muscular manual a 8 grupe de mușchi unilateral (MMT-8) care a acumulat 58 din 80 puncte, rezultat interpretat ca forță musculară moderată. Gradul de activitate a bolii s-a evaluat prin instrumente clinice: activitatea globală a bolii de către pacient prin scala PGA după VAS - 40 mm și de către medic - MDGA, care a indicat 15 mm, ceea ce relevă o activitate scăzută a bolii și denotă supraapreciere din partea pacientei. De notat că valorile enzimelor musculare au fost în limitele normei: creatinfosfokinaza -79 UI/l, ALAT-45 UI/l, ASAT-41 UI/l. Analiza datelor clinice și la o anamneză mai aprofundată s-a constatat că pe parcursul ultimilor 20 de luni pacienta a suportat un avort spontan la termenul de 7 săptămâni. Astfel, a fost recomandată ultrasonografia cu Doppler ce a confirmat tromboză venoasă a venei femurale. Diagnosticul la externare: miopatie inflamatorie idiopatică, activitate moderată, evoluție subacută. Sindrom antifosfolipidic secundar. Astfel, sindromul antifosfolipidic este caracterizat de tromboze venoase și arteriale și deseori de pierderi fetale recurente multiple, însoțite frecvent de trombocitopenie moderată în prezența fie a anti-coagulantului lupic, fie a titrelor crescute de anticardiolipină sau ambele. Pentru a diagnostica SAFL, un pacient ar trebui să aibă cel puțin o constatare clinică (tromboză venoasă, tromboză arterială, pierdere fetală recurentă, trombocitopenie) și o constatare de laborator (titre moderate sau mari de IgG sau IgM ale anticorpilor antifosfolipidici). Conform datelor literaturii, SAFL se clasifică în primar sau secundar altor afecțiuni, cum ar fi bolile autoimune, malignități, boli infecțioase sau condiții induse de medicamente. Maladiile autoimune raportate în asociere cu SAFL sunt: lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren, scleroza sistemică, artrita reumatoidă, diabetul zaharat, tiroidită autoimună, boala mixtă a țesutului conjunctiv, vasculite, dar și miopatii. În datele literaturii asocierea sindromului antifosfolipidic cu miopatiile inflamatorii idiopatice a fost raportată ca prezentări de cazuri unice, ceea ce indică raritatea și necesitatea studierii acestora pe mai departe. În concluzie notăm, analiza cazului descris prezintă o particularitate a asocierii miopatiilor inflamatorii idiopatice cu asocierea sindromului antifosfolipidic la peste 16 ani de la debutul bolii.



## SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC INSTALAT PRECOCE ÎN LUPUS

*Lucia Mazur-Nicorici, Victoria Sadovici-Bobeica, Ninel Revenco,  
Snejana Vetrila, Maria Garabajiu, Minodora Mazur*

**Bolnava T.**, a.n.1976, f.o 1341/34, a fost internată în secția de reumatologie a Institutului de Cardiologie în noiembrie 2005. La internare a prezentat acuze de fatigabilitate, fotosensibilitate, artralgiile în mâini și coate, osalgii pe gambe, dispnee în repaus, accentuată la efort fizic, cefalee, afazie motorie parțială, cefalee, orientare limitată în spațiu.

Se consideră bolnavă din februarie 2005, când a produs subit febră 39 - 40° C, semnalând dureri articulare, dureri în regiunea lombară bilateral și fatigabilitate. S-a stabilit diagnosticul de LES în baza criteriilor de diagnostic și s-a inițiat tratament cu GCS cu doza maximă de 50 mg/zi prednisolon, care a avut efect pozitiv. Ulterior doza de GCS a fost diminuată, conform schemei până la 10 mg/zi. În octombrie 2005 reapare febra, artralgiile, fatigabilitate, leucopenie, VSH – 53 mm/h, semne pentru care a fost spitalizată, în acest context s-a evaluat creșterea activității procesului și se majorează doza de GCS per oral - 40 mg/zi, urmată de efect pozitiv moderat. Însă la numai 10 zile se internează repetat de urgență în secția neurologie cu afazie motorie, hemipareză pe dreapta, fatigabilitate. Diagnosticul clinic: Boala cerebrală vasculară, accident vascular cerebral acut în bazinul arterei cerebrale medii pe stânga. Insuficiență piramidală pe dreapta. Afazie motorie. Lupus eritematos sistemic.

Anamneza vieții: Pacienta s-a expus periodic razelor ultraviolete pe fond de suprasolicitare fizică. Antecedente personale – avort spontan la termenul de 5 săptămâni. Anamneză ereditară agravată: mama a suferit de glomerulonefrită pe fond de vasculită, decedând la vârsta de 54 ani.

Obiectiv: Stare generală gravă, atitudine pasivă, constituție normostenică, tegumentele cu eritem „în fluture” care cuprinde eminențele malare și piramida nazală cu ștergerea șanțului nazo-labial, eritemul este extins spre regiunea decolteului. Ganglionii limfatici axilari se palpează de 1 cm diametru, sunt indolori. Edemele periferice lipsesc. În sistemul respirator - frecătură pleurală. Cordul: tahicardie, suflu sistolic la apex, FCC – 98 bătă/min, TA - 150/100 mmHg.



