

## 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 alteleori 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

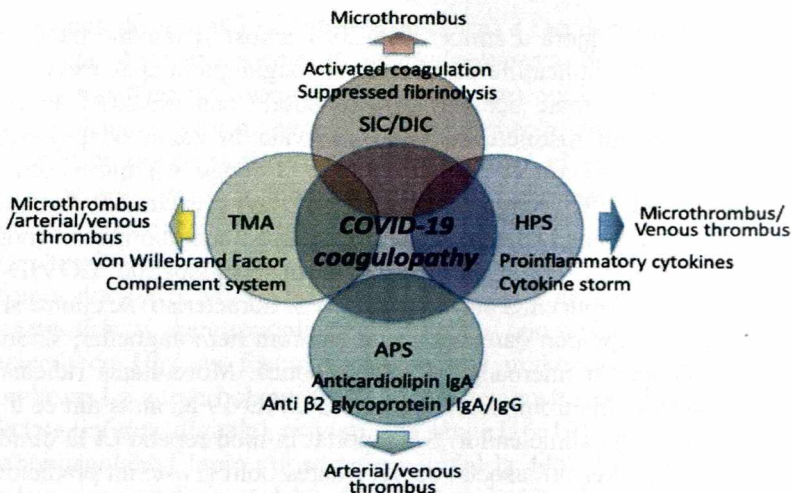
dependenți de AL, aCL și antifosfatidilserină a fost decelate la o tânără de 9 ani după gastroenterită acută (provocată de adenovirus) și pneumonie (datorită *Mycoplasma pneumoniae*). Virusul herpes simplex, virusul dengue, virusul herpes 6 uman, rujeola, rujeola, varicela și infecțiile cu oreion sunt 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].



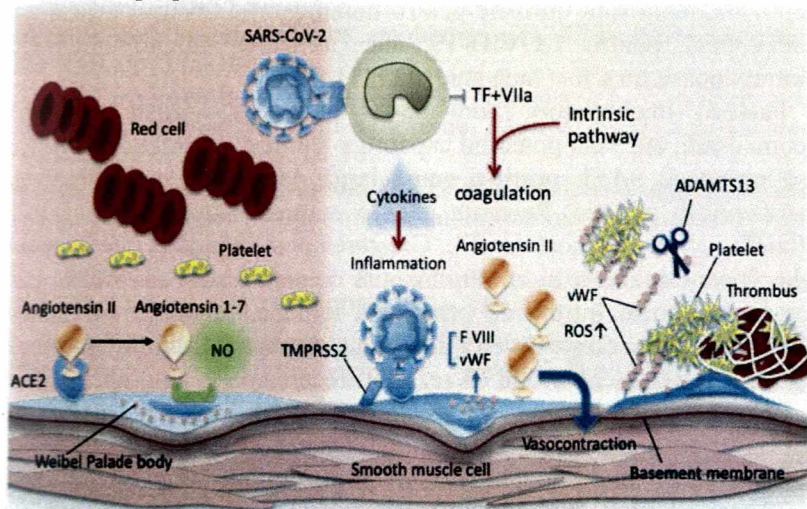
O problemă majoră a anilor 2019-2021 a fost și rămâne pandemia COVID-19. Complicațiile trombotice și coagulopatia apar frecvent în COVID-19. Cu toate acestea, caracteristicile coagulopatiei asociate COVID-19 sunt distincte de cele observate în cazul coagulopatiei induse de septicemie bacteriană (SB) 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 Antiphospholipidic 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.