

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

- Prof. Dr. Coman Tănăsescu -

I.1 Istoric

În anul 1906, Wasserman, preocupat de diagnosticul luesului, descoperă primul anticorp antifosfolipidic, pe care îl numește “reagina” și, în mod eronat, îl consideră ca test specific pentru infecția luetică (testul VDRL). De fapt, era vorba despre un anticorp antifosfolipidic (AAFL) de tip anticardiolipinic, secundar infecției luetice. Ulterior, se va constata specificitatea limitată a acestui test și se va vorbi despre posibilitatea testului VDRL “fals pozitiv”. În cursul infecției luetice apar două tipuri de anticorpi:

- anti-*Treponema pallidum* evidențiați prin testul de hemaglutinare, care este specific pentru lues
- non-antitreponema, anticorpii anticardiolipinici evidențiați prin testul VDRL.

Mai târziu, diferite grupuri de cercetători constată asocierea AAFL cu teste fals pozitive pentru sifilis, însoțiți sau nu de o stare de trombofilie, mai ales la bolnave cu lupus eritematos sistemic (LES), iar în anul 1952 Conley și Hartmann identifică anticoagulantul lupic. În realitate, acesta s-a dovedit a fi o imunoglobulină care se leagă de fosfolipide și proteine membranale, care se comportă ca un anticoagulant *in vitro* și ca un promotor al coagulării *in vivo*.

Este meritul lui G Hughes, de la *St Thomas Hospital* din Londra de a fi formulat și dezvoltat în anul 1983 conceptul de sindrom anticardiolipinic, denumit astăzi sindrom antifosfolipidic sau sindrom Hughes.

I.2 Definiție, nomenclatură și cadru nosologic

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o trombofilie dobândită, cu patogeneză autoimună, caracterizată prin asocierea unor manifestări clinice caracteristice cu prezența în sânge a anticorpilor îndreptați împotriva fosfolipidelor membranale. Manifestările sale clinice sunt consecința trombozelor venoase sau arteriale ale vaselor mari sau medii (macroangiopatie trombotică) și/sau mici: arteriole, capilare sau venule (microangiopatia trombotică, MAT). MAT poate apărea asociată cu macroangiopatia trombotică sau ca singură manifestare a SAFL.



În boli ca purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic/uremic sau coagularea intravasculară diseminată, o MAT se poate asocia cu prezența întâmplătoare a AAFL, fără o relație patogenică între cele două evenimente. Această situație se numește sindrom de microangiopatie trombotică asociată cu anticorpii antifosfolipidici (*Microangiopathic Antiphospholipid-Associated Syndrome*)

Deoarece afectează sectorul vascular, SAFL este încadrat în grupul vasculopatiilor sau al bolilor reumatovasculare. Trebuie subliniat faptul că SAFL nu este o vasculită, definită ca inflamația peretelui vascular, care determină frecvent necroza acestuia. Bolnavii cu SAFL totuși, pot avea concomitent o vasculită în două situații:

- o vasculită secundară unei boli de colagen asociate cu SAFL secundar (ex LES) și
- o vasculită primitivă produsă concomitent cu SAFL primar, dar fără nicio relație patogenică cu acesta.

Prezența unei vasculite la un bolnav cu SAFL trebuie să fie corect diagnosticată, deoarece ea aduce în discuție necesitatea instituirii unei terapii corespunzătoare.

SAFL se poate întâlni sub mai multe forme:

- o SAFL primar, de sine stătător, care nu coexistă cu nicio altă boală.
- o SAFL secundar unei alte boli (ex LES, sindrom Sjogren sau alte colagenoze).
- o SAFL catastrofic, cu manifestări severe evoluție gravă, cu afectarea a două sau trei organe, frecvent asociat cu MAP și mortalitate însemnată (în jur de 50%).
- o SAFL seronegativ, în care sunt prezente tromboze caracteristice, macro- sau microangiopatice, dar lipsesc anticorpii utilizați ca și criteriu de clasificare.

o I.3 Epidemiologie

- o Frecvența SAFL în populația generală nu este cunoscută cu exactitate, pentru că lipsesc studiile epidemiologice sistematice, dar se apreciază că anticorpii specifici ar fi prezenți la 1–5%, mai frecvent la vârstele extreme și la femei. Aceștia sunt decelabili la aproximativ o treime dintre persoanele care suferă de tromboze arteriale, „centrale” (ex infarct miocardic) sau ale membrelor, sau de tromboze venoase.
- o Patologia imunoinflamatoare este cea în care prezența acestei anomalii imunologice este cea mai răspândită (tabelul 1).

- Tabelul 1 Frecvența anticorpilor antifosfolipidici în boli reumatologice autoimune

Diagnostic	AAFL prezenți
Lupus eritematos sistemic	30-50%
Sindrom Sjogren	40-42%
Artrita reumatoidă	32-34%
Artrita psoriazică	28-30%
Sclerodermie sistemică	24-25%
Boală mixtă de țesut conjunctiv	20-22%
Sindromul Behcet	20%
Polimialgie reumatică/arterită gigantocelulară	20%

I.4 Etiopatogenie

SAFL reprezintă o stare de hipercoagulabilitate (trombofilie) indusă prin mecanism autoimun, prin intermediul proceselor declanșate de prezența AAFL. În acest cadru trebuie menționați factorii declanșatori și cei favorizanți.

Factorii declanșatori sunt reprezentați de activarea de către AAFL a celulelor endoteliale, monocitelor și trombocitelor, interacțiunea acestora cu proteine ale coagulării și cu sistemul complement.

Activarea celulelor endoteliale reprezintă, probabil, cel mai important eveniment în patogeneza SAFL. Aceasta se declanșează prin intervenția AAFL cu activitate anti-B2Gp1. Celulele endoteliale activate cresc producerea moleculelor de adeziune, precum și a factorului tisular. Concomitent, ele își pierd funcția fiziologică de suprafață non-trombogenică, deoarece pe fața externă a membranei celulare sunt exteriorizate fosfolipidele anionice situate în mod normal pe fața internă a endoteliului vascular, care devin ținte pentru AAFL circulanți.

Faptul că AAFL patogeni circulă sistemic, dar trombozele apar numai la un moment

dat și numai într-un anumit segment vascular, a condus la formularea ipotezei interacțiunii dintre defectul sistemic al procesului de tromboză/hemostază și particularitățile fenotipice endoteliale, așa numitul paradox *systemic defect - local phenotype*.

Factorilor declanșatori li se adaugă intervenția unor *factori favorizanți*, care pot stimula apariția fenomenelor procoagulante sau numai a SAFL. Astfel:

- Anticoncepționalele, procainamida, chinina, chinidina, propranololul, hidralazina, amoxicilina sau medicația psihotropă reprezintă câteva exemple de medicamente ce se pot asocia cu apariția AAFL, dar mai rar cu SAFL.
- Există o relație cauzală între prezența AAFL și unele infecții produse de virusuri (ex HIV, virusul hepatitei B), bacterii (*Treponema pallidum*, *Micobacterium tuberculosis* etc) sau protozoare. AAFL care apar în aceste împrejurări nu sunt de obicei patogeni, totuși sunt citate cazuri de SAFL catastrofic apărute în cadrul acestor infecții.
- Rolul terenului genetic este încă nedefinit, SAFL nu are un determinism genetic clar, iar pacienții nu necesită consiliere genetică.

