

Sindromul antifosfolipidic: opțiuni diagnostice și curative

*M. Mazur, L. Mazur-Nicorici

Department of Internal Medicine, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
29A, Testemitanu Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +373256173, 079401357. E-mail: mminodora2001@yahoo.com
Manuscript received March 05, 2012, revised April 30, 2012

Antiphospholipid Syndrome: diagnostic and therapeutic options

Antiphospholipid syndrome (APS) is a disease that manifests clinically recurrent venous or arterial thrombosis and/or intrauterine fetal death. Characteristic laboratory abnormalities of APS are constantly elevated levels of antibodies against anionic phospholipid membranes or associated plasma proteins, predominantly beta 2-glycoprotein I. Antiphospholipid syndrome is now the preferred term for the clinical syndrome. Evidence of the disease A is not seen in a number of patients with a diagnosis of APS, while in other patients, APS runs its course in the background of SLE or other rheumatic autoimmune diseases (Shogren's syndrome, chronic infection, or infective endocarditis). It has been estimated that in 5% of healthy individuals, antiphospholipid antibodies can be detected. New treatments based on new knowledge in the field of pathogenetics and molecular mechanisms, being more effective and with fewer side effects, can be used in future for the treatment of patients with early clinical manifestations of the disease that are associated with threatening complications and nonfavorable outcomes.

Key words: antiphospholipid syndrome, antibodies, anticardiolipin, SLE.

Антифосфолипидный синдром: диагностические и терапевтические возможности

Антифосфолипидный синдром (АФС) является заболеванием, которое проявляется клинически периодическими тромбозами вен или артерий и/или внутриутробной гибелью плода. Характерными лабораторными нарушениями АФС являются: постоянно повышенный уровень антител против мембранных фосфолипидов или связанных с ними белками плазмы, преимущественно бета-2-гликопротеин I. Антифосфолипидный синдром в настоящее время является предпочитаемым термином для клинического синдрома. У ряда больных с диагнозом АФС не наблюдаются доказательства, связанные с заболеванием, в то время, как у других пациентов, АФС проходит на фоне СКВ или другого ревматического аутоиммунного заболевания (синдром Шегрена, хронические инфекции или инфекционный эндокардит). Так, у 5% здоровых людей выявляются АФЛ антитела. Новые методы лечения, основанные на новых знаниях в области патогенетических и молекулярных механизмов, будучи более эффективными и с меньшим количеством побочных эффектов, могут использоваться в будущем для лечения больных с ранними клиническими проявлениями этого заболевания, связанными с угрожающими осложнениями и неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антитела, кардиолипин, СКВ.

Introducere

Studierea sindromului antifosfolipidic a evoluat pe parcursul mai multor decenii, dar fără îndoială, s-a fundamentat pe descoperirea anticoagulantului lupic (AL) de către Conley și Hartmann în 1953, și pe recunoașterea asocierii dintre testul biologic fals pozitiv la sifilis și bolile autoimune, descrise de către Moore și Mohr în anii 50 ai sec. XX. Inițial, anticoagulantul lupic s-a interpretat ca fiind capabil să provoace sângerări, dar în 1964 Walter, Bowie et al. au raportat o asociere paradoxală a AL cu tromboze. Observațiile au fost extinse la 1974 de către Johansson et al., care au identificat o asociere între prezența anticoagulantului lupic, reacția Wassermann fals pozitivă și tromboză, la pacienții cu lupus eritematos sistemic [LES]. În 1975, Nilsson et al. au raportat o asociere a anticoagulantului lupic cu moartea fetală intrauterină. În intervalul 1980-1983 au fost lansate o serie de rapoarte pe grupuri de pacienți cu anticoagulantul lupic pozitiv, tromboză venoasă sau arterială și pierderea sarcinii. Au completat remarcabil interpretarea acestei tulburări cercetările, care detectează anticardiolipinul prin evaluarea imună a fazei solide [Gharavi A., 1983]. Până pe la mijlocul anilor 1980 s-a cristalizat tot mai clar opinia că această tulburare nu este un subset de lupus, ci o entitate separată. Inițial s-a propus ca patologia să fie numită „sindromul anticardiolipinic”, dar existând dovezi că anticorpul fac parte dintr-o familie mai mare de „anticorpi antifosfolipidici”, s-a decis termenul „Sindromul

antifosfolipidic – SAFL, introdus în uz din 1987. Într-un editorial publicat în Jurnalul Britanic de Reumatologie, au fost propuse criteriile de clasificare a sindromului antifosfolipidic. Pacienții au fost definiți ca având SAFL în cazul, în care au avut cel puțin una dintre următoarele caracteristici clinice – tromboză venoasă sau arterială, pierderea recurentă a sarcinii și/sau trombocitopenie și, cel puțin, un test de laborator pozitiv: AL sau test pozitiv de anticorpi anticardiolipinici în, cel puțin, două ocazii [1].

