

2.7. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ÎN HEMATOLOGIE

Introducere. Frecvența sindromului antifosfolipidic (SAFL) în populația generală nu este bine cunoscută, dar incidența lui este de aproximativ 5 cazuri la 100.000 populație în an, cu prevalența anticorpilor antifosfolipidici de 40-50 cazuri la 100.000 populație [1]. SAFL poate fi independent sau în asociere cu patologii cronice, cu tumori maligne. Prevalența SAFL crește odată cu vârsta. Acest fapt a fost demonstrat în cadrul studiului german Gutenberg Health Study, care a investigat 500 de persoane și a constatat prevalența anticorpilor anticardiolipinici IgM și anti β 2glicoproteina I IgM la persoanele de vârstă înaintată și o stabilizare sau scădere a prevalenței anticorpilor anticardiolipinici IgG [2]. Astfel, rezultatele titrelor pozitive trebuie interpretate cu precauție la persoanele în etate și la persoanele cu comorbidități [3].

Literatura de specialitate menționează o incidență semnificativă a malignității la pacienții cu sindromul antifosfolipidic. Conform multiplelor studii de domeniu, se constată că frecvența confirmării de laborator a anticorpilor antifosfolipidici (aFL) la pacienții cu cancer variază între 1,4 la 74%. Această vastă gamă de rezultate se datorează parțial diferențelor de design adoptat pentru diferite studii și, în parte, definițiilor inconsistente pentru „pozitivitatea SAFL” din literatura de specialitate pe care le raportează aceste studii [4].

Grupul internațional de experți din 13 țări europene Euro-Phosfolipid a analizat prevalența celor mai relevante manifestări clinice și modificări imunologice în cadrul unei cohorte de 1000 de pacienți cu SAFL. Rezultatele acestui studiu au demonstrat, că la acești 1000 de pacienți cu sindrom antifosfolipidic, monitorizați timp de 10 ani, maladia oncologică a fost a doua cauză de deces (13,9%), după infecția bacteriană [5].

În 1995 Zuckerman și colab., în cadrul studiului care a vizat 126 de pacienți cu tumori solide și hemopatii maligne, au consemnat că aproximativ la 22% dintre pacienți s-au prezentat pozitivi pentru

anticorpilor anticardiolipinici (aCL) IgG și / sau IgM, comparativ cu 3% în grupul de control format din persoane sănătoase [6].

Studiul derulat de Gomez și colab. în anul 2006 a inclus 120 de pacienți cu limfom malign, leucemie mieloidă cronică, carcinom cu celule renale, tumoare primară fără focar primar depistat, adenocarcinom pulmonar, carcinom mamar și melanom, cu vârstă medie de 56 +/- 17 ani și a depistat la 67% din pacienți prezența aFL. Preponderent s-au confirmat anticardiolipina IgM, anticoagulantul lupic (AL) și antiβ₂glicoproteina I. La 23 (35%) din 65 de pacienți aceștia au reușit remisiunea aFL după un tratament adecvat al malignității [7].

Scopul studiului elaborat de Vassalo și colab. în 2014 a fost evaluarea prevalenței și impactului prognostic al anticorpilor antifosfolipidici la 95 pacienți oncologici adulți (79% cu tumori solide; 21% - cu hemopatii maligne), admiși în unitatea de terapie intensivă de peste de 48 de ore. Acest studiu a detectat prezența aFL în 74% de cazuri, anticoagulantul lupic fiind cel mai frecvent atestat la pacienții cu cancer în stare critică. Supraviețuirea pe termen mediu a acestor 74% de pacienți nu s-a diferit de cea a celorlalți 26% pacienți cu aFL negativi [8].

Anticoagulantul lupic s-a detectat în 48% de cazuri (la 54% pacienți cu tumoră solidă și 42% pacienți cu hemopatii maligne), în timp ce anticorpilor aCL IgG și IgM s-au găsit în titru mare la 40 și, respectiv, 62% dintre pacienții cercetați, dar ambele tipuri de Ig au fost mai semnificative la pacienții cu hemopatii maligne [4, 9].

Prevalența aFL (AL și aCL) s-a determinat semnificativ mai mare în cadrul studiului de cohortă desfășurat în Italia printre pacienții cu limfom malign - 27,0% vs 8,0% (n = 100) în lotul de control; p = 0,008.

Multitudinea studiilor epidemiologice care au evaluat prevalența aFL la pacienții cu maladie oncologică a confirmat că prezența aFL este indiscutabilă, dar rămâne o problemă nerezolvată: poate fi oare considerată prezența aFL un „fenomen” al alinierii în sine sau aceasta contribuie direct la dezvoltarea trombozei la acești pacienți [4].

