



## Criteriile de clasificare a Sindromului antifosfolipidic

Mariana Cebanu  
Minodora Mazur

---

### 1.3. CRITERIILE DE CLASIFICARE A SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

---

Caracterizarea secvențială a anticorpilor antifosfolipidici după Wassermann în 1906 și mai târziu, în anii 1980 - a sindromului antifosfolipidic este un exemplu inedit al modului în care o nouă entitate este descifrată pas cu pas.

#### Introducere

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună cu o gamă largă de manifestări clinice și caracteristici serologice. Datorită variabilității în prezentarea sa clinică, au fost formulate diferite seturi de criterii care au încercat să omogenizeze pacienții cu scop de cercetare.

Criteriile preliminare de clasificare a sindromului antifosfolipidic (SAFL) au fost formulate în cadrul atelierului de după conferința ce a avut loc pe 10 octombrie 1998 la Sapporo, Japonia, în urma celui de-al 8-lea Simpozion Internațional asupra Anticorpilor Antifosfolipidici. Ulterior subsecvent criteriile SAFL au fost revizuite în 2006 la congresul internațional din Sydney. În prezent, ele stipulează necesitatea prezenței a cel puțin unui criteriu clinic (eveniment trombotic sau morbiditate gestațională) și cel puțin a unui criteriu de laborator (aPL pozitiv confirmat la interval de cel puțin 12 săptămâni).

Recunoașterea unanimă a importanței clinice a anticorpilor antifosfolipidici (aPL) datează din 1983 [1] grație argumentelor formulate de Harris, Gharavi și coab. Dovezile clinice și experimentale, revizuite la simpozionul Sapporo și la cel de-al șaptelea Simpozion Internațional asupra Anticorpilor Antifosfolipidici organizat în 1996 [2], indică faptul că anticorpii aPL se asociază în mod semnificativ și pot avea un rol causal în trombozele vasculare și pierderile de sarcină. Însă mecanismele prin care aceste asociații apar nu sunt bine descifrate și par să reflecte, în parte, eterogenitatea anticorpilor aPL.

Necesitatea dezvoltării consensului asupra criteriilor pentru SAFL a fost susținută de diverse discipline clinico-științifice și fundamentale care au adus contribuții majore la cunoașterea SAFL - reumatologia, imunologia, obstetrica, neurologia, hematologia, radiologia și biologia moleculară. În pofida celor 4 seturi de criterii elaborate anterior [3],

cercetătorii revin și insistă asupra necesității uniformizării și a unui consens în clasificarea SAFL. Începând din 1984, o dată la 2 ani se organizează un Simpozion internațional multidisciplinar, privind anticorpul antifosfolipidici [4].

### **Obiectivele criteriilor preliminare de clasificare**

Criteriile preliminare de clasificare definesc caracteristicile esențiale ale SAFL pentru a facilita studiile asupra tratamentului și cauzalității. Criteriile cuprind acele caracteristici de laborator care sunt a) cel mai strâns asociate cu anticorpul aPL în studiile prospective și b) sunt bazate pe cele mai puternice dovezi experimentale. Atelierul s-a concentrat pe definirea unei categorii de SAFL „definit”. Participanții au luat în considerare, dar nu au definit, alte categorii de SAFL, cum ar fi SAFL „probabil” sau „posibil”, deoarece aceste categorii nu au studii prospective sau confirmări experimentale. Se spera ca criteriile de clasificare preliminare vor fi testate în studii prospective multicentrice și modificări sau completări la criterii vor fi elaborate de atelierele ulterioare. Trebuie subliniat faptul că criteriile de clasificare nu sunt destinate pentru a fi utilizate în afara contextului investigațiilor clinice și științifice ale SAFL [5].

### **Criterii preliminare pentru clasificarea SAFL definit**

Criteriile sunt prezentate în tabelul 1. SAFL definit este considerat a fi prezent la un pacient atunci când acesta întrunește cel puțin 1 din criteriile clinice și cel puțin 1 din criteriile de laborator.

**Tabelul 1.** Criteriile preliminare pentru clasificarea sindromului antifosfolipidic

<b>Criterii clinice †</b>
1. Tromboza vasculară Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie să fie confirmată prin studii de imagistică sau Doppler sau histopatologic, cu excepția trombozei venoase superficiale. Pentru confirmarea histopatologică tromboza trebuie să fie prezentă fără semne grave de inflamație în peretele vasului.
2. Morbiditatea sarcinii



(a) Unul sau mai multe decese neexplicate ale unui făt morfologic normal la sau după a 10-a săptămână de gestație, documentată prin ecografie sau prin examinarea directă a fătului **sau**

(b) Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal la sau înainte de a 34-a săptămână de gestație din cauza pre-eclampsiei sau eclampsie severă, insuficiență placentară severă [6]. **sau**

(c) Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate înainte de a 10-a săptămână de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și a cauzelor cromozomiale paterne și materne.

În studiile asupra populațiilor de pacienți care au mai mult de un tip de morbiditate în sarcină, investigatorii sunt încurajați să stratifice subiecții în conformitate cu grupurile a, b sau c de mai sus.

#### **Criterii de laborator**

1. Prezența în sânge a anticorpilor anti-cardiolipină izotipurile IgG și/sau IgM, în titru mediu sau mare la 2 sau mai multe determinări, la un interval de cel puțin 6 săptămâni, măsurate cu un test imunisorbent standard legat de enzima pentru anticorpii anticardiolipină dependenți de  $\beta$ 2- glicoproteina-1 [8].

2. Prezența în plasmă a Anticoagulantului Lupic, la 2 sau mai multe determinări, la distanță de cel puțin 6 săptămâni, apreciat conform ghidului Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (Subcomitetul științific pentru anticoagulantul Lupic/Anticorpi dependenți de fosfolipide) [9] în următorii pași:

(a) Coagularea prelungită dependentă de fosfolipide demonstrată la un test de screening, de exemplu, timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare cu caolină, testul cu venin de viperă Russell diluat (dRVVT), timpul de protrombină diluată, timpul de Textarină.

(b) Eșecul tentativei de corecție a timpului de coagulare prelungit la testul de screening prin amestecarea cu plasma normală cu conținut scăzut de trombocite.

(c) Scurtarea sau corectarea timpului prelungit de coagulare la testul de screening prin adăugarea unui exces de fosfolipide.



(d) Excluderea altor coagulopatii, de exemplu, cu un inhibitor al factorului VIII sau heparină, după caz.

Sindromul antifosfolipidic definit este considerat a fi prezent dacă cel puțin 1 din criteriile clinice și 1 din criteriile de laborator sunt întrunite.

\* Nu sunt necesare excluderi, altele decât cele cuprinse în criteriile de mai sus. Cu toate acestea, din cauza probabilității ca tromboza să fie multifactorială la pacienții cu sindrom antifosfolipid, participanții la atelier recomandă ca (a) pacienții să fie evaluați și pentru alte cauze care contribuie la tromboză și (b) acești pacienți trebuie stratificați în funcție de factorii de risc probabili, de exemplu, vârstă sau comorbidități. Limite specifice nu au fost trasate pentru intervalul dintre evenimentul clinic și rezultatele de laborator pozitive [10]. Cu toate acestea, mulți participanți la atelier au considerat că (a) informațiile despre astfel de intervale ar trebui evaluate atunci când sunt relevante și (b) definiția relativ strictă a criteriilor de laborator (inclusiv cerința ca rezultatele să fie din nou pozitive la testele repetate efectuate la cel puțin 6 săptămâni după testul inițial) ar contribui la excluderea pozitivității anticorpilor antifosfolipidici care reprezintă un epifenomen la evenimentele clinice.

† Aceste criterii au fost dezvoltate în principal de Branch și Silver [11].

### **Alte manifestări ale SAFL**

Atelierul a analizat dacă alte manifestări ale SAFL, cum ar fi trombocitopenia, anemia hemolitică, ischemia cerebrală tranzitorie, mielopatia transversă sau mielita, liveo reticularis, valvulopatia, sindromul de scleroză multiplă, coreea și migrena ar trebui desemnate drept criterii. A existat totuși consensul că astfel de manifestări, deși determinate în unele studii pentru aPL sau SAFL, nu denotă asociații la fel de puternic bazate pe investigații clinice și experimentale precum sunt caracteristicile enumerate în tabelul 1. Sunt necesare studii suplimentare privind manifestările adiționale asociate cu SAFL.