Parametrii epidemiologici ai fenomenului. Nu se cunoaște frecvența reală a SAFL în populația generală. De la unu la 5% dintre indivizii sănătoși au anticorpi antifosfolipidici. Anticorpul aCL tind să fie găsiți mai frecvent la persoanele în vârstă, astfel, rezultatele titrelor pozitive ar trebui să fie interpretate cu precauție la această populație. Anticorpul aFL se depistează în circa 30-40% dintre pacienții cu LES, dar numai 10% au SAFL, jumătate din cazuri ale SAFL nu sunt asociate cu alte boli reumatologice. Într-un studiu, care a inclus 100 de pacienți cu tromboze venoase confirmate, fără LES, titre crescute de anticorpi aCL au fost detectate în 24% și AL a fost depistat la 4% cazuri [2].

Rasa. Nu este definită predominanța rasială pentru SAFL primar, deși LES este mai frecvent la populațiile afro-americană și hispanică.

Sexul. Predominanța femeilor a fost documentată, în special, pentru SAFL secundar. Acest paralelism în asocierea SAFL cu LES

și alte boli ale țesutului conjunctiv, au demonstrat, de asemenea, o preponderență a sexului feminin.

Vârsta. SAFL este mai frecvent întâlnit la adulții tineri și la cei de vârstă mijlocie, cu toate acestea se poate descoperi la copii și la persoanele în vârstă. Într-un registru internațional de cazuri ale SAFL fără boli reumatologice s-au inclus persoane mai tinere, care au semnalat mai multe evenimente trombotice arteriale, în timp ce pacienții cu boli reumatologice asociate au fost mai în vârstă și a avut o frecvență mai mare de evenimente trombotice venoase asociate cu manifestări hematologice și cutanate. [3].

Morbiditatea/Mortalitatea indusă de SAFL

- SAFL poate contribui la instalarea AVC sau IM, în special la persoanele tinere. Ictusul se poate dezvolta secundar trombozei *in situ* sau embolismului, emboliile pulmonare recurente sau trombozele pot pune viața în pericol prin hipertensiune pulmonară.

- Sindromul antifosfolipidic catastrofic [SAFLC] este o manifestare rară, serioasă și, de multe ori, fatală, rata de mortalitate fiind de circa 50%, caracterizat prin infarct multiorganic pe o perioadă de zile de până la o săptămână.

- Avortul spontan în perioada timpurie a sarcinii [sub 10 săptămâni de gestație] este comună, cu toate acestea, pierderea ulterioară a sarcinii în orice moment este posibilă.

Factorii de risc pentru dezvoltarea SAFL includ: SAFL primar cu marcherii genetici HLA-DR7; SAFL secundar LES sau altor patologii autoimune; marcheri genetici: HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3; rasa: negroidă, hispanici, asiatici și americani nativi; hipertensiunea arterială și anticoagulantul lupic, care au fost determinați ca factori de risc independenți în instalarea trombozelor în cadrul SAFL [6].

Factorii de risc care induc dezvoltarea simptomelor. De menționat că există persoane care pot avea anticorpi antifosfolipidici, fără a dezvolta vreodată semne sau simptome ale sindromului antifosfolipidic. Cu toate acestea, prezența anticorpilor aFL multiplică riscul de a dezvolta tromboze, în special, pe fond de: sarcină, stagnarea îndelungată (de ex. un zbor aerian lung), intervențiile chirurgicale, consumul tabagic, hipertensiunea arterială, colesterolul crescut sau contraceptivelor orale [4].

