

LA SINDROME DA "ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI": PRESENTAZIONE CLINICA E STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Andrea Luigi Tranquilli, Beatrice Berluti

Università Politecnica delle Marche

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Andrea Luigi Tranquilli
Via Filippo Corridoni 11, 60123 Ancona (AN) Italia

tel: +39 071 5962055; fax: +39 071 36575; e-mail: a.l.tranquilli@univpm.it

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APS) is a disease characterized by plasma presence of phospholipids antibodies associated with vascular thrombosis and/or pregnancy complications. This syndrome can be differentiated as a primary disease when it manifests on its own and as secondary disease when it's linked to other systemic autoimmune diseases. Antiphospholipids antibodies are a group of immunoglobulins which move into action against many types of phospholipids, high affinity proteins for phospholipids, or proteins-phospholipids complexes. They are the anticardiolipin antibodies (aCL), the anti- β 2-glycoprotein I antibodies (anti β 2GPI) and the lupus anticoagulant (LAC). The vascular thrombosis may involve both the venous and the arterial districts to the capillary vessels and may embrace any organ or apparatus. Pregnancy complications are referred to: fetal demise at anytime after 10 weeks of gestation; one or more premature deliveries before or at 34 weeks which can be brought back to severe preeclampsia or eclampsia or placental insufficiency; two or more consecutive spontaneous abortion before 10 weeks of pregnancy. The diagnostic criteria currently accepted to define the antiphospholipid syndrome are the so called "Sapporo criteria", established in 1999 by an international group of experts.

Key words: *antiphospholipid antibodies; thrombosis; recurrent miscarriage*

RIASSUNTO

La Sindrome da "Anticorpi Anti-fosfolipidi" (Sindrome APA) è una condizione clinica caratterizzata dall'associazione degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) con patologie tromboemboliche e/o complicanze della gravidanza. Questa sindrome può manifestarsi isolatamente (forma primitiva) o in concomitanza ad altre malattie autoimmuni sistemiche (forma secondaria). Gli anticorpi antifosfolipidi sono una famiglia eterogenea di immunoglobuline dirette contro varie combinazioni di fosfolipidi, proteine ad alta affinità per i fosfolipidi o complessi fosfolipidi-proteine. Essi sono: gli anticardiolipina (aCL), gli antibeta2glicoproteinaI (anti β 2GPI) ed il lupus anticoagulant (LAC). Gli eventi trombotici possono interessare arterie, vene o capillari, possono coinvolgere qualsiasi organo o apparato. Le complicanze ostetriche comprendono: - una o più morti fetali alla o oltre la 10a settimana di gestazione; - uno o più parti prematuri (alla o prima della 34a settimana di gestazione) riconducibili a pre-eclampsia o eclampsia severa, o a grave insufficienza placentare; - tre o più aborti spontanei consecutivi precoci (prima della 10a settimana di gestazione). I criteri diagnostici attualmente accettati per la definizione della sindrome sono i cosiddetti "Criteri di Sapporo", stabiliti da un gruppo internazionale di esperti nel 1999.

Parole chiave: *anticorpi antifosfolipidi; trombosi; aborto ricorrente*

Il termine Sindrome da "Anticorpi Anti-Fosfolipidi" (sindrome APA) definisce una condizione clinica caratterizzata dall'associazione degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) con manifestazioni trombo-emboliche e/o complicanze della gravidanza. Gli anticorpi anti-fosfolipidi sono una famiglia eterogenea di immunoglobuline dirette contro varie combinazioni di fosfolipidi, proteine ad alta affinità per i fosfolipidi o complessi fosfolipidi-proteine. Essi sono: gli anticardiolipina (aCL), gli antibeta2glicoproteinaI (anti 2GPI) ed il lupus anticoagulant (LAC). Per riconoscere la sindrome è fondamentale la contemporanea presenza di un dato clinico e di un dato laboratoristico, aspetti ben definiti da un gruppo di esperti al congresso di Sapporo nel 1999, e puntualizzati in quello tenutosi a Sydney nel 2004 (tabella I).

La sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi può essere classificata in due diverse categorie di patologie: le trombofilie e le malattie autoimmuni sistemiche. Per trombofilia si intende una condizione clinica in cui il paziente, di età inferiore ai 45 anni, dimostra una predisposizione al trombo-embolismo artero-venoso ed una tendenza alle recidive, anche in assenza di fattori scatenanti evidenti. Stando a questa definizione, la sindrome APA è una trombofilia acquisita, cioè uno stato protrombotico non presente alla nascita. Le malattie autoimmuni sistemiche, invece, sono stati morbosi dovuti alla presenza di anticorpi rivolti contro antigeni espressi dai tessuti ubiquitari dell'organismo. Di fatto, sebbene la maggior parte dell'attenzione sia rivolta alla correlazione tra la sindrome e gli aPL, con questi anticorpi coesistono altri markers di autoimmunità,

La diagnosi di Sindrome APA richiede la presenza di almeno un criterio clinico ed uno laboratoristico, indipendentemente dall'intervallo di tempo esistente fra l'evento clinico e il dato di laboratorio.

Tab. I: Wilson W., Gharavi A.E. et al.: "International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop". *Arthritis Rheum.* 1999;42; 1309-11.

Criteri clinici
<p>1. Trombosi vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o del microcircolo, in ogni tessuto od organo. La trombosi deve essere confermata dalla diagnostica per immagini, dal doppler o dall'istopatologia, con l'eccezione delle trombosi venose superficiali. Per la conferma istopatologica, la trombosi deve essere presente senza significativa evidenza di infiammazione della parete vascolare.</p>
<p>2. Patologia ostetrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - una o più morti di feti morfologicamente normali da causa sconosciuta alla o oltre la 10^a settimana di gravidanza. La normale morfologia fetale deve essere documentata dall'ecografia o dall'esame diretto del feto; oppure - una o più nascite premature di neonati morfologicamente normali alla o prima della 34^a settimana di gravidanza, a causa di pre-eclampsia o eclampsia severa, o grave insufficienza placentare; oppure - tre o più aborti spontanei consecutivi da causa sconosciuta prima della 10^a settimana di gravidanza, con esclusione di anomalie anatomiche od ormonali materne o cause cromosomiche paterne o matern e.
Criteri laboratoristici
<p>1. Positività (titolo alto o moderato) per anticorpi anticardiolipina IgG o IgM riscontrabile in due o più occasioni a distanza di almeno 6 settimane, misurata con un test ELISA standardizzato per anticorpi anticardiolipina $\beta 2$ - glicoproteina I - dipendenti.</p>
<p>2. Positività per LAC diagnosticata in accordo ai criteri SSC - ISTH, riscontrabile in due o più occasioni a distanza di almeno 6 settimane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prolungamento di almeno un test della coagulazione fosfolipide - dipendente (test di screening). - Evidenza di un'attività inibitoria dimostrata dall'effetto del plasma paziente su un pool di plasm normali (test de - Evidenza che l'attività inibitoria sia dipendente dai fosfolipidi (test di conferma) - Esclusione di altre coagulopatie

come gli anticorpi anti-nucleo (ANA), gli anti-mitocondrio (AMA), gli anti-eritrociti, gli anti-piastrine, gli anti-endotelio (AECA) e gli anti-PCR; anche il back-ground genetico e le caratteristiche anomalie immunologiche sembrano supportare la teoria per cui la sindrome APA è una malattia autoimmune sistemica. Attualmente si distinguono due forme di sindrome APA: primaria e secondaria. Nella sindrome primaria non è possibile diagnosticare altra malattia autoimmune, e le sole manifestazioni cliniche sono quelle dovute all'azione degli aPL. Nella forma secondaria, invece, le manifestazioni cliniche della sindrome si accompagnano a quelle specifiche di un'altra malattia autoimmune sistemica, come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), l'Artrite Reumatoide (AR), la Sindrome di Sjogren (SS), la Sclerosi Sistemica (SSc) o la Malattia Mista del Tessuto Connettivo (MCTD). Si calcola che la sindrome APA colpisca l'1-2% della popolazione, stima, apparentemente piccola, che risente delle molteplici difficoltà diagnostiche della malattia, come la complessità delle manifestazioni cliniche (ogni distretto anatomico potenzialmente può essere colpito), la non standardizzazione dei test di laboratorio e la troppo recente standardizzazione dei criteri clinici (esclusione di soggetti realmente colpiti dalla malattia e inclusione di soggetti affetti da altre

