

sistemului nervos în cadrul LES. În lotul nostru de studiu a predominat depresia 21 (35.0 %), dar au fost constatate disfuncții cognitive la 17 (28.3%) pacienții. Datele literaturii relatează corelații înalte a disfuncțiilor cognitive cu depresia în cadrul lupusului eritematos sistemic. Testele neuropsihologice sunt utile în depistarea clinică și subclinică a simtoamelor depresive, a anxietății precum și a disfuncțiilor cognitive la pacienții cu LES și sunt recomandate pentru cercetarea în loturi și trialuri și cercetări în loturi mici.

Concluzii

1. Afectarea sistemului nervos în lupusul eritematos sistemic s-a constatat la peste o jumătate de pacienți (53.3 %).
2. Rezultatele au descoperit prevalența de 38,8% a depresiei la pacienții cu LES, asociată cu activitatea înaltă a bolii.
3. Aplicarea testelor neuropsihologice presupune depistarea precoce a implicării sistemului nervos și ajustarea tratamentului adecvat al lupusului eritematos sistemic.

Bibliografie

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999, vol.42, p.599-608.
2. Fragoso-Loyo HE, Sanchez-Guerrero J. Effect of severe neuropsychiatric manifestations on short-term damage in systemic lupus erythematosus. *JRheumatol*, 2007, vol.34, p.76–80.
3. Hanly J G, Urowitz M B, Su L, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus *Ann Rheum Dis*, 2010, vol.69, p. 529-535
4. Karassa FB, Ioannidis JP, Touloumi G, Boki KA, Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*, 2000, vol.93, p.169–174.
5. Manzi S. Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2000, vol. 39, p. 353-359
6. Urowitz M., Gladman D., et al. Systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis (SLICC RAS): First follow-up report. *Arthritis and Rheum*, 2005, vol. 52, Nr. 9, S608.
7. Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus*, 2008, vol. 17, p.93–99.

APLICAREA CRITERIILOR SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC OBSTETRICAL

Elena Samohvalov

Catedra Medicină Internă nr.3 USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by recurrent arterial and/or venous thrombosis and pregnancy morbidity manifested by early or late losses. Laboratory diagnosis of APS relies on the demonstration of a positive test for antiphospholipid antibodies (aPL). In clinical practice, the gold standard tests are those that detect anticardiolipin antibodies (aCL) and/or the lupus anticoagulant (LA). Although other specificities for aPL have been described their clinical utility and standardization has still to be established. Persistence of aPL positive tests must be demonstrated, and other causes and underlying factors considered. Correct identification of patients with APS is important, because prophylactic anticoagulant therapy can prevent thrombosis from recurring, and treatment of affected women during pregnancy can improve fetal and maternal outcome.

Rezumat

Studierea manifestărilor sindromului antifosfolipidic obstetrical (SAFLo) – afecțiune care se prezintă clinic cu recurențe de tromboze venoase sau arteriale și/sau patologii obstetricale. Confirmare de laborator în SAFL sunt nivelurile ridicate de anticorpi anticardiolipinici și/sau anticoagulantul lupic. Sindromul antifosfolipidic reprezintă un domeniu de interes susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale. Utilizarea criteriilor de diagnostic în SAFLo presupune diagnostic precoce și tratament adecvat.

Întroducere

Maladiile autoimune reprezintă una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate la femeile tinere. În ultimele decenii, un interes aparte îi revine sindromului antifosfolipidic obstetrical (SAFLo), care rămîne în vizorul savanților ca problema de studiu. Sindromul antifosfolipidic este caracterizat prin asocierea trombozelor multiple la orice nivel vascular (atât arteriale cât și venoase), a avorturilor spontane recurente cu prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipină, anticoagulantul lupic) și uneori trombocitopenie, afectează în special femeile tinere, având implicații asupra sarcinii. În urma studiilor realizate la 5% din populația generală se constată sindromul antifosfolipidic, dintre care 75–90 % sunt femei, iar 10–25% din paciente cu avorturi spontane sau alte patologii obstetricale suportă SAFL.

Manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic sunt diverse și pot implica în procesul patogen orice organ și sistem. Din aceste motive, abordarea terapeutică a pacientului cu SAFL este multidisciplinară prin adresarea la medicul de familie, internist, cardiolog, reumatolog, neurolog, hematolog, obstetrician, ginecolog, imunolog.