În mod similar, a existat un consens asupra faptului că alte caracteristici de laborator ale SAFL, cum ar fi anticorpii anti-b2-glicoproteină I, titrelor joase pozitive de anticorpi anti-anticardiolipină IgG sau IgM, aCL izotipul IgA și anticorpii la alte fosfolipide sau proteine de legare a fosfolipidelor, necesită a fi standardizate și/sau cercetate suplimentar și nu ar trebui să fie incluse drept criterii în prezent.

---

*După publicarea în 1999 a criteriilor preliminare de clasificare Sapporo a sindromului antifosfolipidic (SAFL) înaintea celui de-al 11-lea Congres Internațional privind anticorpii antifosfolipidici la un atelier din Sydney au fost elaborate și trasate noi perspective clinice, de laborator și experimentale. În timpul forumului au fost evaluate dovezile existente cu privire la manifestările clinice și de laborator ale SAFL, iar în temeiul celor constatate au fost propuse modificări ale criteriilor Sapporo. De asemenea, au fost modelate definițiile manifestărilor SAFL, care nu au fost incluse în criteriile actualizate [12].*

Unii dintre autori au prezentat dovezile actuale în domeniul lor de expertiză, furnizând literatură relevantă pentru predictorii de rezultat, factorii de risc, asocierile între caracteristicile clinice și de laborator și precizia testelor.

### **Actualizarea criteriilor de clasificare**

Clasificarea Sapporo a delimitat criteriile SAFL în clinice și de laborator; această clasificare a fost menținută și în revizuirea din 2006, dar mai puține studii au validat criteriile Sapporo [13]. Testate la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și în cazul bolii lupus-like (LLD), criteriile au demonstrat sensibilitate și specificitate înaltă, dar frecvența ridicată a anticorpilor aPL la persoanele în vârstă și a bolii tromboembolice printre pacienții spitalizați sugerează că criteriile Sapporo ar putea fi mai puțin specifice în aceste populații. Asocierea îmbătrânirii și a factorilor de risc comuni pentru bolile cardiovasculare cu tromboza poate cauza erori de clasificare (nivel de evidență I) [15]. Datele publicate nu oferă o estimare valabilă a limitei de vârstă pentru diagnosticarea SAFL.

Definițiile standard ale bolii cardiovasculare precoce [16] și a condițiilor care conferă risc pentru tromboză (enumerare în tabelul 2) [17, 18] trebuie luate în considerare (nivel de evidență I). Tromboza poate fi mai frecventă atunci când coexistă mai mulți factori de risc. De aceea, aplicarea criteriilor stricte de excludere nu este practică. Comitetul a convenit că trebuie evaluați o serie de factori suplimentari care concură la tromboză și că pacienții cu SAFL ar trebui stratificați în funcție de: (a) prezența sau (b) absența altor cauze - moștenite sau dobândite - care contribuie la tromboză (tabelul 2).



**Tabelul 2. Criteriile revizuite de clasificare a SAFL**

**Criterii clinice**

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este prezent, dacă cel puțin 1 din criteriile clinice și 1 din criteriile de laborator sunt întâlnite\*.

1. Tromboza vasculară †

Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici<sup>§</sup>, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie să fie confirmată prin criterii obiective validate (dovezi certe prin investigații corespunzătoare imagistice sau histopatologice). Pentru confirmarea histopatologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără semne semnificative de inflamație în peretele vasului.

2. Morbiditatea sarcinii

(a) Unul sau mai multe decese neexplicate ale unui făt morfologic normal la /sau după a 10-a săptămână de gestație, morfologia normală a fătului fiind documentată prin ultrasonografie sau prin examinarea directă a fătului, sau

(b) Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal înainte de a 34-a săptămână de gestație din cauza: (i) eclampsiei sau pre-eclampsiei severe, definite în conformitate cu definițiile standart [19]. sau (ii) manifestări ale insuficienței placentare<sup>§</sup>, sau

(c) Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate înainte de a 10-a săptămână de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și a cauzelor cromozomiale paterne și materne.

În studiile asupra populațiilor de pacienți care au mai mult de un tip de morbiditate în sarcină, investigatorii sunt încurajați să stratifice subiecții în conformitate cu grupurile a, b sau c de mai sus.

**Criterii de laborator\*\***

1. Prezența în plasmă a anticoagulantului lupic (LA), la 2 sau mai multe determinări, la un interval de cel puțin 12 săptămâni între ele, determinat conform ghidului Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (Subcomitetul științific pentru anticoagulantul Lupic/Anticorpi dependenți de fosfolipide) [20].

2. Prezența în ser sau plasmă a anticorpilor anti-cardiolipină (aCL) izotipurile IgG și/sau IgM, în titru mediu sau mare (> 40 GPL sau MPL, sau > 99 percentile), la 2 sau mai multe determinări, la



intervale de cel puțin 12 săptămâni, măsurate prin metoda ELISA standardizată [22, 23]. Prezența în ser sau plasmă a anticorpilor anti- $\beta$ 2-glicoproteina-I izotipurile IgG și/sau IgM (în titru > 99 percentile), la 2 sau mai multe determinări la intervale de cel puțin 12 săptămâni, folosind testul ELISA standard, în conformitate cu procedurile recomandate [24].

\* *Clasificarea SAFL trebuie evitată dacă mai puțin de 12 săptămâni sau mai mult de 5 ani separă testul aPL pozitiv și manifestarea clinică.*

† *Coexistența factorilor moșteniți sau dobândiți pentru tromboză nu reprezintă argumente pentru excluderea pacienților din studiile SAFL. Cu toate acestea, trebuie recunoscute două subgrupuri de pacienți cu SAFL, în funcție de: (a) prezența și (b) absența factorilor de risc adiționali pentru tromboză. Indicativ (dar nu exhaustiv) astfel de cazuri includ: vârsta (>55 ani la bărbați și > 65 ani la femei) și prezența oricăruia dintre factorii de risc pentru bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială, diabet zaharat, LDL crescut sau HDL colesterol scăzut, fumatul, istoricul familial de boli cardiovasculare premature, indice de masă corporală  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, microalbuminurie, GFR estimat <60 ml/min), trombofilii moștenite, contraceptive orale, sindrom nefrotic, malignități, imobilizare și intervenții chirurgicale. Deci pacienții care îndeplinesc criteriile trebuie stratificați în funcție de cauzele care contribuie la tromboză. ‡ Un episod trombotic în anamneză ar putea fi considerat drept un criteriu clinic, cu condiția ca tromboza să fie dovedită prin mijloace de diagnostic adecvate și să se excludă un diagnostic sau o cauză alternativă de tromboză. § Tromboza venoasă superficială nu este inclusă în criteriile clinice. § Caracteristicile uzual acceptate ale insuficienței placentare includ: (i) teste de supraveghere fetală anormale sau neconvingătoare sau, de ex. un test non-stres non-reactiv, sugestiv pentru hipoxemie fetală, (ii) analiza de undă a vitezei de flux Doppler anormală, sugestivă pentru hipoxemia fetală, de ex. fluxul diastolic final absent în artera ombilicală, (iii) oligohidramnios, de ex. un indice de lichid amniotic de 5 cm sau mai puțin sau (iv) o greutate la naștere mai mică de a 10-a percentilă pentru vârsta gestațională. \*\* Investigatorii sunt sfătuiți să clasifice pacienții cu SAFL (în studii) într-una din următoarele categorii: I - mai multe criterii de laborator prezente (orice combinație); IIa - LA prezent singur; IIb - anticorpul aCL prezent singur; IIc - anticorpul anti-b2 glicoproteină-I prezent singur.*

Dovezile provenite din experiența clinică și din puținele publicații relevante denotă că criteriul de morbiditate a sarcinii Sapporo "moartea fetală" (**Tipul 2a**) este cel mai specific, în timp ce criteriul "avort precoce recurent" (**Tipul 2c**) poate fi cel mai sensibil (nivelul de evidență IV). Specificitatea avortului precoce recurent este incertă din cauza dificultății de excludere a altor cauze cunoscute sau suspectate. Criteriul Sapporo "preeclampsia / insuficiența placentară" (**Tipul 2b**) poate fi relativ insensibil sau nespecific. Pentru a crește specificitatea, acest criteriu a inclus doar cazurile de naștere înainte de a 34-a de săptămână de gestație.