Abdomen moale, hepatomegalie +3cm. Micțiunile sunt libere, diureza pozitivă.

Protocol investigațional:

*Hemoleucograma:* Hb-92,0 g/l, eritrocite  $-2,2 \cdot 10^{12}$ , indice de culoare - 0,88, trombocite - 163,2, leucocite -  $4,1 \cdot 10^9$ , segmentate - 62%, nesegmentate - 6%, eozinofile - 1, limfocite - 19, monocite - 4, VSH - 58 mm/oră.

*Examenul sumar al urinei:* densitate 1011, pH alcalin, proteine - 0,09g/l, eritrocite - 0-1câmp de vedere, leucocite - 3-4, mucus în cantități mici, bacterii nu se detectează.

*Statut imunologic:* ASLO - 200 Un, CIC - 198Un, PCR - 12 mg, Latex-test - negativ. Celule lupice 5 la 1000 leucocite, aCL IgG - 69 GPL, IgM - 24 MPL, anti ADN dublu catenar - 44

*Profilul lipidic:* Colesterol total - 5,03 mmol/l, trigliceride - 1,58 mmol/l, HDL-Ch - 1,41 mmol/l, LDL-Ch - 2,9 mmol/l, PCRhs - 4,9 mg/l.

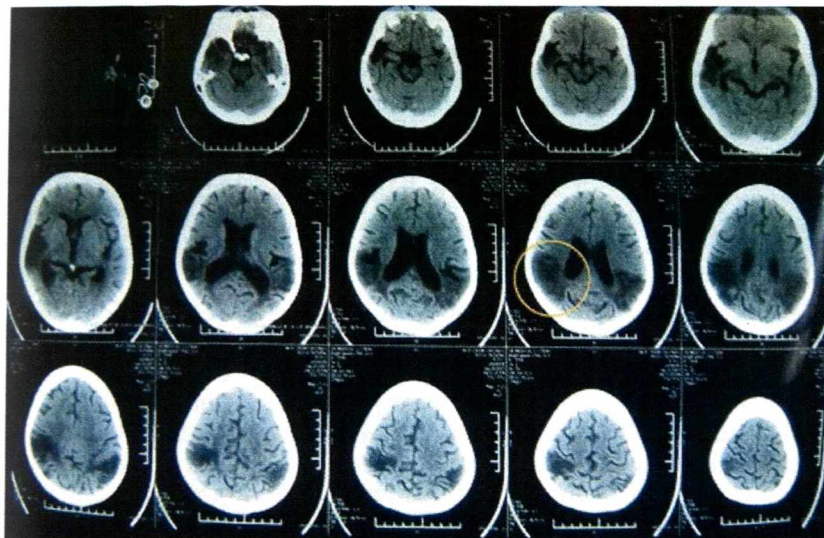
*Evaluarea biochimică a sângelui:* ureea - 5,5mmol/l, creatinina - 70,3 mmol/l, bilirubina generală -  $11,2 \mu\text{mol/l}$ , AlAT - 0,79 nmol/l, AsAT - 0,5 nmol/l, IP - 92%, INR - 1,13.

*Examenul ECG* - ritm sinusal, FCC 80, AEC normală.

*EcoCG* - Valva mitrală îngroșată, preponderent marginal. Mișcarea VM posterioare este limitată. Insuficiența VM de gr.II. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Se atestă îngroșarea foștelor pericardului, precum și lichid cu fibrină în cavitatea pericardului - 4 mm pe peretele posterior. Insuficiență VTs de gr.I, insuficiența VP. de gr.I, FE- 50 %.

*USG abdominală* - ficatul moderat mărit. Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Fibrozarea moderată a pereților calicelor la rinichi. Semne de diateză urică. Micro- radiofotografia toracelui - fibrohidrotorax pe dreapta.

*Tomografia computerizată a creierului*- în secțiunile axiale ale regiunii parietale pe stânga, se notifică focare aranjate limitrof față de coarnele posterioare, ganglionii bazali și capsula externă; prezența focarelor ischemice recente, fără semne de edem vazogen accentuat și efect de masă. Pe dreapta, convexital, parietal sunt relevate modificări cavitare - gliotice postischemice de vechime, similar pe stanga. Sistemul ventricular - dilatat, atrofie corticala moderata.



**Figura 1.** Tomografia computerizată.

*Activitatea bolii SLEDAI-2K – 27 puncte.*

*Indexul lezării organice SLICC/ACR- 4 puncte.*

*Diagnosticul emis:* Lupus eritematos sistemic, evoluție subcută, activitate 27 puncte SLEDAI- 2K, cu afectarea tegumentelor (eritem facial în “fluture”), articulațiilor (artralgii), seroaselor (fibrohidrotorax pe dreapta, efuzie pericardică), cordului (cardită, insuficiență VM de gr.II), vaselor (livedo reticular, capilarită digitală), SNC (accident vascular cerebral). Sindrom antifosfolipidic secundar cu tromboze în bazinul arterei cerebrale media, avort spontan, trombocitopenie, livedo reticular. Indexul lezării organice- 4 puncte.