malattie) e l'estrema disomogeneità della popolazione dei pazienti (soggetti con o senza LES, con o senza altre malattie autoimmuni sistemiche, positivi per il LAC e negativi per gli aCL, negativi per il LAC e positivi per gli aCL, positivi per entrambi gli anticorpi, sintomatici e asintomatici). Tra gli indicatori di rischio si può citare la familiarità, mentre sono fattori di rischio tutte le condizioni note che possono aumentare il rischio trombotico, come il fumo di sigaretta, l'assunzione di estro-progestinici, l'obesità, l'immobilizzazione protratta, l'ipertensione, il diabete ecc. Le conoscenze relative all'eziopatogenesi della sindrome APA non sono tuttora esaustive. È noto che nei soggetti positivi agli aPL che hanno avuto trombosi il rischio di recidiva è superiore a quello dei soggetti negativi; lo stesso vale per gli aborti: il rischio è di averne più di uno. Per quanto riguarda le trombosi, sembra che gli aPL ne aumentino il rischio con meccanismi diversi. Innanzitutto favoriscono l'innescamento della coagulazione da parte delle cellule endoteliali, che vengono direttamente danneggiate. Inoltre, test in vitro dimostrano uno squilibrio tra attività pro-coagulante e anti-coagulante, con prevalenza della prima sulla seconda: la capacità aggregante delle piastrine viene potenziata e l'attività anticoagulante naturale ridotta. Per l'abortività, anche se genericamente il meccanismo patogenetico degli aPL viene ricondotto alla trombofilia, negli ultimi anni è divenuto chiaro che i fenomeni trombotici non sono i soli a giustificare l'influenza di questi anticorpi sullo sviluppo della gravidanza. Per

quanto riguarda il meccanismo trombotico, è noto che sulla superficie dei villi placentari è espressa la 2GPI in grande quantità, il che rende la placenta un perfetto bersaglio per gli aPL. Una volta legati, gli anticorpi inducono la formazione di trombosi con gli stessi meccanismi visti sopra, e ne può conseguire la morte del feto per mancato apporto di ossigeno e nutrienti. Recentemente è emerso anche il ruolo dell'annexina V o placentale anti-coagulant protein I (PAP-I). Questa proteina è fortemente espressa sulla superficie apicale dei microvilli del sinciziotrofoblasto e lega i fosfolipidi a carica elettrica negativa, formando, così, uno strato protettivo che impedisce l'avvio di reazioni coagulative. Nelle donne affette da sindrome APA è stata osservata una ridotta presenza di PAP-I a livello placentare, e in vitro è stato dimostrato che gli aPL riducono la concentrazione di PAP-I espressa da cellule trofoblastiche in coltura. Pertanto si può ipotizzare che anche i fenomeni trombotici a livello delle strutture placentari carenti di PAP-I siano alla base delle manifestazioni cliniche della sindrome APA tipiche della gravidanza. Per quanto riguarda il meccanismo non trombotico, invece, si è visto che in vitro gli aPL sono capaci di legare le cellule trofoblastiche, modulandone l'attività, con conseguente interferenza nella formazione del sinciziotrofoblasto,

nella sintesi della gonadotropina corionica e nella capacità invasiva. Ciò significa che gli aPL interferiscono con lo sviluppo e l'impianto della placenta, senza che subentrino un fatto trombotico. Questi dati possono render conto dell'associazione tra sindrome APA e aborti precoci. Come già accennato in precedenza, basandosi sui criteri internazionali della conferenza tenutasi a Sapporo nel 1999, si possono distinguere due grandi gruppi di manifestazioni cliniche della sindrome APA: le trombosi e alcune complicanze ostetriche. Di fatto un tempo si diceva: "Sindrome da aPL = trombosi e aborti". In realtà, negli ultimi 10 anni, con l'aumentare dei casi studiati e seguiti nel tempo, si è visto che le manifestazioni cliniche associate agli aPL sono più ampie. In effetti, poiché le trombosi possono verificarsi ovunque, i sintomi e i segni che ne derivano possono essere i più variabili, coinvolgendo in pratica tutte le specialità mediche. La seguente tabella può render conto dell'estrema variabilità clinica della sindrome APA (tabella II).