Se pare că unii investigatori au interpretat în mod incorect acest criteriu pentru a include orice naștere prematură din cauza pre-eclampsiei sau a insuficienței placentare. În populații (mici) neselectate [25] sau cu risc de pre-eclampsie recurentă [26] anticorpii aPL nu sunt asociați cu pre-eclampsia sau insuficiența placentară (nivelul de evidență II). Este recunoscut și faptul că nu există o definiție larg acceptată pentru insuficiența placentară, iar momentul nașterii rămâne la decizia medicului și că nu există anomalii histopatologice placentare specifice și caracteristice nici pentru SAFL, nici pentru insuficiența placentară severă (nivel de evidență III) [27]. Nu au fost încă finalizate studii prospective, cu un design bine conceput, pentru a determina contribuția SAFL la problema generală a nașterii premature datorată preeclampsiei severe sau insuficienței placentare.

Comitetul nu a identificat niciun avantaj pentru a exclude criteriul "pre-eclampsia / insuficiența placentară", în schimb a evidențiat nevoia de a optimiza performanța acestuia. Este recomandată aderarea strictă la definițiile eclampsiei și preeclampsiei severe [28]. Comitetul a furnizat definițiile clinice frecvent utilizate pentru insuficiența placentară (Tabelul 2) și sugerează că criteriul clasificării SAFL este oricare dintre aceste afecțiuni asociate și rămâne la latitudinea unui clinician calificat decizia de a finisa sarcina în cazul unui făt morfologic normal înainte de a 34-a săptămână de gestație.

Atât anticoagulantul lupic (LA), cât și anticardiolipina (aCL), imunoglobulinele de izotipurile G (IgG) și M (IgM) sunt menținute drept criterii de laborator ale SAFL, la care se adaugă (în criteriile



revizuite) testele la anti-b2 glicoproteină-I (anti-b2GPI) tip IgG și IgM (Tabelul 2).

Titrele medii și mari de anticorpi aCL tip IgG și IgM se asociază cu manifestările clinice de SAFL și au fost selectate drept criterii la Sapporo. Cu toate acestea, pragul utilizat pentru a distinge nivelele moderat elevate de cele scăzute nu este unul standardizat, astfel că definirea nivelului care corespunde cel mai bine cu riscul de apariție a manifestărilor clinice este dificilă [30]. Pe baza celor mai bune dovezi disponibile (nivel de evidență II) [31, 32, 33, 34] și până la atingerea unui consens internațional, comitetul a introdus o formulare clară a pragului pentru rezultatele pozitive: > 40 unități GPL sau MPL, sau > 99 percentile (Tabelul 2).

Criteriile revizuite introduc un concept de subclasificare a pacienților cu SAFL în patru categorii diferite, în dependență de pozitivitatea testului la anticorpii aPL, specificate în tabelul 2. Unele probleme, legate de specificitatea și valoarea predictivă a testelor de laborator rămân încă nesoluționate, întrucât dovezile sugerează că pozitivitatea multiplă pentru aPL este asociată cu o evoluție mai severă a bolii, crescând semnificativ rata trombozei (nivel de evidență II) [35-38]. Investigatorii au încurajat ca pacienții cu teste de laborator pozitive, care îndeplinesc criteriile pentru SAFL în studiile clinice, să fie subclasați în conformitate cu recomandările din tabelul 2.

Decretarea sindromului antifosfolipidic se face doar în prezența concomitentă a cel puțin unui criteriu clinic și a unuia de laborator. Efectuarea unui test în dinamică evită obținerea unor rezultate false din interferența cu evenimentul; cu toate acestea, în cazuri extreme, un test pozitiv peste mulți ani de la o manifestare clinică, de asemenea, riscă o clasificare greșită, deoarece o relație cauzativă dintre eveniment și test ar fi atunci dubioasă. Declarația Sapporo i-a încurajat pe investigatori să furnizeze informații aplicabile, dar datele existente sunt destul de irelevante. Stabilitatea în timp a testelor de laborator este liniștitoare [39] cu toate acestea, la unii pacienți, variația spontană a anticorpilor aPL poate apare în circa un sfert din cazuri (nivel de evidență II). Nu se cunoaște dacă activitatea bolii și tratamentul contribuie la variabilitatea testului [40]. Comitetul sugerează că cercetătorii nu ar trebui să clasifice SAFL dacă mai mult de 5 ani separă evenimentul clinic și testul de



laborator pozitiv și că un interval de cel puțin 12 săptămâni între simptom și test va ajuta la evaluarea relației dintre manifestările clinice și anticorpii aPL (Tabelul 2). Aceste limite de timp sunt valabile independent de ce manifestare a SAFL (clinică sau de laborator) apare mai întâi.

Persistența pozitivă a testelor de laborator este importantă, iar criteriile Sapporo au sugerat un interval de cel puțin 6 săptămâni între cele două teste pozitive. De fapt, nu există date care să valideze acest interval. Există și temerea că prezența tranzitorie a epifenomenului anticorpilor aPL – frecventă în practica clinică - ar putea duce la o clasificare greșită (nivel de evidență II) [41]. Propunerea comisiei de a crește intervalul la 12 săptămâni este puțin probabil să afecteze sensibilitatea (tabelul 2). Împreună cu propunerea anterioară a unui interval analog între manifestarea clinică și rezultatul testului, aceasta asigură o mai mare siguranță că anticorpii aPL detectați sunt relevanți pentru predispoziția la SAFL. A fost subliniat și faptul că intervalele de timp propuse se bazează doar pe opinia experților, de aceea sunt imperative studiile care să valideze aceste intervale de timp.

Comitetul nu recomandă utilizarea termenului de SAFL "secundar". Nu au fost găsite diferențe în consecințele clinice ale aPL în rândul pacienților din aceste două categorii (nivel de evidență I) [42, 43]. Majoritatea pacienților cu așa-numitul SAFL "secundar" au LES. Nu se știe dacă SAFL și LES sunt două boli care coincid la un individ sau prezența LES oferă un substrat pentru dezvoltarea SAFL sau dacă SAFL și LES reprezintă două elemente ale aceluiași proces patologic [43]. Unele cazuri cu SAFL "secundar" sunt clasificate ca sindrom lupus-like (LLS). Interdependența dintre LES, LLS și SAFL merită luată în considerare în studiile viitoare. Documentarea coexistenței LES (sau a altei boli) este mai avantajoasă pentru clasificare, decât diferențierea pacienților cu SAFL "primar" și "secundar".

#### **Manifestări asociate cu SAFL, dar neincluse în criteriile revizuite**

În cadrul ședinței de la Sydney au fost discutate, de asemenea, manifestările clinice și de laborator neincluse în criteriile revizuite de clasificare ale SAFL. Acestea includ: (i) boala valvelor cardiace, (ii) livedo reticularis (LR), (iii) trombocitopenia, (iv) nefropatia, (v) manifestările neurologice, (vi) anticorpii aCL tip IgA, (vii) anti-b2GPI tip IgA, (viii) anticorpii antifosfolipidici (aPL), (ix) anticorpii anti-

fosfatidiletanolamină (aPE), (x) anticorpilor anti-protrombină singure (aPT-A) și (xi) anticorpilor anti-complexul fosfatidilserină-protrombină (aPS/PT). Unele din caracteristicile enumerate sunt fără îndoială frecvente, dar nu sunt specifice la pacienții cu SAFL. Comitetul a considerat că adoptarea acestor caracteristici ca criterii independente pentru SAFL definit poate reduce specificitatea diagnosticului, chiar dacă asocierea lor cu SAFL este recunoscută.

O altă problemă este modul în care se clasifică (i) cazurile cu anticorpi aPL și manifestări clinice non-criterii ale SAFL și (ii) cazurile rare care îndeplinesc criteriile clinice, dar prezintă rezultat pozitiv numai pentru anticorpii antifosfolipidici (aPL) non-criterii. Unii membri ai comisiei au propus termenul de SAFL "probabil". Acest concept nu a fost adoptat, deoarece caracteristicile enumerate mai sus nu pot fi utilizate drept criterii alternative pentru SAFL. Având în vedere aceste limitări, ar fi rezonabil să utilizăm caracteristicile care nu au fost selectate pentru diagnosticul pacienților cu "SAFL probabil", cu "manifestări asociate cu SAFL" sau cu "manifestări non-criterii ale SAFL". Pentru studiile clinice, pacienții care se încadrează în oricare dintre aceste categorii ar trebui clasificați separat de cei care îndeplinesc criteriile de clasificare revizuite pentru SAFL. Acest principiu poate ajuta la clarificarea problemelor nerezolvate (specificitate, asocieri ale anticorpilor aPL cu manifestările clinice și diferența între rezultat și impactul tratamentului) între aceste manifestări și SAFL. Astfel, comitetul de experți încurajează recunoașterea separată a caracteristicilor de non-criterii pentru SAFL și propune o definiție a lor (tabelele 3–6). Argumentele care exclud adoptarea lor drept criterii sunt expuse în cele ce urmează.

