

SPECTRUL MANIFESTĂRILOR CLINICE ALE SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC

The spectrum of clinical manifestations of antiphospholipid syndrome

Șef Lucr. Dr. Camelia C. Diaconu^{1,2}, Dr. Giorgiana Dediu², Dr. Bianca Paraschiv³

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București

³Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

REZUMAT

Sindromul antifosfolipidic este o boală autoimună dobândită, caracterizată clasic prin apariția trombozelor (venoase, arteriale și microvasculare) și/sau a complicațiilor în timpul sarcinii, în prezența anticorpilor antifosfolipidici. Spectrul clinic al bolii este actualmente mai complex și include simptome sistemice și specifice de organ induse de mecanisme atât trombotice, cât și mediate imun. Pacienții diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic trebuie evaluați clinic și paraclinic periodic, repetat, pentru decelarea afectării pulmonare, cardiace, neurologice, cutanate, oculare, hematologice, gastrointestinale.

Cuvinte cheie: anticorpi antifosfolipidici, tromboze

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune disease characterized by the appearance of thrombosis (venous, arterial and microvascular) and/or complications during pregnancy, in the presence of antiphospholipid antibodies. The clinical spectrum of the disease is now more complex and include organ-specific and systemic symptoms induced not only by thrombotic mechanisms, but also immune-mediated. Patients diagnosed with antiphospholipid syndrome should be evaluated clinically and laboratory periodically to detect lung damage, cardiac, neurological, skin, eye, hematological, gastrointestinal complications.

Keywords: antiphospholipid antibodies, thrombosis

INTRODUCERE

Sindromul antifosfolipidic este o boală autoimună dobândită, caracterizată prin apariția trombozelor (venoase, arteriale și microvasculare) și/sau a complicațiilor în timpul sarcinii, în prezența anticorpilor antifosfolipidici. Acest sindrom a fost descris pentru prima dată de Graham Hughes, în 1983, la pacienții cu lupus eritematos sistemic, la care a observat o predispoziție pentru tromboze arteriale sau venoase, avorturi recurente, manifestări neurologice și ocazional trombocitopenie (2). În anii următori, sindromul Hughes a fost descris ca o afecțiune sistemică, afectând atât adulții, cât și

copiii, și care poate fi întâlnit ca o afecțiune primară sau secundară unei boli autoimune.

Cel mai adesea, în sindromul antifosfolipidic trombozele venoase apar la nivelul venelor profunde ale membrelor inferioare și/sau tromboembolism pulmonar, însă practic orice segment al sistemului venos poate fi afectat, inclusiv venele superficiale, vena portă, vena mezenterică și venele intracraniene. Localizarea cea mai frecventă a trombozelor arteriale în sindromul antifosfolipidic se află la nivelul vaselor cerebrale, conducând la apariția ischemiei cerebrale tranzitorii sau a accidentului vascular. Trombozele microvasculare în sindromul antifosfolipidic sunt mai rare, însă pot fi

Autor corespondent:

Dr. Camelia Diaconu, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București

E-mail: drcameliadiaconu@gmail.com

potențial fatale, manifestându-se sub forma sindromului antifosfolipidic catastrofic, în care apar insuficiențe multiple de organ care afectează plămânii, creierul și rinichii. Deși sindromul antifosfolipidic a fost inițial considerat o coagulopatie autoimună, se cunoaște acum clar faptul că este o boală sistemică mai complexă. Natura sistemică a bolii a fost atribuită prezenței ubicuitare a autoantigenelor-țintă, ceea ce transformă fiecare celulă a organismului într-o țintă potențială a anticorpilor antifosfolipidici.

Anticorpilor antifosfolipidici sunt reprezentați de anticorpilor anti-beta2-glicoproteină I, anticorpilor anticardiolipinici și anticoagulantul lupic. Anticorpilor antifosfolipidici se găsesc în mod normal în titruri mici la un procent mic din indivizii sănătoși, nivelul lor putând crește tranzitor în sânge într-o varietate de infecții. Diagnosticul pozitiv de sindrom antifosfolipidic impune demonstrarea unui titru persistent crescut al acestor anticorpi.