Cazul este relevant prin faptul, că o pacientă tânără, de 29 ani, cu lupus eritematos sistemic, asociat cu SAFL la 10 luni de la stabilirea diagnosticului, a dezvoltat afecțe cardiovasculare cu accident vascular cerebral acut în bazinul arterei cerebrale medii pe stânga, eveniment confirmat clinic și paraclinic, inclusiv prin tomografie computerizată și consultația neurologului. Pacienta nu a prezentat nici un factor de risc cardiovascular clasic, nu am reușit să explicăm instalarea evenimentului cardiovascular major. Parametrii afectului lupic prin determinarea indicelui activității SLEDAI-2K, care a constituit 27 puncte și s-a clasificat ca fiind o activitate înaltă. S-a atestat prezența sindromului

antifosfolipidic secundar, manifestat prin avort spontan în anamnezic, vasculopatie - livedo reticular, trombocitopenie, prin nivele crescute de anticorpi aCL IgG și ulterior prin nivele înalte de PCRhs. Analiza altor factori ce ar fi putut influența evoluția lupusului spre evenimente cardiovasculare majore așa ca doza cumulativă de GCS. Menționăm că durata maladiei a fost 10 luni, iar doza zilnică de GCS a fost joasă (8 mg Metilprednisolon), doza cumulativă constituind numai 10.68 g racordate la Prednisolon, inclusiv puls terapia cu GCS, conform calculelor noastre, considerată doză moderată. De menționat nivelul înalt de PCR hs.

Rezumând asupra cazului, constatăm, că instalarea evenimentului cardiovascular major la o pacientă tânără cu lupus a fost determinată totalmente de variabilele lupusului, în mod special de activitatea maladiei, care nu a putut fi diminuată prin tratamentul administrat, de nivelul înalt al PCR hs, precum și de sindromul antifosfolipidic secundar cu nivele persistent crescute de anticorpi aCL.

Timp de 16 ani pacienta a suferit repetate tromboze, administrând tratament permanent cu anticoagulante, antiagregante și GCS.

**Figura 2.** Aceeași pacientă peste 16 ani (foto din arhiva proprie).



### 3.2.ȘCOALA PACIENTULUI CU LUPUS. CONFESIUNI ȘI GRATITUDINE

Nevoile unui pacient cu boală cronică includ concomitent cu tratamentul convențional al acutizărilor, medicația de întreținere, reabilitare și consultația psihoterapeutului.

Sinistru, dar până la moment nu există nici un remediu pentru tratamentul etiologic al lupusului și al sindromului antifosfolipidic afiliat acestuia, în schimb medicamentele pot diminua activitatea procesului și lezarea organică, iar prin îngrijiri complexe se poate reduce esențial și riscul de formare a trombilor și îmbunătăți calitatea vieții acestor bolnavi. Rămâne la latitudinea medicului curant și a serviciilor de recuperare și susținere a bolnavilor cronici ca asemenea îngrijiri să fie accesibile tuturor persoanelor marcate de această suferință.





Școala pacientului, 2017 Tema "Fluturii zboară la diferite înălțimi"  
Ne-am întâlnit ca și prietene, am meșterit, a urmat lunch-ul  
binemeritat

În lume este cunoscută practica diferitor asociații de specialitate, axate pe problemele pe care le impune o sau altă boală cronică debilitantă sau care poate degrada spre complicații indezirabile. Printre aceștia se înscriu și pacienții cu sindrom antifosfolipidic, care se prezintă ca o boală rară, iar bolnavii diagnosticați cu aceasta se trezesc în fața unui necaz cu multe-multe necunoscute. Majoritatea acestora au diverse întrebări cu referire la evoluția bolii, durata tratamentului și în special la pronosticul de durată.

Pornind de la aceste premise, pe durata monitorizării pacienților din această categorie s-a impus clar necesitatea de instruire a lor, intervențiile educaționale fiind destinate să ajute pacienților cu lupus să învețe mai multe abilități de ținere sub control a maladiei și mai ales de prevenire a complicațiilor devastatoare posibile în evoluția sindromului antifosfolipidic. Pentru a răspunde acestei nevoi, am creat un program de evenimente pentru instruirea pacienților cu lupus, proiect pentru care am antrenat un grup de medici reumatologi versați și de alte câteva specialități adiacente (psiholog, kinetoterapeut etc.) pentru a furniza informații utile și implicit necesare pacienților cu lupus.