### **Probleme specifice**

#### *Manifestările cardiace*

Leziunile valvelor cardiace (vegetații, îngroșarea valvei și disfuncții) sunt frecvente în SAFL, independent de LES [44], dar datele sunt contradictorii din cauza diferențelor în tehnica ecocardiografiei și a descrierii rezultatelor, asocierilor inconsistente cu anticorpii aPL și heterogenității populației (Nivel de evidență II) [45]. Factorii de confuzie asociați cu boala valvei cardiace includ vârsta, hipertensiunea și obezitatea (Nivel de dovezi I) [46], de aceea comitetul propune un consens minim în ceea ce privește disfuncția valvei și oferă definiții relevante ale leziunilor valvulare în

SAFL (Tabelul 3), însă este împotriva adoptării acesteia pe poziția de criteriu. Determinarea aPL la pacienții care vin pentru îngrijiri medicale din cauza bolii valvulare trebuie să fie mai degrabă un test individualizat, decât de rutină.

Boala arterelor coronariene (BAC) îndeplinește criteriul de "tromboză" pentru SAFL și se recomandă stratificarea pacienților conform ghidurilor de stratificare a riscului de tromboză (tabelul 2). Atelierul nu recomandă efectuarea de rutină a testelor la anticorpii aPL la pacienți cu BAC, cu excepția cazului în care pacientul este de vârstă fragedă și lipsesc factori de risc identificabili care ar sugera o etiologie rară.

Există puține date cu privire la incidența disfuncției ventriculare în SAFL (nivel de -evidență IV). Comitetul recomandă ca rarele cazuri de microtromboze miocardice, dovedite prin biopsie sau de trombi intracardiaci, să fie recunoscute ca îndeplinind criteriul de "tromboză" în SAFL (nivel de dovezi IV). Detectarea microtrombozei cardiace sau a trombilor intracardiaci fără o explicație aparentă necesită testarea la anticorpii aPL.

**Tabelul 3. Definierea bolii valvulare asociate cu anticorpii aPL**

<p>Valvulopatia asociată cu aPL se consideră definită dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Se atestă aPL (Criterii de laborator pentru APS) împreună cu</li><li>Detectarea ecocardiografică a leziunilor și/sau</li><li>Regurgitare * și/sau stenoză a valvei mitrale și/sau aortice sau a oricărei combinații a celor de mai sus.</li></ul> <p>Examinarea supapei poate fi efectuată cu ETT și/sau cu TEE</p> <p>Definiția leziunilor valvulare include:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Grosimea valvei &gt; 3 mm,</li><li>Îngroșarea localizată care implică porțiunea proximală sau mijlocie a valvei,</li><li>Noduli neregulați pe suprafața atrială a marginii valvei mitrale și/sau pe fața vasculară a valvei aortice</li></ul>
<p>* A se lua în considerare regurgitația moderată-severă a valvei mitrale ca criteriu pentru o boală valvulară cardiacă asociată cu aPL, deoarece regurgitația ușoară este foarte frecventă în populația generală.</p>



Prezența și severitatea regurgitației și / sau stenozei trebuie documentate prin ecocardiografie Doppler, iar interpretarea trebuie efectuată de doi ecocardiografiști experți. Atât capacitatea funcțională, cât și evaluarea obiectivă a stării cordului trebuie raportate în conformitate cu criteriile revizuite NYHA pentru diagnosticul bolilor de inimă [47].

Confirmarea bolii valvulare poate fi asigurată și de constatările histopatologice ale endocarditei Libman-Sacks la pacienții cu LES concomitent [48].

În toate cazurile, trebuie exclusă prezența sau antecedentele de febră reumatică și endocardită infecțioasă.

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru APS sunt excluși din definiția de mai sus.

Cercetătorii ar trebui să precizeze, de asemenea, dacă pacientul îndeplinește criteriile revizuite de Colegiul American de Reumatologie (ACR) pentru LES.

### **Manifestările neurologice**

Ischemia cerebrală tranzitorie și accidentul vascular cerebral se încadrează în spectrul de tromboze, astfel că se aplică recomandări pertinente de stratificare. Un raport de consens asupra acestor manifestări a fost publicat deja [49].

Anticorpii antifosfolipidici se corelează cu dizabilitățile fizice la vârstnici (nivel de evidență II). Mai mult de atât, într-un mic studiu asupra pacienților cu SAFL fără LES [50], prezența pe termen lung a AL a fost un factor de risc pentru demență (nivel de evidență II), iar la pacienții cu LES, elevarea persistentă a aPL a fost asociată cu disfuncția cognitivă (nivel de evidență I) [51]. Studiile prospective neagă asocierea între migrenă și aPL (nivel de evidență I) [52]. De asemenea, nu este susținută și asocierea între aPL și evoluția clinică la pacienții cu scleroză multiplă (nivel de evidență I) [53]. Pacienți cu scleroză multiplă (SM) și LES concomitent pot fi o excepție, dar studiile sunt contradictorii (nivel de evidență II).

Mielopatia transversă (MT) este o entitate rară în cadrul SAFL, iar date limitate sugerează că la 1% din pacienții cu LES, care manifestă MT, aceasta din urmă este asociată cu anticorpii aPL (nivel de evidență IV) [54]. Există date contradictorii și cu referire la relația dintre aPL

și convulsiile aparente în cadrul LES (nivel de evidență I) și la pacienții cu epilepsie (nivel de evidență II) [55]. Într-un un lot de pacienții neselectați cu SAFL epilepsia s-a apreciat retrospectiv asociată cu LES, evenimentele ischemice la nivelul SNC și trombocitopenia și livedo reticularis (LR) (nivel de evidență II) [56]. Nu este clar dacă aPL poate influența evoluția clinică a epilepsiei, deoarece sunt lipsă date prospective relevante. Acest comitet consideră că nu există dovezi suficiente pentru a include disfuncția cognitivă, cefaleea sau migrena, SM, MT și epilepsia în criteriile de clasificare revizuite ale SAFL, chiar dacă datele privind disfuncțiile cognitive sunt sugestive și justifică un studiu suplimentar.

**Manifestările cutanate.** Livedo reticularis (LR) este mai frecvent întâlnit la pacienții cu LES și la femei (nivel de evidență II) [57]. Studiile asupra asocierilor izotipurilor specifice de aCL sau AL sunt contradictorii (nivel de evidență II). La pacienții neselectați cu SAFL, LR a fost retrospectiv corelat cu aCL și tromboza arterială, însă nu și cu anti-b<sub>2</sub>GPI sau AL, tromboza venoasă sau morbiditatea sarcinii (nivel de evidență II) [58]. Nu există studii prospective asupra capacității LR de a prezice tromboza, cu excepția sindromului rar Sneddon (nivel de evidență II) [59]. Leziunile din LR pot duce la ischemie și infarct tisular, numit și livedo vasculitis (macule purpurii, noduli cutanați și/sau ulceratii dureroase); confirmarea prezenței sale este recomandabilă. Includerea LR ca și criteriu clinic independent pentru SAFL nu va servi la clasificarea grupurilor omogene de pacienți, iar definirea este necesară (tabelul 4). Comitetul de experți recomandă subclasificarea variantelor de LR doar pentru studii clinice. Deși prezentările histologice pot fi utile în majoritatea cazurilor de LR, nu există modificări patognomonice [Frances C., Papo], efectuarea biopsiei de rutină nu este indicată sau încurajată de acest comitet.

#### **Tabelul 4.** Definirea livedo reticularis (LR) asociat cu aFL

LR asociat cu aFL semnificăcoexistența aFL (Criterii de laborator pentru SAFL) și LR.

