



Metode imagistice de investigare în SAFL

Maria Garabajiu
Ghenadie Curocichin

1.7. METODELE IMAGISTICE DE INVESTIGARE ÎN SAFL

Diagnosticul imagistic în Sindromul antifosfolipidic.

Manifestările clinice esențiale ale sindromului antifosfolipidic (SAFL) care necesită evaluare instrumentală sunt cele incluse în criteriile de clasificare a bolii, Sapporo, revizuite în 2006. Pentru elucidarea completă a metodelor imagistice necesare în diagnosticul și monitorizarea manifestărilor legate de SAFL va fi efectuată o stratificare conform acestor criterii de clasificare.

Sindromul AFL poate provoca tromboză arterială și/sau venoasă care poate să implice orice sistem de organe. Prevalența evenimentelor trombotice arteriale și venoase la pacienții cu SAFL poate varia în diferite populații etnice din cauza factorilor genetici și de mediu [1]. De exemplu, o incidență mai mică a trombozei venoase profunde (TVP) dar și o incidență mai mare a trombozei arteriale s-au determinat în populația japoneză în comparație cu cohorțele europene. Incidența mai mare a trombozei arteriale în SAFL este în concordanță cu populația generală din Japonia și este asociată cu hipertensiune arterială, comparativ cu populația din alte țări [2,3].

Conform unui studiu mare pe 1.000 de pacienți cu SAFL parveniți din 13 țări europene, cea mai frecventă manifestare trombotică a inclus TVP (38,9%), deși s-a găsit frecventă și tromboza arterială (accident vascular cerebral, 19,8%; infarct miocardic, 5,5%). [4] Cohorta din Piedmont (Italia) a raportat caracteristici ale pacienților cu SAFL, care cuprindeau 217 pacienți cu tromboză venoasă (45,6%) și 34 (35%) cu tromboză arterială. Studiul din Japonia a constatat că din cei 141 de subiecți cu SAFL 32,6% au produs primul eveniment de tromboză în teritoriile vasculare venoase, iar 66% – în vasele arteriale. În acest studiu cea mai frecventă tromboză a fost infarctul cerebral (61%), urmat de TVP (23,4%) [5]. Orice altă localizare a trombozei venoase, inclusiv pelviană, renală, mezenterică, hepatică, portă, axilară, oculară, sagitală și pe vena cavă inferioară poate fi caracteristică pentru SAFL. Alte locații ale trombozei arteriale pot fi determinate de afectarea retiniană, brahială, coronariană, mezenterică și a arterelor periferice.

Prin urmare, diagnosticul imagistic al sindromului antifosfolipidic are drept scop detectarea condițiilor patologice, care necesită a fi evaluate

pentru trasarea diagnosticului diferențial al SAFL în temeiul spectrului de manifestări clinice prezentate.

La prima etapă a investigațiilor instrumentale și imagistice se va preciza sediul afectării tromboembolice - venoase, arteriale sau vaselor mici.

Ecografia (ultrasonografia) venoasă reprezintă testul imagistic standard pentru pacienții suspecți cu tromboză venoasă profundă a extremităților inferioare, fiind caracterizată de o specificitate și sensibilitate înaltă (97%) în asemenea situații [7]. Testul are multe avantaje - este cost-eficient, neinvaziv, fiabil, rapid și nu prezintă riscul radiației ionizante. Acest tip de investigație are și unele limitări, fiind dificil de utilizat în unele cazuri, precum tromboza venoasă profundă a extremităților, abdomenului și pelvisului, dar și la pacienții cu obezitate, edem, sensibilitate, artroplastie recentă de șold sau genunchi, bandaje de gips, bandaje suprapuse și dispozitive de imobilizare.