Fiziopatologia. Este cert faptul că în SAFL reglementarea homeostatică de coagulare a sângelui este modificată, însă mecanismele trombozei pe acest fundal nu sunt definite. O ipoteză postulează un defect în apoptoza celulară, care expune fosfolipidele membranei la legarea cu diferite proteine plasmatiche, cum ar fi beta-2 glicoproteina I, ceea ce formează un complex de fosfolipide-proteine. Neopeptopii rămân neacoperiți și, astfel, ei devin ținta autoanticorpilor. Se cunosc și alte mecanisme ce induc efectul de hipercoagulabilitate prin anticorpi aFL: producția de anticorpi împotriva factorilor de coagulare, inclusiv protrombina, proteina C-reactivă, proteina S-reactivă și anexinele; activarea endoteliului vascular care, la rândul său, facilitează legarea trombocitelor și monocitelor; reacția anticorpilor la lipoproteine cu densitate joasă, astfel apare predispunerea la ateroscleroză și infarct miocardic.

Seria de evenimente, care duc la hipercoagulabilitate și tromboze recurente în SAFL poate implica, practic, orice sistem de organe, inclusiv: sistemul venos periferic (tromboză venoasă profundă), sistemul nervos central (accident cerebro-vascular, tromboză sinusală); hematologice (trombocitopenie, anemie hemolitică); obstetrical (avort spontan, eclampsie); pulmonar (embolism pulmonar, hipertensiune pulmonară); dermatologic (livedo reticular, purpură, infarcte/ulcerații); cardiac (tromboendocardită Libman-Sacks, valvulopatii, IM); ocular (amauroză,

tromboză retiniană); adrenergic (infarcte, hemoragii); musculo-scheletal (necroză avasculară a osului).

Criteriile clinice care pot sugera SAFL: unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială/venoasă sau tromboze în vasele mici în orice țesut sau organ, confirmate prin studii imagistice, cu Doppler sau histopatologice. Tromboza se poate instala în sistemul vascular cerebral, arterele coronariene, sistemul pulmonar, sistemul arterial sau venos în extremități, vene hepatice, renale, artere sau vene oculare, și suprarenale. Investigarea este justificată în cazul, în care o istorie de tromboze ale venelor profunde, ischemie acută, infarct miocardic sau AVC (în special recurente) este prezentă la persoane tinere (bărbați < 55 de ani; femei < 65 de ani) sau în absența altor factori de risc [5].

Patologiile sarcinii. Unul sau mai multe avorturi spontane precoce, până la 10 săptămâni de gestație sau tardive; una sau mai multe nașteri premature cu nou-născut morfologic sănătos (la sau înainte de 34 de săptămâni de gestație) din cauza eclampsiei sau preeclampsiei severe sau a insuficienței placentare, trei sau mai multe avorturi spontane inexplicabile, consecutive, înainte de 10 săptămâni de gestație [10].

Criterii de laborator: confirmarea SAFL este nivelul crescut de anticorpi anticardiolipinici (aCL), imunoglobulina G (IgG) sau imunoglobulina M (IgM), anti-beta-2 glicoproteina I sau prezența anticoagulantului lupic la cel puțin 2 teste efectuate în ultimele 12 săptămâni.

Alte antifosfolipide (aFL), asociate cu caracteristicile clinice, recunoscute de declarația consens din 2006, dar care nu sunt incluse în criteriile de diagnostic, includ afecțiuni ale valvelor cardiace, livedo reticular, trombocitopenie, nefropatie, precum și manifestări neurologice. Astfel, antecedentul pentru oricare dintre următoarele manifestări ar trebui să ridice suspiciunea examinatorului pentru SAFL: tromboze, de exemplu, ale venelor profunde, infarct miocardic, atac ischemic tranzitor, mai ales în recurențe, la o vârstă tânără sau, la absența altor factori de risc cunoscuți; avort, mai cu seamă tardiv sau recurent, nașteri premature; anormalități hematologice, cum ar fi trombocitopenia sau anemia hemolitică; istoric de nefropatie, simptome neurologice nontrombotice (cefaleea, migrena, coreea, convulsii, mielita transversală, sindromul Guillain-Barré sau demența, insuficiența suprarenală inexplicabilă), necroza avasculară a capului de os, la absența altor factori de risc, hipertensiunea arterială pulmonară.