Aspectele patogenetice ale SAFL și hemopatiile maligne

Rolul patogen al aFL în oncologie este încă o problemă în dezbateră pentru medicina contemporană. Sunt necesare cercetări suplimentare cu privire la asocierea dintre aFL și procesul malign hematopoietic pentru a înțelege patogenia acestor conexiuni și a ordona un tratament individualizat pentru SAFL din hemopatia malignă [4].

Sunt posibile câteva mecanisme patogenetice ce ar explica asocierea dintre anticorpul antifosfolipidici și cancer (Fig. 1) :

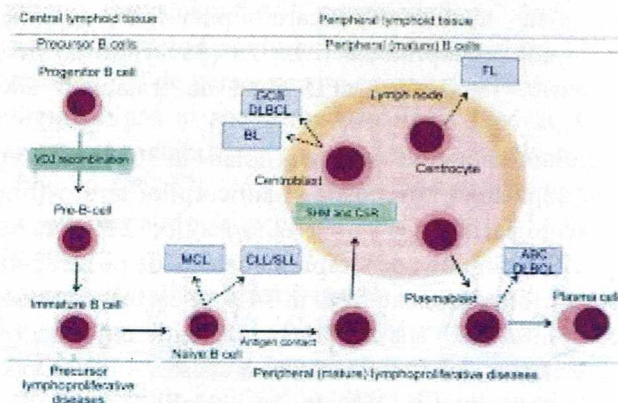


Figura 1. Mecanisme patogenetice în limfoame pentru asocierea anticorpilor aFL [1,7].

Tabloul clinic

Tabloul clinic al SAFL în patologii hematologice este foarte bogat, dar nu diferă evident în caz de asociere al SAFL cu alte maladii. Cea mai frecventă manifestare clinică, în cohorta descrisă de Cervera și colegi, a fost tromboza venoasă profundă, urmată de trombocitopenie, livedo reticularis, accident vascular cerebral, tromboflebite superficiale, embolie pulmonară, sarcină stopată în evoluție și accident vascular cerebral ischemic [10]. Prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL) poate conferi un risc crescut de tromboză la pacienții cu hemopatii maligne, deși nivelele par să nu reflecte patogenitatea lor. Patologiile sistemului hemopoietic, preponderent limfoproliferative, pot fi asociate cu hiperproducerea de anticorpi antifosfolipidici, dar nu cresc în mod necesar riscul de SAFL

la acești pacienți [11]. Prezența SAFL poate contribui la majorarea riscului asocierii complicațiilor trombotice la pacienții cu hemopatii maligne. Persistența a aFL în timp, precum și combinarea a doi sau mai multor aFL exacerbează riscul de tromboză în timp [1]. Deci, prezența aFL la pacienții cu patologii oncologice poate fi un semn de declanșare a unui eveniment trombotic.

Tromboza poate apărea în locații neobișnuite, cum ar fi vena cavă superioară, vena cavă inferioară, hepatică, portă (sindromul Budd Chiari), vena jugulară, subclavie, renală, retiniană, cerebrală. Riscul de tromboză venos recurent este de asemenea crescut în prezența anticorpilor fosfolipidici [10]. Manifestările clinice ale trombozei din acest context vor fi în funcție de:

- locația anatomică a trombului sanguin cu blocarea circulației sanguine,
- de calibrul vasului,
- de organul al cărui funcție va fi perturbată cu dezvoltarea insuficienței uni- sau poliorganice.

Manifestările hematologice la asocierea SAFL se vor prezenta în funcție de maladia hematologică de bază. În majoritatea cazurilor, se constată o tendință ușoară spre trombocitopenie de consum cu aFL. Mecanismele prin care anticorpii aCL induc trombocitopenie la pacienții cu SAFL nu sunt pe deplin elucidate. Numărul de plachete sanguine variază între 100.000-150.000/ μ L, ceea ce, de obicei, nu prezintă un risc sever pentru o hemoragie spontană [12]. Trombocitopenia poate fi de geneză dublă prin asocierea sintezei de autoanticorpi antitrombocitari în sângele periferic, precum și antimegacariocitari în măduva oaselor. Trombocitopenia este constatată la 30-40% din pacienții cu SAFL. Din acest motiv la pacienții cu trombocitopenii autoimune este indicată cercetarea anticorpilor antifosfolipidici [13, 14].