DATE EPIDEMIOLOGICE

Prevalența anticorpilor antifosfolipidici în populația generală variază între 1 și 5%. Totuși, numai o mică proporție din aceștia vor dezvolta sindrom antifosfolipidic. Unele estimări indică faptul că incidența sindromului antifosfolipidic este de aproximativ 5 cazuri noi la 100.000 locuitori/an și prevalența de 40-50 cazuri la 100.000 locuitori³.

FIZIOPATOLOGIE

Hipercoagulabilitatea din sindromul antifosfolipidic este mediata de anticorpilor antifosfolipidici, care se leagă de anumiți factori ai coagulării sau de proteinele lor reglatoare, ceea ce conduce la apariția unei stări de hipercoagulabilitate (1,4). Printre proteinele sistemului coagulării care se leagă de anticorpilor antifosfolipidici se numără beta2-glicoproteina I, protrombina, proteina C și proteina S (4).

Expresia patologică a hipercoagulabilității din sindromul antifosfolipidic poate îmbrăca o multitudine de forme. Cea mai frecventă este tromboza *in situ* a venelor mari. Pot apărea și tromboze arteriale *in situ*, însă mult mai rar. Tromboza difuză a vaselor mici (microangiopatia trombotică) este rară, însă este specifică sindromului catastrofic antifosfolipidic⁵. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de tromboză *in situ* a cavităților cardiace (6,7). Cea mai frecventă anomalie cardiacă în sindromul antifosfolipidic este endocardita trombotică nonbacteriană, care se caracterizează prin apariția unor trombi pe suprafața endocardică a valvelor

cardiace. Unele studii relativ recente sugerează că anticorpilor antifosfolipidici sunt proaterogeni și se asociază cu apariția aterosclerozei premature (8).

Anticorpilor antifosfolipidici cuprind peste 20 de autoanticorpi diferiți, dintre care numai trei servesc ca și criteriu de diagnostic pentru sindromul antifosfolipidic. Este demn de notat faptul că până la 5% dintre indivizii sănătoși, care nu prezintă nici o caracteristică a sindromului, pot fi seropozitivi pentru anticorpilor antifosfolipidici. În majoritatea acestor cazuri, anticorpilor antifosfolipidici apar tranzitor, la niveluri scăzute, ulterior expunerii la un trigger din mediu, cum ar fi o boală infecțioasă. De aceea, pentru a crește specificitatea lor pentru diagnostic, anticorpilor antifosfolipidici trebuie să îndeplinească următoarele condiții: a) detectarea lor în ser de două sau mai multe ori, la interval de cel puțin 12 săptămâni; b) prezența izotopilor specifici, de tip IgG sau IgM; c) prezența anticorpilor la un nivel mediu sau crescut (> 40 GPL sau MPL) sau la un nivel mai mare de percentila 99 a unei populații specifice) (9).

Patogenicitatea anticorpilor antifosfolipidici este susținută și de observația că niveluri mai mari ale acestora, ca și prezența concomitentă a trei dintre ei (anticoagulantul lupic, anticardiolipina și anti-b2GPI) indică un subgrup de pacienți cu risc crescut (10).

SPECTRUL MANIFESTĂRILOR CLINICE

Diagnosticul de sindrom antifosfolipidic se stabilește de obicei după apariția unei afecțiuni obstetricale sau trombotice. Totuși, spectrul clinic al bolii este actualmente mai complex și include simptome sistemice și specifice de organ, induse de mecanisme atât trombotice, cât și mediate imun (11,12). Criteriile de diagnostic și clasificare actuale sunt rezumate în Tabelul 1.

Manifestări obstetricale

Complicațiile obstetricale sunt caracteristice sindromului antifosfolipidic și constau în avorturi recurente și nașteri premature. Avorturile precoce recurente (< 10 săptămâni gestație) se întâlnesc la aproximativ 1% din femeile gravide, 15% dintre acestea fiind datorate sindromului antifosfolipidic (13). Femeile cu un nivel crescut de anticorpi antifosfolipidici și istoric de avorturi au un risc de până la 80% de avort, dacă nu urmează tratament (14). În plus, femeile cu sindrom antifosfolipidic prezintă și alte complicații, ca naștere prematură, întârziere de creștere intrauterină, tromboză fetală sau neonatală,

ca și preeclampsie/eclampsie și sindrom HELLP (anemie hemolitică, creșterea aminotransferazelor serice, trombocitopenie). Tratamentul sindromului antifosfolipidic obstetrical este încă un subiect controversat, de cele mai multe ori necesitând o abordare multidisciplinară (15).