Manifestările fizice ale SAFL presupun afectarea pielii: livedo reticular, tromboflebita superficială, ulcere gambiene, purpură, hemoragii în așchie; tromboză venoasă: edeme gambiene, sindromul Budd-Chiari cu ascită, tahipnee, oftalmoscopie anormală (tromboză venoasă retiniană sau ocluzia arterei retiniene); tromboză arterială: AVC, ulcere digitale, gangrena extremităților distale, infarct miocardic, murmur cardiac (mai frecvent aortic) sau insuficiență mitrală (endocardita Libman-Sacks). Sindromul antifosfolipidic se consideră cea mai frecventă trombofilie la om și poate fi dobândită sau secundară altei patologii, mai rar idiopatică, fiind cea mai comună cauză de morbiditate în sarcină. Trombozele se instalează la circa 1/3 dintre pacienții cu SAFL și în 10-30% cazuri recidivează în absența tratamentului cu anticoagulante. Procesul de cercetare a SAFL este relaționat cu aprecierea anticorpilor anticardiolipinici [aCL] prin metode specifice și sensibile și cu descifrarea structurii antigenului determinant la care se emit anticorpi [7, 18].

Sindromul antifosfolipidic reprezintă o boală autoimună, iar cercetările pentru posibilități trigheri au descoperit o gamă largă de

asociere la boli autoimune sau reumatologice, infecții, și medicamente, în care sunt prezenți AL și/sau anticorpii aCL. Aceste asociații pot fi puncte de referință pentru a clarifica etiologia SAFL. La un anumit număr de pacienți reumatologici se depistează anticorpi antifosfolipidici, sindromul SAFL fiind însă stabilit mai rar, din lipsă de criterii.

Literatura de specialitate recentă [12] sugerează faptul că în SAFL pacienții pot avea unul sau mai multe teste pozitive de laborator cum ar fi:

- Anticorpi anticardiolipinici IgG, IgM.
- Anticorpi anti-β-2 glicoproteina [IgG, IgM].
- Timpul activării parțiale a tromboplastinei [TAPT].
- Anticoagulantul lupic.
- Testul serologic la sifilis fals pozitiv.
- Trombocitopenie, anemie hemolitică.

Cercetările imagistice utile în confirmarea, subtilizarea diagnosticului: tomografia computerizată [TC] și rezonanța magnetică (MRI) obiectivizează evenimentele trombotice în creier [AVC] sau abdomen [sindromul Budd-Chiari]; prin Echo Doppler detectarea trombozelor venelor profunde; ecocardiografia bidimensională depistează vegetațiile, insuficiența valvulară și endocardita Libman-Sacks.

Cercetarea histologică a pielii, poate releva tromboze non-inflamatorii cu semne de inflamație perivasculară; în rinichi se regăsesc microtrombi glomerulari și arteriali [16].

Îngrijirile medicale care se impun în abordarea SAFL. Internarea pacienților cu SAFL se efectuează în prezența evenimentelor clinice semnificative. În cazul pacienților cu SAFL catastrofic se administrează un tratament intensiv, aflându-se sub observație. Tratamentul pacienților cu SAFL trebuie să fie individualizat, în dependență de stare și de evenimentele trombotice. Pacienții asimptomatici se supraveghează în ambulatoriu și nu necesită tratament.

După un eveniment de tromboză, tratamentul ulterior va fi: administrarea Aspirinei și anticoagulantelor directe și indirecte (heparină, heparine cu greutate moleculară mică, urmate, la necesitate, de warfarină). Indicele de normalizare (INR) trebuie să atingă nivelul de la 2,0 la 3,0, în caz de tromboze venoase, și între 3,0 și 4,0 – în trombozele arteriale. Cazurile severe necesită combinarea aspirinei cu warfarină, tratamentul fiind de durată (uneori pe tot parcursul vieții) [12].

SAFL catastrofic [SAFLC]

Aproximativ 250 de cazuri de sindrom antifosfolipidic catastrofic au fost descrise în literatura de specialitate până la finele sec. XX și a fost elaborat un registru internațional în Europa pentru SAFLC. Este menționat că SAFL catastrofic se dezvoltă la circa 1% dintre pacienții cu SAFL, prin respectarea următoarelor criterii de diagnostic:

- să fie implicate cel puțin trei sau mai multe organe;
- dezvoltarea manifestărilor să respecte termenul de o săptămână sau mai puțin;
- confirmarea histopatologică de ocluzie a vaselor mici în cel puțin un organ;
- confirmarea de laborator pentru prezența anticorpilor antifosfolipidici [AL sau aCL].