În tabloul clinic și la investigațiile paraclinice poate fi constatată anemie hemolitică autoimună. În acest caz vor fi relevate sindroamele clinice specifice hemolizei eritrocitare: sindromul anemic tradus prin

astenie, vertije, acufene, fosfene, dispnee, palpitații cardiace, tahicardie compensatorie și sindromul hemolitic cu semne de icter al pielii și mucoaselor de diferită intensitate, funcție de intensitatea procesului hemolitic [12]. Investigațiile paraclinice vor determina prezența anemiei cu valori scăzute de eritrocite și hemoglobină, reticulocitoză, cu hiperplazie compensatorie a seriei eritrocitare la nivel medular, majorarea nivelului bilirubinei totale din contul fracției libere, cu titre de anticorpi antieritrocitari în sânge. Complicațiile autoimune pot fi întâlnite în toate tipurile de patologii ale sistemului hemopoietic, dar o frecvență mai mare se constată în procesele limfoproliferative precum: leucemia limfocitară cronică, mielomul multiplu, boala Waldenstrom, limfoamele maligne, preponderent în limfoamele non-Hodgkin [15]. Asocierea complicațiilor autoimune implică un prognostic mai sumbru și afectează și mai mult calitatea vieții pacientului cu hemopatie malignă. Deseori se constată un răspuns mai bun al componentului autoimun la tratamentul citostatic specific hemopatiei maligne, decât de la tratamentul standard cu glucocorticoizi, imunoglobulină [16].

Anticorpii fosfolipidici și hipercoagulabilitatea sunt, de asemenea, implicați în dezvoltarea osteonecrozei, osteoporozei și, mai rar, a necrozei mădule-spinale (necroza măduvei osoase cu conservarea osului) [12].

Anticorpii anticardiolipinici sunt asociați cu activitatea procesului tumoral. Determinarea lor poate fi utilizată pentru aprecierea eficacității tratamentului specific aplicat sau pentru evaluarea prognostică a bolii. Acest fapt a fost constatat de către Bairey, care a urmărit nivelul seric de anticorpi aCL la pacienții cu diagnostic confirmat imunohistochimic de limfom non-Hodgkin agresiv. Nivelul seric al anticorpilor aCL IgG, anterior tratamentului specific, s-a prezentat semnificativ crescut, dar s-a și normalizat după atingerea remisiunii complete [17].

Diagnosticul diferențial

În funcție de vasul sanguin în care s-a dezvoltat tromboza SAFL, diagnosticul diferențial se va trasa cu diferite patologii ale sistemului

hematopoietic [18]. Pe fond de *trombembolie venoasă* centrală sau periferică, SAFL trebuie diferențiat de următoarele patologii hematologice:

- Trombofilii ereditare și dobândite
- Procese mieloproliferative cronice
- Deficiențe fibrinolitice.

Persoanele de vârstă tânără, sub 45 de ani, cu tromboză, cu antecedente familiale de tromboză la rude tinere trebuie examinate pentru confirmarea unui tip de trombofilie genetică [18]. Trombofiliile ereditare se dezvoltă ca urmare a mutațiilor factorilor de coagulare, anticoagulantelor plasmaticice. Trombofiliile dobândite reprezintă un grup de patologii asociate cu complicații trombotice, ce se dezvoltă secundar acțiunii procoagulante a diferitor factori etiologici pe parcursul vieții, iar anamnestical eredo-colateral este negativ. Policitemia vera, mielofibroza idiopatică, trombocitemia esențială sunt hemopatii maligne, tabloul clinic al cărora frecvent include dezvoltarea complicațiilor trombotice. Acest fapt este datorat modificărilor hematologice, precum proliferarea patologică, excesivă a elementelor mielopoietice (eritrocite, trombocite, granulocite) cu dezvoltarea succesivă a fenomenului de stază în circulația sanguină datorită hiperviscosității sângelui.

În caz de dezvoltare a *trombemboliei arteriale* SAFL trebuie diferențiat de:

- purpura trombotică trombocitopenică (sindromul Moschowitz)

Purpura trombotică trombocitopenică este condiționată de agregarea patologică a trombocitelor și activarea cascadei de coagulare în vasele sanguine de calibru mic cu dezvoltarea trombocitopeniei de consum și legarea fibrinei, care este produsul final al hemostazei secundare. Aceste complexe plachete-fibrină formează microtrombi care circulă în patul sanguin și determină hemoliza eritrocitelor [19].

În caz de *tromboză combinată (arterială și venoasă)*, diagnosticul diferențial trebuie trasat cu:

- Dereglările sistemului de fibrinoliză;

- Homocisteinemia;
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă;
- Anemiile hemolitice intravasculare
- Sindromul CID [18].