I.5 Aspecte histopatologice

SAFL este o vasculopatie sistemică exprimată prin prezența macrotrombozelor și/sau a microangiopatiei trombotice (MAT), considerată „marca” anatomopatologică a SAFL.

MAT este definită de următoarele aspecte histopatologice:

- edem endotelial și tromboze intravasculare cu infiltrat celular minim, care reflectă procesele de angioendoteliomatoză reactivă și de neoangiogeneză,
- îngroșarea mediei prin depozitare de fibrină și hialin și infiltrare cu celule miointimale și trombocite, fenomene care reduc lumenul vascular,
- lamina elastică internă intactă și
- lipsa semnelor de vasculită sau perivasculită, deși, uneori poate fi prezent un infiltrat inflamator nesemnificativ.

I.6 Anticorpii antifosfolipidici

Până în prezent, au fost caracterizați peste 25 de AAFL, de mare heterogenitate, ceea ce reprezintă un risc de supra- sau subdiagnosticare a SAFL. Din punct de vedere clinic, numai trei categorii sunt obligatorii pentru identificarea bolii: anticorpii anti-cardiolipină (AAFL), anticoagulantul lupic (AL) și anticorpii anti-beta-2-glicoproteina 1 (AAb2Gp1). Antigenele specifice pentru aceștia sunt fosfolipidele anionice, cationice și neutre prezente la nivelul

membranei celulare sau in compartimente intracelulare și complexe fosfolipide/sulfatide proteine cofactor (tabelul 2).

Tabelul 2 Anticorpi cu semnificație în sindromul antifosfolipidic

Anticorpi	Substratul	antigenic
Anticardiolipinici (Fosfolipide anionice, cationice și neutre)	Difosfatilglicerol Fosfatidilserină Fosfatidilglicerol Fosfatidilinozitol Fosfatidilcolină Fosfatidiletanolamină	(cardiolipină)
Anticoagulant lupic (Proteine cofactor, fracțiuni ale Completenului, lipoproteine serice)	Trombină Proteină Proteină Anexina Kininogen Factorul H Fracțiunea Activatorul tisular al plasminogenului LDL oxidate, Apolipoproteina A1	C* S V complement C4 HDL
Anti-beta glicoproteina 1 (Proteionă cofactor)	Beta2-glicoproteina 1	
* A coagulării		

I.6.1 Anticorpii anti-cardiolipină

Aceștia sunt anticorpi anti-fosfolipide anionice, cationice și neutre. Testul pentru AACL este unul foarte sensibil, dar cu specificitate mai redusă, care este pozitiv atât în SAFL (primar sau secundar), unde semnifică riscul de tromboze arteriale (cerebrale, coronariene, periferice) cât și în variate infecții (sifilis, hepatită C, tuberculoză, HIV, febra Q etc.). Există două categorii de AACL:

- AACL dependenți de B2Gp1, care sunt patogeni, se asociază cu SAFL și însoțesc VDRL fals pozitiv și
- AACL independenți de B2Gp1, care apar după infecțiile amintite mai sus sau după vaccinări, se însoțesc de VDRL fals pozitiv, pot dispărea după 6–12 luni și reacționează numai cu cardiolipina, nu și cu alte fosfolipide anionice.

AACL reprezintă un grup heterogen de anticorpi, aparținând izotipurilor IgG, IgM și IgA de imunoglobuline. Cel mai frecvent, SAFL se asociază cu izotipul IgG, a cărui prezență are semnificație dacă este demonstrată de cel puțin două ori la un interval de 12 săptămâni. Izotipul IgM apare mai ales la persoane cu infecții bacteriene sau virale. Semnificația izotipului IgA, deși controversată, pare a fi similară cu celorlalte în ceea ce privește trombogenitatea, mai ales la pacienții cu LES.

Deși apariția AACL IgA izolată este rară, ar trebui căutați în toate cazurile de LES cu suspiciune de SAFL la care cei IgG sau IgM sunt absenți. Criteriile actuale de clasificare nu recomandă decât determinarea izotipurilor IgG și IgM.

Cercetarea AACL se bazează pe tehnica *ELISA* și trebuie să fie cantitativă, nu numai calitativă. Valorile se exprimă în unități de fosfolipide (*PL*) corespunzătoare fiecărui izotip: *GPL*, *MPL* respectiv *APL*, iar interpretarea rezultatelor se face astfel:

- valorile înalte ≥ 80 unități (*GPL* sau *MPL*) semnifică un risc trombogen maxim (probabilitate 75%), iar la persoane asimptomatice exprimă un risc crescut de tromboze în viitor,
- valorile medii, ≥ 40 și < 80 unități (*GPL* sau *MPL*) sau peste 99% se corelează cu un risc semnificativ (20%),
- valorile *GPL* > 60 sunt un predictor puternic al coexistenței anticoagulantului lupic și a AAb2Gp1 iar
- valorile < 20 unități pentru oricare *PL* au o probabilitate redusă de asociere cu tromboze (7%).

I.6.1 Anticorpii anti-cardiolipină

Aceștia sunt anticorpi anti-fosfolipide anionice, cationice și neutre. Testul pentru AACL este unul foarte sensibil, dar cu specificitate mai redusă, care este pozitiv atât în SAFL (primar sau secundar), unde semnifică riscul de tromboze arteriale (cerebrale, coronariene, periferice) cât și în variate infecții (sifilis, hepatită C, tuberculoză, *HIV*, febra Q etc.). Există două categorii de AACL:

- AACL dependenți de B2Gp1, care sunt patogeni, se asociază cu SAFL și însoțesc VDRL fals pozitiv și

- AACL independenți de B2Gp1, care apar după infecțiile amintite mai sus sau după vaccinare, se însoțesc de VDRL fals pozitiv, pot dispărea după 6–12 luni și reacționează numai cu cardiolipina, nu și cu alte fosfolipide anionice.

AACL reprezintă un grup heterogen de anticorpi, aparținând izotipurilor IgG, IgM și IgA de imunoglobuline. Cel mai frecvent, SAFL se asociază cu izotipul IgG, a cărui prezență are semnificație dacă este demonstrată de cel puțin două ori la un interval de 12 săptămâni. Izotipul IgM apare mai ales la persoane cu infecții bacteriene sau virale. Semnificația izotipului IgA, deși controversată, pare a fi similară cu celorlalte în ceea ce privește trombogenitatea, mai ales la pacienții cu LES.

Deși apariția AACL IgA izolată este rară, ar trebui căutați în toate cazurile de LES cu suspiciune de SAFL la care cei IgG sau IgM sunt absenți. Criteriile actuale de clasificare nu recomandă decât determinarea izotipurilor IgG și IgM.

