

Diagnosticul de laborator al Sindromului Antifosfolipidic

Elena Samohvalov

1.6. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic (SAFL) se bazează pe o combinație de caracteristici clinice și descoperiri de laborator. Deși criteriile de clasificare au fost concepute în scopuri de cercetare, mulți clinicieni recurg la aceste criterii atunci când emit diagnosticul de SAFL la adulți [19].

Studiul anticorpilor antifosfolipidici (aFL) s-a început încă din 1906, când Wasserman a dezvoltat o metodă serologică pentru diagnosticarea sifilisului (reacția Wasserman). La începutul anilor 1940, s-a descoperit cum că componenta principală cu care anticorpii („reaginele”) răspund în reacția Wasserman este cardiolipina fosfolipidă încărcată negativ (FL). La începutul anilor '50, un inhibitor circulant al coagulării sângelui a fost găsit în serurile pacienților cu lupus eritematos sistemic (LES), care a fost numit lupus anticoagulant (LA).

În curând, atenția cercetătorilor a fost atrasă de faptul că în lupusul eritematos sistemic (LES) producția de LA este însoțită nu de sângerări, ci de o creștere paradoxală a frecvenței complicațiilor trombotice. Dezvoltarea metodei radioimunologice (1983) și a metodelor de testare imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea anticorpilor **anticardiolipinici** (aCL) au contribuit la extinderea studiilor privind rolul **anticorpilor antifosfolipidici** în bolile umane.

S-a dovedit că **anticorpi antifosfolipidici** reprezintă un marker serologic al unui fel de complex de simptome, incluzând tromboza venoasă și/sau arterială, diverse forme de patologie obstetricală (în primul rând avort spontan recurent), trombocitopenie, precum și alte tulburări neurologice, cutanate, cardiovasculare, hematologice. [15, 38]

În 1986, G. Hughes și colab. [1, 23] au propus desemnarea acestui complex de simptome drept sindrom antifosfolipidic (SAFL). În 1994, la al VI-lea simpozion internațional despre **anticorpi antifosfolipidici**, s-a propus denumirea sindromului SAFL Hughes, după reumatologul englez care l-a descris pentru prima dată și a adus cea mai mare contribuție la dezvoltarea acestei probleme.

Diagnosticul de laborator al sindromului antifosfolipidic (SAFL)

Conform ghidurilor, trei teste (anticoagulantul lupic, anticorpii anticardiolipinici IgG și IgM, anticorpii anti-b2GPI – IgG și IgM sunt necesare pentru evaluarea profilului SAFL și clasificarea pacienților în funcție de prezența unuia sau a mai multor teste pozitive. Pentru a evita detectarea anticorpilor tranzitorii, testele trebuie să fie pozitive la două sau mai multe colectări, la cel puțin 12 săptămâni distanță. [19, 36]

Teste de coagulare (anticoagulantul lupic-AL).

Anticoagulanții de tip lupic sunt anticorpi orientați împotriva complexelor fosfolipide-proteine. Aceștia interferează **in vitro** cu testele de coagulare dependente de fosfolipide, determinând prelungirea lor (cel mai frecvent se aplică timpul de tromboplastină parțială activată aPTT).

In vivo prezența anticoagulanților de tip lupic se asociază cu un risc crescut de evenimente trombotice (trombofilie). Prevalența trombozelor la pacienții cu anticoagulanți lupici este de 24-36%, prevalențe fiind trombozele profunde ale membrelor și embolismul pulmonar.

Un rezultat pozitiv exact al testului de laborator pentru AL este obligatoriu în SAFL, deoarece un rezultat fals pozitiv poate expune pacientul la terapie anticoagulantă nejustificată și la un risc crescut de sângerare. Probele nu trebuie colectate în timpul episodului acut. Dacă pacientul utilizează preparate anticoagulante, sunt de preferat testele aCL și anticorpii anti beta-2GPI, care nu sunt afectate de utilizarea acestor medicamente. La pacienții care administrează antagoniști de vitamina K, AL poate fi testat utilizând plasmă nediluată, dacă INR este <1,5. Testul poate fi efectuat după diluarea probei 1:1 cu plasmă obișnuită, atunci când INR are valori cuprinse între 1,5 și 3,0.

Totuși, nu trebuie testată pacienții ce administrează heparină nefracționată. Anticoagulante mai noi, cum ar fi argatrobanul și dabigatranul (inhibitori de trombină directă), interferează cu toate analizele din cadrul APS și prezintă o proporție semnificativă de rezultate fals pozitive [3, 27].

Societatea Internațională de Hemostază și Tromboză a definit o strategie în trei pași pentru detectarea AL:

1. **Test de screening:** demonstrează prelungirea timpului de coagulare dependent de AL mai mult decât limita superioară a intervalului de referință.

2. **Test de amestecare:** confirmă prezența unui inhibitor al coagulării și absența unui deficit de factor de coagulare.

3. **Este necesar de verificat** dacă inhibitorul este dependent de AL și nu este împotriva unui factor de coagulare specific.