TABELUL 1. Criteriile de diagnostic și clasificare pentru sindromul antifosfolipidic – Consensul Sydney (9).

Diagnosticul de sindrom antifosfolipidic se stabilește dacă este prezent cel puțin un criteriu clinic și un criteriu de laborator din cele de mai jos (9).

Criterii clinice:

1. Tromboze vasculare: una sau mai multe episoade documentate de tromboze arteriale, venoase sau ale vaselor mici, altele decât trombozele venoase superficiale, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie confirmată prin criterii obiective validate.

2. Morbiditate obstetricală:

a. Unul sau mai multe decese ale unor feteși normal morfologic în jurul a 10 săptămâni de gestație, cu morfologie fetală normală documentată prin ecografie sau examinarea directă a fătului sau

b. Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut normal morfologic, anterior celei de a 34-a săptămâni de gestație, din cauza: (i) eclampsiei sau preeclampsiei severe sau (ii) insuficienței placentare sau

c. Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate înainte de a 10-a săptămână de gestație, în contextul în care sunt excluse anomalii materne anatomice sau hormonale, ca și anomalii cromozomiale materne sau paterne.

Criterii de laborator

1. Prezența anticoagulantului lupic în plasmă, determinat de cel puțin două ori la interval de cel puțin 12 săptămâni, măsurat conform ghidurilor *International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies)*.

2. Detectarea în ser sau plasmă a anticorpilor anticardiolipinici de tip IgG și/sau IgM, în titru mediu sau crescut (> 40 GPL sau MPL sau peste percentila 99), măsuțați de cel puțin două ori la interval de cel puțin 12 săptămâni, prin metoda standardizată ELISA.

3. Detectarea în ser sau plasmă a anticorpilor anti-b2-glicoproteina-I de tip IgG sau IgM (la un nivel mai mare de percentila 99), măsuțați de cel puțin două ori la interval de cel puțin 12 săptămâni, prin metoda standardizată ELISA.

Manifestări trombotice

Trombozele venoase și/sau arteriale pot afecta orice vas, indiferent de mărimea sa (16,17). Trombozele venoase profunde, embolismul pulmonar și accidentele vasculare cerebrale sunt cele mai frecvente. Aceste evenimente trombotice reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate în sindromul antifosfolipidic și au tendința de a fi recurente în special la pacienții netratați (16). Este necesară confirmarea trombozei printr-o metodă obiectivă ca angiografia, ecografia, tomografia computerizată (17).

Manifestările neurologice

Acestea au rămas o cauză principală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu sindrom antifosfolipidic. Accidentele vasculare cerebrale de tip ischemic apar la pacienții tineri și au tendința de a se repeta în lipsa unui tratament adecvat (15). În plus față de trombozele locale mediate prin anticorpii antifosfolipidici, trombozele periferice pot deveni o sursă de emboli responsabili de evenimente cerebrovasculare (15). În ultimii 30 de ani, prezența anticorpilor antifosfolipidici a fost asociată cu o gamă variată de manifestări neurologice, ca disfuncție cognitivă, cefalee, psihoze, depresie, demență, migrenă, convulsii, mielită transversă, sindrom Guillain-Barré etc. (18-20). De asemenea, diagnosticul de sindrom antifosfolipidic ar trebui luat în considerare în toate cazurile neexplicate de tromboză de arteră sau venă retiniană, mai ales la pacienții tineri (21). Simptomatologia oftalmologică include vederea încețoșată, senzația de ochi uscați, amaurosis fugax, reducerea acuității vizuale, diplopie, durere oculară, defecte de câmp vizual, fotofobie, scotoame etc.

Manifestări dermatologice

Apar la 49% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic și sunt semnele de debut clinic în 30-40% dintre cazuri (22). Cea mai frecventă manifestare cutanată este livedo reticularis, atribuită stazei sanguine în capilare și venule (23). Necrozele cutanate apar la 5,5% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic și cele mai frecvente localizări sunt la nivelul membrelor superioare și inferioare, urechi, obraji, trunchi și frunte (22). Aceste leziuni pot apărea după o tromboză sau ca necroze cutanate circumscrie. Acestea pot fi confirmate de biopsie, care evidențiază tromboza non-inflamatorie a vaselor dermice, fără elemente de vasculită. Au fost, de asemenea, observate gangrene digitale la 7,5% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic (22), ca și manifestări cutanate nespecifice (macule eritematoase, purpură, echimoze, noduli cutanați dure-roși).

