



**SAFL - definiție, epidemiologie, sexul, rasa, cauzele și predispoziția genetică. Morbiditatea și mortalitatea**

**Natalia Loghin-Oprea  
Lucia Mazur-Nicorici**

---

## 1.2. DEFINIȚIE, EPIDEMIOLOGIE, SEXUL, RAȘA, CAUZELE SAFL ȘI PREDISPOZIȚIA GENETICĂ. MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA

---

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este definit prin dezvoltarea trombozelor venoase și/sau arteriale, adesea multiple, prin morbiditatea sarcinii (în principal, pierderi fetale recurente), în prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL), lupus anticoagulantului (LA), anticorpilor anticardiolipinici (aCL) sau anticorpilor anti- $\beta 2$  glicoproteină-I ( $\beta 2$ GPI) [1].

### **Epidemiologia și demografia sindromului antifosfolipidic**

Incidența sindromului antifosfolipidic este de aproximativ 5 cazuri la 100.000 de populație în an. Prevalența generală a SAFL afișată în literatura de specialitate este de aproximativ 40-50 de cazuri la 100.000 de populație în întreaga lume [1]. Totodată, anticorpii antifosfolipidici pozitivi sunt depistați la 6% dintre femeile cu morbiditatea sarcinii, la 13,5% din cei cu accident vascular cerebral, la 11% din cei cu infarct miocardic și la 9,5% din pacienții cu tromboză venoasă profundă (DVT). Datele unui studiu epidemiologic din Statele Unite ale Americii anunță 280.000 de evenimente relaționate anual cu sindromul antifosfolipidic [2,3]. De menționat că 30-40% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) sunt pozitivi la anticorpii aPL; din ei de prevalență crescută sunt LA și aCL, care variază între 11-30% și, respectiv, 17-40% [4].

**Cauze.** Sindromul antifosfolipidic poate fi clasificat în două grupe din punct de vedere etiologic: SAFL primar - atunci când nu există o cauză evidentă și SAFL secundar - atunci când este cauzat de o afecțiune, cum ar fi o serie de boli autoimune, sarcina, infecțiile sau anumite medicamente.

Factorii de risc pentru sindromul antifosfolipidic includ: sexul feminin, dereglările sistemului imun, inclusiv o afecțiune autoimună, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau sindromul Sjogren, care crește riscul de sindrom antifosfolipidic; infecțiile, afecțiunea fiind mai frecventă la persoanele care au anumite infecții, cum ar fi sifilisul, HIV / SIDA, hepatita C sau boala Lyme (tab. 1).

Etiologic implicate sunt și anumite medicamente, care au fost corelate cu sindromul antifosfolipidic, acestea includ: hidralazina, indicată în tratamentul hipertensiunii arteriale, medicamentele care reglează ritmul cardiac - quinidina, medicamentul anti-convulsivant fenitoina și antibioticul amoxicilina.

**Istoric familial.** Această afecțiune are o anumită agregare familială. Anumite variații genetice (polimorfisme) în câteva gene au fost identificate la persoanele cu sindrom antifosfolipidic și acestea pot predispuce indivizii să producă anticorpi specifici cunoscuți pentru faptul că ar contribui la formarea trombozelor. Cu toate acestea, contribuția acestor modificări genetice la dezvoltarea afecțiunii este încă neclară [1,5].

**Tabelul 1.** Boli infecțioase asociate cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi (aPL) cu sau fără simptome clinice legate de APL [4].

1. Virusuri	Virusul hepatitei C Varicela Virusul Epstein-Barr Vaccinuri Oreionul HIV Rubeola Citomegalovirusul Parvovirus B19 Virusul limfotropic cu celule T umane-1 Adenovirusurile
2. Bacterii	Stafilococii Streptococii Tuberculoza Lepra <i>M. pneumoniae</i> , <i>M. penetrans</i> <i>Coxiella burnetii</i> (febră Q) <i>Salmonella</i>
3. Spirochete	Endocardita infecțioasă Sifilisul Leptospiroza Boala Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> ) <i>Treponema pallidum carateum</i> Febra mușcăturilor de șobolan ( <i>Spirillum minus</i> )
4. Boli parazitare	Toxoplasmoza Malaria Kala azar



O rată mai mare de pozitivitate aPL a fost, de asemenea, observată la pacienții cu boli maligne și predispoziție genetică [2].