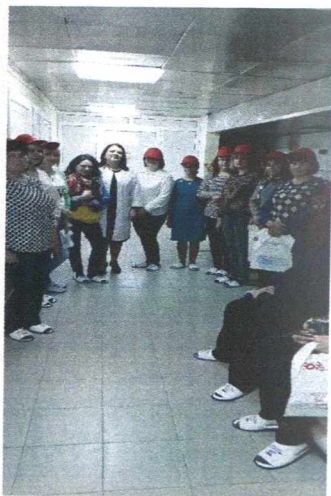
Obiectivele pe care și le-a trasat acest grup de instruire au inclus examinarea lotului de pacienți cu lupus sub aspectul nevoilor de cunoștințe pe care le solicită conform întrebărilor pe care le au legate de boala lor. Am purces astfel la organizarea unui gen de ”școală a pacientului cu lupus” pentru a instrui pacienții în grup prin informație scrisă special pentru ei.



Școala pacientului, 2018 ”Complicațiile lupusului: SAFL, osteoporoza, anemia bolii cronice”



Am tins de asemenea să le oferim bolnavilor posibilitatea de a comunica cu doctorii în condiții mai democratice, având și confortul necesar pentru a contacta cu alți bolnavi pentru a se susține reciproc sub aspect moral, prin a-și împărtăși problemele, temerile și a se încuraja în vederea adoptării unui stilul de viață adecvat și a urma tratamentul optim. Unul din obiectivele ”școlii pacientului” a fost instruirea bolnavilor cum și când să solicite asistență medicală pentru evaluarea noilor simptome, inclusiv febra, riscurile crescute de boli cardiovasculare. Pacienții au avut nevoie de informație în ceea ce privește impactul agresiv al lipidelor și al hipertensiunii arteriale pentru a minimiza riscul bolii coronariene.



Școala pacientului, 2019. Tema ”Să învățăm a convețui cu lupusul”  
Ulterior am sădit flori în curtea Institutului de Cardiologie



Treaning pentru Școala pacientului Berlin 2015

”Școala pacientului cu lupus” a fost inaugurată la 10 Mai 2012, de ziua internațională a lupusului cu sloganul ”Mergem să tratăm lupusul”. La flashmob-ul organizat au participat pacienți, studenți, doctori rezidenți, persoane interesate de manifestarea în sine și reprezentați ai mass-media. Pe durata a circa 10 ani la această școală, care a funcționat și cu suportul logistic al Fundației Lupus din America, care este cea mai mare forță în lupta pentru vindecarea lupusului, au participat 212 pacienți cu lupus și 68 cu sindromul antifosfolipidic.

Școala își ținea cursurile de 4 ori în an conform unor programe elaborate de echipa de reumatologi ce tratează aceste boli. Scopul final al programelor educaționale pentru pacienți a fost de a reuși schimbări de durată în comportamentul persoanelor suferinde, oferind-le cunoștințe care să le permită să ia decizii autonome, să-și asume cât mai mult posibil autoîngrijirea și să tindă mereu a-și îmbunătăți propriile rezultate.



Școala pacientului, 2020 Kinetoterapia în recuperarea pacientului cu LES și SAFL

Au fost discutate teme stringente ale acestei patologii. Astfel, pacienților li s-a comunicat că sindromul antifosfolipidic este o patologie cronică ce se poate manifesta de sine stătător sau poate acompania boli reumatologice sau alte maladii fără tratament etiologic. Aceasta înseamnă că maladia se gestionează cu tratament, dar nu va dispărea. Tratamentul poate ajuta în ameliorarea simptomelor, la prevenirea noilor manifestări și poate atenua alte probleme de sănătate cauzate adesea de SAFL. Efectele instruirii pacienților cu SAFL au rezultat cu adoptarea sau consolidarea unui comportament adecvat, pacientul fiind ajutat să realizeze cum să se adapteze exigențelor impuse de boală.

Subiectele examinate în cadrul școlii au inclus obiectivele de tratament, principiile stilului de viață sănătos, evitarea infecțiilor, a automedicației, valoarea oxigenoterapiei și oferirea unor răspunsuri exhaustive pentru întrebările de bază ale pacienților.

### **Când se suspectează SAFL?**

Un diagnostic de sindrom antifosfolipidic poate fi suspectat și ulterior confirmat, dacă se constată prezente: 1 sau mai multe evenimente de tromboze confirmate; 1 sau mai multe avorturi spontane inexplicabile la sau după săptămâna 10 a sarcinii; 1 sau mai multe nașteri premature la sau înainte de săptămâna 34 a sarcinii.

### **Cum este diagnosticat sindromul antifosfolipidic?**

Prin efectuarea unor teste de sânge pentru care pot confirma un diagnostic de SAFL. Aceste teste verifică sângele pentru prezența oricăruia dintre cei trei anticorpi SAFL: anticardiolipină, beta-2 glicoproteină I ( $\beta$ 2GPI) și lupus anticoagulant.



## **SAFL poate induce o dizabilitate?**

Sindromul antifosfolipidic se caracterizează prin formarea de cheaguri în vasele de sânge - fenomene denumite drept tromboze. Dacă nu este tratat, SAFL poate provoca dizabilități, boli grave și chiar moartea unei femei însărcinate sau a unui copil nenăscut. Din păcate, este o boală adesea sub-recunoscută și sub-diagnosticată.