Cercetarea AACL se bazează pe tehnica *ELISA* și trebuie să fie cantitativă, nu numai calitativă. Valorile se exprimă în unități de fosfolipide (*PL*) corespunzătoare fiecărui izotip: *GPL*, *MPL* respectiv *APL*, iar interpretarea rezultatelor se face astfel:

- valorile înalte ≥ 80 unități (*GPL* sau *MPL*) semnifică un risc trombogen maxim (probabilitate 75%), iar la persoane asimptomatice exprimă un risc crescut de tromboze în viitor,
- valorile medii, ≥ 40 și < 80 unități (*GPL* sau *MPL*) sau peste 99% se corelează cu un risc semnificativ (20%),
- valorile *GPL* > 60 sunt un predictor puternic al coexistenței anticoagulantului lupic și a AAb2Gp1 iar
- valorile < 20 unități pentru oricare *PL* au o probabilitate redusă de asociere cu tromboze (7%).

I.6.2 Anticoagulantul lupic

AL este de fapt denumirea uzuală a unui grup de anticorpi la fel de heterogen ca și ceilalți AAFL, care au proprietatea de a inhiba activitatea unor factori ai coagulării. AL intră în competiție cu factorii coagulării dependenți de fosfolipide – Xa, Va, XI, II – pentru ocuparea unor locusuri situate pe fosfolipidele anionice și astfel prelungesc timpii de coagulare. De aceea, AL are *in vitro* efect anticoagulant și a primit acest nume fiind identificat prima oară la pacienți cu LES și teste de coagulare prelungite. Totuși, surprinzător, aceștia nu se socotesc cu fenomene hemoragice, ci dimpotrivă, cu tromboze, datorită efectului procoagulant *in vivo*.

Țintele antigenice principale ale AL sunt B2Gp1 și protrombina. În prezent, nu avem un test foarte specific pentru detectarea LA, iar clinicianul trebuie să fie avertizat asupra complexității și

dificultății metodologiei folosite. Testul de coagulare recomandat uzual este timpul parțial de activare a tromboplastinei (*aPTT*).

Specificitatea este mai mare decât a testului pentru AACL, de aceea prezența AL reprezintă un factor de risc de 5–15 ori mai mare pentru tromboze (venoase).

I.6.3 Anticorpul anti-beta2-glicoproteina 1

B2Gp1 este o glicoproteină cu afinitate pentru fosfolipide și funcționează ca un anticoagulant natural. AAb2Gp1 reprezintă o populație heterogenă de autoanticorpi IgG, IgM sau IgA identificabili în sânge prin metoda *ELISA*.

Majoritatea studiilor publicate până în prezent au stabilit că:

- AAb2Gp1 are o specificitate mai mare pentru diagnosticul SAFL decât AACL,
- aceștia pot fi singura specie de AAFL, prezentă în sângele a aproximativ 10% din pacienții cu SAFL și
- reprezintă, alături de alți AAFL un criteriu de clasificare a acestui sindrom (izotipurile IgG și IgM).

I.6.4 Relația dintre prezența anticorpilor antifosfolipidici și riscul producerii trombozelor

Stratificarea riscului de tromboze în funcție de prezența AAFL este o problemă încă intens discutată. Deocamdată se consideră următoarele:

- cel mai puternic predictor al trombozelor este prezența AL,
- persistența timp de 12 săptămâni numai a ACL reprezintă un risc important de tromboze,
- dacă la un pacient sunt prezenți mai mulți AAFL – AL, AACL la titruri mari sau AAb2Gp1 – există un risc mare de evoluție severă a SAFL.

Rata trombozelor crește de la 27,6% la pacienți cu un singur AAFL, la 38,8% la cei cu doi și la 66,7% la pacienți cu trei AAFL prezenți. Principial, același lucru este valabil pentru toată patologia asociată SAFL.

II.1 Manifestări clinice

Tablou clinic al SAFL este deosebit de polimorf și alături de cel al LES, cu care se asociază uneori, reprezintă cel mai bun exemplu de boală autoimună sistemică. Manifestărilor trombotice clasice li asociază adesea și altele, în care substratul trombotic nu a fost demonstrat, dar care sunt sugestive pentru oricare sistem sau aparat afectat în cadrul SAFL.

SAFL este „un mare imitator”, prin polimorfismul și răspândirea manifestărilor sale, care se combină între ele și se asociază cu altele, în cele mai diferite și deconcertante modalități. Principalele determinări ale sindromului sunt cele renale, nervoase, oculare, cardiace, hepatice, pulmonare, sanguine, obstetricale și cutanate.

II.1.1 Manifestări renale

Afectarea renală apare la 30% dintre bolnavii cu SAFL, atât în forma primară, cât și în cea secundară, precum și în formele zise catastrofice ale acestora.

Substratul lezional al manifestărilor renale din SAFL sunt: stenoza arterei renale distal de *ostium*, tromboza arterei renale, tromboza venei renale și nefropatia, care poate fi difuză sau focală. Aspectul histologic este identic în forma primară a sindromului, cât și în cea secundară bolii lupice. Nefropatia poate fi acută sau cronică:

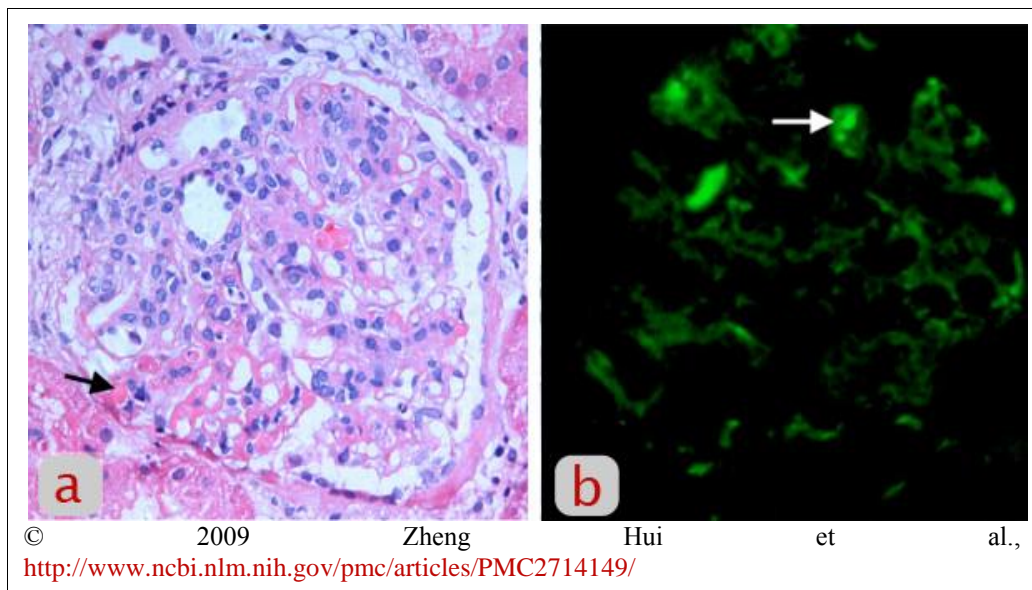


Figura 1 Microtromboză glomerulară. Colorație HE (a) și imunofluorescență pentru fibrina din compoziția trombului (b)

- leziunile acute sunt reprezentate de MAT, exprimată prin prezența trombilor de fibrină, fără conținut de imunoglobuline, prezenți deopotrivă în glomeruli, arteriolele aferente și arterele interlobulare,
- leziunile cronice constau din hiperplazia fibroasă a intimei și atrofia corticală focală, care urmează infarctelor corticale repetate și se însoțesc de alte leziuni multiple parenchimatose și vasculare caracteristice – arterioloscleroza și arterioscleroza.