Pe parcursul timpului au fost studiate mai multe asocieri ale antigenului leucocitelor umane HLA-DR sau DQ cu anticorpi antifosfolipidici, astfel asocierea cu HLA-DQw7 (DQB1 \* 0301), legat de haplotipuri HLA-DR5 și -DR4 a fost detectată la 70% dintre pacienți (studiul a inclus 20 de pacienți cu LES) și a fost semnificativ crescută în comparație cu 139 de indivizi din grupul de control [9]. Totodată pacienții afro-americieni cu haplotipurile C4A sau C4B parțiale sunt mai susceptibili de a avea anticorpi aCL [10]. Diverse studii sugerează agregarea familială pentru anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic, cu sau fără semne clinice de SAFL. Această tendință familială ar putea fi determinată genetic. De altfel, există o asociere familială în unele cazuri de APS, cu un risc aparent crescut asociat cu HLA DR7, DR4, DQw7 și DRw53 [6].

**Rata mortalității.** Mortalitatea prin SAFL la 5 ani post-diagnostic este de circa 5%, de vreme ce în cazul sindromului antifosfolipidic catastrofic acest indicator ajunge până la 50% din cazuri [7].

**Vârsta.** Cu toate că SAFL poate fi diagnosticat la diferite grupe vârstă, inclusiv 1-5% la tinerii sănătoși, rezultatele studiului Euro-Phospholipid menționează că prevalența SAFL crește odată cu vârsta, iar la circa 50% dintre pacienții vârstnici cu boală cronică s-a atestat prezent și SAFL. De asemenea, s-a constatat că sindromul antifosfolipidic cu debut tardiv predomină la sexul masculin și este asociat cu o incidență crescută de tromboză arterială [2,8].

**Rasa.** Distribuția rasială a SAFL este insuficient elucidată. Studiile țintite asupra prevalenței aPL (pentru orice izotip de aCL) în SAFL primar sau asociat LES au raportat că 44-88% din pacienți au fost europeni, 11-33% afro-americieni, 7-53% - hispanici și 17-46% asiatici.

Precum s-a menționat, sindromul antifosfolipidic este asociatul frecvent al lupusului eritematos sistemic, care la rândul său, din punct de vedere al răspândirii rasiale, este mai frecvent întâlnit în populația

afro-americană și hispanică. Deși nu există o predilecție geografică specială, prevalența SAFL, raportată la pacienții cu LES în diferite regiuni geografice, a fost de 18–27% cazuri în America de Nord, 16–39% în America de Sud, 14–31% în Europa, 13–17% în Africa și de 13–44% în Asia [3,9].

**Sexul.** Referitor la repartizarea pe sexe a SAFL, datele literaturii anunță că femeile de vârstă mijlocie sunt mai frecvent afectate decât bărbații. De menționat că raportul femeii/ bărbați pentru LES este de 9/1 la vârste cuprinse între 15–50 de ani. Astfel, conform rezultatelor afișate de proiectul Euro-Phospholipid, raportul femeii/bărbați a fost de 5:1, pe când în LES a fost identificat 7: 1 și 3,5:1 la pacienții fără LES [10]. De altfel, anticorpul anticardiolipinici se atestă la 1-5% din populația sănătoasă. La vârstnici anticorpul aCL apar mai frecvent. Există o prevalență mai mare la persoanele de culoare. O predominanță feminină reflectă asocierea SAFL cu LES și alte boli ale țesutului conjunctiv. Sindromul antifosfolipidic apare cel mai frecvent la femeile tinere de vârstă fertilă – proporția bărbați/femei este de 1:3,5. Afecțiunea reprezintă aproximativ 20% din tromboza recurentă la tineri și 15% din cazurile de pierdere fetală recurentă.

## Indice bibliografic

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1: S43–S47.
2. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases.* 2017; 17–30.
3. Chighizola C, Andreoli L, de Jesus G, et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015; 24:980.
4. Unlu O, Domingues V, de Jesús G et al. Definition and Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome,* 2017 147–169.
5. Gómez-Puerta, Cerver. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity.* 2014; 48-49: 20–25.
6. Namjou B. Antiphospholipid syndrome: Genetic review. *Current Rheumatology Reports,* 2003; 5(5): 391–394.
7. Cervera, R, Serrano R, Pons-Estel G et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014; 74(6) : 1011–1018.
8. Cervera R, Boffa M, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18:889.
9. Duarte-García A, Pham M, Crowson C, et al The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatology.* (2019). doi:10.1002/art.40901
10. Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, et al. The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Clinical Phenotype of Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res.* 2019; 71:134.