

# SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Simona Caraiola (2023)

# DEFINITIE SAFL

SAFL-trombofilie dobândita cu patogenie autoimuna

SAFL-asocierea unor manifestari clinice caracteristice (tromboze recurente) cu prezenta anticorpilor antifosfolipidici patogeni: aCL, LA, ac antibeta2 glicoproteina I

Manifestarile clinice sunt consecinta trombozelor arteriale si/sau venoase in vase mari si/sau mici

Tromboze vase mari, medii, mici-macroangiopatia trombotica

Tromboze arteriole, venule, capilare-microangiopatia trombotica

# FORME CLINICE SAFL

## SAFL PRIMAR

lipseasc semnele unei boli concomitente

## SAFL SECUNDAR

asociat unei boli-cel mai frecvent LES

## SAFL CATASTROFIC

tromboze arteriale si/sau venoase multiple-  
mortalitate peste 50%

# CADRUL NOSOLOGIC

Afectare teritoriu vascular in SAFL-este SAFL o vasculita?

Bolile care afecteaza vasele:

Vasculite

Perivasculite

Vasculopatii

# VASCULITE/PERIVASCULITE vs VASCULOPATII

## Vasculita

infiltrat inflamator in peretele vascular  
eventual necroza perete vascular

## Perivasculita

infiltrat inflamator adventicial (perivascular)

## Vasculopatie

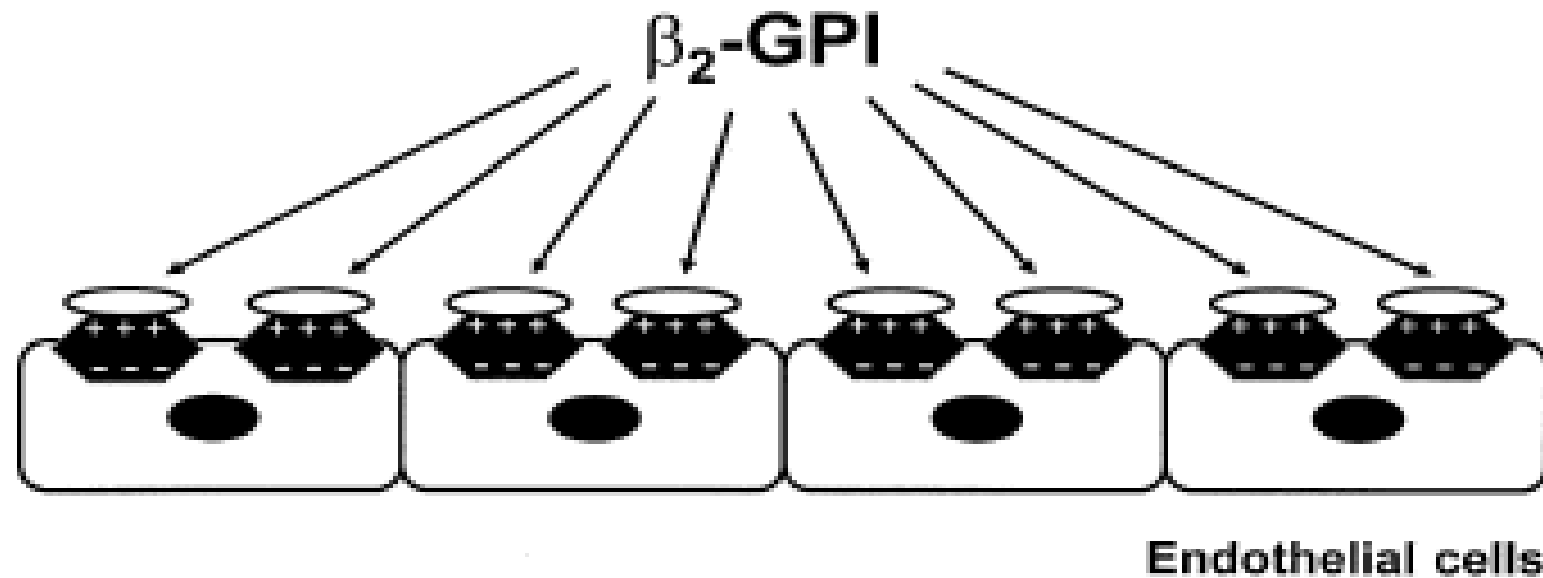
edem endotelial (activare endoteliala)  
lumen redus prin proliferare miointimala  
ingrosarea, hialinizarea mediei  
lamina interna intacta  
fibrina, trombocite in peretele vascular si/sau lumen

**SAFL ESTE O VASCULOPATIE, O BOALA “REUMATOVASCULARA”**

# ETIOPATOGENIA SAFL-NECUNOSCUȚA(I)

- FACTORI DECLANSATORI= activarea de către aFL a celulelor endoteliale, monocitelor și trombocitelor, interacțiunea acestora cu proteine ale coagularii și cu sistemul complement
- Centrul patogeniei=activarea celulei endoteliale

## Normal endothelial cells



- 
-  → PL binding proteins ( e.g.,  $\beta_2$  glycoprotein I and prothrombin )
  -  → Hexagonal phospholipids

FIG 3. Under normal circumstances, phospholipids with a negative charge are located on the inner surface of intact cell membranes; therefore they are not available to bind to circulating antiphospholipid antibodies in vivo. In addition, hexagonal phospholipids of endothelial cells are bound by  $\beta_2$ -glycoprotein I and prothrombin (phospholipid binding proteins). Therefore endothelial cells are nonreactive.