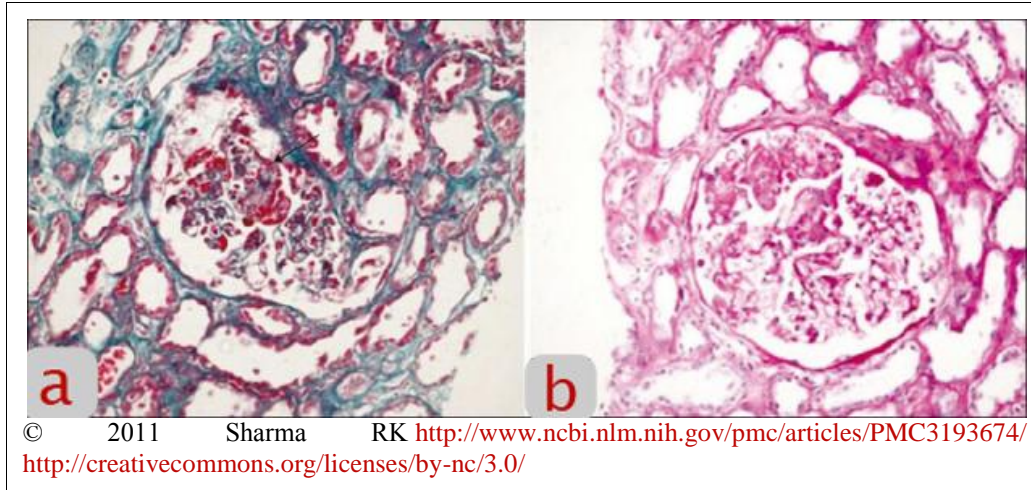


Figura 2 Glomerulonefrită cu dilatarea anelor capilare, necroză fibrinoidă și mezangioliză. Colorație Mason (a) și PAS (b)

Aspectul clinic este dominat de hipertensiunea arterială, care este manifestarea cea mai frecvent întâlnită în nefropatia SAFL. Proteinuria este de obicei de rang subnefrotic, dar nu obligatoriu, fiind însoțită de regulă de hematurie. Insuficiența renală este mai ales cronică, dar poate fi și acută, chiar rapid progresivă.

Probabilitatea ca SAFL să fie cauza nefropatiei poate fi sugerată de prezența AAFL. Asocierea cu *livedo reticularis* crește această probabilitate.

II.1.2 Manifestările neuroase

Afectarea sistemului nervos (tabelul 3) este una din cele mai invalidante din cadrul SAFL. Ischemia arterială cerebrală este cea mai frecventă dintre afectările arteriale și este singura manifestare neurologică acceptată ca și criteriu de diagnostic al SAFL.

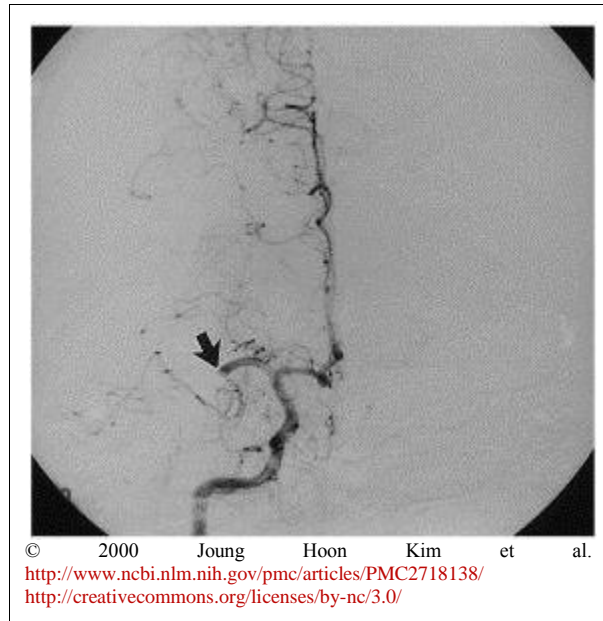


Figura 3 Imagine frontală de arteriografie a carotidei interne, cu ocluzia completă a arterei cerebrale medii drepte

Se discută despre fenomenele neurologice non-trombotice asociate, semnificativă statistic, cu prezența AAFL (tulburări cognitive, migrenă, coree, sindrom vertiginos, epilepsie). Cauza acestora este cu mare probabilitate MAT, dar se vorbește și despre o posibilă agresiune directă a AAFL asupra celulelor nervoase.

Tabelul 3 Manifestări neurologice asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici

Ischemie cerebrală	Ischemie periferică
Accident vascular cerebral	Mielopatie transversă
Atac ischemic tranzitor	Neuropatie periferică
Tromboză venoasă	
Coree	
Epilepsie	
Fenomene neurosenzoriale	
Ischemie oculară	

Surditate neurosenzorială	
Manifestări	psihiatrice



Sub denumirea de sindrom Sneddon este cunoscută triada: boală cerebro-vasculară (encefalită ischemică acută non-inflamatoare), *livedo reticularis*, hipertensiune arterială, considerată ca o formă a SAFL, care evoluează cu AAFL în 40-60% din cazuri.

II.1.3 Manifestări oculare

Ochiul este frecvent afectat în SAFL (80–90%), dar aproximativ 30% din cazuri sunt asimptomatice. Cele mai importante modificări, care pot duce la pierderea vederii, se produc la nivelul retinei, nervului optic și corpului vitros.

Tabelul 4 Boala oculară în cadrul sindromului antifosfolipidic

Modificări vasculare	Tortuozități vasculare Microanevrisme Ectazii capilare Exudate Obstrucții vasculare Neoformații vasculare
Modificări retiniene	Exudate vătoase Hemoragii
Modificări coroidiene	Hipopigmentări Defecte de fereastră Corioretinită seroasă centrală

Pacienții simptomatici pot prezenta diferite acuze, cel mai frecvent întâlnite fiind încheșurarea tranzitorie a vederii și amauroză fugace (*amaurosis fugax*). Se mai pot întâlni diplopia, defecte tranzitorii ale câmpului vizual, fotopsiile (uneori neglijate de pacient), cefaleea, adeseori cu caracter de migrenă și durerile oculare. Examenul oftalmologic va fi complet, iar explorarea retinei necesită adeseori angiografie retiniană cu fluoresceină.



Figura 4 Ocluzia trombotică a venei centrale retiniene și edem macular

II.1.4 Manifestări cardiace

Incidența leziunilor cardiace în SAFL este de circa 40%, dar manifestările clinice ale acestora apar numai la 10% din cazuri. Mai jos sunt prezentate principalele afectări cardiace din SAFL (tabelul 5).