Tab. II: Quadri clinici della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi.

manifestazioni dermatologiche	livedo reticularis, sindrome di Sneddon, ulcere e noduli sottocutanei.
manifestazioni neurologiche	stroke, TIA, emicrania, epilessia, deficit neurocognitivi, corea.
manifestazioni oculistiche	amaurosi fugax, neuropatia ottica.
manifestazioni otorino	deficit auditivi, disturbi audiovestibolari.
manifestazioni cardiologiche	cardiomiopatia, endocardite verrucosa, valvulopatie, IMA.
manifestazioni respiratorie	embolia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare, alveolite, ARDS.
manifestazioni renali	nefropatia da microangiopatia trombotica
manifestazioni intestinali	ulcerazioni intestinali ricorrenti, sindrome di Budd-Chiari.
manifestazioni ematologiche	anemia emolitica, piastrinopenia.
manifestazioni ortopediche	necrosi avascolare ossea della testa del femore.
manifestazioni surrenaliche	insufficienza acuta (morbo di Addison).
manifestazioni ostetriche	aborto ricorrente, morte fetale, parto prematuro.

Le trombosi venose sono più frequenti e meno gravi di quelle arteriose, nella maggior parte dei casi riguardano il circolo venoso profondo e superficiale degli arti inferiori, potendo dar luogo, nell'ordine di tempo, ad embolia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e cuore polmonare. Le trombosi arteriose, seppur meno frequenti, sono più gravi di quelle venose, poiché comportano una ridotta perfusione tissutale, con conseguente compromissione della sua funzionalità. Molto importante, a questo proposito, è il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, il cui corteo di sintomi è estremamente variabile a seconda dell'estensione del tessuto colpito. Si passa da una semplice cefalea tipo emicrania a manifestazioni neurologiche più serie e subdole, come attacchi epilettici tipo piccolo male (assenze) o grande male (convulsioni) e a compromissione parziale degli organi di senso, del linguaggio o della memoria, che riflettono sottostanti attacchi ischemici transitori (TIA). Fortunatamente la maggior parte degli studi presenti in letteratura

è d'accordo nel ritenere che queste manifestazioni neurologiche, per quanto gravi, regrediscono con l'opportuna terapia medica. Per quanto riguarda il cuore, il coinvolgimento dei vasi coronarici può determinare cardiopatia ischemica, con tutti i possibili quadri clinici ad essa correlati, dall'angina pectoris all'infarto miocardico acuto. Anche alcune valvulopatie sembrano essere dovute agli aPL: in uno studio condotto da Khamashta e collaboratori (1) il 38% dei pazienti con aPL presentava anomalie valvolari, da quelle di lieve entità diagnosticate solo a livello ecografico, alle forme più gravi dal decorso fatale. Tra le alterazioni renali, di particolare interesse appare una forma di nefropatia dovuta a trombosi delle arterie interlobulari e delle arteriole e capillari glomerulari, che comportano una lenta ed insidiosa alterazione della funzione renale, con proteinuria, ipertensione arteriosa sistemica e insufficienza renale cronica. Questa nefropatia va distinta dalla nefrite lupica, in quanto è dovuta ad un microangiopatia trombotica, e non ad un fatto infiammatorio.