# ETIOPATOGENIA SAFL-NECUNOSCUITA(II)

Prezenta factorilor favorizanti:

boli colagen-vasculare

infectii: sifilis, HIV, HCV, septicemii

medicamente: propranolol, fenitoin,  
antiTNFalpha, amoxicilina

estrogeni

fumat...

# PREVALENTA AFL

aFL in populatia generala:

aCL -1-5%

LA - 0-4%

ac antibeta2 glicoproteina I - sub 2%

Framingham:

aCL - 10%-varsta sub 40 de ani

aCL - 40%-varsta peste 80 de ani

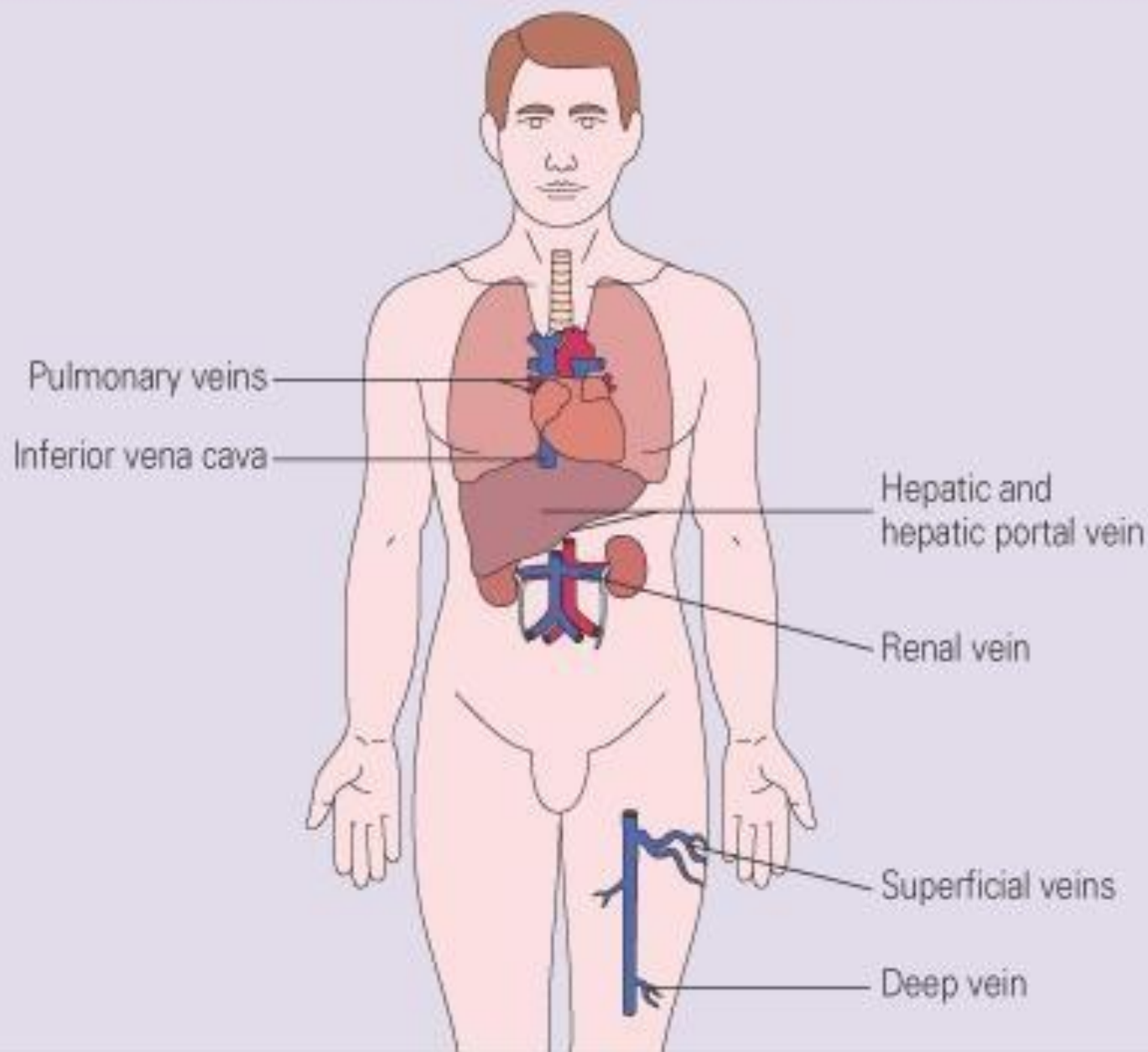
# MANIFESTARI CLINICE IN SAFL(I)