Tabelul 5 Manifestările cardiace ale sindromului antifosfolipidic

Tipul afectării	SAFL primar	SAFL secundar	Particularități
Boala valvulară (îngroșări, vegetații)	40%	35-50%	Localizare mitrală
Cardiopatie ischemică (angină instabilă, infarct)	5%	5,9%	În asociere cu factori de risc tradiționali
Tromboză intracardiacă	?	?	Risc emboligen arterial
Cardiomiopatie acută sau cronică	Foarte rar	Foarte rar	Prin micro-vasculopatie miocardică

Leziunile valvulare par a fi produse prin acțiunea directă a AAFL, pentru că prezența lor se corelează cu anomalia serologică. Îngroșarea valvulară, cea mai frecventă leziune cardiacă din

SAFL (fie acesta secundar LES sau primar), este situată de obicei la baza sau mijlocul valvulei mitrale, antrenează rareori consecințe hemodinamice și este depistabilă numai ecografic. Există posibilitatea afectării multivalvulare. Vegetațiile valvulare sunt mai frecvent întâlnite la pacienții cu LES și AAFL (endocardita Libman-Sacks). Acest tip de afectare este intens sugestiv pentru diagnostic.

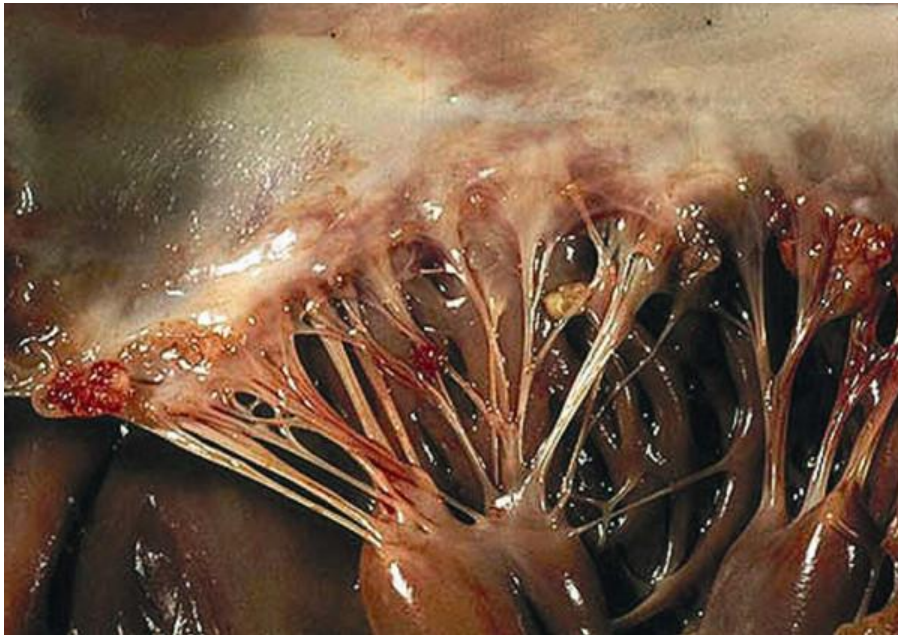


Figura 5 Endocardită Libman-Sacks într-un caz de sindrom antifosfolipidic

Infarctul miocardic. AAFL reprezintă un factor independent de risc pentru ateroscleroză. Infarctul miocardic apare la 5,5% din pacienții cu SAFL primar și la 9% din cei cu SAFL secundar LES. Există corelație între prezența AAFL și ocluzia *by-pass*-urilor coronariene sau restenozarea după angioplastie.



AAFL ar trebui cercetați de o manieră activă la anumiți pacienți care se prezintă cu infarct miocardic: persoane sub 45 ani (indiferent de prezența factorilor de risc pentru ateroscleroză), antecedente de tromboze arteriale sau venoase, avorturi repetate în antecedente, istoric familial de boli autoimune (mai ales LES).

Tromboza intracardiacă apar foarte rar în cadrul SAFL și necesită diagnostic diferențial cu tumorile intracardiace (ex mixomul). Antrenarea trombilor în circulația arterială produce embolii la distanță.

II.1.5 Manifestări hepatice

Afectarea ficatului se poate asocia cu SAFL sau numai cu prezența AAFL.

Bolile hepatice în care pot fi prezenți AAFL sunt: hepatitele cu virus B (22,2%) sau C (42,8%), ficatul alcoolic (48–81%), hepatita autoimună asociată cu LES sau ciroza biliară primitivă.

Bolile hepatice asociate cu SAFL sunt: infarctul hepatic, hipertensiunea portală non-cirotică, sindromul Budd–Chiari, tromboza venei porte, precum și sindroame mai rare cum ar fi sindromul *HELLP*, dilatația (idiopatică?) a sinusoidelor hepatice și hiperplazia nodulară regenerativă.



Sindromul *HELLP* este un sindrom obstetrical a cărui denumire provine din acronimul din limba engleză a manifestărilor care în compun: hemoliza, creșterea enzimelor hepatice și trombocitopenie.

Dilatarea sinusoidelor hepatice constă din lărgirea capilarelor hepatice, care poate afecta lobulul hepatic în întregime sau numai în anumite porțiuni ale sale.

Hiperplazia nodulară regenerativă constă din înlocuirea parenchimului hepatic prin noduli hiperplazici benigni, fibroza fiind absentă sau minimă. Dintre acestea, ultimele două pot fi regăsite mai frecvent în tabloul clinic al SAFL.

II.1.6 Manifestări pulmonare

Manifestările pulmonare se numără printre cele mai importante din cadrul SAFL, atât prin frecvență cât și prin gravitate.

Trombembolismul pulmonar este cea mai frecventă și adesea prima manifestare clinică a SAFL (10%). În 35% din cazuri, se însoțește și de tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare. Recurența este frecventă și se corelează cu titrul AAFL. Apariția sa la tineri aparent sănătoși trebuie să ridice suspiciunea de SAFL.

Hipertensiunea pulmonară poate apărea în SAFL prin trombembolii mici și repetate. Manifestarea este întâlnită practic în toate bolile imunoinflamatoare, ceea ce nu înseamnă că acestea ar fi dublate de un SAFL. Apariția hipertensiunii pulmonare se corelează cu titrul AAFL și cu prezența ACL tip IgA. Trebuie reținut riscul recurenței acestei manifestări la pacienții care supraviețuiesc primului episod.

Alte manifestări pulmonare includ hemoragia alveolară (ce poate fi prima manifestare, uneori și ultima!), sindromul de detresă respiratorie acută a adultului (mai ales în asociere cu SAFL catastrofic cu afectare renală) și alveolita fibrozantă.

II.1.7 Manifestări hematologice

Afectarea hematologică întâlnită în cadrul SAFL se manifestă sub forma trombozelor sau a altor evenimente clinice.

Manifestarea clinică definitorie pentru SAFL o reprezintă trombozele arteriale și/sau venoase, de cele mai multe ori cu caracter recurent. Acestea sunt, în ordinea frecvenței:

- o trombozele venoase pe venele superficiale ale membrilor inferioare, venele profunde (cavă inferioară sau superioară) și venele viscerale (renale, mezenterice, portă, hepatice) și
- o tromboze arteriale: cerebrale, retiniene, coronare, mezenterice, aortă, arterele extremităților.

