



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- β 2 glicoproteină-I (β 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, ulcerazioni orale sau faringiene, artrită, pleurită, pericardită, proteinurie de peste 0,5 g/zi, limfopenie de <1000 μ 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 β 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. Anticorpul aCL solitari au fost prezenți la 43 (16,5%) de pacienți cu SAFL primar și 22 (19,3%) cu LES, de vreme ce anticorpul anti- β 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 β 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 β 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 β -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