Tromboze in orice teritoriu vascular

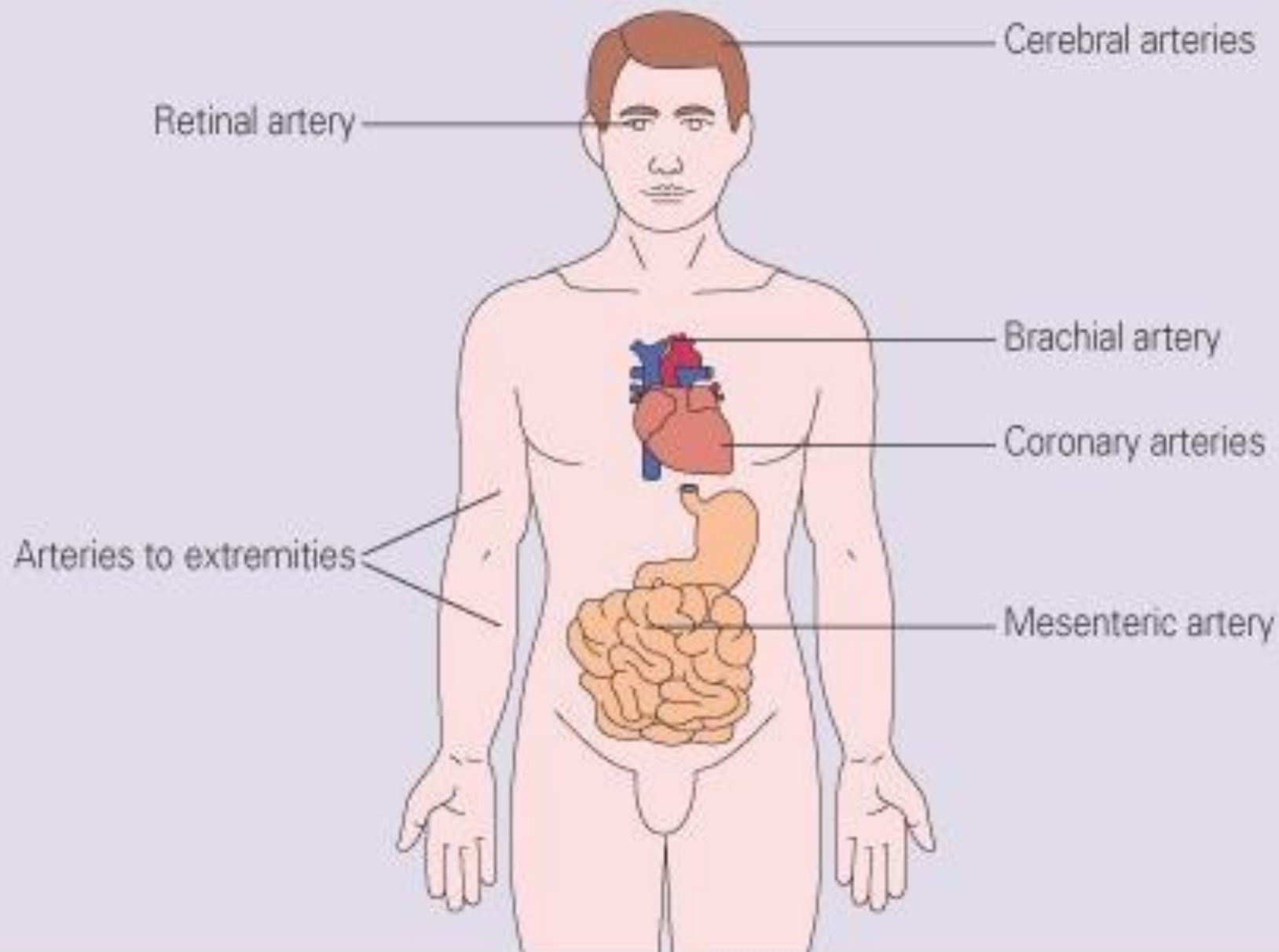
Manifestari clinice extrem de polimorfe care pot afecta orice organ

Tromboze acute, dar si tromboze cu tendinta la cronicizare si cu potential de deteriorare functionala progresiva a oricarui organ afectat

## REPORTED SITES OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH APS



## REPORTED SITES OF ARTERIAL THROMBOSIS IN PATIENTS WITH APS



# MANIFESTARI CLINICE IN SAFL(II)

Tromboza venoasa cea mai frecventa

tromboza venoasa profunda membre inferioare  
complicata/nu cu tromboembolism pulmonar

Tromboza arteriala cea mai frecventa

tromboza artere cerebrale: AVC, AIT

# MANIFESTARI CLINICE IN SAFL(III)

Tromboze periferice:

tromboze venoase profunde, superficiale mb.  
superioare, mb. inferioare

tromboze arteriale mb. superioare, mb. inferioare

Manifestari pulmonare: embolii, microtromboze,  
hemoragii

Manifestari neurologice

# MANIFESTARI CLINICE IN SAFL(IV)

Manifestari cardiace: trombi intracardiaci, infarct, angina, vegetatii valvulare

Manifestari digestive: ischemie esofag, mezenfer, pancreatita acuta, infarct splenic, sd Budd-Chiari

Manifestari renale: tromboze vena, artera, glomerulara

Manifestari cutanate: necroze, ulceratii, gangrene, livedo reticularis, purpura



# MANIFESTARI CUTANATE(I)



LIVEDO RACEMOSA



LIVEDO RETICULARIS

# BOLI ASOCIATE CU LIVEDO RETICULARIS

- SAFL
- LES
- PANARTERITA NODOASA
- CRIOGLOBULINEMII
- SCLEROZA SISTEMICA
- BOLI INFECTIOASE(tuberculoza, sifilis)

# MANIFESTARI CUTANATE(II)



ULCERATII NECROTICE



GANGRENA DIGITALA

# MANIFESTARI CUTANATE(III)



LEZIUNI PSEUDOVASCULITICE



MACULE ERITEMATOASE

# MANIFESTARI CLINICE IN SAFL(V)

Manifestari oftalmologice

Manifestari osoase: necroze

Manifestari hematologice: trombocitopenie, anemie hemolitica

Manifestari ORL: perforatie sept nazal

Manifestari obstetricale: avorturi spontane, eclampsie, preeclampsie, prematuri

# DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

o multitudine de anticorpi antifosfolipidici descriși  
tinte antigenice variate: fosfolipide, proteine,  
complexe fosfolipide/proteine...