Alte manifestări hematologice întâlnite în SAFL sunt cele de citopenie:

Trombocitopenia, datorită frecvenței cu care este întâlnită, a constituit inițial un criteriu de diagnostic, la care ulterior s-a renunțat. Numărul trombocitelor ajunge rar la valori foarte reduse, care să aibă consecințe clinice (sângerări secundare). Este foarte asemănătoare cu trombocitopenia din purpura trombocitopenică idiopatică și se pare că se produce datorită activării trombocitare prin AAFL, precum și anticorpilor anti-glicoproteine trombocitare. Consumul lor exprimă activarea mecanismelor patogene ale SAFL, astfel că apar tromboze în condiții de trombopenie.

Anemia hemolitică autoimună este mult mai rară, iar patogenia este neclară.

Purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic-uremic și sindromul *HELLP* (vezi mai sus) pot apărea ca manifestări ale SAFL, prin mecanisme microangiopatice.

Neutropenia sau pancitopenia prin necroză medulară apar rar.

II.1.8 Manifestări obstetricale

Patologia obstetricală constituie criteriu de clasificare pentru SAFL. De aceea este util ca să fie explicați termenii utilizați:

- o Avortul reprezintă întreruperea cursului sarcinii, spontan sau electiv, în primele 28 săptămâni. Acesta se poate produce în primul trimestru al sarcinii (primele 13 săptămâni) sau în al doilea (între 14 și 27 săptămâni).
- o Avortul recurent este definit ca succesiunea a cel puțin trei avorturi spontane.
- o Avortul pre-embrionic este pierderea sarcinii în primele 4 săptămâni de gestație iar avortul embrionic are loc între săptămânile 5-9 de sarcină.
- o Nașterea prematură se produce după săptămâna 28 și înainte de săptămâna 37 de gestație, indiferent de starea produsului de concepție.

- Moartea fetală și pierderea de sarcină sunt termeni relativ imprecizi, utilizați adeseori în mod aleatoriu.

Manifestările obstetricale care pot apărea în SAFL sunt prezentate în tabelul 6. Patogeneza acestor leziuni este cea menționată mai sus. Trebuie reamintit rolul important ce revine inflamației în declanșarea consecințelor obstetricale din SAFL, cu posibile implicații terapeutice.

Tabelul 6 Manifestări obstetricale în sindromul antifosfolipidic

Avort spontan (în repetiție)
Moartea fătului în uter
Naștere prematură
Preeclampsie, eclampsie
Infecție placentară
Inhibiția dezvoltării trofoblastului

Pierderea recurentă a sarcinii și anume avortul după săptămâna 10 de gestație este afectarea cel mai des citată în SAFL. Din cauza frecvenței asocieri cu LES, lupicele gravide sau femeile care au fost găsite cu AAFL trebuie monitorizate dacă au înregistrat:

- trei sau mai multe avorturi spontane înainte de săptămâna 10,
- moarte fetală după săptămâna 10 de gestație,
- preeclampsie sau eclampsie severă cu debut precoce,
- restricție de creștere intrauterină,
- fenomene tromboembolice asociate sarcinii sau
- scăderea ratei de succes a procedurilor de fertilizare asistată.

II.1.9 Manifestări cutanate

Manifestările dermatologice ale SAFL sunt frecvente și polimorfe (tabelul 7).

Tabelul 7 Manifestări cutanate în sindromul antifosfolipidic

Livedo reticularis

Vasculită necrotică	
Vasculită livedoidă	
Leziuni pseudovasculitice eritem palmar/plantar, noduli, papule, pustule	
Ulcerații, gangrene cutanate	
Hemoragii („în așchie”)	subunghiale
Anetodermie	

Livedo reticularis este considerat ca o manifestare caracteristică pentru SAFL și se produce, în acest caz, prin microtromboze ale capilarelor. Aspectul este de rețea cu aspect marmorat, reticular, prezent mai ales pe membrele superioare și inferioare. Acest semn apare în mai multe boli (vezi tabelul 7), dar cel din SAFL are un aspect diseminat, uneori segmentele de cerc sunt incomplete și pot avea un aspect ramificat, „de rădăcini” (*livedo racemosa*). *Livedo reticularis* pare a se asocia mai ales cu tromboze arteriale, fiind considerat un semn al prezenței posibile a acestora. Asocierea cu accidentul vascular cerebral și hipertensiunea arterială a fost menționată anterior ca sindrom Sneddon. În până la 85% din cazurile de *livedo reticularis* se evidențiază AAFL.

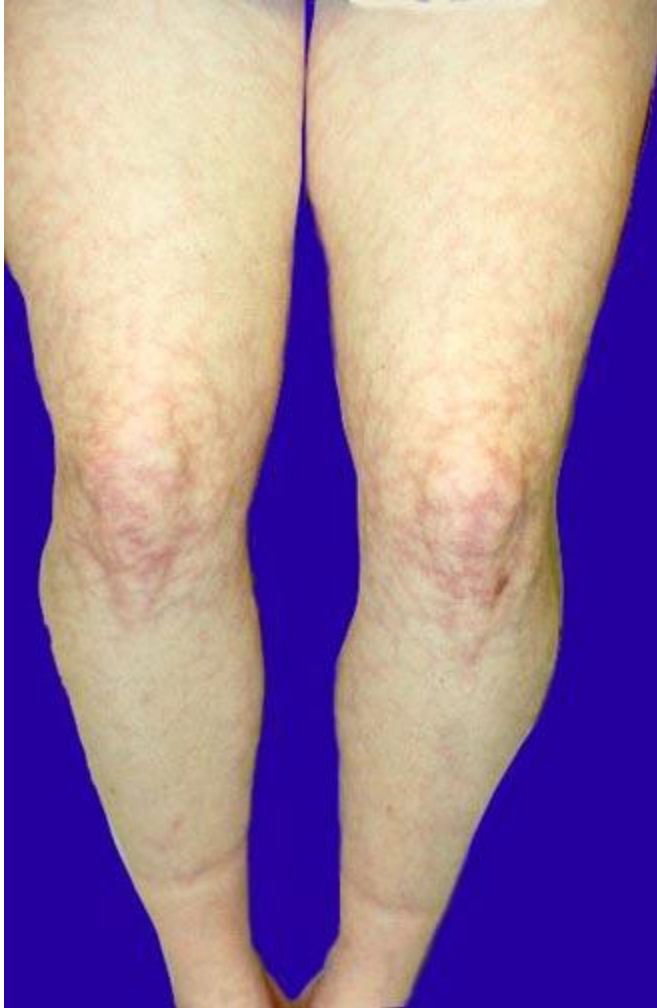


Figura 6 Livedo reticularis

Tabel 8 Boli asociate cu livedo reticularis

Crioglobulinemii	
Poliarterită (nodoasă)	
SAFL	
LES cu sau fără SAFL	
Sclerodermie sistemică	
Boli (tuberculoză,	infecțioase sifilis)

Anetodermia constă din leziuni rotunde sau ovalare, de culoare mai palidă decât pielea din vecinătate, moi și cu suprafața netedă, raspândite mai ales pe fața dorsală a toracelui. Se datorează pierderii focale a țesutului elastic din derm.