Disfibrinogenemia, deficitul activatorului plasminogenului, înglobează patologiile ce induc tulburări în sistemul de fibrinoliză, clinic manifestate prin dezvoltarea complicațiilor trombotice. Valori crescute ale homocisteinei pot fi constatate în anemiile megaloblastice, deficitul vitaminei B6, în patologia cronică renală, cistinurie, după administrarea preparatelor medicamentoase ce conțin S-adenozil-metionină sau 6-azauridin triacetat, la administrarea de metotrexat, fenitoină, oxid nitric, carbamazepină, anticoncepționale orale, anticonvulsivante, izoniazidă, hidralazină, teofilină, penicilamină [20].

Mecanismul patogenetic de bază ce condiționează formarea cheagului sanguin este creșterea stresului oxidativ ca rezultat al leziunilor endoteliale, agregării plachetare, alterării afinității pentru fibrină a lipoproteinelor [20]. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă reprezintă o anemie hemolitică dobândită ca rezultat al aberației cromozomiale, gena PIG A la nivelul celulei stem hemopoietice cu proliferarea patologică a elementelor sanguine mieloide. Eritrocitele indemne sunt hemodializate direct în circulația sanguină cu eliberarea nemijlocită în fluxul sanguin a hemoglobinei libere și a multiplelor enzime eritrocitare cu acțiune puternic procoagulantă. Hemoliza intravasculară poate avea loc și în alte condiții, în funcție de factorul etiologic: mecanic, toxic, medicamentos, infecțios ș.a.

Prezența aFL sau coexistența sindromului antifosfolipidic agravează calitatea vieții pacientului cu patologie hematologică, evoluția cancerului și reduce termenul de supraviețuire, prin urmare, semnificația prezenței aPL la pacienții cu malignitate și riscul acestora de a dezvolta malignități la pacienții cu SAFL-pozitiv ar trebui să persiste ca subiect de interes științific de cercetare în continuare.

Indice bibliografic

1. Gomez-Puerta J., Espinosa G., Cervera R. Antiphospholipid Antibodies: From General Concepts to its Relation with Malignancies. *Antibodies (Basel)*. 2016; 5(3):18.
2. Manukayan D., Rossmann H., Sehulz A. et.al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54(10):1663-70.
3. Diaconu C. Sindromul antifosfolipidic. *Viața medicală*. 2013. <https://www.viata-medicala.ro>.
4. Islam A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Seminars in Cancer Biology*. 2020; 64:108-113.
5. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G. et.al. Morbidity and mortality a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1011-1018.
6. Zuckerman E., Toubi E., Golan T. et.al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br. J. Cancer*. 1995; 72:447-451.
7. Gomez-Puerta J., Espinosa G., Cervera R. et.al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: Clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin. Arthritis Rheum*. 2006; 35:322-332.
8. Vassallo J., Spector N., Meis E. et.al. Antiphospholipid Antibodies in Critically ill patients with cancer: A prospective Cohort Study. *J. Crit. Care*. 2014; 29(4):533-8.
9. Miesbach W., Sharur I., Asherson R. et.al. Thrombotic manifestation of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin. Rheumatol*. 2016; 25(6):840-844.
10. Cervera R., Piette JC., Front J. ș.a. Manifestări clinice și imunologice ale sindromului antifosfolipidic și modele de exprimare a bolii într-o cohort de 1000 pacienți. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1019-27.
11. Gomez-Puerta J., Miesbach W. Antiphospholipid syndrome associated with malignancies. *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases*. 2017; 12:181-191.

12. Vasso S., Sangle S., Zain M. et.al. Manifestări ortopedice ale sindromului antifosfolipidic (Hughes). *Lupus*. 2005; 14(5):339-45.
13. Erkan D. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights. *Springer-Verlag GmbH*. 2017; p. 371.
14. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin. Exp. Med*. 2017; 17(3):257-267.
15. Jardin F. Development of autoimmunity in lymphoma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014; 4(2):247-266.
16. Sallah S., Sigounas G., Vos P. et.al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol*. 2000; 11:1571-77.
17. Bairey O., Blickstein D., Monslise Y. Antiphospholipid Antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2006; 76(5):384-91.
18. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром. *Клинические рекомендации РФ*. [https://diseases.medelement.com/disease/антифосфолипидный синдром- рекомендации. РФ./15088](https://diseases.medelement.com/disease/антифосфолипидный-синдром-рекомендации.РФ./15088). Vizualizat pe 20.06.2020.
19. [http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/ttp/TTP_What is.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/ttp/TTP_What_is.html).
20. *MERCK*, Ediția a XVIII-a. Editura All. București. 2014.