Manifestări hematologice

20-40% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic au trombocitopenie (24). Trombocitopenia este de regulă moderată, numărul trombocitelor fiind mai mare de 50.000/mm³, fiind rareori asociată cu hemoragii majore. Scăderea numărului de trombocite este cauzată fie de distrucția lor de către autoanticorpi, fie de consumul lor în urma activării și agregării (25). 6-10% dintre pacienții cu sindrom

antifosfolipidic prezintă anemie hemolitică autoimună (16). A fost descrisă și asocierea dintre prezența anticorpilor antifosfolipidici și testul Coombs pozitiv, ca și asocierea trombocitopeniei autoimune cu anemie hemolitică (sindrom Evans) (26). Pacienții cu lupus eritematos sistemic și sindrom antifosfolipidic prezintă limfopenie și neutropenie.

Manifestări cardiace

Manifestările cardiace care apar în sindromul antifosfolipidic sunt foarte diverse, de la infarct miocardic acut până la leziuni valvulare. O mare parte dintre manifestările cardiace sunt consecința aterosclerozei accelerate a pacienților cu sindrom antifosfolipidic, ceea ce predispune la debutul precoce al bolii coronariene și chiar la risc de restenoză în cazul pacienților cu angioplastie. Leziunile valvulare se întâlnesc la 30-50% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic (27) și se datorează trombilor aderenți de suprafața endocardică a valvelor, care determină apariția endocarditei trombotice non-bacteriene. Îngroșarea valvelor este cea mai frecventă anomalie morfologică și interesează în primul rând valva mitrală, apoi valva aortică (28). Sunt posibile manifestări de trombembolism cardiac, în special la nivel cerebrovascular.

Manifestări pulmonare

Tromboembolismul pulmonar este o complicație frecventă a sindromului antifosfolipidic, fiind nu de puține ori prima manifestare a bolii. Până la 3,5% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic prezintă hipertensiune pulmonară, prin mecanisme diverse (29): poate fi consecința unui tromboembolism în antecedente (hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică), a unei boli a cordului stâng (valvulopatie mitrală sau aortică) sau a unei vasculopatii pulmonare progresive. În cazuri foarte rare poate fi întâlnit sindromul de detresă respiratorie acută, mai ales la pacienții cu sindrom antifosfolipidic catastrofal. La fel de rar poate apărea hemoragia alveolară difuză, caracterizată prin dispnee, tuse, febră și hemoptizii la pacienți cu infiltrate alveolare difuze pe radiografia pulmonară.

Manifestări renale

Trombozele caracteristice sindromului antifosfolipidic pot apărea și în vasele renale, cu consecințe variabile în funcție de mărimea și tipul vasului afectat. Tromboza arterei renale conduce la apariția hipertensiunii arteriale severe sau a insuficienței renale ischemice. Infarctul renal apare în cazul trombozei *in situ* sau embolizării în arterele

intraparenchimotoase, cu hipertensiune arterială, durere, alterarea probelor renale. Microangiopatia trombotică este o altă manifestare a bolii, cu trăsături histopatologice specifice, care poate fi investigată prin biopsie renală. Pentru studiul trombozelor vaselor renale este utilă ecografia Doppler color sau duplex.

Manifestări gastrointestinale

Infarctele intestinale cauzate de tromboza vaselor mezenterice sunt relativ frecvente în sindromul antifosfolipidic. Infarctele splenice sunt posibile, însă mai rare. Sindromul Budd-Chiari apare ca o consecință a obstrucției fluxului venos hepatic și se caracterizează prin durere abdominală, hepatomegalie, ascită, rareori manifestări de insuficiență hepatică fulminantă.