Anticorpii antifosfolipidici - aFL sunt indicii de laborator. Atunci când persistă, aceștia sunt un element al sindromului clinic al SAFL. Ei pot fi, de asemenea, prezenși și tranzitor, urmând infecția sau o altă boală acută.

aFL sunt un grup eterogen de anticorpi, orientați împotriva proteinelor de legătură a fosfolipidelor [2]. Testele de detectare aFL incluse în criteriile de clasificare a SAFL sunt anticorpii anticardioliipinici (aCL) IgG și IgM, analiza imunosorbentă legată de enzimă (ELISA), anti-beta2-glicoproteina (GP I anticorp IgG și IgM ELISA și testul lupus anticoagulant (LA). Deși cardioliipina este un fosfolipid, majoritatea anticorpilor relevanți din punct de vedere clinic detectați în această analiză se leagă de fapt de proteina (-ele) de legare a fosfolipidelor, în mod obișnuit beta2-GP I, care se leagă de cardioliipină în analiză. Există și alte tipuri de aFL care nu sunt incluse în criteriile de clasificare SAF (de exemplu, anticorpii anti protrombină, fosfatidilserină sau fosfatidilinositol), care nu sunt relevate în mod curent dată fiind absența testării standardizate și incertitudinea vizavi de semnificația lor clinică.

Anticorpii anticardioliipinici.

Anticorpii anticardioliipinici aparțin grupului de anticorpi antifosfolipidici specifici pentru fosfolipidele anionice (încărcate negativ), componente ale membranelor celulare. Fosfolipidele anionice sunt localizate pe suprafața citoplasmatică a membranei, de vreme ce fosfolipodele neutre se găsesc predominant pe suprafața ei externă.

Anticorpii anticardioliipinici sunt mai sensibili decât anticoagulantul lupic pentru detectarea sindromului antifosfolipidic, fiind prezenți la 80-90% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic și având o frecvență de cinci ori mai mare în această afecțiune decât anticoagulantul lupic. Cu toate acestea, anticoagulantul lupic este considerat a fi mai specific decât anticorpii anticardioliipinici.

Conform criteriilor de la Sydney, un rezultat pozitiv este definit ca titru mediu sau înalt (adică > 40 de unități GPL/MPL sau > percentila 99) care a crescut specificitatea testului. Rolul testării a anticorpilor anticardioliipinici ca și criteriu de diagnostic pentru APS este momentan în

dezbateri. Deoarece testul este extrem de sensibil, acesta poate fi utilizat ca screening, iar rezultatele trebuie citite împreună cu alte teste diagnostice și caracteristici clinice ale pacientului [26].

Anticorpul anti-b2GPI.

Un rol al anti-B2GPI în patogeneza APS a fost demonstrat pe modele de animale, in vivo. Se presupune că anti-B2GPI se leagă de complexul B2GPI membranar și fosfolipide anionice exprimate pe suprafața unei game de celule implicate în cascada de coagulare, care declanșează evenimente de semnalizare celulară ce au ca rezultat efecte procoagulante, precum modificarea celulelor endoteliale, potențarea agregării plachetare și interferența cu procesul de coagulare plasmatică.

La pacienții cu APS, evenimentele trombotice apar cu frecvență crescândă în prezența altor factori de risc protrombotici, precum infecția. Studiile recente au demonstrat o interacțiune potențială între B2GPI și diverse elemente ale sistemului imunitar în timpul infecției. De exemplu, site-urile încărcate pozitiv din domeniul 5 al B2GPI conferă o afinitate pentru membranele celulare încărcate negativ și, de asemenea, se crede că ar rezulta în interacțiuni cu bacteriile, care ar putea declanșa răspunsuri imune innăscute.

Alte studii au arătat că B2GPI interacționează direct cu lipopolizaharidele, rezultând un complex care poate fi recunoscut și interiorizat de către macrofage. Câteva studii au raportat prezența anti-B2GPI la 11-27% dintre pacienții cu SAFL. Asocierea anti-B2GPI favorizează mai mult apariția evenimentelor arteriale, decât cea a trombozei venoase.

Anticorpul anti-protrombinici.

Protrombina este o proteină plasmatică, care este esențială în cascada de anticoagulare. Începând cu anii 1990, a fost înregistrat un anticorp anti-protrombină prezent în serul pacienților cu APS. Respectiv, s-a dovedit că anticorpul anti-protrombină are o valoare predictivă în evaluarea riscului de tromboză. Mai mult, se pare că anticorpul IgG împotriva complexului fosfatidilserină/protrombină (PS/PT) este de valoare mai mare în predicția trombozei. Astfel, protrombina, în special anticorpul anti-PS/PT, pot deveni un biomarker util pentru diagnosticul APS.

Anticorpul anti-complement-1c.

Complementul 1q (C1q) este o proteină complementară comună, care conține în principal două regiuni de bază, un domeniu asemănător colagenului în C-terminal și un domeniu globular în N-terminal. Calea clasică de activare a complementului începe inițial cu activarea complexului C1. Activarea C1 începe de la legarea C1q la complexe imune. C1q se poate lega și de fosfolipidele anionice, în timp ce anticorpul anti-C1q sunt orientați împotriva acestei legături, activând procesul procoagulant. Sensibilitatea și specificitatea anticorpilor anti-C1q la pacienții care au avut evenimente recurente au fost de 90% și, respectiv, 90%. Acest fapt ne indică că anticorpul anti-C1q ar putea deveni un potențial biomarker în prezicerea evenimentelor recurente. [2, 30]

Alte teste de laborator utilizate pentru stabilirea diagnosticului de sindrom antifosfolipidic:

Analiza generală a sângelui

1. Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH)
2. Trombocitopenie moderată (număr de trombocite 70 - 120 $10^9/l$; trebuie înregistrată de cel puțin 2 ori) - nu necesită tratament special
3. Leucocitoză
4. Anemie hemolitică Coombs-pozitivă.