Pacienții cu SAFLC sunt activi prin lupusul eritematos sistemic, necesitând supraveghere în dinamică, mai cu seamă evaluarea activității lupice. Tratamentul intensiv cu anticoagulante, plasmafereză, glucocorticosteroizi și ciclofosfamidă se presupune a fi benefic [19, 20].

Trombozele venoase recurente pot necesita unele intervenții chirurgicale, cum ar fi plasarea filtrului în vena cavă inferioară. Se poate impune necesitatea consultațiilor specialiștilor: reumatolog, hematolog, neurolog, cardiolog sau alții - în dependență de manifestările clinice [13].

Tratamentul medicamentos.

Anticoagulantele

Obiectivele de suport ale managementului pacienților cu SAFL sunt prevenția primară a trombozei acute și prevenirea secundară pentru formarea ulterioară a trombilor. Pacienții, de obicei, se prezintă cu un tromb, care ar fi primul simptom al SAFL, iar tratamentul evenimentului trombotic acut este similar cu cel adoptat în populația generală. Succesul constă atât în tratamentul farmacologic, cât și în minimizarea factorilor de risc reversibili: imobilizare, fumat, contraceptive orale [11, 12].

Pacienții cu tromboză venoasă sunt tratați inițial cu heparină, [cel mai frecvent heparină cu masă moleculară mică], urmată de Coumadin. Studiile retrospective au raportat că recurența trombozei variază de la 22 la 69%, la pacienții cu tromboză venoasă și în 90% cazuri reapare riscul de formare a trombilor arteriali. Dacă circulația arterială este compromisă, pacienții sunt predispuși la atacuri ischemice tranzitorii și accident vascular cerebral. Astfel, pacienții trebuie să administreze tratament anticoagulant prelungit, durata și doza fiind personalizate și discutabile. Studiile comparative de intensitate terapeutică moderată [Raportul Internațional Normalizat (INR) se încadrează de la 2 la 3] și de înaltă intensitate (INR între 3-4), oferind protecție de tromboză, fiind acceptabilă utilizarea INR țintă între 2 și 3 în tromboza venoasă și INR de 3 – în evenimentele trombotice arteriale. Este binecunoscut faptul, că unii pacienți pot avea SAFL subclinic sau asimptomatic și prezintă un risc anual de dezvoltare a trombozei de 0-3,8% cazuri. În cele din urmă, pacienții pot dezvolta mai multe ocluzii vasculare, într-o perioadă scurtă de timp, asociate cu titru înalt al anticorpilor aFL, supranumit SAFL catastrofic [19].

Femeile sunt mai predispuse la dezvoltarea SAFL decât bărbații, raportul fiind de 2,5:1, iar pacienții, de obicei, prezintă un eveniment trombotic care precedă adesea ocluziile multiple. Pacienții se prezintă clinic cu implicarea multiorganică [din registrul SAFLC]: rinichi – 70%, pulmonar – 65%, SNC – 55%, cardiovascular – 50% și gastrointestinal – 44% cazuri. Trombocitopenia a fost raportată la 46% dintre pacienții cu SAFLC, AL și aCL au fost depistate în 79 și 86%, respectiv, anticorpi antinucleari fiind pozitivi în 48% cazuri. Mortalitatea în SAFLC s-a constatat la 47% dintre pacienți, unde au predominat evenimentele cardiace. Mai multe mecanisme patogene au fost descrise în SAFLC și s-a demonstrat că celulele endoteliale par a fi implicate în patogeneză. Se crede că citochinele, produse activate de complement și autoanticorpi, interacționează cu celulele endoteliale, influențând pozitiv procoagularea și adeziunea endotelială. Citochinele, cum ar fi IL-1, interferonul [IFN]-α și FNT-α par să fie mediatori importanți în activarea endotelială. Celulele endoteliale pot produce așa citochine cum ar fi: IL-1, IL-6, IL-8 și FNT-α, care reglează expresia moleculei de adeziune. În plus, complementul este implicat și activează moleculele de adeziune în endoteliu, care pot predispuce la SAFLC. În cele din urmă, a fost demonstrat că autoanticorpii, cum ar fi aFL, celulele antiendoteliale și anti-ADNdc, pot reacționa cu celulele endoteliale *in vitro* și regla moleculele de adeziune și factorul tisular. Obiectivele tratamentului constau în prevenirea trombozei și în limitarea producției și circulației mediatorilor inflamatori.

