

## **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.

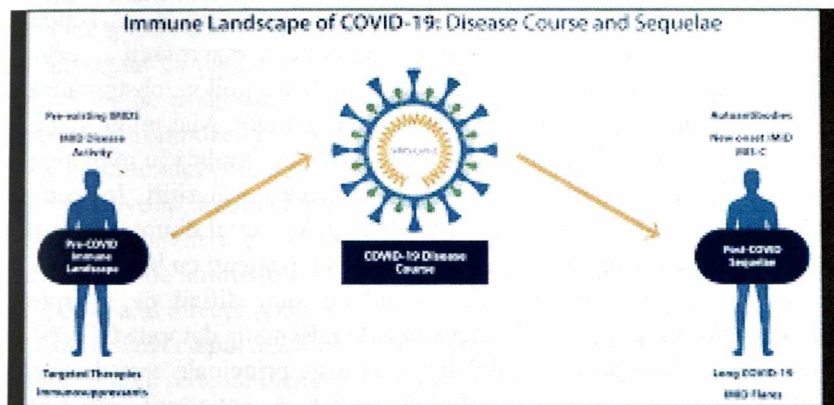
### ***1. Ce este sindromul antifosfolipidic?***

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 asocierie 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.