Anticorpi antifosfolipidici utilizați ca și “criterii de  
clasificare” - deci “diagnostici”: aCL, LA, ac antibeta2  
glicoproteina I

SAFL “seronegativ”: tromboze clasice recurente cu  
aFL “diagnostici” absenti

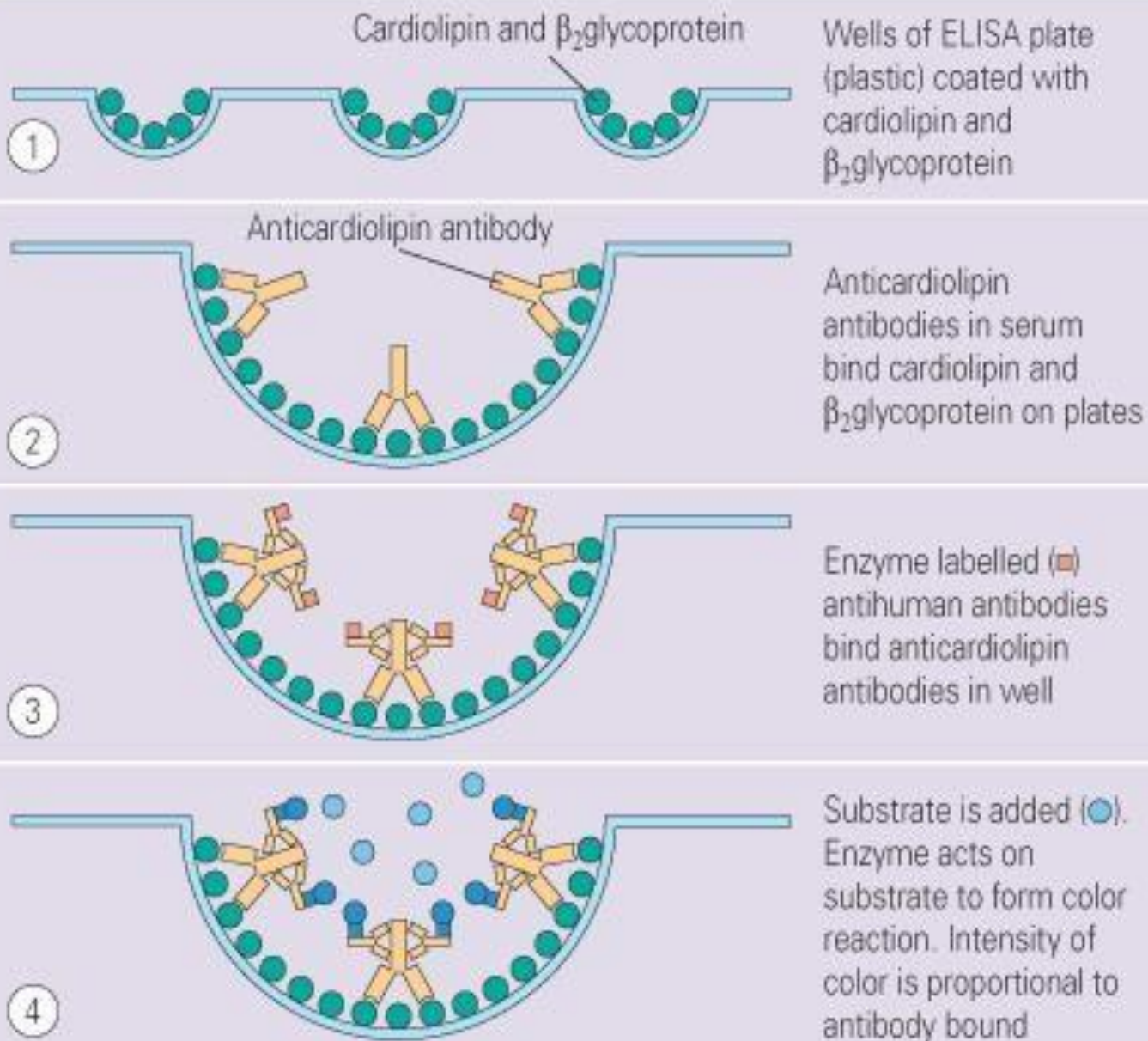
# Anticorpai anticardiolipinici

Antigen=fosfolipidele anionice din membrana  
endoteliala

cardiolipina=difosfatidilglicerol

Relatie cu infectia!!!!

## THE ANTICARDIOLIPIN ELISA





# LUPUS ANTICOAGULANT(I)

Nu are un singur antigen: protrombina, alti factori ai coagularii

Nu este un anticorp, ci EXISTA ACTIVITATE DE TIP LUPUS ANTICOAGULANT DEMONSTRATA IN LABORATORUL DE COAGULARE

LA ALUNGESTE IN LABORATOR TIMPII DE COAGULARE FOSFOLIPID-DEPENDENTI

# LUPUS ANTICOAGULANT(II)

Efect anticoagulant in vitro si efect procoagulant in vivo

Asociat atat cu tromboze arteriale, cat si cu tromboze venoase-predominant venoase

Determinat prin teste de coagulare : aPTT, timpul de caolin...