## **Care sunt complicațiile SAFL?**

Complicațiile SAFL - boala poate produce un eveniment cerebrovascular la persoane tinere. De obicei evenimentul este de cauză trombotică, dar poate fi generat și de un embol - în endocardita Libman-Sacks, se întâmplă și infarctele miocardice la tineri, iar boala valvulară cardiacă definită de acesta poate fi suficient de severă pentru a necesita substituirea valvei. Emboliile pulmonare recurente sau tromboza pot duce la hipertensiune pulmonară care comportă pericole vitale.

## **Ce este sindromul antifosfolipidic catastrofic?**

Sindromul antifosfolipidic catastrofic (SAFLc) este o manifestare gravă și adesea fatală, caracterizată prin infarctele multiple de organe ce se perindă pe o perioadă ce durează de la câteva zile până la săptămâni. Apare la mai puțin de 1% dintre pacienți, dar necesită tratament intensiv, inclusiv anticoagulare (de obicei heparină intravenoasă urmată de anticoagulante orale), corticosteroizi, schimb de plasmă, gammaglobulină intravenoasă, ciclofosamidă sau anticorpi monoclonali (preparate biologice).

Pentru a majora aderența la tratament întrebările cu referire la medicație și îngrijiri specifice nu au lipsit de pe agenda fiecărui eveniment instructiv. Pacienții erau invitați să completeze chestionare despre necesitatea școlarizării, despre ce așteptări au de la evenimente, urmărind astfel și dinamica complianței lor la tratament, despre ce teme și-ar dori să elucidăm. Astfel estimam nevoile auditorilor și eram sugestionați despre cum să modelăm următoarele evenimente.

În rezultat am constatat că Școala pacientului motivează cunoașterea generalităților despre afecțiune, îmbunătățește comunicarea și îi învață pe cei suferinzi a conviețui cu lupusul și sindromul antifosfolipidic. De menționat că mai mulți bolnavi au resimțit nevoia de a se confesa, iar câteva din eseurile scrise de pacienți le-am atașat în cele ce urmează.

**Pacienta C.** Am primit diagnosticul de lupus și sindrom antifosfolipidic cu indiferență, nu am realizat că poate fi mai rău. Am

micșorat doza de metilprednisolon, dar în oglindă mă privea o față ca luna veche, neexpresivă, am adus în greutate vre-o 12 kg, rochiile îmi erau toate strâmte, nu mă mai interesa nimic, nici nu voiam să trăiesc. Din această stare m-a scos fiica mea de 16 ani, care a mers cu mine la școala pacientului, am cunoscut astfel paciente cu aceeași soartă, am învățat să lupt și să înving. Fiica mi-a spus cu drag: tu ești cea mai frumoasă și bună mamă din lume. Am pentru ce trăi, grăsuță sunt mai asemănătoare cu Venera lui Rubens, despre rochii - au apărut modele noi, iar fiică-mea are acum viitor alături de mama sa.

**Pacienta L.** Am fost diagnosticată cu lupus eritematos sistemic. Monologul soțului: ești leneșă, grasă și nu prepari regulat nici măcar dejunul, acesta a fost contextul divorțului anunțat de el inopinat după 9 ani de căsnicie "fericită". Am crezut că voi reuși să mă conformez atribuțiilor ce-i revin unei femei tinere, dar nu am avut puteri, nici să lupt, nici să explic sau să conving. Sunt în casa noastră, e liniște, sunt singură pe lume..... Boala s-a complicat cu tromboza venoasă a membrelor inferioare, calificată ca și sindrom antifosfolipidic. Tratamentul îl administram fără entuziasm. Am venit la școala pacientului cu lupus fără mari speranțe, dar m-am încadrat, am participat, am agreat și acceptat ideea tratamentului rațional și am reușit.... Am prieteni cu probleme similare. Ce frumoasă e viață când fluturii zboară....

**Pacienta G.M.** Constat cu certitudine că viața are prioritate și este cel mai de preț lucru. În anul 2015 am fost diagnosticată cu sindromul antifosfolipidic. Primele manifestări ale acestei maladii le-am resimțit cu 4 ani înainte de aceasta. Întâmplarea s-a produs când eram singură acasă și purtam o conversație telefonică cu un coleg de serviciu. În timp ce vorbeam, am simțit deodată că mi-este dificil să continuu discuția, din motiv că nu reușeam să găsesc și să pronunț cuvintele potrivite. Simțeam cum orice gând pe care încercam să-l încheg se pierdea și nu izbuteam să duc o frază până la capăt. Am înțeles că ceva nu este în regulă. Am închis. Fiind îngrijorată, mă forțam să analizez dacă judec normal și dacă nu mi s-au redus mișcărilor. Era cazul să consult un medic, unde s-a depistat că am suferit un ictus cerebral. Ulterior am fost consultată de doctorul cardiolog doamna Snejana Vetrilă, care a urmărit cu atenție evoluția bolii și datorită supravegherii îndelungate, am reușit să îmi recapăt starea de bine, de neprețuit pentru mine, fapt

---

pentru care îi aduc cele mai sincere mulțumiri și îmi exprim admirația pentru profesionalismul ei.

