



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 β 2-glicoproteina 1 (anti β 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-pozitiv”, adică având concomitent anticorpi cardiolipinici, la lupus anticoagulant și anticorpi anti β 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 β 2GP1 pare antigenul principal pentru aPL, anticorpii anti β 2GP1 sunt considerați ca fiind anticorpii de bază ai SAF [11]. Antigenul de bază al aPL este β 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 β 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 β 2GP1 anticorpi pozitivi în plasmă pentru anticorpi specifici domeniului I al β 2GP1, au arătat o asociere puternică a acestor anticorpi specifici cu morbiditatea obstetricală în comparație cu anti β 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

β 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 țințesc 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 A₂ 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 aFL sunt determinate de disfuncția anticoagulanților naturali, inhibarea activității anticoagulante a β 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 prostaciclina, 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 β 2-GP-I ar putea declanșa un răspuns inflamator în celulele trofoblaste, sporind secreția de interleukină-8, proteină monocitară-1 și de interleukina-1 β [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 mortinatalitate, 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 β 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 preconcepțional 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-apoptotice [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. β 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. Иммунно - 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.