Analiza biochimică a sângelui

1. **Hipergamaglobulinemie**
2. Creșterea conținutului de creatinină și uree (odată cu dezvoltarea insuficienței renale cronice)
3. **Hiperbilirubinemie**, o creștere a conținutului de aminotransferaze, fosfatază alcalină (cu leziuni hepatice)
4. Prelungirea reacțiilor de coagulare dependente de fosfolipide - determinarea anticoagulantului lupic (la)
5. Prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată (APTT)
6. Creșterea indicelui de protrombină
7. Tulburări ale metabolismului lipidic (conținut crescut de lipoproteine A, colesterol)

Studiile imunologice importante în diagnosticul sindromului antifosfolipidic:

1. Apariția anticorpilor anticardiolipinici (aCL) - IgG fiind cel mai semnificativ sub aspect diagnostic, în special în concentrație mare

2. Apariția unui anticoagulant lupic (dezavantaje ale definiției sale: imposibilitatea detectării acestuia la pacienții cărora li se administrează heparină, posibilitatea unor rezultate fals pozitive și fals negative).

3. Reacția Wasserman fals pozitivă.

4. Testul Coombs pozitiv (anticorpi împotriva eritrocitelor în prezența anemiei hemolitice)

5. Factorul antinuclear (FAN) este adesea detectat

6. **Anticorpzii anti-ADN** - sunt detectați mai rar decât FAN

7. Apariția factorului reumatoid (RF)

8. Apariția crioglobulinelor

9. Creșterea numărului și activității limfocitelor T și a limfocitelor B.

Evaluarea diagnostică în sindromul antifosfolipidic

La pacienții suspecți de sindrom antifosfolipidic (SAFL) se insistă pe un istoric medical minuțios, completat de examen fizic și teste de laborator pentru anticorpi antifosfolipidici (aFL) [4].

Istoricul ar trebui să fie axat pe natura și frecvența evenimentelor trombotice, rezultatele sarcinilor anterioare, semne de trombocitopenie și alți factori de risc pentru tromboză, inclusiv stare de imobilitate, medicație contraceptivă și/ sau istoric familial de trombofilie. Un istoric de medicație cu heparină poate fi relevant la pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH). Istoricul ar trebui să includă, de asemenea, întrebări cu privire la simptomele asociate cu lupusul eritematos sistemic (LES) - gen fotosensibilitate, ulcerații orale, pierderi de păr neuniforme și fenomenul Raynaud.

Examen fizic - Nu există semnalmamente fizice patognomonice pentru SAFL, cu toate acestea, pot fi găsite caracteristici anormale la examinare, care sunt legate de ischemie sau erupții tegumentare, infarct visceral sau cerebral. Examenul fizic poate dezvălui semne de livedo reticularis (și, în special, livedo racemosa), ischemia falangelor, gangrenă, tromboză venoasă profundă, murmur cardiac sau anomalii neurologice ce sugerează un accident vascular cerebral.

Testarea anticorpilor antifosfolipidici - Testarea anticorpilor la pacienții cu SAF suspectat implică analize imunologice pentru anticorpzii IgG și IgM la cardiolipină și beta2- GP I și o analiză funcțională pentru fenomenul de lupus anticoagulant (LA) [5]:

● Anticorpi anticardiolipinici (aCL); IgG și IgM prin test imunosorbent cu enzimă (ELISA).

● Anticorpi anti-beta2-GP I; IgG și IgM cu ELISA.

● Testarea LA este o procedură în trei etape:

– Demonstrarea unui test screening de durată dependent de fosfolipide asupra hemostazei. Testele de screening de obicei utilizate includ testul cu venin de viperă Russel diluat (DRVVT) și timpul tromboplastinei parțial activat (aPTT) care a fost optimizat în acest scop (aPTT sau lupus aPTT).

– Amestecul plasmei pacientului cu plasma normală nu reușește să corecteze testele de screening de durată. Aceasta elimină posibilitatea ca prelungirea testului de screening să fie cauzată de deficiența factorului de coagulare. Dacă testul de coagulare rămâne prelungit după adăugarea plasmei normale, este prezent un inhibitor.

– Adăugarea excesului de fosfolipide scurtează sau corectează testul de coagulare de durată (demonstrarea dependenței de fosfolipide).

LA sunt caracterizate prin corectarea timpului de coagulare de durată cu fosfolipid adăugat, dar nu cu plasmă de control, ceea ce confirmă faptul că inhibitorul coagulării depinde de fosfolipide [3].

Testarea aFL de mai sus este concordantă cu recomandările din criteriile de clasificare Sapporo revizuite descrise mai jos.

Spre deosebire de izotipurile IgG și IgM ale aCL și anti-beta2-GP I, asocierea izotipurilor IgA cu tromboza clinică rămâne controversată [6]. În general, nu testăm izotipurile IgA atunci când evaluăm SAF și, în mod obișnuit, nu considerăm acești anticorpi drept dovezi de susținere pentru diagnosticul de SAF, dacă sunt raportate. Cu toate acestea, multe laboratoare testează în mod regulat izotipurile IgA, dat fiind faptul că rareori pacienții prezintă un titru izolat moderat-ridicat persistent de IgA aCL sau anti-beta2-GP I în situația evenimentelor clinice legate de aFL. The Laboratory Diagnostics and Trends APS Task Force din cadrul celui de-al 14-lea Congres Internațional privind aFL a concluzionat că există dovezi de calitate inferioară care să includă izotipul IgA ca parte a criteriilor de clasificare SAFL, mai ales că aceste izotipuri sunt de obicei asociate cu alți aFL, ceea ce complică înțelegerea rolului IgA în particular

[7]. Astfel, utilitatea izotipurilor IgA este, în majoritatea cazurilor, limitată la acei pacienți cu suspiciune clinică puternică pentru SAF, dar care s-au testat negativ la alte teste pentru aFL [8]. Sunt necesare studii ulterioare suplimentare pentru a înțelege mai bine rolul anticorpului IgA aCL ca factor de risc de tromboză.