În ultimile decenii au fost decrișe criteriile clinice ale SAFL, care includ: tromboze recurente arteriale și/sau venoase în orice țesut sau organ, confirmate imagistic sau histopatologic în absența semnelor de inflamație ale peretelui vascular; patologie de gestație: unul sau mai multe decese ale unui făt morfologic normal după 10 săptămâni de gestație, una sau mai multe nașteri premature ale unui făt morfologic normal după a 3 săptămână de gestație prin preeclampsia, eclampsia sau insuficiența placentară, trei sau mai multe avorturi spontane consecutive până la 10 săptămâni de gestație (după excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și a cauzelor cromozomiale). Conform datelor mai vechi (Barini R., Caetano M. 2004 și a lui Wilson W., Gharavi A. 2001), 25-30% din femeile cu avort spontan au avut sindrom antifosfolipidic. Confirmarea diagnosticului necesită prezența anticorpilor anticardiolipinici de tip Ig.G și/sau Ig.M în titruri medii sau mari la două sau mai multe determinări efectuate la cel puțin 6-12 săptămâni distanță; prezența anticoagulantului lupic la două sau mai multe determinări efectuate la cel puțin 6-12 săptămâni distanță sau anticorpii anti-β2 glicoproteina-I tip IgG și/sau IgM în ser la titru înalt. Se consideră că cercetarea anticorpilor antifosfolipidici a luat ființă la începutul sec. XX, odată cu elaborarea testului de diagnostic Wasserman. În 1952 C. Conley C.L. și Hartmann R.C. au depistat factorul ce inhibă *in vitro* reacția de coagulare a sângelui ce poate fi absorbit din ser cu fosfolipide, la pacienții cu LES și alte maladii autoimune (în absența lupusului), asociat cu tromboze, în prezența anticoagulantului lupic(AL). Acești anticorpi pot fi întâlniți la aproximativ 5% din populația sănătoasă. Incidența crește cu vârsta însă prezența lor se asociază de regulă unei stimulări imune cronice. Studiile efectuate pe femei cu avorturi spontane recurente au identificat anticorpii anticardiolipinici în 15% dintre acestea.

Clasificarea sindromului antifosfolipidic (Khamashta, 2010)

1.Primar 2.Secundar 3.Obstetrical 4.Catastrofic 5.Seronegativ 6.Asimptomatic

Criteriile de diagnostic ale sindromului antifosfolipidic (Miyakis, 2006)

Criteriile clinice

- ✓ Unul sau mai multe episoade de tromboză arterială/venoasă sau de vase mici ce pot surveni în orice organ sau țesut

- ✓ Patologie obstetricală (avorturi spontane, sarcini stagnate recurente, moartea intrauterină a fătului, insuficiența placentară, nașterea prematură, nașterea copilului mic, eclampsie, preeclampsie în sarcină, ș.a)

Criteriile de laborator

- ✓ Prezența anticoagulantului lupic pozitiv (AL) la cel puțin 2 determinări la o distanță de 6-12 săptămâni.
- ✓ Prezența anticorpilor anticardiolipinici crescuți la cel puțin 2 determinări la o distanță de 6-12 săptămâni.
- ✓ Sau prezența anticorpilor anti β 2 glicoproteina I în titru moderat sau înalt la cel puțin 2 determinări la distanța de 6-12 săptămâni.

Criteriile de clasificare ale sindromului antifosfolipidic obstetrical în subgrupuri

1. Unul sau mai multe decese inexplicabile a nou-născutului morfologic normal; sau după 10 săptămâni de gestație, cu morfologia normală a fătului, documentată ultrasonografic sau prin examinarea directă a fătului.
2. Una sau mai multe nașteri premature a nou-născutului morfologic normal, pînă la 34 săptămâni de gestație din cauza: (1) eclampsiei sau pre-eclampsiei severe, definite după definiția standardă sau (2) caracteristici recunoscute de insuficiență placentară.
3. Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile pînă la 10 săptămâni de gestație, cu excluderea anomaliilor materne anatomice sau hormonale și excluderea cauzelor cromozomiale paterne și materne.

Sindromul antifosfolipidic prezintă o problemă importantă atât prin aspectele sociale și problemele familiei, cât și prin prisma afectării calității vieții femeilor în perioada reproductivă. Prevenirea complicațiilor acestui sindrom semnaleză o calitate mai bună a vieții pacientei și costuri sociale reduse prin limitarea duratei tratamentului. În ultimele decenii, datorită perfecționării în imunologiei și tehnicilor din cadrul acestor ramuri de cercetare fundamentală, s-au obținut progrese importante privind diagnosticul SAFL, evoluția și abordarea terapeutică. Însă cu toate rezultatele obținute, rămân nesoluționate unele probleme ce țin de variantele clinice ale SAFL, abordarea multidisciplinară a pacientei cu SAFL obstetrical și pronosticul acestei maladii. Diagnosticul și managementul SAFL obstetrical a fost în vizorul specialiștilor, inclusiv prin crearea Registrului European de date clinice și serologice, ce a inclus SAFL obstetrical și primul proiect multicentric (A. Ruffatti, 2009), unde au fost prezentate rezultatele tratamentului aplicat, încă pînă în prezent problema diagnosticului precoce și tratamentului adecvat al SAFLo rămâne soluționată insuficient.