Figura 7 Anetodermie (explicații în text)

Alte manifestări cutanate din SAFL sunt purpura sensibilă, hemoragiile "în așchie", ulcerațiile și gangrena digitale (figura 8)



Figura 8 Gangrena degetelor într-un caz de sindrom antifosfolipidic

II.1.10 Sindromul antifosfolipidic catastrofic

Sindromul antifosfolipidic catastrofic este cea mai dramatică formă de manifestare a SAFL, caracterizată de afectarea acută a mai multor organe, de cele mai multe ori prin MAT.

De obicei, acest survine ca o modalitate evolutivă gravă la un bolnav cu SAFL cunoscut și corespunde unui tablou clinic caracterizat prin multitudinea organelor afectate, evoluția rapidă și gravă, cu deznodământ adesea fatal.

II.2 Diagnostic

Diagnosticul SAFL se bazează pe identificarea manifestărilor sale caracteristice și teste de laborator pentru depistarea AAFL, mai puțin pe examinări histopatologice din organele lezate, care pot fi interferate de numeroși factori de eroare. În ajutorul clinicianului intervin factori circumstanțiali legați de o patologie preexistentă asociată și, la femei, evenimentele ocazionate de sarcină și modul în care aceasta s-ar putea încheia.

II.2.1 Diagnostic pozitiv

Au fost elaborate mai multe sisteme de clasificare pentru SAFL, ultimul datând din anul 2006, cunoscut ca și criteriile revizuite de la Sydney (tabelul 9).

Tabelul 9 Criterii pentru diagnosticul sindromului antifosfolipidic

Criterii clinice

1. Tromboză vasculară

Unul sau mai multe episoade de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici, în oricare țesut sau organ. Tromboza trebuie să fie documentată prin metode imagistice sau examinare Doppler sau examen histopatologic, cu excepția trombozei venoase superficiale. Pentru confirmarea histopatologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără aspect semnificativ de inflamație.

2. Patologie legată de sarcină:

- Unul sau mai multe decese de feți, morfologic normali, în primele 10 săptămâni de gestație, stare documentată prin ultrasonografie sau examen direct.
- Una sau mai multe nașteri premature a unor nou-născuți, înainte de a 34-a săptămână de sarcină din cauză de: a) eclampsie sau preeclampsie severă, definite conform criteriilor uzuale sau b) manifestări recunoscute de insuficiență placentară.
- Unul sau mai multe avorturi spontane înaintea săptămânii a 10-a de gestație, cu anomalii morfologice sau hormonale parentale, cu excluderea celor cromozomiale.

Criterii de laborator

- AACL IgG sau IgM în ser sau plasmă, în titru mediu sau mare, în două sau mai multe ocazii separate prin cel puțin 12 săptămâni, evidențiați printr-un test *ELISA* standardizat.
- ACL prezent în ser, în două sau mai multe ocazii separate prin cel puțin 12 săptămâni, evidențiat printr-o metodă agreată de organizații internaționale abilitate.
- AAb2Gp1 IgG sau IgM în ser sau plasmă, prezenți în două sau mai multe ocazii separate prin 12 săptămâni, evidențiați printr-un test *ELISA* standardizat.

SAFL este prezent dacă sunt reunite cel puțin unul dintre criteriile clinice asociat cu cel puțin unul dintre cele biologice, cu testele de laborator efectuate în interiorul perioadei de 12 săptămâni de la debutul manifestărilor clinice.

Unele manifestări clinice care apar adesea la pacienți cu SAFL nu sunt încă recunoscute în calitate de criterii de clasificare: trombocitopenia inexplicabilă, *livedo reticularis*, suferința valvulară cardiacă fără explicație, afectarea neurologică sau prezența nefropatiei.

Există situații clinice care trebuie să trezească suspiciunea de SAFL: apariția inexplicabilă a unui eveniment trombotic sau tromboembolic, mai ales în teritorii neobișnuite (ex hipertensiune pulmonară, necroză avasculară de cap femural, insuficiență suprarenaliană), patologie obstetricală fără explicație evidentă, alungirea inexplicabilă a timpilor de coagulare.

Întrebările al căror răspuns este încă incomplet sunt cele în legatură motivul prezenței unui așa de mare număr de anticorpi, patogenitatea acestora, semnificația exactă a prezenței AAFL la indivizii aparent sănătoși etc.

Criteriile de identificare pentru SAFL catastrofic sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10 Criterii de clasificare pentru sindromul fosfolipidic catastrofic

<p>SAFL catastrofic definit (toate cele 4 criterii):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Afectarea a 3 sau mai multe organe, sisteme sau/și țesuturi, de obicei identificată prin semne clinice de ocluzie vasculară și confirmată la nevoie prin tehnici imagistce. 2. Debut instantaneu sau în interval de 7 zile. 3. Confirmare histopatologică a ocluziei vaselor mici, cu tromboză obligatorie și coexistența facultativă a vasculitei. 4. Serologie pozitivă pentru ACL și/sau AAFL. 	
<p>SAFL catastrofic probabil (una din următoarele):</p>	

- Prezența celor 4 criterii de mai sus, dar cu numai două organe, sisteme și/sau țesuturi afectate.
- Idem, fără criteriul serologiei pozitive, imposibil de aplicat din cauza decesului pacientului.
- Criteriile 1, 2 și 4 pentru identificarea SAFL catastrofic definit.
- Criteriile 1, 3 și 4 și apariția unui alt eveniment între 1–4 săptămâni, în ciuda tratamentului anticoagulant.

II.2.2 Diagnostic diferențial

SAFL este o coagulopatie care se poate manifesta în cele mai diferite moduri. Diagnosticul diferențial este dependent de tipul manifestării clinice prezente (tabelul 11).

Tabelul 11 Principalele boli care intervin în diagnosticul diferențial al sindromului antifosfolipidic

Manifestarea clinică	Diagnostic diferențial cu
Tromboză venoasă	Deficiturile factorilor coagulării Sindrom nefrotic Utilizarea contraceptivelor Hemoglobinuria paroxistică nocturnă Boala Behçet Neoplazii
Tromboză arterială	Ateroscleroză Boli embolizante: - fibrilație atrială, - endocardită infecțioasă - embolia colesterolică - embolia paradoxală Vasculitele Purpura trombotică trombocitopenică/ sindromul hemolitic-uremic
Tromboză venoasă și arterială (simultane sau consecutive)	Deficit de antitrombină III Sindroame mieloproliferative Trombocitopenie indusă de heparină

	Sindrom de hiperviscozitate sanguină: - policitemie <i>vera</i> , - macroglobulinemie Wladenstrom, - anemie falciformă Vasculite ANCA-pozitive Embolie paradoxală
--	--

Atunci când manifestarea clinică este exclusiv obstetricală, este necesară excluderea numeroaselor cauze patologice locale.