The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) au revizuit criteriile de clasificare pentru LES, includ izotipul IgA al aCL și anti-beta2-GP I ca parte a definiției pozitivității aFL; Izotipul IgA poate avea implicații asupra clasificării LES, dat fiind faptul că este mai frecvent la pacienții cu LES, în comparație cu pacienții aFL-pozitivi, fără alte boli autoimune [9].

Pe lângă prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFLs), unele dintre rezultatele de laborator mai frecvente includ trombocitopenie, anemie hemolitică, timp detromboplastina parțial activat prelungit (aPTT), istoric al unui test serologic fals pozitiv pentru sifilis și Nivele scăzute ale complementului.

Anticorpi antifosfolipidici - Cele trei teste majore aFL recunoscute după criteriile internaționale de clasificare a sindromului antifosfolipidic (APS) (tabelul 1) sunt următoarele:

- Anticorpi anticardiolipină (aCL), imunoglobulină G (IgG) și / sau analiza imunosorbentă legată de enzimă IgM (ELISA)
- Anticorpi anti-beta2-glicoproteină-I (anti-B2GPI) IgG și / sau IgM ELISA
- Test Lupus Anticoagulant (LA)

În general, diagnosticul de SAFL se face în prezența unuia sau mai multor aFL de mai sus, în stabilirea unei tromboze vasculare sau a unui tip specific de morbiditate în sarcină. Persoanele cu una sau mai multe aFL, dar fără antecedente de tromboză, complicații ale sarcinii sau alte manifestări, pot fi expuse riscului de a dezvolta SAFL. O discuție detaliată cu privire la diagnosticul de APS este prezentată în altă parte.

Anticorpii antifosfolipidici (aFL) pot fi prezenți la unele persoane care nu au APS și sunt altfel sănătoase, care au o altă boală autoimună sau reumatică sau care au fost expuse la anumite medicamente sau agenți infecțioși. Acestea și alte asociații sunt discutate mai detaliat în alte părți.

Momentul testării - Testarea inițială se face de obicei la scurt timp după un eveniment clinic, urmată de o testare confirmativă cel puțin 12 săptămâni mai târziu.

● **Testarea inițială aFL** - În mod obișnuit, testarea inițială aFL se efectuează în momentul trombozei sau al evenimentului nefast al sarcinii. În timp ce obținem toate testele enumerate mai sus, este de remarcat faptul că prezența unei tromboze mari poate normaliza în mod fals rezultatul testării aPTT (tabelul 2). Astfel, un test normal de aPTT sau un alt test de screening LA în mediul acut poate fi inexact și trebuie repetat. Analizele imuno (analizele ELISA pentru aCL sau beta-2-GP I) nu sunt afectate de tromboză acută sau de administrare de anticoagulante. (Consultați „Pacienții cu tratament anticoagulant” mai jos.)

● **Testarea aFL confirmată** - La pacienții cu teste pozitive inițiale pentru aFL, testarea trebuie repetată după cel puțin 12 săptămâni pentru a confirma persistența testului aCL, anti-beta2-GPI sau LA. În mod ocazional, în cazul unor infecții sau expuneri la medicamente pot apărea Nivele ridicate de IgG sau IgM aCL, precum și un test pozitiv de LA. (Consultați „Alte condiții asociate cu aFL” mai jos.) [11]

Rezultatele pozitive ale testării aFL la două teste ≥ 12 săptămâni între ele corespund criteriilor de laborator pentru clasificarea SAFL (a se vedea „Criterii de clasificare” de mai jos). Pentru majoritatea pacienților care nu au dovezi de laborator de SAF din această testare, nu efectuăm teste suplimentare de anticorpi. Cu toate acestea, testarea repetată poate fi adecvată în anumite cazuri, în care suspiciunea clinică pentru SAF este deosebit de mare.

Necesitatea testării confirmative, cauzată de natura tranzitorie a aFL, a fost ilustrată într-un studiu incluzând donatorii de sânge selectați în mod aleatoriu, care au fost testați pentru prezența aCL și LA [10]. La testarea inițială, 28 din 503 de teste (5,6%) au fost pozitive pentru IgG aCL, 38 din 457 (8,3%) au fost pozitive pentru IgM aCL și alte 5 (0,9%) au fost pozitive pentru ambele. Numărul care a rămas pozitiv pentru aCL la testarea repetată a scăzut progresiv la 3, 6, 9 și 12 luni; la un an, doar patru persoane au fost pozitive pentru IgG aCL (0,8 la sută), o persoană pentru IgM aCL (0,2 la sută) și niciuna pentru ambele izotipuri. Nu au existat teste pozitive

pentru LA la niciun pacient și niciunul dintre indivizi nu a avut dovezi clinice de SAF.

Pacienții sub tratament anticoagulant - La pacienții care primesc un tratament anticoagulant, testăm anticorpi aCL și anti-beta2-GP I, deoarece rezultatele nu sunt afectate de prezența unui anticoagulant. După cum s-a menționat mai sus, anticoagulantele pot prelungi aPTT și complică interpretarea aPTT sau a altui test de screening LA (tabelul 2). Convorbirea cu specialistul consultant și personalul de laborator este recomandată înainte ca un pacient care primește un tratament anticoagulant să fie testat pentru LA. Acest subiect este discutat mai detaliat separat. (Consultați „Utilizarea clinică a testelor de coagulare”, secțiunea „Pacient cu tratament anticoagulant”). [23]

Interpretarea rezultatelor pozitive - Nu toate rezultatele pozitive ale testului aFL sunt clinic semnificative. Interpretarea „pozitivității aFL semnificative clinic” ar trebui să ia în considerație: tipul, izotipul, titrul, persistența și numărul de teste aFL pozitive.