Reieșind din cele relatate ne-am propus un studiu cu aplicarea criteriilor revizuite Sydney, 2006 pentru sindromul antifosfolipidic în practica medicală.

Material și metode

Studiul a inclus 57 femei cu sindromul antifosfolipidic obstetrical definit care s-au adresat pentru o consultație a reumatologului în perioada anilor 2009 – 2010. Diagnosticul a fost stabilit în baza criteriilor revizuite a SAFL, Sydney, 2006. Pacienții au fost examinați conform unui protocol special elaborat de noi, care a inclus atât date despre modul de viață, predispoziția eredo-colaterală, cât și despre starea generală a pacientului și indici paraclinici. Investigațiile speciale au inclus determinarea nivelului anticorpilor anticardiolipinici izotipul IgG și IgM, anticoagulantului lupic, anti ds-DNA, IP, INR și trombocitele. Printre factorii de risc evaluați au fost: utilizarea anticonceptionalelor orale, fumatul, ereditatea agravată, prezența bolilor autoimune, prezența infecțiilor virale și alte infecții active, hipertensiunii arteriale și dislipidemie. Conduita evaluării sarcinii a inclus: consultația ginecologului, USG fătului cu Doppler, α -fetoproteina.

Rezultatele obținute

Caracteristica generală a pacientelor cu sindromul antifosfolipidic obstetrical este redată în *tabelelelul 1*.

Tabelelelul 1

Caracteristica generală a lotului de studiu (n=57)

Indicii	Valoarea medie	Intervale variaționale
Vârsta medie, ani	26,68±0,6	22-41
Durata supravegherii, luni	6.8±1,3	0-21
Numărul de sarcini total raportate decâtre pacientele incluse în studiu la prima vizită	134	0-8
Pacientele însărcinate	20	de la 8 săpt.-32 săpt.
Numărul copiilor născuți %	12	21,05%
Factorii de risc %		
Ereditate agravată, prin patologie obstetricală și tromboze	12	21,05%
Fumatul	2	3,5%
Boli autoimune (LES)	4	7,01%
<i>Infecțiile virale %</i>		
Cytomegalovirus	2	3,5%
Hepatite	0	0
Toxoplasmoza, IgG	2	3,5%
H.pylory	0	0
Chlamidia trachomatis, IgG	3	5,26%
Lues activ	0	0

Din tabelul rezidă că vârsta la momentul examinării, s-a reliefat vârstă medie – 26.68±0,6; cu intervale variaționale 22-41 ani. În studiu au fost incluși pacienți cu durata medie de supraveghere 6.8±1,3 luni; cu intervalul variațional 0-21 luni. Numărul de sarcini total raportate de către pacientele incluse în studiu a constituit 134 cazuri.

Analizând factorii de risc preexistenți, constatăm că pe perioada de supraveghere 12 (21,05%) de femei au raportat prezența anamnesticalui eredocolateral agravat; dintre patologiile autoimune lupusul eritematos sistemic la 4(7,01%); infecții s-au depistat la 5 (8,77%) și infecții virale la 2(3,5%) cazuri.

Rezumând asupra celor relatate, am consemnat că simpla analiză a prezenței factorilor de risc în sindromul antifosfolipidic obstetrical poate explica rata înaltă a morbidității în sarcina la aceste femei.

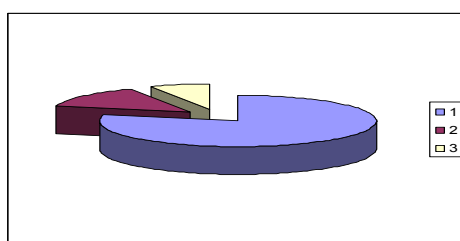
Manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic obstetrical sunt variate și includ avorturile spontane, mai frecvent în primul trimestru de sarcină, sarcini stagnante recurente, moartea intrauterină a fătului, insuficiența placentară, nașterea prematură, sau a copilului mic, preeclampsie în sarcină ș.a. Datele investigațiilor proprii sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Varietățile clinice ale sindromului antifosfolipidic obstetrical la femei

Indicii	Numărul femeilor (n= 57)	%
Numărul de sarcini pe durata examinării	44	77,19%
Copii născuți sănătoși	8	14,03%
Avort spontan în anamnezie	12	21,05%
Sarcină stagnată în anamnezie	6	10,52%
Avorturi spontane recidivante în anamnezie	4	7,01%
Avorturi spontane și sarcini stagnate în anamnezie	4	7,01%
Moartea intrauterină a fătului	1	1,75%
Femei la care nu s-a produs sarcina	4	7,01%

Din datele afișate în tabel rezultă elocvent că pe durata examinării s-au instalat 44 sarcini și s-au născut 8 copii sănătoși.