# PRINCIPIUL TESTELOR DE IDENTIFICARE A LA

PAS 1: TEST ALUNGIT: deficit factori ai coagularii SAU prezenta lupus anticoagulant

PAS 2: SE ADAUGA PLASMA PROASPATA:

daca testul se normalizeaza=deficit de factori ai coagularii

daca testul nu se normalizeaza=activitate tip LA

# Anticorpul antibeta2 glicoproteina I

antigenul=beta2 glicoproteina I

beta2 glicoproteina I:

proteina plasmatica

anticoagulant natural

complexul antigen/anticorp are afinitate crescuta  
catre celulele endoteliale

# EVALUAREA ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI

Probleme in practica:

- teste nestandardizate

- pot fi fals negative in timpul episodului de tromboza acuta

- LA poate fi modificat in timpul terapiei anticoagulante orale

- LA-variabilitate importanta

# APRECIEREA RISCULUI DE TROMBOZA

LA - cel mai puternic predictor al riscului de tromboza

persistenta aCL poate fi asociata cu tromboza

titrurile aCL peste 40-60 GPL/MPL

PREZENTA UNUI NUMAR MAI MARE DE AFL CRESTE  
RIScul DE TROMBOZA=DUBLA/TRIPLA  
POZITIVITATE:

1 AC-27.6%; 2 AC-38.8%; 3 AC-66.7%

# CRITERIILE DE CLASIFICARE SAFL 2023

## • CRITERII CLINICE

- Domeniul 1 — **Macrovascular (tromboembolism venos)**: tromboze venoase (fara alta cauza decelabila si confirmate corespunzator): sunt incluse embolia pulmonara, tromboza venoasa profunda membre superioare/inferioare, tromboza splanhnica, tromboza vena renala, tromboza venoasa cerebrala, tromboza/ocluzie vena retiniana.
- Domeniul 2 — **Macrovascular (tromboze arteriale)**: tromboze arteriale (fara alta cauza decelabila si confirmate corespunzator): sunt incluse infarctul miocardic, tromboze arteriale periferice/splanhnice/retiniene, AVC ischemic si alte infarcte in diverse organe (ex: renale, hepatice, splenice) in absenta unor trombi vizualizati.

# CRITERIILE DE CLASIFICARE SAFL 2023

- Domeniul 3 — **Microvascular**
- **Manifestari suspecte:**
  - Livedo racemosa (examen clinic)
  - leziuni de vasculopatie livedoida (examen clinic)
  - nefropatia asociata afl(clinic si laborator)
  - hemoragie pulmonara(simptome si imagistica)
- **Manifestari certe:**
  - leziuni de vasculopatie livedoida-examen histopatologic
  - nefropatie asociata afl-examen histopatologic
  - hemoragie pulmonara-lavaj bronhoalveolar sau examen histopatologic
  - boala miocardica (imagistic sau histopatologic)
  - hemoragie adrenală sau microtromboze(imagistic sau histopatologic)



# CRITERIILE DE CLASIFICARE SAFL 2023

- Domeniul 4 — **Obstetrical:**
  - moarte prefetala: pierdere sarcina < S10 sarcina fara alte cauze decelabile
  - moarte fetala: pierdere sarcina intre S10-S15 sarcina sau intre S16-S34 de sarcina fara alte cauze decelabile
  - preeclampsie severa
  - insuficienta placentara severa
- Domeniul 5- **Valve cardiace:**
  - ingrosari valvulare fara alte cauze decelabile
  - vegetatii valvulare fara alte cauze decelabile
- Domeniul 6 — **Hematologic**
  - trombocitopenie-20000-130000/mm<sup>3</sup> fara alte cauze decelabile

# CRITERIILE DE CLASIFICARE SAFL 2023

- **CRITERII DE LABORATOR**
- Domeniul 7- **detectia AFL prin teste functionale de coagulare-** detectia activitatii de lupus anticoagulant conform recomandarilor Societatii Internationale de Tromboza si Hemostaza
- Domeniul 8 -**detectia AFL prin teste ELISA-** ac anticardiolipinici si ac antibeta2 glicoproteina I titruri moderate-inalte, izotipuri IgM sau IgG

# CRITERIILE DE CLASIFICARE SAFL 2023

- **Criteriul de intrare:**

- **cel puțin 1 criteriu clinic documentat dintre domeniile 1-6**

## **PLUS**

- **1 test pozitiv pt AFL –fie LA, fie titruri moderate-inalte IgM/IgG ACL si ac antibeta2 glicoproteina I prin ELISA detectati la maxim 3 ani de la criteriul clinic**

- **DACA DA-se aplica un criteriu aditiv**

# CRITERII ADITIVE

<b>D1 MACROVASCULAR(VENOS)</b> <b>CU PROFIL DE RISC INALT</b> <b>FARA PROFIL DE RISC INALT</b>	<b>1</b>  <b>3</b>	<b>D2 MACROVASCULAR(ARTERIAL)</b> <b>CU PROFIL DE RISC CARDIOVASCULAR INALT</b> <b>FARA PROFIL DE RISC CARDIOVASCULAR</b> <b>INALT</b>	<b>2</b>  <b>4</b>
<b>D3 MICROVASCULAR</b> <b>SUSPECTE</b> <b>CERTE</b>	<b>2</b>  <b>5</b>	<b>D4 OBSTETRICAL</b> <b>&gt;3 morti prefetale consecutive (&lt;10 S) si/sau</b> <b>1 moarte fetala intre S10-S15</b> <b>moarte fetala S16-S33 in absenta</b> <b>preeclampsiei sau insuficientei placentare</b> <b>severe</b> <b>preeclampsie severa (&lt;34 S) sau insuficienta</b> <b>placentara severa cu/fara moarte fetala</b> <b>preeclampsie severa(&lt;34S) si insuficienta</b> <b>placentara cu/fara moarte fetala</b>	<b>1</b>   <b>1</b>   <b>3</b>  <b>4</b>
<b>D5 VALVE CARDIACE</b> <b>Ingrosari</b> <b>Vegetatii</b>	<b>2</b>  <b>4</b>	<b>D6 HEMATOLOGIC</b> <b>Trombocitopenie</b>	<b>2</b>
<b>D7 lupus anticoagulant</b> <b>1 singura determinare pozitiva</b> <b>Persistenta LA</b>	<b>1</b>  <b>5</b>	<b>D8 ACL/ac antiBeta2 GP I prin ELISA</b> <b>PERSISTENT</b> <b>IgM ACL si/sau ac antibeta2 GP I titru</b> <b>moderat sau inalt</b> <b>IgG ACL si/sau antibeta2 GP I titru moderat</b> <b>IgG ACL sau ac antibeta2 GP I titru inalt</b> <b>IgG ACL si ac antibeta2 GP I titru inalt</b>	  <b>1</b>   <b>4</b>  <b>5</b>  <b>7</b>