● Definim un profil aFL semnificativ clinic ca prezența unuia sau mai multor aFL-uri în două sau mai multe ocazii, la cel puțin 12 săptămâni între ele:

- Un test pozitiv de LA, bazat pe instrucțiunile International Society of Thrombosis and Haemostasis [3]
- aCL IgG sau IgM, cu un titru > 40 de unități
- anti-beta2-GP I IgG sau IgM, cu un titru > 40 de unități

Această abordare este în cea mai mare parte compatibilă cu criteriile de laborator descrise în criteriile revizuite de clasificare SAFL Sapporo. (Consultați „Criterii de clasificare” mai jos.)

● La anumiți pacienți cu suspiciune clinică deosebit de ridicată de SAFL, poate fi potrivit să considerăm următoarele rezultate ca fiind semnificative clinic:

- aCL sau anti-beta2-GP I IgG sau IgM, cu un titru de 20 până la 39 de unități
- IgA aCL sau anti-beta2-GP I

De remarcat este că, aFL poate fi prezent și în alte circumstanțe, în afară de SAFL, fie tranzitoriu, fie persistent. Acest detaliu este prezentat în continuare (vezi: „Alte condiții asociate cu aFL”) [12, 30].

Evaluare pentru alte afecțiuni - Diagnosticul de SAFL durează câteva luni, având în vedere nevoia de testare confirmativă de laborator, iar, între timp, poate fi necesar să se cerceteze teste de laborator suplimentare sau să se evalueze pacienții pentru alte cauze posibile de tromboembolism și/sau evenimente nefaste în cadrul sarcinii.

Aceste teste suplimentare pot include următoarele:

- **Testarea trombofiliei** - Testarea trombofiliei poate fi potrivită la anumiți pacienți, în special dacă se așteaptă ca rezultatele să facă modificări în management. Utilitatea acestei testări este discutabilă în cazurile în care tratamentul anticoagulant este planificat pe un termen determinat, deoarece rezultatele testării pot să nu modifice managementul; cu toate acestea, pot exista implicații pentru testarea rudelor de gradul întâi în familiile în care trombofilia este moștenită. Testarea trombofiliei poate include evaluarea trombofiliilor moștenite, cum ar fi mutația Leiden a factorului V, mutația protrombinei G20210A; deficiența de proteină S, proteină C și antitrombină; neoplasmelor mieloproliferative (MPN) sau hemoglobinuria paroxistică nocturnă (PNH). Acest subiect este discutat mai detaliat separat. (vezi: „Evaluarea pacienților adulți cu tromboembolism venos pentru factori de risc dobândiți și moșteniți”).

- **Evaluarea citopeniilor inexplicabile** - Pacienții cu trombocitopenie inexplicabilă sau anemie trebuie evaluați pentru alte cauze potențiale ale acestor anomalii. (Vezi "Abordarea la adult cu trombocitopenie inexplicabilă" și "Abordare la adult cu anemie").

- **Evaluarea lupusului eritematos sistemic** - Pacienții cu alte caracteristici clinice sugestive pentru LES ar trebui, de asemenea, să urmeze un set de analize corespunzătoare pentru patologia dată. Într-un grup de oameni de aproximativ aceeași vârstă de 1000 de indivizi cu SAFL, 36 la sută au avut LES, iar alte 5 procente au avut un sindrom asemănător lupusului [11]. (Vezi "Manifestări clinice și diagnosticarea lupusului eritematos sistemic la adulți", secțiunea „Testare de laborator”).

- **Evaluarea trombocitopeniei induse de heparină (HIT)** - Pacienții cu caracteristici clinice sugestive de HIT trebuie să fie supuși unei evaluări corespunzătoare pentru HIT. (Vezi "Prezentare clinică și diagnostic de trombocitopenie indusă de heparină" .)

Trombocitopenia și anemia hemolitică.

Trombocitopenia este frecvent observată la pacienții cu SAFL, cu o incidență cuprinsă între 22 și 42 la sută [28]. Frecvența trombocitopeniei este mai mare în SAFL asociate cu SLE decât în SAFL primar. Gradul de trombocitopenie este de obicei moderat, cu un număr de trombocite, de obicei, în intervalul de la 100.000 până la 140.000 / μL și este rar asociat cu evenimente hemoragice. Trombocitopenia nu împiedică apariția complicațiilor trombotice ale SAFL; cu toate acestea, o scădere a numărului de trombocite a precedat frecvent un episod de SAFL catastrofic [17].

Este de obicei ușoară și, în general, nu necesită nici o intervenție terapeutică activă. Conform unui studiu recent, prevalența trombocitopeniei a fost de 6% la pacienții cu SAFL triplu-pozitivi. Cu toate acestea, în varianta de SAFL catastrofic (SAFLc), trombocitopenia se dezvoltă la 65–100% dintre pacienți, în timp ce anemia hemolitică este observată în aproximativ o treime din toate cazurile. Prin urmare, ar trebui să se reducă progresiv numărul de trombocite la pacienții cu SAFL ca să fie considerat un semn de evoluție a bolii și ne poate indica pacienții care vor dezvolta boala în perioada următoare.

În caz de trombocitopenie severă simptomatică sau anemie, se recomandă prednisolon (tratamentul de primă linie). Terapia imunosupresivă, imunoglobulinele intravenoase și rituximab pot fi eficiente în cazurile refractare la utilizarea glucocorticoizilor.