În asemenea situații clinice se impune utilizarea metodelor mai costisitoare și invazive precum VCT sau RMN.[8] Ultrasonografia cu compresie este procedura de alegere în cazuri suspecte de TVP a extremităților superioare și inferioare. Alte modificări ale acestei tehnici, cum ar fi compresia în două puncte, compresia extinsă și compresia completă sunt utilizate în diferite combinații la diferite instituții [9]. Conform ghidurilor și standardelor tehnice ale Colegiului American de Radiologie (ACR), USG membrelor inferioare ar trebui să includă ultrasonografie Doppler de compresie, culoare și spectrală cu evaluarea fazicității și accelerării fluxului venos [10].

Ecografia (ultrasonografia) sistemului arterial periferic reprezintă investigația de prima alegere în cazurile de boală arterială periferică (BAP). USG Doppler cu undă continuă este utilizată pentru a obține forme de undă de viteză și pentru a măsura tensiunea arterială sistolică pe segmente secvențiale la extremitățile superioare sau inferioare și este o componentă tradițională a unei evaluări neinvazive a arterelor periferice. Utilizarea acestei tehnici permite estimarea inițială a localizării și severității bolii, urmărirea progresiei bolii și cuantificarea efectelor terapierilor de revascularizare și este inclusă în recomandările internaționale de clasa I [11]. Ecografia duplex a extremităților poate fi utilizată pentru a diagnostica locația anatomică și gradul de stenoză pe extremitățile inferioare în BAP. Ecografia duplex are, de asemenea, o utilitate clinică largă pentru evaluarea anevrismelor, disecția arterială, sindromul de

prindere a arterei poplitee, evaluarea limfocelelor și a maselor de țesuturi moi la indivizii cu boli vasculare. Sensibilitatea și specificitatea pentru diagnosticarea stenozelor este de peste 50%, iar pe arterele iliace și poplitee acestea sunt de 90% și, respectiv, 95%.

O meta-analiză a comparat acuratența tehnicii Doppler duplex efectuată cu sau fără ghidare imagistică color. Pentru o specificitate de 95%, sensibilitatea duplexului color-ghidat a fost de 93%, comparativ cu 83% pentru metodele duplex incolor. Precizia examinării duplex depinde de capacitatea tehnicii de a vizualiza în mod adecvat vasul.

Angiografia de contrast a fost considerată până acum „standardul de aur” atât pentru definirea anatomiei vasculare normale, cât și a patologiei vasculare. La moment este cea mai accesibilă tehnică imagistică, iar îmbunătățirile tehnice ale echipamentelor de imagistică cu raze X, inclusiv aplicarea tehnicilor digitale pentru detectarea anomaliilor, precum și majorarea progresivă a rezoluției imaginii au permis o mai bună definire a teritoriilor vasculare afectate cu contrast și au dus la un profil de siguranță mai bun.

Personalul medical va trebui să ia în calcul și faptul că aceasta investigație are unele specificități. În primul rând ar fi riscurile asociate oricărei proceduri invazive, cum ar fi ateroembolizarea, disecția și lezarea accidentală a peretelui vascular sau perforarea. Vigilența și manipularea atentă a firului de ghidare, localizarea cateterului sunt imperative. În plus, există un risc mic, dar important de reacție la substanța de contrast; riscul unei reacții severe este de aproximativ 0,1%. Agenții de contrast sunt asociați cu o incidență redusă, dar importantă, de nefrotoxicitate care pot impune examinări și intervenții suplimentare din partea specialistului [11]. Având în vedere aceste incidente, tehnologia de imagistică angiografică de ultimă generație este ajutată de Tomografia computerizată (CT) și Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN), care permit afișarea simultană a tuturor datelor relevante pe o stație de examinare. CT are capacitatea de a vizualiza nu doar lumenul dar și peretele vasului. Astfel crește potențialul de cuantificare și caracterizare mai precisă a plăcii aterosclerotice, cu reducerea timpului de expunere la razele X. CT spirală cu 64 de felii (64MSCT) favorizează vizualizarea excelentă a tuturor vaselor sangvine majore și minore. Această caracteristică are o importanță deosebită pentru urmărirea evolutivă și a răspunsului la tratament la pacienții cu sindrom Hughes.[12]