# CRITERIILE DE CLASIFICARE SAFL 2023

- Pacientul se clasifica drept SAFL in scop de cercetare, daca sunt cel putin 3 puncte din domeniile clinic si cel putin 3 puncte din domeniile de laborator
- Persistent-cel putin 12 saptamani distanta

# Profil de risc inalt tromboze venoase-**Profil de risc inalt- cel putin 1 factor major sau 2 minore**

## • **Factori majori:**

- boala maligna activa
- spitalizare cu imobilizare >3 zile
- traumatism major
- interventie chirurgicala majora

## • **Factori minori:**

- boala activa sistemica autoimuna sau boala activa inflamatorie intestinala
- infectie acuta/activa severa
- cateter venos central
- terapie de substitutie hormonala, in timpul procesului de fertilizare in vitro
- calatorii cu durata lunga
- sarcina sau 6 saptamani postpartum
- obezitate
- imobilizare prelungita
- interventii chirurgicale minore

# Profil de risc inalt cardiovascular-cel putin 1 factor major de risc sau cel putin 3 factori moderati de risc

## • Factori majori:

- HTA cu TAS>180mm Hg, TAD>110 mm Hg
- boala cronica de rinichi cu RFG<60 ml/min de cel putin 3 luni
- DZ cu afectare de organ sau durata lunga de evolutie(>20 ani pt DZ tip I, >10 ani DZ tip II)
- dislipidemie severa-colesterol seric>310 mg/dl, LDL colesterol>190 mg/dl

## • Factori moderati

- HTA tratata, dar TAS≥140 mm Hg, TAD≥90 mmHg
- fumator activ
- DZ fara afectare de organ si cu durata mai scurta de evolutie
- dislipidemie tratata, dar valori insuficient controlate colesterol LDL colesterol
- obezitate-IMC>30

# DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

- Trombofilie cu manifestari venoase sau arteriale
- Endocardita infectioasa
- Coagulare vasculara diseminata
- Purpura trombotica trombocitopenica



# TROMBOZE VENOASE-diagnostic diferential

- Deficit proteina C, S, antitrombina
- Factor V Leiden
- Sindrom nefrotic
- Contraceptive orale
- Paraneoplazii
- Boala Behcet
- Hemoglobinurie paroxistica nocturna
- Tromboza postheparinica

# TROMBOZE ARTERIALE-diagnostic diferential

- Ateroscleroza
- Vasculitele
- Homocistinuria
- Bolile mieloproliferative
- Deficit proteina C, S, antitrombina
- Purpura trombotica trombocitopenica
- Coagulare intravasculara diseminata

# RELATIA SAFL-LES

- LES:
  - 30% (25-50%) au anticorpi antifosfolipidici
  - 15% (12-30%) au SAFL secundar
- Alte boli autoimune
  - 8% au SAFL

# NEFROPATIA din SAFL

- LES
  - HTA, proteinuria minima, IRA/IRC
  - LA present de obicei, livedo reticularis
- Biopsia renala este cea care stabileste daca este nefropatie lupica SAU nefropatie in cadrul SAFL

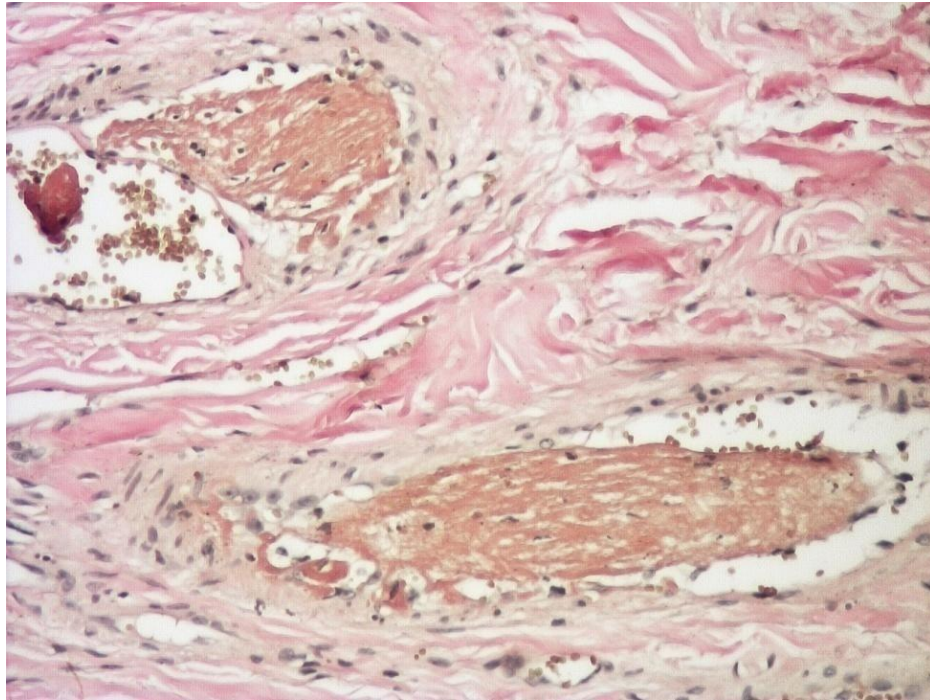
# SAFL CATASTROFIC

- afectare trombotica  
simultana/consecutive a cel puțin 3  
organe in decurs de zile-saptamani
- debut/oricand in evolutia SAFL  
primar/secundar