Livedo reticularis (LR) este paternul cutanat reticular sau sub formă de pete de culoare violacee, roșie sau albastră, persistente pe trunchi, brațe sau picioare, ireversibil la încălzire

Poate consta din cercuri de rețele, asemănător dantelelor (LR idiopatic) sau segmente circulare rupte (livedo racemosa). Diametrul și modelul de ramificare poate fi  $> 10$  mm (LR mare) sau  $< 10$  mm (LR fin).

Se pot recunoaște patru variante: livedo racemosa fin, livedo racemosa mare, LR regulat fin și LR regulat mare.

Modificările patologice confirmative, dar nu necesare, pentru clasificarea și diagnosticarea LR includ: ocluzia parțială sau completă a lumenului arterelor mici și mijlocii și/sau arteriolelor la limita dintre derm și epiderm, fără dovezi de infiltrat inflamator perivascular și examinare imunofluorescentă directă negativă [Frances C., Papo].

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru APS sunt excluși din definiția de mai sus.

Alte manifestări cutanate ale SAFL includ ulceratii ale pielii, leziuni pseudo-vasculitice, gangrena digitală, flebite superficiale, leziuni maligne atroifice de tip papuloză, hemoragii subunghiale în așchie și anetoderma (o zonă circumscrișă rezultată din pierderea de țesut dermic elastic) (Nivel de evidență IV) [60]. Aceste manifestări sunt rare și niciunul nu se poate folosi drept criteriu.

**Manifestările renale.** Anticorpilor antifosfolipidici se corelează cu leziunile arterelor renale mici și cu ischemia renală cronică (dovezi de evidență nivelul III) [61]. Comitetul recomandă termenul de "nefropatie asociată aPL" (APLN) pentru a descrie această entitate (Tabelul 5). Leziunile renale sunt identice la pacienții cu LES și SAFL și la pacienții cu SAFL fără LES și s-au găsit asociate cu tromboze vasculare extra-renale și complicații ale sarcinii la pacienții cu LES (nivel de evidență II) [62]. Manifestările sunt independente de nefrita lupică și nu se corelează cu alterarea funcției renale sau a bolii renale în stadiu final. În afară de microangiopatia trombotică, care reprezintă un eveniment acut, celelalte leziuni ale APLN reflectă leziuni vasculare cronice, sunt mai frecvente și pot fi nespecifice. În aproape toate cazurile raportate diagnosticul de APLN a derivat din mai multe constatări. Criteriile histologice pentru APLN nu au fost validate, iar pacienții cu APLN dovedită histologic satisfac criteriul de "tromboză" pentru SAFL, cu



condiția ca alte situații clinice care duc la leziuni renale similare să fi fost excluse. Comitetul de experți nu recomandă efectuarea de rutină a biopsiei renale în SAFL și această decizie ar trebui să fie ghidată de indicații clinice.

**Tablelul 5.** Definirea nefropatiei asociate cu aPL (APLN)

Nefropatia asociată cu aPL se anunță în prezența aPL (Criterii de laborator pentru SAFL) completată de detectarea histopatologică a:

Microangiopatiei trombotice, care implică atât arteriole, cât și capilare glomerulare și/sau una sau mai multe dintre următoarele circumstanțe:

- Hiperplazie intimă fibroasă care implică trombi organizați cu sau fără recanalizare
- Ocluzii fibroase și/sau fibrocelulare ale arterelor și arteriolelor
- Atrofie corticală focală
- Tiroidizare tubulară (zone mari de tubuli atrofici care conțin aglomerări eozinofilice)

Vasculita, purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic uremic, hipertensiunea arterială malignă și alte cauze ale ischemiei renale cronice sunt excluseri.

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru AFLS sunt excluși din definiția de mai sus.

Dacă este prezent și LES, leziunile de mai sus ar trebui să fie distinse de cele asociate nefropatiei lupice.

***Trombocitopenia***

Anticorpii antifosfolipidici (aPL) se găsesc frecvent la pacienții diagnosticați inițial cu purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), asociată prospectiv cu tromboză (evidență nivelul 1) [63]. Acest fapt poate sugera că aPL conferă un risc ridicat de tromboză la pacienții cu ITP sau că ITP este primul simptom al SAFL sau al LES. Trombocitopenia este mai frecventă la pacienții cu SAFL asociat cu LES decât la pacienții cu SAFL izolat (evidență nivelul II) [Cervera R,

Piette JC]. Anticorpul împotriva glicoproteinelor plachetare sunt asociați cu trombocitopenie (dar nu cu tromboză) la pacienții cu aPL, precum și la pacienții cu SAFL, în comparație cu pacienții cu ITP [64] (nivel de evidență III). Comitetul de experți a convenit că trombocitopenia care apare la pacienții cu aPL persistenți, în absența manifestărilor clinice de SAFL, trebuie să fie considerată diferită de ITP: asemenea pacienți au un risc trombotic crescut și necesită monitorizare riguroasă. Pe de altă parte, includerea trombocitopeniei ca un criteriu clinic independent pentru SAFL ar adăuga puțin pentru sensibilitate, cu un potențial cost în detrimentul specificității. O distincție clară a trombocitopeniei din cauza LES și ITP este necesară, iar datele relevante din studii prospective sunt inadecvate. Este recomandat termenul de trombocitopenie asociată aPL (Tabelul 6) pentru stratificarea pacienților pentru studii clinice și un număr de trombocite  $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  ca limită superioară pentru trombocitopenie în SAFL (nivel de dovezi II) [Cervera R, Piette JC]. Această limită relativ strictă (față de  $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ) ar putea servi ca și criterii țintă de specificitate maximă la trierea cazurilor severe și moderate.

**Tabelul 6.** Definirea trombocitopeniei asociate cu aPL

Trombocitopenia asociată aPL înseamnă coexistența aPL (Criterii de laborator pentru SAFL) împreună cu următoarele situații:

Trombocitopenie ( $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ), confirmată cel puțin de 2 ori la un interval de 12 săptămâni.

Excluderea pacienților cu purpură trombotică trombocitopenică (ITP), coagulare intravasculară diseminată, pseudo-trombocitopenie și trombocitopenie indusă de heparină [65].

Trombocitopenia este caracterizată ca fiind moderată (număr de trombocite  $50 - 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ) sau severă ( $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ).

Subclasificarea pacienților în funcție de prezența sau absența LES este avantajoasă.

Pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru SAFL sunt excluși din definiția de mai sus.

### *Anticoagulantul Lupic (LA)*

Anticoagulantul Lupic este cel mai specific test pentru diagnosticul SAFL și trebuie efectuat în conformitate cu recomandările Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază. Anticoagulantul Lupic se corelează mai bine cu tromboza (dovezi de nivelul I) [66], morbiditatea sarcinii (nivel de evidență II) [67] și tromboza la pacienții cu LES (nivel de evidență I) decât aCL. Nu există recomandări certe cu privire la investigația de primă alegere pentru testarea LA. Atât testul bazat pe timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), cât și cel bazat pe timpul de diluție a veninului de viperă Russell (dRVVT) sunt potrivite pentru determinarea LA (nivel de evidență II) [68], cu condiția ca TTPa utilizat pentru testarea LA să fie sensibil la LA. Un test pozitiv este suficient pentru pozitivitatea LA.

Întrucât niciun test singular nu este 100% sensibil pentru LA, se recomandă utilizarea a două sau mai multe teste cu diferite principii de analiză înainte de a exclude prezența LA. Cu excepția cazului în care unul folosește un sistem de testare a LA care include o heparină neutralizatoare (majoritatea testelor comerciale dRVVT), timpul de trombină trebuie întotdeauna măsurat pentru a exclude prezența heparinei nefracționate. Dacă pacientul este pe anticoagulante orale, măsurarea LA este mai bine de amânat (nivel de evidență III) sau probele de la pacient trebuie să fie diluate 1:2 cu plasmă normală înainte de efectuarea testului, cu condiția că raportul internațional normalizat (INR) este  $<3,5$ . Când INR este  $>3,5$ , testarea LA este nefuncțională (nivel de evidență IV).

Mai multe fosfolipide (extract de creier de iepure, fosfolipide de fază hexagonală, vezicule de fosfolipide definite, trombocite activate prin spălare, trombocite congelate și extracte din trombocite liofilizate) au fost utilizate cu succes în testele de confirmare a LA, însă nu există dovezi pentru superioritatea vreunui anume. Există puține informații obiective și nu există ghiduri relevante pentru a defini un test de screening pozitiv. Utilizarea raporturilor de normalizare INR (proba de test: proba de control) este cea mai bună cale de a compensa variația inter și intra-test. Raportul timpului de coagulare (test / control) de  $> 1.1$  pentru dRVTT și  $> 1.2$  pentru KCT (Kaolin clotting time) sunt aplicate în multe laboratoare și indică LA conform ghidurilor anterioare [69]. Raporturile au specificitate ridicată, dar pot avea o sensibilitate redusă (nivel de evidență II).