**Pacienta S.L.** Din primele rânduri ale eseului aș vrea să-i mulțumesc destinului pentru că am întâlnit medici profesioniști și buni la suflet. Până la momentul când am aflat diagnosticul meu mă comportam cu viața neserios, nu aveam grija cuvenită de mine, nu eram atentă cu membrii familiei și problemele acestora. Mi se făcea impresia că voi reuși să fac ceea ce am omis de acum înainte, să repar greșelile și să-mi cer scuzele de rigoare. Când m-am îmbolnăvit în 2001 aveam doar 30 ani. Am stat mai multe ore la soare și am observat erupții roșii-vișinii pe față, gât, au apărut dureri musculare fără vreo cauză anumită, seara am făcut și febră. Internată fiind la Institutul de Cardiologie, secția reumatologie, mi s-a stabilit diagnosticul de lupus eritematos sistemic. Nu am fost surprinsă, căci nu cunoșteam nimic despre această boală, nici chiar nu auzisem despre ea.

De aici încolo încep o nouă etapă în viața mea. Când administram prednisolon în doze mari eu am crezut că mi-a venit sfârșitul. De altfel rezultatele nu au întârziat să apară atât în viața mea, în suflet cât și în gândurile mele. Schimbările certe le vedeam în oglindă, le sesizam în casă și în lumea mea psihologică modificată. Situația mea s-a ameliorat treptat, dar oricum nu aveam poftă de viață, nici dor de fericire. Copiii creșteau și am realizat la un moment dat că trebuie să modific ceva. Meritul mare este al doctorilor care m-au învățat să trăiesc, administram medicamente în fiecare zi, am adăugat kg și am făcut alopecie, deci în bună înțelegere cu lupusul. Eu boala o ascult, o aud, dar și ea îmi răspunde. Îmi era teamă că soțul meu stă cu mine doar din milă și apoi va pleca din cauza problemelor mele, sătul de lacrimi și capricii. Dar până azi, august 2021 el este alături de mine la bine și la rău. Soțul a fost cel care a găsit cuvinte de susținere, să mă consoleze și mă iubească, așa cum am devenit.

A trecut timpul, copiii sunt la casele lor iar noi cu soțul ne trăim viața. În momentele când am nevoie de consultație sau sfat referitor la boală drumul meu ține spre Institutul de Cardiologie, secția reumatologie, la doamna Lucia Mazur-Nicorici, tot acolo pot să fiu consultată și de alți specialiști care sunt mereu disponibili să mă ajute zi sau noapte, vară sau iarnă. Când nu mai găsesc limbă comună cu boala, apelez la Școala pacientului cu lupus, unde găsesc alinare, obțin sfat și ajutor. Trebuie



să credeți în faptul că lupusul poate fi învins, deoarece suntem tratați, aici ne compătimesc și ne iubesc. Fiecare acutizare și internare o re trăiesc ca pe ultima încercare, dar din nou doctorii mei și bunul Dumnezeu îmi dăruiesc viața. Doctorii mei au găsit cheia pentru mine și boala mea, eu la rândul meu îi ascult și le mulțumesc că sunt în viață. Pot spune cu certitudine că în viață am familia, medicamentele și doctorii mei iubiți.

**Pacienta I.I.** Eram fericită, împlinită, aveam o familie, o fetiță până într-o zi, când mi s-au spulberat toate iluziile și nu mai aveam curaj de a trăi. Din toamna anului 2014 am început să văd vise urâte, neplăcute, mi se părea mereu că ceva se va întâmpla cu mine. Sărbătorile de iarnă le-am trecut cu bine, ca nici o dată, de parcă erau pentru ultima dată. Totul părea minunat dar....La finele lunii februarie, 2015, într-o dimineață, trezindu-mă, am realizat că nu pot păși normal, pleoapele îmi erau grele și am înțeles că trebuie să merg la medic, programându-mă pentru nouă martie. Dar la opt martie, când femeile sărbătoreau, starea mea s-a agravat cu febră, erupții pe obraji și herpes pe buze. Am crezut este o viroză și am efectuat analize care s-au dovedit modificate rău. Tratamentul a fost inefficient, iar starea mea a continuat să se înrăutățească cu dureri articulare.