Numerose segnalazioni riguardano anche i casi di trombosi del circolo epatico, con il quadro clinico della sindrome di Budd-Chiari (ipertensione del circolo venoso portale); inoltre, complicazioni tromboemboliche sono di frequente osservazione anche nei soggetti affetti dalle malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Chron e rettocolite ulcerosa). Tra le manifestazioni di interesse ortopedico, è relativamente frequente la necrosi settica della testa del femore, dovuta a piccoli infarti del tessuto osseo, conseguenti a coaguli che si formano nei vasi per la presenza degli aPL. Un altro aspetto frequente della sindrome APA è la livedo reticularis, una manifestazione clinica cutanea che consiste in un reticolo purpureo che può localizzarsi alle estremità e al tronco, e che è dovuta al ristagno di sangue nei capillari superficiali e nelle venule del derma. Un recente studio multicentrico (2) pone questo segno clinico in stretta associazione con le manifestazioni neurologiche e cardiache della sindrome, suggerendo l'opportunità di eseguire indagini diagnostiche specifiche in sua presenza, per l'elevato rischio di trombosi arteriose. Una review statunitense (3) stima che circa il 40% dei soggetti con la sindrome APA presenta questa manifestazione all'inizio della malattia,

per cui, pur trattandosi di un segno clinico apparentemente lieve, i soggetti colpiti andrebbero monitorati ed eventualmente trattati con un'opportuna terapia anticoagulante a scopo profilattico. La sindrome APA può associarsi anche ad altre manifestazioni cutanee, come ulcere e noduli, dovute a trombosi delle arteriole del derma. Da una recente review (4) è emerso che queste lesioni cutanee sono spesso presenti nella sindrome APA catastrofica, una forma particolarmente aggressiva della malattia, per la quale tutt'oggi non esistono specifici criteri diagnostici (5), né terapie adeguate. La piastrinopenia è una delle manifestazioni principali della sindrome APA. Un recente studio condotto da Krause e i suoi collaboratori (6) identifica la piastrinopenia come un fattore di rischio per le complicanze neurologiche, cardiache, cutanee e articolari della sindrome, e dimostra che il tasso di complicanze ostetriche e di episodi trombotici, invece, non corre affatto con la sua presenza. Non solo: gli aPL sono presenti in una buona percentuale dei casi diagnosticati

come porpora trombocitopenica idiopatica, sottolineando ancora una volta l'associazione tra piastrinopenia e aPL. Da ultimo, sempre restando nel campo delle manifestazioni ematologiche, in due autorevoli studi italiani è stata dimostrata la cross-reattività degli aPL con la membrana eritrocitaria e la loro correlazione con l'anemia emolitica autoimmune (7, 8). Per concludere, la maggior parte di queste manifestazioni, pur non rivestendo carattere diagnostico, nel senso che non sono riconosciute tra i criteri utili per porre diagnosi di sindrome APA, una volta rilevate possono comunque confermare un sospetto diagnostico e/o stimolare l'esecuzione di esami strumentali, che potrebbero portare anche alla dimostrazione di sottostanti fatti trombotici dovuti alla presenza degli aPL. Le manifestazioni cliniche in ambito ostetrico sono le più frequentemente osservate, probabilmente per due motivi:

- 1) giungono più facilmente a diagnosi, dato l'elevato impatto psicologico che la perdita dell'embrione e/ o del feto ha nell'opinione comune ed il conseguente avvio di indagini volte ad identificarne ogni possibile causa;
- 2) in molti casi sono le uniche manifestazioni della sindrome APA, nel senso che non sono né precedute né seguite da altri segni e/o sintomi della malattia, e tendono a ripresentarsi nelle gravidanze successive.

Riguardo al tipo di perdita gravidica associata agli aPL è stato scritto molto, ma, nonostante i criteri stabiliti a Sapporo abbiano fatto luce in termini di diagnosi e di nomenclatura, non è chiaro se siano più tipiche della sindrome le perdite pre-embioniche/embioniche (prima della 10^a settimana di gestazione) o quelle fetali (dopo la 10^a settimana di gestazione). Si può comunque ipotizzare che le perdite tardive abbiano un peso maggiore rispetto alle precoci per due motivi:

- 1) è sufficiente una sola morte fetale, mentre sono richiesti almeno tre aborti spontanei, in presenza di aPL, per stabilire la diagnosi della sindrome APA;
- 2) altre complicanze ostetriche, che rientrano nei criteri diagnostici, sono caratteristiche del secondo e del terzo trimestre di gravidanza, e ciò configura la sindrome APA più come un problema di sviluppo del feto che di impianto dell'embrione.