- 1 – însărcinate
2 – copii născuți
3 – fără sarcina

Analizând lotul studiat după manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic, s-a depistat că avorturile spontane sunt constatate la 12 (21,05%) cazuri; sarcini stagnate s-au estimat mai rar - la 6 (10,52%) de femei; avorturi spontane recidivante și avorturi spontane asociate cu sarcini stagnate s-au constatat la 4(7,01%) și 4(7,01%) respectiv. La 4 femei sarcina încă nu s-a instalat.

În perioada prepartum femeile însărcinate după consultația ginecologului, examinările (aCL, AL, IP, INR, trombocitele, anti ds-DNA) și stabilirea diagnosticului au fost repartizate în 3 grupuri conform criteriilor de clasificare a SAFLo.

Tabelul 3

Tratamentul administrat la femeile cu SAFLo. (n=57)

Subgrupele	Asimptomatic	Patologia obstetricală în anamneza	Prezența evenimentelor trombotice + patologia obstetricală în anamneza
Tratamentul Aspirina	3(5,26%)	0	0
Tratamentul Aspirina+Heparina	0	43(75,43%)	0
Tratamentul Aspirina+Heparina+Warfarina	0	4(7,01%)	7(12,28%)

Tratamentul administrat la femeile cu SAFLo a variat în conformitate cu prezența sau absența evenimentelor trombotice și/sau patologiei obstetricale în anamneza. Aproape jumătate de femei 27(47,36%), au raportat prezența patologiei obstetricale în anamneză, conform

criteriilor Sydney, 2006, tratamentul necesar pentru acest grup de paciente constă în asocierea Aspirinei cu Heparină jos moleculară. În alte 7(12,28%) cazuri la pacientele cu evenimentele trombotice asociate de patologia obstetricală în anamneza, tratamentul optimal a constat în asocierea complexă a preparatelor (Aspirina+Heparina+Warfarina). La un număr mic de pacienți, care se consideră asimptomatici 3(5,26%), deoarece nu raportează istoricul obstetrical agravat și/sau evenimentele trombotice, doar prezența anticoagulantului lupic și/sau anticorpilor anticardiolipinici - tratamentul necesar constă în administrarea dozelor mici de Aspirină.

În concluzie menționăm, că fiind relevant faptul că la 93% (53 din 57) femei s-a instalat sarcina pe parcursul supravegherii pe durata de 14 luni. S-au născut 8 copii și 44 de femei continuă să fie însărcinate, considerăm că au fost omiși factorii de risc modificabili și a fost administrat tratamentul adecvat.

Concluzii

1.Tabloul clinic al SAFLo se prezintă polimorfologic, reprezentat prin patologii obstetricală, evenimente trombotice și nivelul crescut de anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic.

2.La femeile incluse în lotul de studiu s-a constatat cel puțin un factor de risc, instalarea sarcinii constituind factor de risc important.

3.Examinarea femeii, discuția în perioadă partum și tratamentul stratificat, conform criteriilor SAFLo au favorizat instalarea sarcinii.

4.Monitorizarea de echipă multidisciplinară (medic de familie, ginecolog, ultrasonografist și reumatolog) și tratamentul adecvat presupune evaluarea benefică a sarcinii.

Bibliografie

1. Alguel G., Kostova G., Koder S., Vormittag R., Simanek R., Kurz C., Pabinger I. PREGNANCY OUTCOME IN WOMEN WITH THE LUPUS ANTICOAGULANT AND A HISTORY OF THROMBOEMBOLISM (TE). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; Volume 5, Supplement

2. Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus*. 2010;19(4):412-8.

3. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-413.

4. Khamashta M.A Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome Springer; 2nd edition (January 5, 2006)

5. Laskin CA, Spitzer K, Clark C, *et al.* Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279-287.

6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* (2006). "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)". *J. Thromb. Haemost.* 4 (2): 295–306.

7. Nielsen, H. S., Christiansen, O. B. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod* 20, 2005, 1720-1728

8. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies or (antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997; 314: 253-257.

9. Ruffatti A, Tonello-M, Cavazzana-A, Bagatella-P., Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy . *J Arthritis & Rheumatism*, Vol. 62 Issue 3, Pages 302 – 307, 2009.

10. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008; 77: 51-56.