Într-un final s-a confirmat diagnosticul presupus de medicul de familie - lupus eritematos sistemic, care s-a complicat cu tromboză prin sindrom antifosfolipidic. Am acceptat cu greu, am plâns, mă întrebam de ce eu, cu ce am greșit, mai cu seamă când mi-a căzut mai tot părul. Oamenii cu care comunicam mă întrebau ce se întâmplă cu mine. Eu aveam un răspuns standard – totul este bine. Nu puteam accepta situația, dar într-o zi am întâlnit un medic extraordinar, un om de suflet care s-a apropiat de mine, m-a cuprins de umeri și a spus că administrez medicamentele, să ascult boala și să învăț să trăiesc în bună înțelegere cu ea. La întrebarea asupra vaccinării am primit sfat să mă vaccinez, nu am dus deliberări și mă simt bine. Vreau să mulțumesc din suflet echipei de medici de la reumatologie, Institutul Cardiologie, în special doamnei profesor Minodora Mazur, pe îi simt alături la acutizare, pe care îi pot accesa la Școala lupusului, unde toți aceștia ne încurajează, ne dau speranța de viață.

**Pacienta A.J.** Aș vrea să încep cu o frază care nu-mi aparține, dar care mi se pare formidabilă - "am lupus dar lupusul nu mă are pe mine".

Aceasta este și părerea mea. Dar să încep cu începutul, cu durerea din suflet la decesul mamei, pierdere care mă urmărește și acum, evenimentul bolii năvălind pe neașteptate, când am resimțit dureri ciudate în corp și suflet. Mai apoi am observat că mi-au apărut erupții pe brațe, că-mi cade părul, că am mereu dureri articulare și dentare, afte în gură și alte simptome ce nu aveau sfârșit. Sufletul meu plângea, credeam că nu pot ieși din acest cerc vicios...

După multe investigații m-am pomenit cu un diagnostic ciudat – lupus. Am studii medicale și despre lupus știam câte ceva, dar a fost nevoie de timp ca să asimilez și să accept situația, fără întrebări de genul de ce eu, cum de mi s-a întâmplat mie anume. Am primit diagnosticul ca atare și am început tratamentul sub egida doctorilor, efectele însă au apărut încet. Am fost convinsă că trebuie să conviețuiesc în armonie cu lupusul meu, cu doctorii mei, să mă împac cu situația mea. Trebuie să ne dăm spațiu liber și să mergem mai departe. Iubesc viața din plin, iubesc tot ce mă înconjoară, fiecare zi este o provocare, dar merită trăită. Și dacă la sfârșitul fiecărei zi realizez că am făcut ceva util, mai cu seamă pentru așa pacienți ca mine, în pofida lucrului profesional, mă consider împlinită și mulțumită. Este foarte important să ai pe cineva aproape, să te bucuri de sprijinul moral și de prezența celor dragi, să știi că nu ești singur ”în cadrul cu lupusul”.

**Pacienta P.** Lupus eritematos sistemic... - un diagnostic necunoscut pentru mine. Tratament cu metilprednisolon, tratament, iar tratament, la ce bun? Mă simțeam bine de tot. Am lăsat medicamentul, că așa am considerat eu. Boala revine, primul semn: febră 38,5, am orbit de un ochi (tromboza vaselor retinei), puterile îmi scădeau, ca și speranța de ceva mai bine. A venit ziua când am fost dusă la spital, nu am fost certată, ci sprijinită, am fost lămurită despre boală și complicațiile ei, de altfel și înainte mi s-a explicat, însă eu ”nu am auzit”. Nu mi s-a mai întâmplat, probabil din motive că medicii vegheau la sănătatea și viața mea, dar și psihicul meu era deteriorat evident. Am făcut confesiuni, mai întâi mie, apoi doctorului, am depășit situația, acum sunt sigură pe mine și doctor. Mai mult am ajuns că deja pot da singură sfaturi utile și sprijini o persoană în dificultate... Când ai lupus ajungi să te convingi de marea înțelepciune a cuvintelor rostite de Theodore Roosevelt cu o anume ocazie: ”Faceți ceea ce puteți, cu ceea ce aveți, acolo unde sunteți”.



### 3.3. CELEBRITĂȚI CU SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Regina *Catherine de Aragon* (28.01. 1457 – 21.04.1509), mama - Isabela de Castillia, tatăl – Regele Ferdinand de Aragon, soția regelui Angliei Henric VIII, care a domnit între anii 1485 și 1509, întemeietorul dinastiei Tudorilor. Catherine a fost însărcinată de șase ori în timpul căsătoriei cu Henry VIII și numai o fiică supraviețuitoare - Mary Tudor-Catherine. Starea ei a fost calificată ca și SAFL.

*Toni Michele Braxton* (07.10.1967 în SUA) diagnosticată cu lupus eritematos sistemic și sindrom antifosfolipidic secundar la vârsta de 15 ani. Cântăreață americană, compozitoare și actriță de film. A câștigat 6 premii Grammy și alte premii muzicale de prestigiu. "Another Sad Love Song" și "Breathe Again" și i-a adus lui Braxton trei premii Grammy, inclusiv pentru cel mai bun artist, șapte premii American Music și multe alte premii și nominalizări. Personalitate de televiziune, implicându-se în sezonul 7 al reality-show-ului *Dancing with the Stars*. În 2011, Braxton a fost inclusă în Georgia Music Hall of Fame.