Sulla base di queste considerazioni, e riprendendo in esame i meccanismi fisiopatologici che sono probabilmente responsabili della patologia ostetrica nei soggetti con positività agli aPL (meccanismo trombotico e non trombotico), si può ipotizzare che la sindrome APA sia in grado di determinare due forme di insuccesso gravidico: una precoce e una tardiva. La prima (prima della 10^a settimana di gestazione) è probabilmente dovuta più al meccanismo patogenetico non trombotico che a quello trombotico, riflettendo una difficoltà del processo di placentazione. La seconda (oltre la 10^a settimana di gestazione) è invece probabilmente legata più al meccanismo patogenetico trombotico che a quello non trombotico, e riflette un problema della funzione placentare. In pratica, come accade per gli altri tessuti dell'organismo, la formazione dei trombi nel circolo utero-placentare determina un'insufficienza d'organo, e quindi un ridotto apporto di nutrienti al feto, che può andare incontro ad uno stato di sofferenza cronica, quale è lo IUGR (Intra-Uterine Growth Retardation), o ad un episodio di sofferenza acuta, quale è la MEF (Morte Endouterina Fetale). Non solo: a monte dell'ostruzione del lume vasale dovuta al trombo, la pressione del sangue aumenta, potendo così dar luogo all'ampio spettro dei quadri clinici dell'ipertensione gestazionale. Per concludere, si possono fare le seguenti osservazioni: - le attuali conoscenze sulla patogenesi e sull'ampio spettro delle manifestazioni cliniche della sindrome APA sono poco precise e non consentono, pertanto, di definire l'insorgenza e l'evoluzione della malattia; - la sindrome APA, come già visto, rientra a pieno titolo tra le malattie autoimmuni sistemiche e spesso si accompagna alle connettiviti, alle vascoliti e/o alla positività