Hipocomplementemie

Hipocomplementemia poate fi observată în SAFL primar, similar cu cea observată la pacienții cu LES [98,99]. Ca exemplu, într-un studiu de cohortă care a inclus 70 de pacienți cu APS primar, aproape jumătate au prezentat nivele scăzute de complement [98]. Cu toate acestea, Nivelele de complement, cum ar fi C3 și C4, nu sunt în general utilizate pentru a estima activitatea bolii, deoarece sunt uneori utilizate în LES.

Alte anomalii de laborator includ prelungirea unui test de coagulare a sângelui (de exemplu, aPTT), o anemie hemolitică [100] sau un istoric al unui test serologic fals pozitiv pentru sifilis [25,38].

Lista analizelor suplimentare recomandate în diagnosticul sindromului antifosfolipidic:

1. **Factorul antinuclear** prezent pe celulele HEp-2 este un indicator al bolilor autoimune. Metoda rezidă în detectarea anticorpilor împotriva proteinelor și a altor componente din interiorul nucleelor celulare. Acești anticorpi sunt detectați în sindromul fosfolipidic, lupus eritematos sistemic și alte boli autoimune. Sângele pacientului este luat pentru analiză.

2. **Analiza generală a sângelui** - permite determinarea cantitativă a principalelor componente ale sângelui: eritrocite, leucocite, trombocite. În sindromul antifosfolipidic se poate determina o scădere a numărului de trombocite ca urmare a distrugerii lor accelerate.

3. **Coagulograma nr. 3** (PTI, INR, fibrinogen, AT III, APTT, dimer D) - Analiza sistemului de coagulare a sângelui. Evaluarea parametrilor de coagulare include INR (International Normalized Ratio), APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) și altele. O scădere a valorilor INR și APTT indică hipercoagulabilitate, adică este un indiciu al unui risc crescut de formare a trombului (cheaguri de sânge). Evaluarea parametrilor coagulogramei are o mare importanță în tratamentul sindromului antifosfolipidic cu medicamente care reduc coagularea sângelui.

4. **Alaninaminotransferaza (ALAT)** - este o enzimă care se găsește în multe celule ale corpului, în principal în celulele hepatice. Când celulele hepatice sunt deteriorate, această enzimă pătrunde în fluxul sanguin, drept urmare crește concentrația sa în sânge. Analiza este utilizată pentru a diagnostica leziunile hepatice.

5. **Creatinina și ureea** sunt produsele finale ale metabolismului proteinelor din corpul uman. Sunt excretate de rinichi. În cazul afectării funcției renale, se poate observa o creștere a acestor indicatori.

6. Indicațiile pentru testarea **anticorpilor antifosfolipidici**:

- Patologie obstetricală (avort spontan recurent)
- Tromboze recurente de diferite localizări
- Maladii sistemice ale țesutului conjunctiv (lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren)

- Trombocitopenie
- Reacție fals pozitivă la TPHA

Anticoagulantul lupic aparține clasei de imunoglobuline IgG. Este un grup de anticorpi împotriva fosfolipidelor încărcate negativ. Inhibă reacția transformării protrombinei în trombină în sânge. Se presupune că anticoagulantele lupice se formează în organism în principal ca urmare a dezvoltării proceselor autoimune după infecție. Când se detectează prezența acestor anticorpi în sânge prin prelungirea testelor coagulologice, aceștia sunt definiți ca „ Anticoagulant lupic”. Au primit acest nume datorită faptului că au fost identificați pentru prima dată la pacienții cu LES (lupus eritematos sistemic). Prezența unui anticoagulant lupic este adesea observată în sindromul antifosfolipidic. Anticoagulantul lupus neutralizează fosfolipidele încărcate negativ și complexe fosfolipid-proteine implicate în coagularea sângelui. Prezența sa în sânge determină o creștere a timpului de coagulare in vitro în testele de coagulare dependente de fosfolipide (mai des aPTT, mai rar testul de protrombină).

În contextul unui organism întreg, prezența cronică a unui anticoagulant lupic în sânge, spre deosebire de anticorpii împotriva factorilor individuali de coagulare, este asociată cu o tendință de tromboză. LA este un indicator important al riscului de tromboză, în special în bolile sistemice, autoimune, sindromul antifosfolipidic, la pacienții cu SIDA; prezența acestui tip de anticorpi este asociată cu riscul de avort spontan.

Indicații pentru efectuarea unui test:

- Cazuri de tromboză venoasă și arterială precoce și mai ales recurență de localizare diferită, tromboembolism, tulburări dinamice ale creierului AVC circulator și ischemic;
- Avort spontan persistent (moarte fetală intrauterină, avorturi spontane);
- Trombocitopenie moderată combinată cu tromboză;;
- Trombocitopenie;
- Reacția fals pozitivă a lui Wasserman;
- Livedo reticularis;
- Extinderea inexplicabilă a aPTT (timpul de tromboplastină parțial activat).

Anticorpi împotriva fosfolipidelor IgG, IgM. Anticorpii antifosfolipidici (aFL) sunt autoanticorpi IgG și IgM capabili să se lege de factorii determinanți antigenici ai fosfolipidelor (cardiolipină, fosfatidilserină, fosfatidilinozitol, acid fosfatidil, fosfatidilcolină) și proteine care leagă fosfolipidele.