III.1 Tratament

Deoarece manifestările clinice sale au la bază evenimente trombotice, tratamentul SAFL, fie acesta primar sau secundar LES, se bazează pe anticoagulante.

Tratamentul SAFL în forma sa obișnuită beneficiază de anticoagulante injectabile și orale, antiagregante plachetare și hidroxiclorochină.

Tratamentul anticoagulant inițial în tromboza acută din SAFL este heparina fracționată, cu greutate moleculară mică, care, spre deosebire de anticoagulantele orale, poate fi administrată inclusiv gravidelor, fiind lipsită de efecte teratogene. Utilizarea heparinei nefracționate, al cărei avantaj major este acela al reversibilității rapide și complete a efectului anticoagulant prin administrarea sulfatului de protamină, este rezervată situației în care manifestarea clinică majoră este hemoragia. Această situație se întâlnește atunci când în serul pacienților se găsesc anticorpi antiprotrombină.

Tratamentul anticoagulant injectabil va fi „suprapus” o perioadă de 3–5 zile tratamentului cu anticoagulante orale astfel încât *INR (International Normalised Ratio)* să ajungă la valori cuprinse între 2 și 3. Atunci când se ating aceste valori pentru minimum două zile consecutive, se poate întrerupe terapia anticoagulantă injectabilă. Nu trebuie uitat faptul că AAFL pot crea dificultăți în monitorizarea *INR*.

Antiagregantele plachetare (aspirina și clopidogrelul) au efecte reduse în SAFL și sunt utilizate mai degrabă în profilaxia primară și secundară.

Hidroxiclorochina are utilitate îndeosebi pentru tratarea SAFL secundar LES, unde se recomandă „de rutină”, pentru că inhibă activarea plachetară indusă de AAFL de tip IgG și pentru că la șoarece s-a dovedit capabilă să reducă mărimea și persistența trombului venos. Folosirea acesteia este urmată de reducerea evenimentelor trombotice și în plus este creditată cu efecte cardioprotectoare.

Numeroasele forme de manifestare ale SAFL impun o atitudine nuanțată, adaptată fiecărui caz. Câteva reperi în acest sens ar fi următoarele:

- Tromboflebita se tratează inițial cu anticoagulante injectabile, apoi orale, conform indicațiilor curente, având ca țintă $INR = 2-3$. În cazul recurențelor dozajul anticoagulantelor se adaptează pentru $INR = 3-4$ și se adaugă aspirină.
- Trombozele arteriale impun ținta $INR > 3$ și tratamentul va trebui continuat toată viața. În caz de accidente vasculare cerebrale atitudinea este similară, dar este nevoie în plus de profilaxie cu aspirină pentru restul vieții.
- Pentru manifestări cardiace minore (ex îngroșarea valvulară asimptomatică) este suficientă profilaxia cu aspirină, în vreme ce prezența vegetațiilor valvulare impun cura clasică cu anticoagulante injectabile și apoi orale.
- Trombocitopenia severă se tratează cu corticoizi, gamaglobuline intravenos și, la nevoie, rituximab. Trebuie avut în vedere că, în ciuda trombocitopeniei, acești bolnavi pot dezvolta evenimente trombotice, care se tratează ca atare.

Tratamentul SAFL catastrofic necesită măsuri suplimentare, dat fiind riscul evoluției sale fatale, după cum urmează:

- tratarea oricărui eveniment inițiator (ex infecții),
- administrarea heparinei, urmată de anticoagulante orale,
- *pulse therapy* cu metilprednisolon 1g/24h, trei zile la rând, urmată de 1–2mg/kg/24h prednison sau echivalente și
- plasmafereză cu sau fără administrare de imunoglobuline intravenos 400mg/24h, timp de 5 zile, dacă există și anemie hemolitică microangiopatică.

Majoritatea pacienților cu SAFL catastrofic, care supraviețuiesc bolii inițiale și sunt tratați cu anticoagulante orale, nu mai dezvoltă alte evenimente trombotice pe termen lung.

III.2 Profilaxie

Prevenirea evenimentelor trombotice (tromboprofilaxia) se adresează subiecților purtători de AAFL, indiferent dacă aceștia sunt simptomatici sau asimptomatici, în mod deosebit celor care se găsesc în situații speciale, cum ar fi LES sau sarcina.

Profilaxia primară se adresează persoanelor asimptomatice purtătoare de AAFL. Subiecții care nu suferă de nici o boală cunoscută, dar care au fost depistați ca purtători de AAFL prezintă rareori evenimente trombotice în absența altor factori de risc. Aceștia nu par a avea vreun beneficiu de pe urma profilaxiei cu aspirină. Lupicii, chiar asimptomatici, au risc crescut pentru tromboză și/sau pierderi de sarcină repetate, cu atât mai mare cu cât posedă AAFL de tip IgG și în titru mai mare. Administrarea de aspirină în doză mică (81–325mg/24h) acestor pacienți scade incidența evenimentelor trombotice, dar hidroxiclorochina nu previne apariția acestora.

Nu trebuie uitate în astfel de cazuri nici măsururile de profilaxie a trombozelor în general: încetarea fumatului și a utilizării anticoncepționalelor orale, combaterea stazei venoase, tratarea hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei etc.

Profilaxia secundară se adresează bolnavilor cu SAFL care au suferit un eveniment trombotic. Aceștia riscă să repete unul nou în fiecare an, în proporție de 10%.

Profilaxia manifestarilor obstetricale: astăzi, cu îngrijire corespunzătoare, peste 70% din gravidele cu SAFL nasc copii vii și viabili. Opțiunile în fața unei femei gravide purtătoare de AAFL sau cu SAFL diagnosticat sunt reprezentate de anticoagulantele injectabile (sigure din punct de vedere fetal), anticoagulantele orale (teratogene), aspirină (sigură). Alegerea unuia sau altuia dintre aceste medicamente este ghidată de situația clinică. Astfel:

- Femeile asimptomatice cu AAFL vor fi supravegheate, tratate cu aspirină înainte, în timpul și după sarcină sau cu anticoagulante injectabile în timpul sarcinii și *post-partum*,
- Parturientele cu SAFL și pierderi recurente de sarcină vor fi tratate cu aspirină și/sau anticoagulante injectabile. Dacă avorturile au avut loc dincolo de 10 săptămâni de gestație, tratamentul se instituie imediat după confirmarea sarcinii, se oprește la 36–37 săptămâni gestaționale și se reia imediat *post-partum*, timp de 4–6 săptămâni.
- Bolnavele cu SAFL și istoric de evenimente trombotice, dar fără istoric de evenimente obstetricale, vor suporta tromboprofilaxie pe tot parcursul sarcinii și imediat *post-partum* cu heparine.
- Femeile cu SAFL și accidente vasculare cerebrale vor fi supuse tromboprofilaxiei cu anticoagulante orale, mai puțin în primul trimestru de sarcină și la naștere.

Dacă o pacientă asociază trombocitopenie severă sau LES se poate utiliza corticoterapia iar în caz de eșec plasmafereza, hidroxiclorochina sau imunoglobulinele administrate intravenos.