În prezent este recomandată utilizarea plasmei, disponibile la scară largă, pentru controlul pacienților pozitivi [83]. În curând va fi



disponibilă și plasma cu anticorpi monoclonali (de exemplu, ECAT). Două noi metode existente permit diferențierea între  $\beta$ 2GPI și anticorpii protrombinici care provoacă LA. Prima folosește vezicule de cardiolină și poate fi utilizată numai într-un test bazat pe TTPa, cea de a doua tehnică se bazează pe modificările concentrației finale de calciu în test, dar nu funcționează atunci când sunt prezenți ambii anticorpi anti- $\beta$ 2GPI și antiprotrombinici [70]. La pacienții cu boli autoimune, LA dependente de  $\beta$ 2GPI se corelează fidel cu istoricul de tromboză, în contrast cu testul  $\beta$ 2GPI independent (evidență nivelul II).

#### **Testul la anticorpi anticardiolină (aCL)**

Anticardiolină (aCL) este cel mai sensibil test pentru diagnosticul SAFL. Este efectuat printr-o tehnică imunoenzimatică standard (ELISA), care conține o sursă de  $\beta$ 2GPI. Testul nu este influențat de warfarină și heparine. S-a observat că anticorpii aCL IgM tind a da rezultate fals- pozitive, în special în intervalul slab pozitiv, mai ales în prezența factorului reumatoid sau a crioglobulinelor [71]. Titrul aCL se distinge drept: titru jos (< 40 GPL sau MPL), moderat (40 - 80 GPL sau MPL) și înalt (< 80 GPL sau MPL). Subcomitetul de Standardizare Științifică (SSC) pentru anticoagulantul lupic/anticorpi antifosfolipidici al Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH) (ISTH-SSC) a recomandat în 2002 ca testul la aCL să fie înlocuit cu testul la anti- $\beta$ 2GPI și testul la LA [72]. Cu toate acestea, cele mai bune dovezi disponibile indică faptul că anti- $\beta$ 2GPI încă nu poate fi considerat un substituent pentru aCL (nivel de dovezi II) [73], același comitet recomandă ca aCL să rămână în continuare un criteriu de laborator pentru SAFL.

**aCL IgA.** Anticorpii aCL IgA sunt de obicei detectați împreună cu IgG și/sau izotipurile IgM la pacienții cu SAFL (nivel de evidență II) [74]. La pacienții cu boli de colagen, aCL IgA se asociază cu trombocitopenie, ulceratii ale pielii și vasculite, indicând asupra unui subgrup de pacienți cu risc pentru manifestări clinice specifice (dovezi de nivelul III) [105] și prevalează la pacienții cu LES de origine afro-americană [106]. Prin urmare, acest izotip pare să identifice mai degrabă subgrupuri de pacienți decât să adauge putere de diagnostic. Comitetul a convenit că aCL IgA nu poate fi considerat un criteriu de laborator pentru SAFL.

**Anti- $\beta$ 2GPI.** Comitetul de experți a convenit de comun acord că anti- $\beta$ 2GPI IgG și IgM trebuie incluse ca parte a criteriilor Sapporo modificate. Anticorpii anti- $\beta$ 2GPI sunt un factor de risc independent

pentru tromboză (nivel de evidență II) și complicații în sarcină (nivel de evidență I), deși unele studii neagă aceste asociații în principal din cauza diferențelor metodologice de determinare și lipsa de standardizare [75]. Analiza anti- $\beta$ 2GPI se prezintă de o specificitate mai mare decât aCL pentru diagnosticul SAFL (nivel de dovezi II) [76]. La circa 3–10% dintre pacienții cu SAFL, anti- $\beta$ 2GPI poate fi singurul test pozitiv (nivel de probă I) [77].

Asocierea anti- $\beta$ 2GPI cu pre-eclampsia și/sau eclampsia la femeile gravide neselectate care au avut testul negativ pentru aCL (Nivel de evidență I) denotă despre faptul că includerea în teste a anti- $\beta$ 2GPI poate ajuta la clarificarea morbidității în sarcină. Limitările de metodologie și standardizare invocate pentru aCL se aplică și pentru anti- $\beta$ 2GPI [78]. Validarea anticorpi monoclonali anti- $\beta$ 2GPI [79] și compararea cu standardele existente sunt încurajate. În prezent, titrele ridicate ale anticorpilor anti- $\beta$ 2GPI sunt asociate cu un risc înalt de tromboză, dar este dificil a defini limitele pentru titrele medii și înalte. Până la atingerea unui consens internațional, este propus un prag pentru anticorpii anti- $\beta$ 2GPI pozitiv > 99a percentilă de la pragul de control. La interpretarea anti- $\beta$ 2GPI IgM ar trebui să fie luată în considerare și posibilitatea interferenței cu crioglobulinele și factorul reumatoid. În afara studiilor clinice, testarea anti- $\beta$ 2GPI poate fi de ajutor pentru diagnosticul SAFL, în special atunci când aCL și LA sunt negativi, iar suspecția de SAFL este una înaltă.

#### ***Anticorpii anti- $\beta$ 2GPI IgA și alte teste ELISA pentru detectarea aPL***

În prezent, nu sunt date suficiente pentru a stabili IgA anti-  $\beta$ 2GPI ca fiind un factor de risc independent pentru SAFL, în absența altor izotipuri de anti- $\beta$ 2GPI (nivel de evidență III). IgA anti- $\beta$ 2GPI sunt anticorpii cel mai frecvent detectați la pacienții din grupuri etnice specifice (nivel de evidență II) [80]. O proporție semnificativă de teste pozitive la anti- $\beta$ 2GPI IgA nu are o asociere evidentă cu oricare manifestare clinică de SAFL (dovezi Nivelul IV). Nu există încă ghiduri univoce privind modalitatea efectuării testului, unitățile de măsură și materialele de control. Comitetul conchide astfel că este prematur ca testele pentru determinarea anticorpilor antifosfolipidici (aPL), altele decât anti- $\beta$ 2GPI IgG și IgM, să fie incluse în criteriile Sapporo revizuite.

#### ***Anticorpii antiprotrombinici***

Anticorpii antiprotrombinici detectați prin metoda ELISA sunt o populație eterogenă, ce includ anticorpi împotriva protrombinei singure (aPT-A) și anticorpi anti complexul fosfatidilserină - protrombină (aPS /



PT). Datele despre asocierea clinică a aPT-A sunt contradictorii și implică o specificitate scăzută a acestor anticorpi pentru diagnosticul SAFL (nivel de evidență II) [81]. O revizuire sistematică a anticorpilor antiprotrombinici și riscul de tromboză în SAFL nu a reușit să dezvăluie o asociere, indiferent de izotip, loc și tip de eveniment sau prezența LES [82]. Atât sensibilitatea cât și specificitatea aPS / PT sunt mai mare decât cele pentru aPT-A, în timp ce 95% dintre pacienții cu aPS / PT sunt, de asemenea, LA pozitivi, ceea ce sugerează că aPS / PT pot servi ca test de confirmare pentru LA (nivel de evidență II); aceste rezultatele provin însă dintr-un singur studiu [83] și preocupări în ceea ce privește aPS / PT apar din legarea multivalentă a anticorpilor; trebuie să fie exclusă posibilitatea de a măsura anticorpii împotriva fosfolipidelor din afara complexelor care la fel pot fi prezente în eșantion.

Studiile prospective care examinează asocierea aPT-A sau aPS / PT cu caracteristicile clinice ale SAFL sunt încă absente, iar Comitetul de experți consideră că este încă prematură includerea anticorpilor antiprotrombinici în criteriile de clasificare pentru SAFL.