# FACTORI PRECIPITANTI SAFL CATASTROFIC

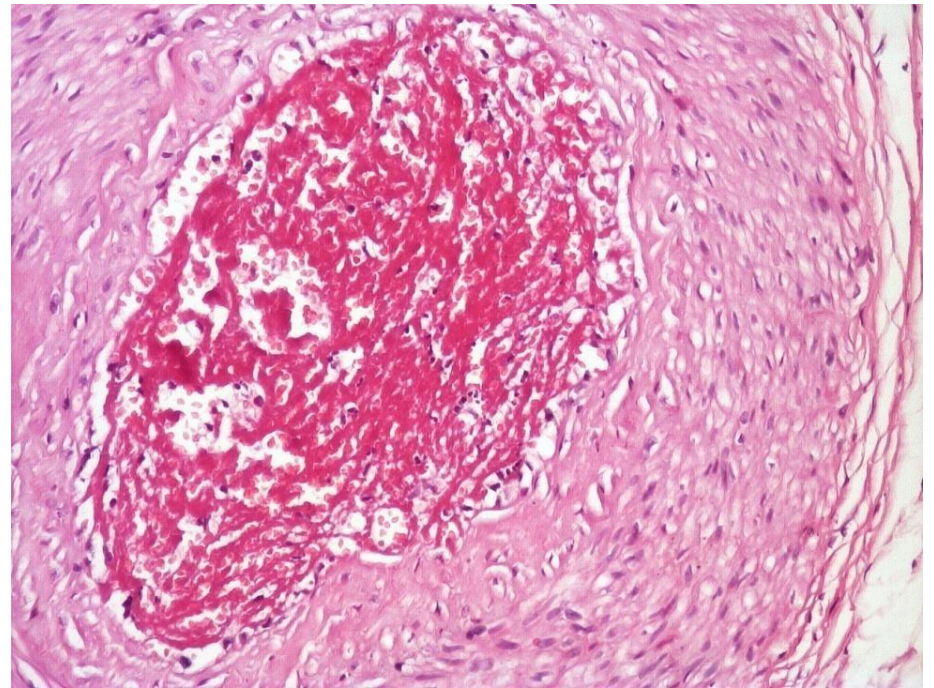
- necunoscuti - 45%
- infectii - 20%
- trauma - 14%
- terapie anticoagulanta neadecvata - 7%
- neoplazii - 5.5%
- LES activ - 3%
- alte boli autoimune - 5.5%

# ASPECTE HISTOPATOLOGIE(I)



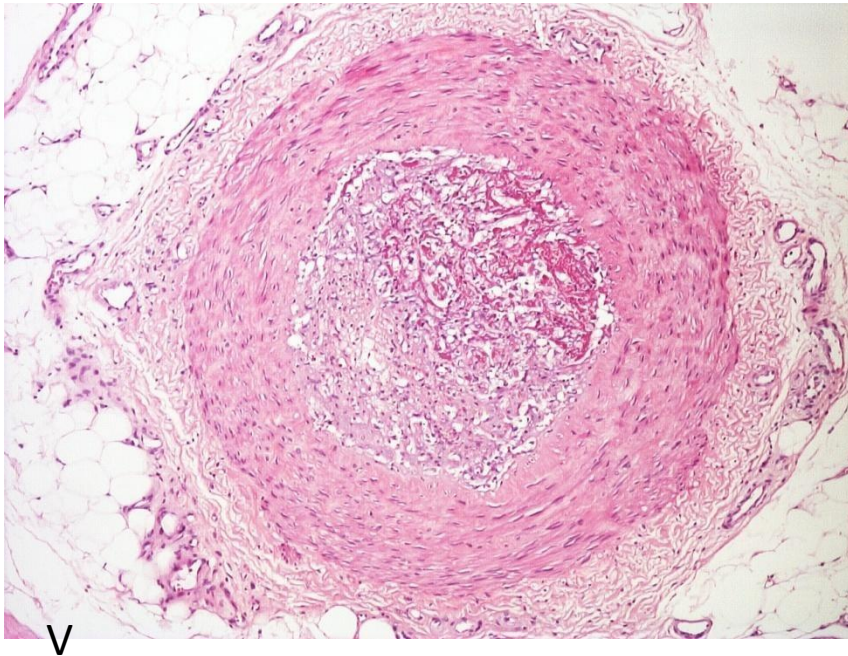
Vase mici cu tromboze recente,  
coloratie van Gieson