Astfel, managementul curativ constă din tratamentul multi-

modal, de la anticoagulant la agenți imunosupresori, cum ar fi corticosteroizii, medicamentele citotoxice, așa ca ciclofosfamida, precum și plasmafereza și imunoglobulina intravenoasă, dar și preparatele biologice. Cu toate acestea, pacienții sunt expuși la un risc crescut de infecție și, posibil, de malignizare. Antiagregante plachetare. Terapie antiplachetară cu aspirină, clopidogrel și dipyridamol a fost aplicată pentru prevenția secundară la pacienții cu accident vascular cerebral și atacuri ischemice tranzitorii. Kaul et al., 2010, au publicat un studiu, incluzând opt pacienți netratați anterior cu warfarină, dar care au administrat terapie cu antiagreganți plachetari și a constatat doar o reparație a accidentului vascular cerebral în timp ce la pacienții, care au administrat clopidogrel, acesta s-a instalat după 17 ani. Este necesară o atenție majoră de risc - recompensă atunci când se planifică de a utiliza terapia antiplachetară de durată [9, 10]

Managementul complicațiilor obstetricale în sindromul antifosfolipidic.

Ghidul Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie, bazat pe consensus și opinia experților referitor la îngrijirea prenatală și postpartum pentru pacientele cu SAFL, în lipsa evenimentelor trombotice, indică tratamentul profilactic. Pacientele cu avorturi spontane în antecedente și tromboze în anamneză, administrează heparină sau heparine cu greutate moleculară mică subcutanat și aspirină [doze mici, 75-100 mg] pe durata sarcinii, care necesită sistare în timpul nașterii și trebuie reluate postpartum pe durata a 6-12 săptămâni. Coumadina [Warfarina] nu poate fi indicată pe larg pe durata sarcinii. Glucocorticosteroizii nu s-au dovedit eficienți pentru persoanele cu SAFL primar, presupunând creșterea ratelor de morbiditate maternă și fetală prematură. Alăptarea la sân a copilului nu constituie o contraindicație pentru administrarea aspirinei, heparinei și warfarinei [8, 10].

Avorturile spontane în populația generală sunt destul de comune, dar provocarea cu care medicii și cercetătorii se confruntă sunt pacientele cu complicații ale sarcinii, care au un istoric sau un diagnostic nou de SAFL. Consensusul general presupune o funcție placentară anormală, care rezultă din anomalii în circulația uteroplacentară. Primele rapoarte au pus în evidență tromboza, infarctul și necroza în placentă unde sarcina a eșuat [10], iar un alt studiu mare de caz-control a relevat tromboza placentară/infarct în 82% din cazurile de moarte intrauterină a fătului și SAFL [15].

Pacientele cu LES trebuie avertizate că pe durata sarcinii poate reapărea o exacerbare a bolii. Anemia și trombocitopenia trebuie să fie reduse la minimum la aceste femei, deoarece și acestea pot fi o complicație a SAFL. Experții în domeniu și Colegiul American al Medicilor [ACCP] recomandă ca toate femeile însărcinate cu SAFL să fie tratate cu doze mici de aspirină și heparină fracționată subcutanat. La o gravidă cu SAFL și o istorie de tromboză în antecedente se recomandă administrarea terapiei anticoagulante, în timp ce la cele cu SAFL și complicații obstetricale se recomandă un tratament anticoagulant profilactic. Unii experți recomandă warfarina pentru pacientele cu tromboze recurente în timpul sarcinii, cu toate acestea, beneficiile de risc-recompensă trebuie să fie atent cântărite prin posibilitatea instalării potențialelor defecte congenitale asociate cu warfarina. Utilizarea warfarinei ar trebui să fie evitată în timpul primului trimestru de sarcină, datorită efectelor sale teratogene, dar se poate indica în trimestrul 2 și 3 de sarcină. Administrarea postpartum a anticoagulantelor a fost determinată ca fiind foarte importantă la femeile cu SAFL, iar warfarina se indică pe punctul de medicație preventivă imediat postpartum, tirul INR fiind menținut la 2,5. Femeile sănătoase cu

titru jos de anticorpi aFL nu au nevoie de anticoagulante [9, 10].

Formule moderne pentru abordarea curativă a SAFL.