*Sitti Navarro* (născută la 29.11.1984), este o artistă filipineză bossa nova Sitti, care a câștigat două premii de concurs de frumusețe: titlul de Miss Visayas, 2001, la concursul Miss Travel Girl și primul premiu „Miss Silka”, unde a câștigat și Miss Friendship și Best in Swimwear. Suferă de sindromul antifosfolipidic obstetrical.

*Rica Peralejo*, nume profesional (07.03.1981), scriitoare filipineză, creator de content, fostă actriță, cântăreață și gazdă de televiziune. Suportă sindromul antifosfolipidic obstetrical. A avut în trecut două sarcini nereușite înainte de fiul nou-născut, Manu.

*Nadine Samonte* (02.03.1988), actriță filipineză și model, diagnosticată cu sindromul antifosfolipidic obstetrical. A participat în rol de Avenger în primul sezon al *StarStruck*. Decorează ședința foto a bebelușilor cu seringi folosite în timpul sarcinii. Ideea a devenit virală și le-a servit drept inspirație mamelor aspirante care sunt, de asemenea diagnosticate cu sindromul antifosfolipidic obstetrical.

*Jane Barrcar* (25.02.1957), actriță americană care s-a recuperat după ravagiile sindromului Hughes, lăsând o poveste remarcabilă.

Aceste persoane, în pofida afecțiunii, au condus țara, au cântat, au compus muzică, au jucat roluri, au scris cărți, au activat în modeling și au devenit celebre.



---

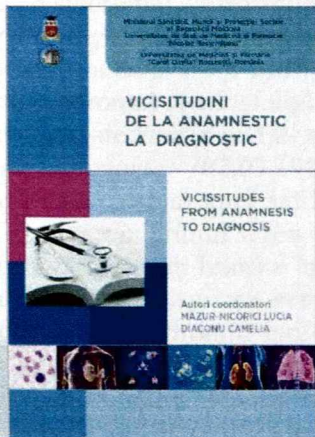
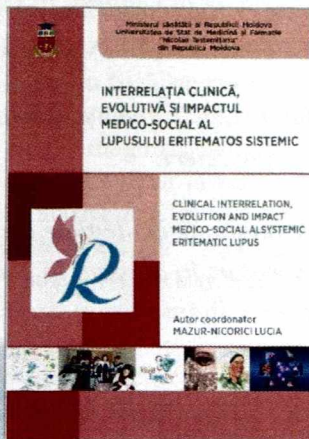
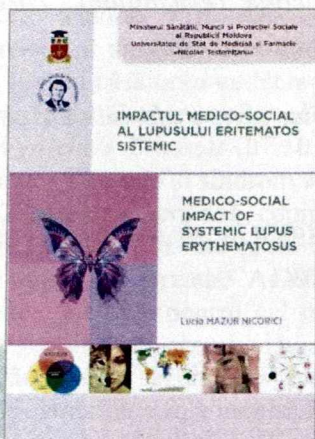
## **Recunoștință**

*Exprim sincerele mele mulțumiri membrilor Consiliului de Management al Calității al USMF "Nicolae Testemițanu", care mi-au acordat onoarea de a edita această lucrare.*

*Profunda mea recunoștință recenzenților pentru efortul de a citi și pentru aprecieri.*

*Calde mulțumiri colegilor mei, în calitatea lor de autori-colaboratori în crearea în acestei lucrări.*

# CĂRȚI EDITATE





## **MAZUR-NICORICI LUCIA**

Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, Șef Centru de Management al Activității clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Master în Administrarea proiectelor și afacerilor

Publicații: 5 cărți coordonator, 4 cărți coautor, articole în extenso în reviste cotate ISI Web of Science, reviste științifice naționale și internaționale, indexate PUBMED, ISSN/ISBN

Bursa de Excelență în Reumatologie, Madrid, 2012

Bursa de cercetare și implementare în Reumatologie - Moldova Leipzig Institute, Proiectul CuMoRem, Leipzig, Germania, 2014

Bursa de cercetare postdoctorală "Eugen Ionescu" Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, România, 2015, 2016

Membru al Societății Medicină Internă și Cardiologie din RM, Societății Europene Respirologie, 2009, Membru al Academiei Europene de Alergie și Imunologie clinică, 2010, Membru al Academiei Lupus, 2012, Membru al Societății Britanice de Reumatologie, 2014, Membru al Societății Mondiale ale Femeilor reumatologi, 2017

Premiul "Susținerea studenților și tinerilor cercetători", UMF "Carol Davila" București, România, 2018

Diploma de Excelență și Medalia de Aur acordată de Universitatea Tehnică Cluj Napoca, România la expoziția Internațională INVENTICA, 2019

Medalia aniversară Thoma Ionescu București, România, 2019

Premiul special al Asociației Române pentru Tehnologii Alternative - ARTA, pentru creativitate și originalitate științifică Sibiu, România, 2019

Diploma de Implementare și Medalia INVENTICA Traian Vuia, Iași, România, 2019

Medalia de Bronz la Salonul Internațional Invenție și Inovație, Universitatea Banat Timișoara, România, 2020