#### ***Avantajele criteriilor Sydney [84].***

Avantajele criteriilor Sydney față de criteriile mai vechi de clasificare Sapporo includ următoarele:

- Specificarea clară a limitelor pentru nivelurile de anticorpi IgG și IgM aCL pentru utilizare în criterii. Revizuirea actuală încorporează în criteriile de laborator, de asemenea, anticorpii anti- $\beta$ 2GPI, care au semnificație clinică și prognostică bazată pe dovezi.
- Subcategorizarea pacienților cu SAFL în baza coexistenței a mai mult de 1 rezultat pozitiv al testului de laborator permite identificarea pacienților cu risc crescut de tromboză.
- Momentul testării de laborator în raport cu evenimentul clinic de tromboză obstetricală a fost mai bine definit. Intervalul dintre 2 rezultate pozitive consecutive ale testelor de laborator a fost crescut și s-a evidențiat o corelare mai bună cu SAFL. Cu toate acestea, acest lucru nu este bazat pe dovezi.
- Factorii de risc comuni pentru bolile cardiovasculare și afecțiunile care conferă risc de tromboză au fost clar definiți și luați în considerare.
- Aderarea la ghiduri stricte privind morbiditatea în sarcină reduce șansele de clasificare greșită și a fost recomandată ferm în această actualizare.

• Mai multe alte afecțiuni, legate de SAFL au fost clar definite și permit clasificarea acestor entități clinice separate în cadrul bolii SAFL cu o claritate rezonabilă.

#### ***Limitările noilor criterii de clasificare***

• Morbiditatea asociată sarcinii din SAFL rămâne destul de greu de distins în practica clinică de rutină. Odată cu apariția unor caracteristici histopatologice și de laborator mai bune ale insuficienței placentare, această caracteristică a SAFL se speră să câștige specificitate și aplicabilitate în practica de rutină. În actualizarea Sydney, autorii nu au văzut niciun avantaj în eliminarea criteriului preeclampsiei / insuficienței placentare; cu toate acestea, sunt necesare studii prospective bine concepute pentru a determina contribuția SAFL la problema generală a nașterii premature din preeclampsie severă sau insuficiență placentară.

• Încă nu există un consens internațional cu privire la testele de laborator și valorile limită pentru anticorpul aCL [85]. Această problemă a fost abordată într-o actualizare din 2011 [86].

• Includerea anticorpilor noi (IgM și IgG anti-β2GP1), valorile limită pentru anumite teste (de exemplu, anticorpii aCL și anti-β2GP1 și numărul de trombocite), precum și definițiile includerii caracteristicilor clinice legate de SAFL se bazează în principal pe „opinia expertului” și sunt mai puțin bazate pe dovezi. Sensibilitatea și specificitatea acestor valori limită și definițiile asocierilor în SAFL nu au fost validate în studii clinice prospective. În mod similar, intervalul de timp dintre evenimentul clinic și cel de laborator și noul interval de timp dintre 2 rezultate pozitive ale testelor de laborator nu au fost validate prospectiv.

• Evaluarea definițiilor cu adevărat relevante rămâne extrem de dificilă datorită interacțiunii unei multitudini de factori care afectează manifestările clinice clasice ale SAFL și care face dificilă atribuirea evenimentului clinic SAFL. Asocierea LES și SAFL merită probabil o clasificare suplimentară din cauza apariției frecvente simultane a acestor 2 condiții.

De la formularea criteriilor internaționale de clasificare preliminară (Sapporo) pentru sindromul antifosfolipidic (SAFL) a apărut un bloc semnificativ de studii fundamentale, privind manifestările de laborator și clinice ale SAFL. Un atelier de preconferință, care a precedat cel de-al XI-lea Congres Internațional privind anticorpul antifosfolipidic (aFL), a luat în considerare o revizuire a criteriilor internaționale de clasificare



pentru SAFL. Membrii panoului atelierului au inclus toți autorii și persoanele ce au participat. Unii dintre autori au prezentat dovezile actuale în domeniul lor de expertiză, oferind literatura relevantă despre predictorii rezultatului, factorii de risc, asociațiile între caracteristicile și datele clinice și testele de laborator. Dovezile au fost, de asemenea, revizuite și clasificate de către trei membri ai comitetului, care nu au fost implicați în prezentarea subiectelor specifice. A urmat o discuție deschisă, pentru a ajunge la consens. În cazul în care datele erau limitate sau incongruente, avizul expertului nu completează recomandările. Criteriile actuale de clasificare a sindromului antifosfolipidic, Miyakis S., 2006 [2], sunt utile în cercetarea clinică, cu toate acestea, identificarea pacienților cu anticorpi antifosfolipidici care prezintă un risc mai mare de tromboză și/sau morbiditate a sarcinii rămâne o necesitate nesatisfăcută și o provocare majoră în practică clinică. Recent, a fost dezvoltat scorul global antifosfolipidic (Global APS Score GAPSS), un scor de risc pentru manifestările clinice ale SAFL, care încorporează factori de risc independenți ai bolilor cardiovasculare și un profil antifosfolipidic (Tabelul 7).

**Tabelul 7.** Scorul Global Ajustat al Sindromului Antifosfolipidic (The Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score - GAPSS)

Factorul	Valoarea, puncte
Anticorpi anticardiolipinici IgG/IgM	5
Anti- $\beta_2$ -glycoproteina I IgG/IgM	4
Lupus anticoagulant	4
Hyperlipidemia	3
Hipertensiune arterială	1

Scorul Global Antifosfolipidic, dezvoltat și validat inițial în lupusul eritematos sistemic a fost aplicat într-o cohortă de pacienți cu LES, urmăriți prospectiv, apoi validat la pacienții cu SAFL fără asociere cu LES [3]. Datorită prevalenței relativ scăzute a SAFL în populația generală, estimată ca o incidență de cinci

cazuri la 100.000 de persoane pe an, cercetarea clinică APS necesită

eforturi internaționale și colaborări multicentrice. Alianța Sindromul antifosfolipidic pentru Trialuri Clinice (AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Syndrome Alliance - APS ACTION) este o rețea internațională de cercetare care a lansat un registru web al pacienților cu antifosfolipoide pozitive cu sau fără boli autoimune sistemice. Cu aceste resurse, obiectivul nostru a fost cel de a evalua utilitatea clinică a GAPSS pentru a identifica pacienții cu risc mai mare de recurență, utilizând datele din registrul APS ACTION.

Sindromul antifosfolipidic rămâne o provocare clinică pentru medici, iar evaluarea precisă a riscului de tromboză este un moment crucial în gestionarea pacienților cu APS [4]. Atunci când se identifică pacienții cu risc mai mare de a dezvolta manifestări clinice ale SAFL, profilul de antifosfolipide (AFL) reprezintă cel mai precis instrument de stratificare a riscului. În acest studiu, am demonstrat utilitatea aGAPSS în stratificarea subgrupurilor de pacienți cu riscuri trombotice diferite, noi găsind nivele mai ridicate de aGAPSS la pacienții cu tromboză recurentă (arterială sau venoasă), comparativ cu cei fără recurențe de tromboză arterială. Printre altele, Pengo și colab. a constatat că tripla pozitivitate la antifosfolipide a fost asociată cu un risc mai mare de tromboză în SAFL [5]. În mod similar, niciun factor de risc unic al bolii cardiovasculare nu părea asociat independent cu riscul de apariție a trombozei recurente.

De consemnat faptul, că această lipsă de asociere nu ar trebui considerată ca un refuz la datele anterioare, deoarece toți pacienții recrutați de acest studiu îndeplinesc criteriile pentru SAFL și sunt strict monitorizați în centrele terțiare, reprezentând potențial o tendință de eșantionare în comparație cu alte observații, cohorte. În plus, aceste descoperiri sunt în concordanță cu conceptul conform căruia antifosfolipidele sunt un pas necesar, dar insuficient, în dezvoltarea trombozei, unde un „al doilea hit” probabil împinge echilibrul hemostatic în favoarea trombozei prin includerea factorilor suprapuși dar necesari dezvoltării sale, cum ar fi factorii de risc cardiovasculari tradiționali nemodificabili [6,7].

Printre diferitele metode de stratificare a riscurilor, aGAPSS prezintă avantaje importante, în primul rând, sistemele de notare s-au dovedit a fi instrumente valabile ușor accesibile pentru medicul practician. În al



doilea rând, aGAPSS ia în considerare atât profilul antifosfolipidic (incluzând ambele criterii și non-criterii aFL), cât și factorii de risc cardiovascular tradiționali. Deși nu s-a constatat că o singură pozitivitate aFL și un factor de risc cardiovascular tradițional sunt asociate independent cu un risc crescut de reapariție a trombozei, atunci când sunt calculate într-un sistem de notare, ambii factori contribuie la stratificarea riscului ca parte a variabilelor incluse în aGAPSS.