Manifestări oftalmologice

Un procent variabil de bolnavi cu sindrom antifosfolipidic prezintă afectare oculară (30), uneori chiar ca primă manifestare a bolii. De aceea, toți pacienții tineri cu simptomatologie oculară la care se suspectează o boală veno-ocluzivă trebuie testați pentru detectarea anticorpilor antifosfolipidici. Simptomele pot fi reprezentate de vedere încețoșată, amauroză, scotoame sau defecte ale câmpului vizual, uneori boala oftalmologică putând fi asimptomatică, ceea ce impune efectuarea unui examen oftalmologic de rutină la toți pacienții cu sindrom antifosfolipidic. O altă manifestare a sindromului antifosfolipidic este neuropatia optică, ce poate conduce la orbire.

Manifestările endocrinologice sunt rare. Boala Addison apare ca o consecință a hemoragiei adrenale bilaterale, după tromboza venei suprarenale.

Sindromul antifosfolipidic catastrofic este o variantă clinică rară, dar potențial fatală, caracterizată prin tromboze microvasculare extensive ce pot conduce la insuficiență multiplă de organ. Deși mai puțin de 1% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic dezvoltă varianta catastrofică, prognosticul acestora este foarte rezervat, mortalitatea atingând 50%.

CONCLUZII

Sindromul antifosfolipidic este o boală sistemică autoimună care poate afecta țesuturi și organe multiple, principalul mecanism fiziopatologic fiind fenomenele trombo-embolice, deși unele dintre manifestările clinice pot fi atribuite și efectelor directe ale anticorpilor antifosfolipidici asupra unor

celule-țintă. Pacienții diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic trebuie evaluați periodic, repetat, pentru decelarea afectării pulmonare, cardiace, ne-

urologice, cutanate, oculare, hematologice, gastro-intestinale etc.

BIBLIOGRAFIE

- Hojnik M., George J., Ziporen L., et al. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93:1579-87
- Hughes G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. In: Clin Res (Ed.), *Br Med J*. 1983, 287:1088-9
- Mehranian T., Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. Amsterdam: Elsevier; 2009
- Mackworth-Young C.G. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2004;136:393-401
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features in 50 patients. *Medicine*. 1998;77:195-207
- Plein D., Camp G.V., Efira A., et al. Intracardiac thrombi associated with antiphospholipid antibodies. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9:891-3
- Erdogan D., Goren M.T., Diz-Kucukkaya R., et al. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 2005; 36: 592-6
- Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O., et al. Atherosclerosis and anti-phospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25:79-87
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006, 4:295-306
- Sciascia S., Cosseddu D., Montaruli B., et al. Risk scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:1517-8
- Shoenfeld Y. APS - more systemic disease than SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32:129-30
- Marai I., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. The systemic nature of the antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 365-72
- Di Prima F.A., Valenti O., Hyseni E., et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011; 5: 41-53
- Galarza-Maldonado C., Kourilovitch M.R., Perez-Fernandez O.M., et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012; 11:288-95
- Andreoli L., Fredi M., Nalli C., et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012; 38:J197-J208.
- Taraborelli M., Andreoli L., Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26:79-90
- Saponjski J., Stojanovich L., Djokovic A., et al. Systemic vascular diseases in the antiphospholipid syndrome. What is the best diagnostic choice? *Autoimmun Rev*. 2011;10: 235-7
- Shoenfeld Y., Lev S., Blatt I., et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2004; 31:1344-8
- Cimaz R., Meroni P.L., Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus*. 2006;15:191-7
- Rodrigues C.E., Carvalho J.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40:350-9
- Arnson Y., Shoenfeld Y., Alon E., et al. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40:97-108
- Frances C., Niang S., Laffitte E., et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:1785-93
- Toubi E., Krause I., Fraser A., et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multisystem thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23:499-504
- Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G., et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20:174-81
- George J., Gilburd B., Langevitz P., et al. Beta2 glycoprotein I containing immune complexes in lupus patients: association with thrombocytopenia and lipoprotein (a) levels. *Lupus*. 1999; 8:116-20
- Rottem M., Krause I., Fraser A., et al. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006; 15:473-7
- Nesher G., Ilani J., Rosenman D., et al. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features and treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1997; 27:27-35
- Silbiger J.J. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009; 22(10):1100-8
- Ford H.J., Roubey R.A.S. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. 2010; 31(3):537-45
- Miraldi Utz V., Tang J. Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *British Journal of Ophthalmology*. 2011; 95:454-9