Anticorpi anticardiolipinei. Anticorpii anticardiolipinei sunt anticorpi antifosfolipidelor (cardiolipin-difosfatidilglicerol) ale membranelor celulare, un indicator principal al prezenței sindromului antifosfolipidic la pacienți. Anticorpii împotriva cardiolipinei sunt fracția principală a anticorpilor împotriva fosfolipidelor. Un anumit nivel de autoanticorpi anticardiolipinei este prezent în sângele persoanelor sănătoase, dar odată cu creșterea nivelului acestora, apare o stare calitativ nouă în sistemul hemostatic. Acești anticorpi interacționează cu fosfolipidele membranelor plachetare și ale celulelor endoteliale vasculare, provocând distrugerea acestora și contribuind la apariția trombozei și tromboembolismului. O creștere a nivelului de anticorpi este un test de laborator sensibil și specific care caracterizează riscul de complicații trombotice. Pacienții care au un nivel crescut de anticorpi împotriva cardiolipinei sunt expuși riscului de tromboză în diferite boli. În timpul sarcinii, datorită afectării tromboembolice a trofoblastului și a placentei, sunt posibile decesul fetal, avort spontan, abrupție placentară, malnutriție fetală și hipoxie.

Anticorpi împotriva β -2-glicoproteinei. Co-factor. În majoritatea cazurilor, efectul asupra fosfolipidelor nu este direct, ci mediat de proteine. Proteina plasmatică β -2-glicoproteinei I acționează cel mai adesea ca o astfel de proteină. Beta-2-glicoproteina prezintă în plasma normală și care circulă în asocieră cu lipoproteine (apolipoproteina H). Are activitate anticoagulantă naturală. Se presupune că, cu SAFL, anticorpii anticardiolipină interacționează nu cu cardiolipina, ci cu epitopii conformaționali formați în timpul interacțiunii b-2-glicoproteinei I cu cardiolipina. Prin urmare, detectarea anticorpilor împotriva cardiolipinei în serul sanguin simultan cu anticorpii împotriva b-2-glicoproteinei I mărește specificitatea diagnosticului SAF.

Anticorpi împotriva protrombinei. Protrombina (factorul II) este o glicoproteină dependentă de vitamina K sintetizată în ficat și implicată în

coagularea sângelui. Protrombina asigură crearea unui complex de factori Va, Xa și fosfolipide pe membrana celulelor deteriorate. Ca rezultat, în prezența ionilor Ca^{2+} , se formează un complex de protrombinază, care scindează protombina în trombină, ceea ce duce în continuare la conversia fibrinogenului în fibrină. Un nivel crescut de anticorpi împotriva protrombinei, în special la pacienții cu lupus eritematos sistemic și sindrom antifosfolipidic, crește riscul de tromboză venoasă profundă. În plus, prezența anticorpilor împotriva protrombinei este asociată cu tromboembolismul pulmonar și întreruperea prematură a sarcinii. De asemenea, prezic un risc ridicat de infarct miocardic la pacienții cu boală coronariană.

Anticorpi împotriva anexinei. Anexina V este o proteină dependentă de calciu prezentă în multe țesuturi, în principal celule endoteliale și placentă. La concentrații scăzute, anexina V este prezentă în trombocite, la concentrații mai mari în eritrocite și leucocite. Are proprietăți anticoagulante pronunțate *in vitro*. Această proprietate a anexinei V se datorează afinității sale mari pentru fosfolipidele anionice și capacității de a preveni factorii activi de coagulare a sângelui care se leagă de fosfolipidele membranelor celulare printr-un mecanism dependent de calciu. Eliminarea anexinei V de pe suprafața celulei accelerează coagularea plasmei sanguine.

Anticorpi antifosfatidilserină. Fosfatidilserina, un alt membru al clasei fosfolipidelor, se găsește în membranele celulare ale diferitelor țesuturi. Cea mai mare cantitate de fosfatidilserină este conținută în membranele trombocitelor și celulelor endoteliale ale peretelui vascular, care sunt implicate în coagularea sângelui. Anticorpii împotriva fosfatidilserinei, asemănători cu anticorpii împotriva cardiolipinei, interacționează cu fosfolipidele membranelor trombocitare și ale celulelor endoteliale vasculare, provocându-le leziuni, care servesc drept bază pentru dezvoltarea trombozei și tromboembolismului.

Recomandări rezumative

- Suspiciunea clinică de SAFL poate apărea în următoarele circumstanțe (a se vedea „Când se poate suspecta diagnosticul” de mai sus):

• Apariția unuia sau mai multor evenimente trombotice venoase sau arteriale inexplicabile, în special la pacienții tineri.

• Unul sau mai multe evenimente nefaste ale sarcinii, inclusiv decesul fetal după 10 săptămâni de gestație, nașterea prematură din cauza preeclampsiei severe sau insuficienței placentare sau a pierderilor embrionare multiple (<10 săptămâni de gestație).

Dacă oricare dintre scenariile de mai sus apar la un pacient care manifestă, de asemenea, vivo reticularis / racemoză, cardiopatie valvulară și / sau descoperiri neurologice, cum ar fi deficiențe cognitive și leziuni ale substanței albe, atunci suspiciunea de diagnostic pentru SAF ar trebui să crească în continuare. Un diagnostic sistemic de boală autoimună, în special lupus eritematos sistemic (LES), ar trebui să crească suspiciunea de SAF în stabilirea simptomelor clinice corespunzătoare.

Alte anomalii de laborator care ridică, de asemenea, semnificația potențialului diagnostic a scenariilor de mai sus (de exemplu, tromboză sau evenimentul nefast al sarcinii) includ o trombocitopenie ușoară inexplicabilă, prelungirea unui test de coagulare a sângelui (de exemplu, [aPTT]), sau un istoric al unui test serologic fals pozitiv pentru sifilis.