per specifiche classi di autoanticorpi, elementi, questi, che si associano spesso alle complicanze ostetriche stabilite dai criteri di Sapporo, anche in assenza degli aPL. Questo potrebbe suggerire una generale predisposizione dei soggetti con disordini autoimmuni agli insuccessi gravidici e/o alle complicanze ipertensive dovute allo stato gravidico; - la sindrome APA viene classificata anche tra le trombofilie, un gruppo di patologie che sono causa frequente di aborto spontaneo, tant'è che alcuni autori (9) suggeriscono di testarne la presenza non appena siano state escluse anomalie anatomiche e/o endocrine materne e cromosomopatie materne e paterne. Del resto, altre anomalie del sistema emostatico, che spesso si associano alla sindrome APA, possono condizionare l'outcome della gravidanza anche in assenza degli aPL, senza dimenticare il rischio trombofilico proprio della gravidanza. E' già stato visto che per porre diagnosi di sindrome APA è necessaria la contemporanea presenza di almeno un criterio clinico e di uno laboratoristico. Come per i criteri clinici, anche per quelli di laboratorio la conferenza di Sapporo ha fornito direttive precise ed accurate. In generale, per ricercare gli aPL si utilizza un metodica ELISA analizzando il siero dei pazienti, per ricercare il LAC si utilizzano, invece, test di coagulazione sul plasma. Pur non rientrando tra i criteri diagnostici, si ritiene ormai opportuno cercare anche gli anticorpi anti 2GPI, poiché questa glicoproteina è quella che lega più frequentemente i fosfolipidi. In ogni caso, per ciascuna delle tre classi anticorpali, la positività deve persistere nel tempo, cioè anche lontano dall'evento clinico che ne ha suggerito la ricerca. Ovviamente l'esecuzione dei tre test va richiesta sulla base di un sospetto clinico (storia di trombosi, di abortività ecc.), solo dopo che le cause più comuni siano state escluse. Premesso ciò, si ritiene opportuno cercare gli aPL nelle seguenti situazioni: - storia di trombosi recidivanti e/ o abortività ricorrente in assenza di altri fattori di rischio trombotico (stasi venosa, infiammazioni, fumo di sigaretta, assunzione di estrogeni, ipercolesterolemia, obesità, ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito ecc.). In particolare, stando alle raccomandazioni della FCSA (Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulanti) del 2004 (10), andrebbero indagati: - i soggetti con trombosi insorte in sedi atipiche (ad esempio, circolo cerebrale o splancnico) o associate alle malattie autoimmuni sistemiche, - i soggetti con trombosi di età inferiore ai 50 anni, - i soggetti che presentano un allungamento del PTT senza causa nota. Per quanto riguarda la poliabortività, la maggior parte degli autori consiglia di cercare gli aPL nelle donne che abbiano avuto due o più aborti, cioè nei casi sia di aborto ripetuto sia di aborto ricorrente; secondo alcuni, invece, poiché l'aborto è un'esperienza estremamente traumatica e la sindrome APA una causa potenzialmente trattabile, ed essendo che la diagnosi viene posta con un semplice esame del sangue dai costi, peraltro, contenuti, la ricerca degli aPL andrebbe condotta a tappeto su tutte le donne in età fertile che desiderano avere una gravidanza, come parte della routine di un check-up prenatale. A questo proposito da un recente studio (11) è emerso che il rischio trombotico a lungo termine nelle donne con aborto spontaneo idiopatico o da sindrome APA è pressappoco lo stesso, quasi a suggerire l'opportunità di cercare gli aPL anche dopo un singolo episodio abortivo. Per le perdite fetali, i test devono essere eseguiti anche dopo un singolo episodio. - Presenza di LES. Circa il 40% dei soggetti con lupus è positivo agli aPL: ciò non significa che avranno sicuramente una trombosi, e in effetti solo la metà dei casi sviluppa la sindrome APA, ma è importante caratterizzare comunque la presenza di questo fattore di rischio, dal momento che il LES è già di per sé una condizione predisponente alla trombofilia. - In caso di specifiche manifestazioni sia cliniche, come la livedo reticularis o le ulcere degli arti inferiori a lenta risoluzione, sia laboratoristiche, come la piastrinopenia o l'anemia emolitica, oltre alla ricerca degli aPL, poiché la sindrome APA è una malattia autoimmune sistemica, è opportuno eseguire anche altri

esami di laboratorio (emocromo, indici di flogosi, indici di funzionalità epatica e renale, sistema complementare e altri autoanticorpi). E' opportuno inoltre escludere la presenza di altre coagulopatie che possono essere causa di trombosi. Per quanto riguarda le indagini strumentali, si distinguono quelle utili a documentare trombosi (doppler e angiografia) e, nel caso di complicanze ostetriche, quelle atte a valutare il benessere fetale (ecografia e flussimetria). La sindrome APA è una condizione facilmente controllabile con l'opportuna terapia medica che deve essere adattata al singolo caso clinico e alla sua evoluzione nel tempo. In generale, mentre nelle forme secondarie la terapia della patologia sottostante condiziona l'approccio terapeutico, nelle forme primarie l'attenzione è rivolta alle manifestazioni trombotiche ed ostetriche tipiche della sindrome. Per chiarezza di esposizione, si è deciso di articolare questo capitolo in due parti:

- 1) il trattamento e la profilassi delle trombosi,
- 2) la profilassi degli aborti.