Vas calibru mediu cu tromboza recenta,  
coloratie hematoxilin eozina

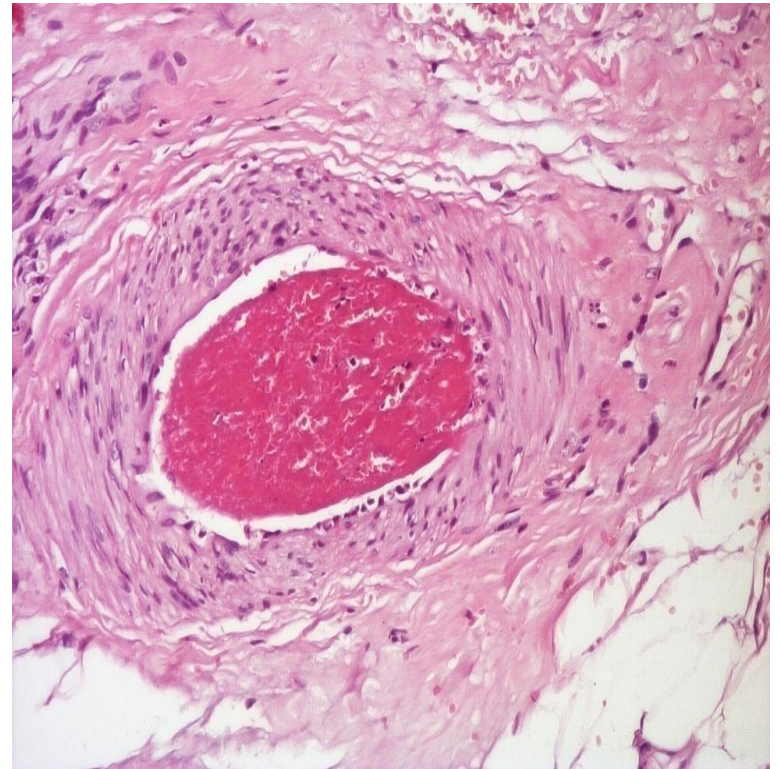


# ASPECTE HISTOPATOLOGICE(II)

- Vas mediu tromboza in organizare, coloratie hematoxilin eozina



- Vas mic tromboza recenta, coloratie hematoxilin eozina





# TRATAMENTUL SAFL

- Heparina
  - nefractionata
  - cu greutate moleculara mica
- Antivitamine K
- Hidroxicloroquina
- Antiagregante plachetare

# PRINCIPII GENERALE

- identificarea factorilor asociati cu risc inalt de tromboze si evenimente obstetricale
- screeningul si managementul factorilor de risc cardiovascular, dar si a celor pentru tromboze venoase
- educatia pacientului in ceea ce priveste aderenta la tratament, monitorizare INR, protocolul perioperator heparina/AVK, consiliere despre utilizarea contraceptivelor orale, terapiei hormonale postmenopauza si planingul de sarcina

# Factori asociati cu risc inalt de tromboze/evenimente obstetricale

- profilul aFL:
  - profil de risc inalt: LA de cel putin ori la 12 saptamani distanta SAU dubla SAU tripla pozitivitate SAU persistenta titrului inalt de aPL
  - profil de risc scazut: aCL sau ac antibeta2GPI in titru mic/mediu, mai ales daca se pozitiveaza tranzitoriu
- factori de risc aditionali: prezenta unor boli autoimune, istoric de SAFL trombotic sau obstetrical, prezenta factorilor traditionali de risc cardiovascular

# TROMBOFILAXIA PRIMARA-recomandari

- **purtatorii asimptomatici cu profil aFL de risc inalt – profilaxie cu Aspirina 75-100 mg/zi**
- **pacientii cu LES cu profil aFL de risc inalt – profilaxie cu Aspirina 75-100 mg/zi**
- **femeile cu SAFL pur obstetrical IN AFARA SARCINII - profilaxie cu Aspirina 75-100 mg/zi DOAR DUPA EVALUARE RISC/BENEFICIU**

# TROMBOFILAXIA SECUNDARA- recomandari(I)

- pacientii cu SAFL si **tromboza venoasa:**

**AVK cu INR intre 2 si 3; durata tratamentului cu AVK este de lunga durata**

**DOAC nu se vor utiliza la pacientii cu tripla pozitivitate din cauza riscului inalt de recurenta trombotica**

- pacientii cu SAFL si **tromboza venoasa recurenta sub AVK** cu INR=2-3:

verificarea aderenței la AVK, testare mai frecventă

**AVK cu INR=2-3 PLUS Aspirina 75-100 mg/zi SAU cresterea INR=3-4 SAU schimbare cu HGMM**

# TROMBOFILAXIA SECUNDARA-recomandari(II)

- pacientii cu SAFL si **tromboza arteriala:**

**tratament cu AVK** cu INR=2-3 sau INR=3-4, in functie de riscul individual de tromboza recurenta/risc hemoragic; uneori de luat in discutie AVK cu INR=2-3 PLUS Aspirina 75-100 mg/zi

**DOAC nu se vor utiliza pacientii cu tripla pozitivitate aPL din cauza riscului mare de recurenta trombotica**

- pacientii cu SAFL si **tromboza arteriala recurenta sub AVK:**

evaluare cauze suplimentare de tromboza

crestere INR=3-4 SAU AVK PLUS Aspirina 75-100 mg/zi SAU schimbare cu HGMM

# TRATAMENT SAFL CATASTROFIC- recomandari

**Glucocorticoizi PLUS Heparina PLUS plasmafereza  
sau imunoglobuline i.v.**

**Tratamentul factorilor precipitanti**

SAFL catastrofic refractar - Rituximab sau medicatie  
inhibitoare a complementului

# STRATIFICAREA RISCULUI DE TROMBOZA IN SAFL

- Scorul aPL
- GAPSS
  - clinice:
    - dislipidemia 3 puncte
    - HTA 1 punct
  - laborator:
    - aCL IgM/IgG 5 puncte
    - ac antibeta2GPI IgM/IgG 4 puncte
    - ac antifosfatidilserina/protrombina IgM/IgG 3 puncte
    - LA 4 puncte
- GAPSS ajustat: fara ac antifosfatidilserina/protrombina