• La pacienții suspecți de SAF, efectuăm un istoric medical detaliat, examen fizic și testare de anticorpi, pentru anticorpii antifosfolipidici (aFL) (a se vedea „Evaluarea diagnosticului” de mai sus). În general, efectuăm testarea inițială a anticorpilor în jurul perioadei unui eveniment clinic, urmată de teste confirmative cel puțin 12 săptămâni mai târziu. Testarea anticorpilor la pacienții cu SAFL suspectat include următoarele (a se vedea „Testarea anticorpilor antifosfolipidici” de mai sus):

• anticorpi anticardiolipinici (aCL); imunoglobulina G (IgG) și IgM prin test imunosorbent asociat cu enzimă (ELISA).

• Anticorpi anti-beta2-glicoproteină (GP) I; IgG și IgM de ELISA.

• Testarea anticoagulantului Lupus (LA) cu testul cu veninului de viperă Russell diluat (dRVVT) și / sau aPTT, sau o altă combinație ca teste inițiale de screening.

• Poate fi potrivit realizarea unor testări de laborator suplimentare sau evaluarea pacienților pentru alte cauze posibile ale tromboembolismului și / sau a evenimentelor nefaste ale sarcinii. Aceasta poate include testarea

altor cauze de tromboembolism și citopenii inexplicabile și evaluarea LES. (Consultați „Evaluarea pentru alte condiții” de mai sus.)

- Diagnosticul de SAFL se bazează pe o combinație de caracteristici clinice și profilul aFL. Factorii de risc pentru tromboză, altele decât aFL, trebuie, de asemenea, evaluate în timpul evaluării de diagnostic. Deși criteriile de clasificare a SAFL (tabelul 3) au fost concepute în scopuri de cercetare, ele pot fi utile pentru a ghida clinicienii în diagnosticarea pacienților. Utilizarea acestor criterii, însă, nu ar trebui să substituie raționamentul clinic în momentul diagnosticării SAFL.

- Ocazional SAFL se poate constata la pacienți care nu corespund criteriilor Sapporo revizuite. Exemplele includ indivizi cu trombocitopenie neexplicată, boală cardiacă sau microangiopatie trombotică renală (nefropatie aFL), sau persoane cu evenimente clinice legate de aFL și valori ale testului aFL la limită. Se recomandă consultarea unui clinician cu expertiză în diagnosticul SAFL.

- Diagnosticul diferențial al SAFL este vast și include și alte cauze ale trombozei arteriale și venoase și pierderi ale sarcinii recurente. De asemenea, trebuie remarcat faptul că aFL poate fi prezent la unele persoane care sunt de altfel sănătoase, au o boală autoimună sau reumatică, au o malignitate și au fost expuse la anumite medicamente sau agenți infecțioși. (A se vedea mai sus „Alte cauze ale trombozei” și „Alte cauze ale pierderii recurente de sarcină” de mai sus și „Alte condiții asociate cu aFL” de mai sus.)

- Manifestările clinice și managementul SAFL sunt prezentate separat. (vezi: "Manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic" și "Tratamentul sindromului antifosfolipidic" și "Sindromul antifosfolipidic: implicațiile sarcinii și gestionarea la gravide".)

Indice bibliografic

1. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:675.
2. Khamashta MA, Amigo MC. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Rheumatology*, 6, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds), Elsevier, Philadelphia 2015. Vol 2, p.1144.
3. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1737.
4. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376:1498.
5. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 113:985.
6. Sebastiani GD, Galeazzi M, Tincani A, et al. Anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. Prevalence and clinical associations. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:344.
7. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13:917.
8. Bertolaccini ML, Amengual O, Artim-Eser B, et al. Clinical and prognostic significance of non-criteria antiphospholipid antibody tests. In: *Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights*, Erkan D, Lockshin MD (Eds), Springer International Publishing, 2017. p.171.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.

10. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72:209.
11. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2012; 46:1019.
12. 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; 4:295.
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309.
14. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:927.
15. Bobba RS, Johnson SR, Davis AM. A review of the sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised sapporo criteria add value? *J Rheumatol* 2017; 34:1522.
16. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, et al. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2014; 2:1860.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline. CLSI document H60-A. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
18. http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample_pdf/H60A_sample.pdf (Accessed on February 17, 2016).
19. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1637.
20. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th

International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015; 14:401.

21. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25:1365.

22. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112:682.

23. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 1995; 99:624.

24. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 2019; 49:193.

25. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2013; 207:5.

26. Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2:S18.

27. McNally T, Purdy G, Mackie IJ, et al. The use of an anti-beta 2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 91:471.

28. Santiago M, Martinelli R, Ko A, et al. Anti-beta2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in leptospirosis, syphilis and Kala-azar. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:425.

29. García Moncó JC, Wheeler CM, Benach JL, et al. Reactivity of neuroborreliosis patients (Lyme disease) to cardiolipin and gangliosides. *J Neurol Sci* 2019; 117:206.

30. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23:199.

31. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with

hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 2015; 90:1138.

32. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 2018; 101:468.

33. Muñoz-Rodríguez FJ, Tàssies D, Font J, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30:770.

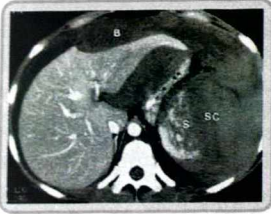
34. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 31:256.

35. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knöll A, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1939.

36. Merrill JT, Shen C, Gugnani M, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in patients taking procainamide. *J Rheumatol* 1997; 24:1083.

37. Dlott JS, Roubey RA. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:71.

38. Vassallo J, Spector N, de Meis E, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2016; 29:533.



Metode imagistice de investigare în SAFL

**Maria Garabajiu
Ghenadie Curocichin**