Angiografia cu tomografie computerizată (ATC) este o investigație imagistică invazivă, deoarece necesită introducerea intravenoasă substanței de contrast iodată, care opacifiază arterele. Angiografia prin tomografie computerizată a extremităților a fost utilizată în studii preliminare pentru a diagnostica localizarea anatomică și gradul de stenoză în BAP. Rezultatele studiilor de tomografie computerizată cu un singur detector au arătat o precizie excelentă pentru detectarea ocluziilor, cu o sensibilitate și specificitate de la 94% până la 100%. Precizia de detectare a stenozelor este mai mică. Rieker și colab. au raportat o sensibilitate de numai 36- 58% pentru detectarea stenozelor de peste 75% la interpretarea proiecției de intensitate maximă, deși sensibilitatea s-a îmbunătățit până la 73- 88% când s-a analizat și fiecare dintre imaginile secțiunii transversale [11,13].

Angiografia pulmonară cu tomografie computerizată (APTC) are o bună precizie diagnostică pentru trombembolia pulmonară (TEP), este relativ ușor de manevrat și, prin urmare, în majoritatea situațiilor a înlocuit scintigrafia de ventilație/perfuzie (V/Q) și angiografia pulmonară ca test de primă intenție în suspiciunea de TEP. De considerat faptul că această examinare expune pacienții la radiații ionizante, iar mediul de contrast este contraindicat pacienților cu insuficiență renală severă, deoarece comportă riscul de toxicitate renală și reacții alergice. Testele alternative pot depăși aceste dezavantaje.[7] Angiografia coronariană cu tomografie computerizată (ACTC) poate fi utilizată la pacienții cu risc intermediar și sindrom coronarian pentru a oferi un diagnostic rapid. În timp ce angiografia coronariană invazivă de contrast rămâne standardul de aur în diagnosticul bolii coronariene, ACTC s-a impus tot mai mult ca o alternativă mai fiabilă și neinvazivă. ACTC evită riscurile asociate cu o procedură invazivă, fiind un instrument rapid și posibil mai rentabil de evaluare a pacienților cu risc intermediar de CAD. Studiile inițiale au constatat că sensibilitatea diagnostică, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a acestei tehnici este de 94%, 97%, 87% și respectiv 99% [14].

Venografie cu tomografie computerizată (VTC) poate oferi informații despre întregul sistem venos profund. Cu toate acestea, principalul dezavantaj al APTC și CTV reprezintă expunerea la radiații pe care o oferă. Odată cu progresele tehnologice în tomografie computerizată cu mai multe detectoare, o doză redusă de radiații de la CT a fost atinsă în mai multe

moduri. Sensibilitatea și specificitate investigației depinde de zone de efectuare a acesteia. Zonele arterelor femurale și poplitee mai sus de genunchi sunt caracterizate de o sensibilitate și specificitate mai sporită (circa 90% și 93%) comparativ cu sistemul venos inferior de genunchi (circa 73% și 87%).[15] Totodată o indicație extrem de importantă a VTC este evidențierea trombozelor sistemului venos cerebral cu sensibilitate raportată pînă la 95% în aceste cazuri. Deși VTC este convenabil, mai rapid și disponibil pe scară largă, radiațiile ionizante și nefropatia indusă de contrast sunt o preocupare. Cu toate acestea, VTC poate fi ușor combinat cu APTC pentru investigarea emboliei pulmonare sau a altor patologii abdominale care pot predispuce pacienții la tromboză și poate fi utilizat pentru urmărirea imagisticii stenturilor endovenoase atunci când ultrasunetele sunt echivoce.[8]

Scintigrafie V/Q și tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici ventilație / perfuzie (V/Q) de este o tehnică emergentă care are ca rezultat o expunere la radiații considerabil mai mică decât APTC și evită necesitatea contrastului intravenos. Acuratețea diagnosticului TEP în termeni de sensibilitate și specificitate este similară cu CTPA și ambele au performanțe mai bune decât scintigrafia plană V/Q. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța acestei tehnologii nu a fost suficient validată pentru utilizare în practica clinică de rutină [16].