Autorii au fost conștienți să recunoască limitările studiului. În primul rând, tratamentul s-a bazat pe judecata clinicianului curant. În al doilea rând, utilizarea unei abordări retrospective și transversale ar putea influența reproductibilitatea rezultatelor, deoarece scorurile individuale aGAPSS ar putea fluctua în diferite momente de timp. În al treilea rând, registrul APS ACTION nu include informații clinice despre factorii de risc cardiovascular la momentul evenimentului recurent sau despre alți factori potențiali de risc trombotic. Ar trebui să luăm în considerare și faptul că AFS este o afecțiune cu prevalență scăzută [20], iar studiul nostru a vizat una dintre cele mai mari cohorte de AFS trombotice. În al patrulea rând, detaliile privind diferitele metode utilizate în laboratoarele locale pentru a testa aFL (de exemplu, tipul kitului ELISA, informații de testare de casă) nu au fost disponibile. În timp ce un studiu longitudinal ar fi extrem de informativ, o abordare transversală care utilizează eforturi comune internaționale reprezintă un teren solid pentru investigații ulterioare. În concluzie, analiza registrului internațional la scară largă a pacienților cu aFL pozitiv, aGAPSS ar putea ajuta la stratificarea riscului pacienților în temeiul probabilității de a dezvolta tromboză recurentă în cadrul sindromului antifosfolipidic.

Pe de o parte, sistemele de notare nu sunt menite să înlocuiască judecata medicilor curanți. Pe de altă parte, combinația de instrumente accesibile pentru stratificarea riscului, cum ar fi eGAPSS și eforturile de colaborare în rețeaua științifică APS ACTION, ar putea ajuta la o gestionare îmbunătățită a pacienților cu AFS, deoarece identificarea mai precisă a celor cu risc mai mare de evenimente trombotice ar oferi o bază terapeutică adaptată.

1. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211–1214
2. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;7 Suppl 2:S86–89.
3. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275–286.
4. Hughes GRV. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus* 1998;7 Suppl 2:S1–4.].
5. Wendell A. W., Azzudin E.G., Takao K. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, vol. 42, no. 7, July 1999, pp 1309-1311.].
6. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:541–545.
7. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042–1048
8. Harris EN. The Second International Anticardiolipin Standardisation Workshop/The Kingston Antiphospholipid Antibody Study (KAPS) group. *Am J Pathol* 1990;94:476–484.
9. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185–1190.
10. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV. Outcome in patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3–6
11. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996;5:409–413].
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi Tet. Al. International consensus statement on an update of the classification criteria for



---

definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.

13. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 440–443.

14. Weber M, Hayem G, Meyer O. The Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome: comment on the article by Lockshin et al. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1965–1966

15. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102: 3137–3147].

16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252]

17. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Haemostasis and thrombosis task force, British Committee for standards in haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.

18. Genvresse I, Luftner D, Spath-Schwalbe E, Buttgerit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 68: 84–90.]

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.

20. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002; 108: 263–71.

21. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–1190.

22. Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations – a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb Haemost* 2001; 86: 575–583.

23. Harris EN, Pierangeli SS. Revisiting the anticardiolipin test and its standardization. *Lupus* 2002; 11: 269–275. [24].
24. Wong RC, Gillis D, Adelstein S, et al. Consensus guidelines on anti-cardiolipin antibody testing and reporting. *Pathology* 2004; 36: 63–68
24. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1860–1862
25. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294–300.]
26. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825–382
27. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 258–263.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG Practice Bulletin, no 33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541–545
29. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763]
30. Wong RC. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res* 2004; 114: 559–571
31. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153–2156.
32. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530–536.
33. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470–475.



34. Tincani A, Allegrì F, Balestrieri G et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 553–558.

35. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang ER, Joseph L, Le Comte M, Fortin PR. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2003; 90: 108–115.

36. Obermoser G, Bitterlich W, Kunz F, Sepp NT. Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 148–153.

37. Detkova D, Gil-Aguado A, Lavilla P et al. Do antibodies to beta2-glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1999; 8: 430–438.

38. Lee EY, Lee CK, Lee TH, Chung SM, Kim SH, Cho YS, Yoo B, Moon HB. Does the anti beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res* 2003; 111: 29–32

39. Derksen W, Erkan D, Kaplan V et al. Real world experience with antiphospholipid antibodies (aPL): How stable are aPL over time? *Arthritis Rheum* 2004; 50: S67

40. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1226–1232].

41. Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M, Mitchell L. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005; 106:4152–4158.].

42. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.].

43. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222–1226].

44. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations

---

and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027

45. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 501–507

46. Singh JP, Evans JC, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83: 897–902].

47. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. In: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 9 edn. Boston: Little, Brown & Co, 1994: 253–256].

48. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579–1587].

49. Brey RL, Chapman J, Levine SR, et al.. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus* 2003; 12: 508–513.].

50. Chapman J, Abu-Katash M, Inzelberg R, Yust I, Neufeld MY, Vardinon N, Treves TA, Korczyn AD. Prevalence and clinical features of dementia associated with the antiphospholipid syndrome and circulating anticoagulants. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 81–84

51. Mc Laurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005; 64: 297–303.].

52. Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvorsen A, Schultz LR, Levine SR. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1433–1440

53. Tourbah A, Clapin A, Gout O et al.. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998; 55: 517–52154. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120–124

55. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and



association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 985–992].

56. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2004; 31: 1344–1348

57. Diogenes MJ, Diogenes PC, de Moraes Carneiro RM, Neto CC, Duarte FB, Holanda RR. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004; 43: 632–637.

58. Toubi E, Krause I, Fraser A et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 499–504

59. Frances C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 209–219

60. Hodak E, Feuerman H, Molad Y, Monselise Y, David M. Primary anetoderma: a cutaneous sign of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2003; 12: 564–568.

61. Dugas E, Nochy D, Huong du LT et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42–52.

62. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569–2579

63. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, Inanc M. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760–1764.].

64. Macchi L, Rispoli P, Cloufent-Sanchez G, Pellegrin JL, Nurden P, Leng B, Nurden AT. Anti-platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: their relationship with the observed thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; 98: 336–341

65. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based

66. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827–1832.], morbiditatea sarcinii (nivel de evidență II)

67. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 211–225 on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996; 75: 536–541

68. Gardiner C, MacKie IJ, Malia RG et al. The importance of locally derived reference ranges and standardized calculation of dilute Russell's viper venom time results in screening for lupus anticoagulant. *Br J Haematol* 2000; 111: 1230–1235

69. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704–715

70. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S. A two-step coagulation test to identify antibeta-glycoprotein I lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 702–707

71. Spadaro A, Riccieri V, Terracina S, Rinaldi T, Taccari E, Zoppini A. Class specific rheumatoid factors and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 56–60].

72. Scientific and Standardization Committee. *Lupus AntiCoagulant/Phospholipid-dependent Antibodies. Annual Report.* Boston: International Society for Thrombosis and Haemostasis, 2002.

73. Nash MJ, Camilleri RS, Kunka S, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1077 -1081

74. Carmo-Pereira S, Bertolaccini ML, Escudero-Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. Value of IgA anticardiolipin and antibeta2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 540–543

75. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717–2723.

76. Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, Merrill JT, Fink CA. Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine a



antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 142–149.

77. Ebeling F, Pettersson T, Muukkonen L, Vahtera E, Rasi V. Beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 111–118.

78. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1860–1862].

79. Ichikawa K, Tsutsumi A, Atsumi T et al. A chimeric antibody with the human gammal constant region as a putative standard for assays to detect IgG beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2461–2470] și

80. Diri E, Cucurull E, Gharavi AE et al. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in African-Americans: IgA aCL and anti-beta2 glycoprotein-I is the most frequent isotype. *Lupus* 1999; 8: 263–268].

81. Munoz-Rodriguez FJ, Reverter JC, Font J et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000; 85: 632–637.

82. Galli M, Luciani D, Bertolini G, 2003

83. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine–prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1982–1993

84. Garg N., Deodhar A. The Sydney Classification criteria for definite Antiphospholipid syndrome. *Fibromyalgia. Rheumatic diseases*. March, 2012, vol. 26]

85. Tincani A, Allegri F, Balestrieri G, et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2004; 114:553-558.

86. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med*. 2011; 270:110-122].