Tratamentul trombozei, precum și cel de prevenție a trombozei recurente în cadrul SAFL, a fost axat pe utilizarea medicamentelor antitrombotice. Recidivele pe fundal de tratament sunt posibile și au fost raportate la utilizarea anticoagulantelor orale, fiind asociate cu un risc crescut de sângerare, cu nevoia de monitorizare frecventă și respectarea de către pacient a dietei și stilului de viață cu modificări esențiale ale tratamentului optim. Dar în calea dezvoltării medicamentelor noi pentru SAFL se impun diferite obstacole, care includ natura multifactorială a trombozei, apoi și faptul că mecanismele sindromului antifosfolipidic de a induce tromboza, nu sunt pe deplin elucidate. Înțelegerea mecanismelor moleculare, declanșate de anticorpii aFL, și identificarea biomarkerilor ca urmare a activării celulare ar putea ajuta în proiectarea de noi modalități de a trata manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic [6].

Factorul tisular (FT) este un potential biomarker în sindromul antifosfolipidic, luând în considerație relația dintre activitatea FT crescut, expresia moleculelor de adeziune și reglarea citochinelor proinflamatorii, cu tromboză în SAFL. Agenții farmacologici care blochează activitatea FT sau de expresie a moleculelor de adeziune și citochinelor inflamatorii pot fi o noutate în abordarea terapeutică atractivă în cadrul SAFL.

Mai nou, în acest spectru de oportunități curative, ar fi multiple publicații care atestă beneficiul statinelor ca forță de prevenție: un studiu de evaluare a rosuvastatinei [JUPITER], în care pacienții cu LDL colesterol normal (sub 130 mg/dl) și niveluri crescute de proteină C-reactivă (de peste 2,0 mg/dl), au administrat în regim de durată câte 20 mg de rosuvastatina pe zi. La aceștia s-a constatat o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare cum ar fi infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral fatal. Studiile recente au sugerat că fluvastatina are efecte benefice asupra efectelor patogene, mediate de anticorpii aFL. Mai multe studii publicate au arătat, că activarea mediată de antifosfolipide ale celulelor endoteliale și ale monocitelor este mediată de p38 MAPK și NF-κB, ceea ce duce la dereglarea factorului tisular, citochinelor proinflamatorii și moleculelor de adeziune. A fost demonstrat că proprietățile protrombotice ale anticorpilor aFL pot fi explicate prin capacitatea lor de a spori activarea trombocitelor, tratate în prealabil cu doze mici de adenozinodifosfat sau cu trombină [18].

Hidroxiclorochina [HCQ] este considerată o alegere esențială terapeutică în managementul lupusului. A fost demonstrată probabilitatea HCQ de reducere a erupțiilor cutanate, leziunilor și, eventual, protejarea pacienților cu LES de evenimente vasculare și trombotice. Multiple studii au demonstrat o reducere a evenimentelor trombotice la pacienții cu LES, cărora li s-a administrat HCQ. Totuși, unele studii demonstrează un contrast puternic cu efecte protectoare asupra trombilor și, se pare, rezonabil ca HCQ poate fi folosită ca un agent de linia a doua, precum și pe rol de anticoagulant, la pacienții cu LES, SAFL și tromboze [14]. Activarea complementului a apărut ca un eveniment comun în patogeniza multor boli, unele dintre ele fiind asociate la activarea celulelor endoteliale în prezența receptorilor complementului pe celulele endoteliale. La rândul său, sistemul complementului afectează celulele endoteliale, presupunând o stare de procoagulare și de tromboze nedorite. Tot mai multe dovezi arată că această cale acționează prin alte mecanisme importante în tromboza antifosfolipidic-dependentă și, prin urmare, sistemul complementului ar putea deveni o țintă cu potențial terapeutic la pacienții cu sindrom

antifosfolipidic [7]. Administrarea inhibitorilor anti FNT- α poate oferi un tratament eficient pentru unii pacienți cu SAFL și pierderi recurente ale sarcinii. Recent s-a demonstrat pentru SAFLC, care pune în pericol viața, că rituximab este un preparat eficient. Rituximab s-a administrat în cazul pacienților cu SAFL, trombocitopenie și anemie hemolitică autoimună. O analiză sistematică a utilizării rituximabului în SAFL a dezvăluit o rată mare de răspuns terapeutic și dictează necesitatea de studii clinice pentru a evalua efectul rituximab în tratamentul SAFL rezistent [17].

Sumarul tratamentului medicamentos.