Imagistica prin Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) este o modalitate alternativă de imagistică pentru detectarea patologiei venoase, atât a venelor profunde cât și a sistemului venos la nivelul organelor interne. Principalul avantaj față de CT este lipsa radiațiilor ionizante, care este preferabilă la pacienții tineri și în cazul necesității investigațiilor repetate. Deoarece RMN este susceptibilă de modificări ale parametrilor de magnetizare și eșantionare, se pot investiga secvențe diferite. O revizuire sistematică și meta-analiza studiilor care implică diferite tehnici de RMN au arătat că sensibilitatea și specificitatea examinării ar fi de 92%, respectiv 95%, atunci când RMN s-a utilizat în diagnosticul trombozelor venoase profunde. Deși este de o precizie excelentă, angiografia/venografia prin rezonanță magnetică este încă sub-utilizată - chiar și în centrele care au acces la această tehnologie - și ar putea fi benefică în anumite grupuri atunci când venele/arterele pelviene sunt afectate și atunci când trebuie luate în considerare intervențiile vasculare profunde [8]. Angio-RMN nu expune pacienții la radiații ionizante și pot fi aplicate secvențe specifice

care nu necesită un agent de contrast pentru a vizualiza trombusul. Puterea sa constă în natura sa extrem de modificabilă și capacitatea de a furniza mai multe informații despre structura trombusului ca atare.

RMN cerebrală este în prezent cea mai bună metoda imagistică pentru diagnosticul tromboemboliei cerebrale, permițând o evaluare exactă a locației, extinderii și impactului acesteia asupra parenchimului cerebral. În prezent se discută utilitatea RMN combinate pe creier/inimă la pacienții cu APS asimptomatici. Până când nu vor fi disponibile mai multe date, această abordare poate fi luată în considerare la pacienții cu SAFL cu risc crescut de BCV/accident vascular cerebral, cum ar fi cei cu lupus eritematos sistemic și cu profil aPL de risc ridicat sau cu scoruri ridicate în modelele de predicție a riscului de BC; la pacienții cu SAFL și valvulopatii cardiace/trombi cardiaci, insuficiență cardiacă; la cei cu manifestări neurologice de SAFL: clasice și necriteriale (convulsii, disfuncție cognitivă, sindrom similar sclerozei multiple) [16,17] .

Datorită riscului crescut de boli cardiovasculare la pacienții cu SAFL, detectarea anomaliilor clinice și subclinice cardiace pentru a preveni deteriorarea ulterioară se prezintă de un interes special. O tehnologie utilă pentru a detecta anomaliile cardiace care apar în mai multe boli este Doppler Ecocardiografia. Leziunile valvelor cardiace (vegetații, îngroșarea valvei și disfuncția) sunt frecvente în SAFL, independent de LES, dar datele sunt contradictorii date fiind diferențele în tehnica ecocardiografiei, asocierile inconsistente cu anticorpii aPL și heterogenitatea populației. Comitetul de revizuire a criteriilor de clasificare a SAFL a propus un consens minim cu privire la disfuncția valvulară și oferă definiții relevante ale leziunilor de valve cardiace în SAFL, dar nu recomandă adoptarea lor în calitatea unor criterii de clasificare. [18]

Un alt criteriu important în clasificarea maladiei, exteriorizat până la 10% din pacienți, sunt morbiditățile ale sarcinii în absența altor factori obstetricali și ginecologici [5]. Pierderea sarcinii la pacientele cu SAFL este frecventă, în special în al doilea și al treilea trimestru. Pozitivitatea triplă (lupus anticoagulant, anticardiolipină și anticorpi anti-beta-2-glicoproteină-I), pierderea anterioară a sarcinii, antecedentele de tromboză și LES sunt factori de risc pentru complicațiile sarcinii în SAFL. Pre-eclampsia, nașterea prematură, retardul creșterii intrauterine, insuficiența placentară, decolarea prematură de placentă și sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, număr scăzut de trombocite) pot

agrava evoluția sarcinii în SAFL. Reieșind din cele expuse, monitorizarea strictă a sarcinii este necesară pentru prevenția evenimentelor patologice. Recomandările EULAR 2016 de monitorizare a sarcinii la femeile cu lupus eritematos sistemic și/sau SAFL indică:

Screening ultrasonografic de rutină

- Primul trimestru (11-14 săptămâni de gestație).
- Al doilea trimestru (cu Doppler, de preferat la 20–24 săptămâni de gestație).
- Supravegherea fetală suplimentară în al treilea trimestru la intervale lunare
- Ultrasonografia Doppler va viza artera ombilicală, arterele uterine, canalul venos și artera cerebrală mijlocie (în special la feteșii despre care se cunoaște că suferă de restricția timpurie a creșterii intrauterine (IUGR), adică până la 34 săptămâni de gestație).
- În cazul retardului de dezvoltare intrauterină (diagnosticat după 34 de săptămâni), la creșterea redusă a circumferinței abdominale și/sau la un raport cerebro-placentar minor se identifica feții cu risc mare de morbiditate perinatală în care numai Doppler-ul arterei ombilicale este insuficient. [19]

Ecocardiografia fetală este indicată în suspecția de aritmie sau miocardită fetală, în special în contextul anticorpilor materni pozitivi anti-Ro/SSA sau anti-La/SSB. Alte teste (electrocardiogramă plus Holter monitoring, magnetocardiografie, o tehnică gated-pulsed Doppler, o kinetocardiogramă fetală bazată pe viteză) ar putea detecta semne subtile ale subdezvoltării congenitale a blocului cardiac (BCC), dar acestea din urmă nu sunt recomandate în prezent ca practică standard. BCC asociat cu anti-Ro/SSA și /sau anti-La/SSB are o rată de recurență de 16% la femeile cu un copil afectat anterior. Prin urmare, se recomandă efectuarea ecocardiogramelor fetale seriate săptămânal, începând cu săptămâna a 16 de gestație [20].

Astfel, femeile însărcinate și recunoscute ca având SAFL necesită a fi instruite și monitorizate în permanență de către o echipă multidisciplinară formată din obstetrician, reumatolog și hematolog cu specializare în SAFL.

Indice bibliografic

1. Fujieda Y, Amengual O. New insights into the pathogenic mechanisms and treatment of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2021; 8(2): 93–99.
2. Kato M, Hisada R, Atsumi T. et al. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(1):73-81.
3. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M. et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(3):397-9.
4. 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*. 2002; 46(4):1019-27.
5. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O. et al. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012; 21(14):1506-14
6. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica* 2020. 105(3):562-572
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London, England: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2020.
8. Silickas J, Black SA, Phinikaridou A. et al. Use of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Central Venous Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018;14(3):188-195.
9. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y. et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):493-507
10. American College of Radiology. Practical guidelines and standards for performance of the peripheral venous ultrasound examination. Reston (VA): 2015.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative

report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(9):1383-97; quiz 1398.

12. Stojanovich L, A Djokovic. Tomography and blood vessels in Hughes syndrome. *Lupus* (2014) 23, 337-341

13. Rieker O, Duber C, Schmiedt W, et al. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:269-76.

14. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470279/>

15. Sato T, Yoshimura N, Horii Y. et al. Low Tube Voltage Computed Tomography Venography for Patients with Deep Vein Thrombosis of the Lower Extremities - A Comparison with Venous Ultrasonography. *Circulation Journal Circ J* 2021; 85: 369-376

16. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583-1594

17. Markousis-Mavrogenis G, Sfikakis PP, Mavrogeni SI, Tektonidou MG. Combined brain/heart magnetic resonance imaging in antiphospholipid syndrome-two sides of the same coin. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2559-2568.

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

19. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:476-485

20. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:301-12