Agenții terapeutici se bazează pe proprietățile lor anticoagulante, iar beneficiile sunt cântărite cu grijă față de riscurile semnificative. Tratamentul de lungă durată cu warfarină este standard pentru evenimentele trombotice recurente. Pentru pacienții cu sindromul antifosfolipidic obstetrical terapia standard constă în dozele mici de aspirină și heparine cu greutate moleculară mică. Pacienții, care necesită administrarea heparinei pe tot parcursul sarcinii, ar trebui să beneficieze de calciu și vitamina D pentru a evita osteoporoza indusă de heparină. Proprietățile antitrombotice ale hidroxiclorochinei au fost recunoscute și pot fi luate în considerație în tratamentul profilactic al unui pacient cu LES și SAFL. Unele rapoarte de caz sugerează că clopidogrelul poate fi eficient din cauza efectului său antiagregant. Recent statinele au fost propuse pentru efectul lor antitrombotic în tratamentul SAFL. Rituximab este promițător în tratamentul sindromului antifosfolipidic.

Rezumăm prin constatarea, că în ultimii 25 de ani au fost acumulate cunoștințe semnificative cu privire la patogenia SAFL, apreciată ca fiind o boală multisistemică și eterogenă, atât în prezentare cât și ca pronostic. Au fost identificate și o serie de celule țintă și mecanisme intracelulare, inclusiv trombocite, celule endoteliale, monocite ș.a. Tratamentul uzual aplicat în prezent pentru SAFL este constituit din anticoagulante. Niciunul dintre aceste tratamente nu s-a dovedit a fi eficient la toți pacienții, fiind asociate cu efecte secundare. Cu toate aceste reale progrese în cunoașterea și guvernarea unui fenomen morbid atât de complex, siguranța și eficacitatea noilor abordări terapeutice trebuie bine evaluate în studii clinice în următorii ani.

Concluzii

1. Frecvența reală a SAFL în populația generală nu se cunoaște, între 1 și 5% dintre indivizii sănătoși având anticorpi aFL, dar rezultatele titrelor pozitive de anticorpi ar trebui să fie interpretate cu precauție la această populație, aceștia având un risc înalt de tromboze și evenimente vasculare fatale.

2. Sindromul antifosfolipidic reprezintă o boală autoimună, iar cercetările pentru posibili triggeri au descoperit o gamă largă de asociere la bolile autoimune sau reumatologice, infecții, și medicamente în care sunt prezenți AL și/sau anticorpi aCL.

3. Sindromul antifosfolipidic catastrofic se instalează la pacienții cu lupus eritematos sistemic activ, ei necesitând supraveghere în dinamică, mai cu seamă prin teste de evaluare a activității lupice, și tratament intensiv cu anticoagulante, plasmafereză, glucocorticosteroizi, ciclofosamidă și alte remedii mai noi.

4. Terapia de prevenție vizează diminuarea riscului de tromboze, care în funcție de situație, include agenții cu proprietăți

anticoagulante. Beneficiile trebuie cântărite cu grijă față de riscurile semnificative. Tratamentul de lungă durată cu warfarină este cel standard pentru evenimentele trombotice recurente.

5. Terapia eficientă a SAFL presupune și eliminarea altor factori de risc, cum ar fi contraceptivele orale, fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia; statinele, în special, fiind valoroase la pacienții unde se asociază dislipidemia.

Bibliografie

- Harris EN. History of the antiphospholipid syndrome. *Rev. Col. Reumatologia*. 2009;16(4):326-329.
- Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):57.
- Belilos E. Antiphospholipid Syndrome. emedicine.medscape.com. 2012.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-1832.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
- Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:2541.
- Salmon JE, Girrardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun*. 2004;7:133-148.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. National Guideline Clearinghouse. http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10928. 2009.
- Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):522-39.
- Alijotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(1):39-45.
- Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009;36(2):279-287.
- Seif A, Hwang Y, Pierangeli S. Management of the antiphospholipid syndrome: new approaches *Int J Clin Rheum*. 2009;4:533-549.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Trial Study Group: Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-1182.
- Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost*. 2002;87:518-522.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-1509.
- Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004;10(11):1222-6.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine*. 2008;87(6):345-64.
- Mazur M, Nasonov E. Sindromul antifosfolipidic. În: *Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial*. 2011;112-118.
- Cervera R, Piette JC, Fornt J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*. 2001;80(6):355-377.