1) Il trattamento e la profilassi delle trombosi

Il trattamento di un episodio trombo-embolico in atto in pazienti con aPL non differisce da quello dei pazienti con trombosi acute senza gli anticorpi. Si ricorre all'utilizzo di farmaci anticoagulanti ed agenti trombolitici, individualizzati in base all'età del paziente, alla sede anatomica e alla severità dell'occlusione, e alla eventuale presenza di altre malattie concomitanti. La terapia anticoagulante va protratta per sei mesi, dopodiché la maggior parte degli autori ritiene opportuno proseguire con dosi profilattiche per eventuali recidive. Si utilizza il Warfarin per os (Coumadin®), con INR settato tra 2.0 e 3.0 per le trombosi arteriose, e ≥ 2.6 per quelle venose. In generale, per le trombosi arteriose l'impostazione è di proseguire con l'anticoagulante a tempo indeterminato o, in alternativa, di passare ad un antiaggregante (Acido Acetilsalicilico, ASA); per le trombosi venose, invece, l'atteggiamento è diversificato sulla base della severità dell'evento acuto. In pratica, nei casi in cui ci sia stato pericolo di vita la coagulazione deve essere permanente, nei casi, invece, non gravi e verificatisi in presenza di eventi scatenanti indipendenti la terapia antiaggregante può essere interrotta dopo un anno. Qualora, poi, questi pazienti dovessero sottoporsi ad un intervento chirurgico, che, con le sue sequele (anestesia, immobilità ecc.) rappresenta un fattore di rischio trombotico che va a sommarsi a quello legato alla malattia di base, il comportamento generale è di sospendere l'assunzione dell'anticoagulante orale (Coumadin®) alcuni giorni prima dell'intervento, in modo da ridurre i valori di INR ed evitare emorragie durante e dopo l'intervento stesso. Contemporaneamente si intraprende una terapia anticoagulante con Eparina in vena, volta a raddoppiare il PTT. La terapia eparinica va proseguita fintanto che sussiste il rischio emorragico legato all'intervento chirurgico, dopodiché si sospende e si riprende il trattamento con il Warfarin. Infine, nei soggetti asintomatici è comune utilizzare ASA a basse dosi (75-100 mg/die) per periodi di tempo illimitati, aggiungendo Eparina sottocutanea in caso di rischio trombotico estemporaneo (intervento chirurgico, immobilità protratta ecc.).

2) La profilassi degli aborti

Fermo restando che la positività agli aPL configura sempre una gravidanza "a rischio", in quest'ambito si possono distinguere tre diverse situazioni:

- a) donne in gravidanza con anamnesi vascolare positiva,
- b) donne in gravidanza con anamnesi ostetrica positiva,
- c) donne in gravidanza con anamnesi vascolare ed ostetrica negativa.

a) Donne in gravidanza con anamnesi vascolare positiva.

In questo gruppo rientrano le gravide con uno o più pregressi episodi

trombotici. Solitamente queste pazienti iniziano la gravidanza in terapia anticoagulante orale (Coumadin®) e, sebbene la gravidanza e il post-partum siano fattori di rischio per recidive trombotiche, questo trattamento deve essere sospeso e sostituito con Eparina. Negli anni passati, a causa della nota teratogenicità del Warfarin (condrodiplosia punctata, agenesia splenica ed ernia diaframmatica), questa operazione veniva generalmente compiuta prima del concepimento; attualmente, poiché si è visto che la teratogenicità del Warfarin non si verifica prima della 6^a-7^a settimana di gestazione, viene suggerito di iniziare il trattamento con Eparina dopo il test di gravidanza positivo. Si può ricorrere all'utilizzo di Eparina non frazionata (Un-Fractionated Heparin, UFH) o a basso peso molecolare (Low Molecular Weight Heparins, LMWH). Nel primo caso vanno somministrate 10000 U due volte al giorno, nel secondo caso 40 mg di Enoxaparina (Clexane®). L'eccessiva attività eparinica, con conseguente rischio emorragico, deve essere monitorata controllando i livelli di PT e PTT, per quanto riguarda le forme UFH, e i livelli di anti-Xa per quanto riguarda quelle LMWH. Al parto e nel post-partum la dose di UFH viene empiricamente ridotta a 7500 U, sempre per due volte al giorno, a causa della contrazione della volemia e del ritorno alla normalità dei parametri della coagulazione; diversamente, la dose di LMWH non viene modificata poiché la sua biodisponibilità è costante. Dopo il parto si consiglia di proseguire la terapia eparinica per almeno sei settimane, controllando l'eparinemia una volta alla settimana. E' anche possibile, se la paziente lo desidera, ritornare alla terapia con Warfarin dopo una settimana dal parto. In ogni caso l'allattamento al seno è sicuro, poiché gli anticoagulanti non vengono escreti nel latte materno e non sono assorbiti dallo stomaco del lattante.

b) Donne in gravidanza con anamnesi ostetrica positiva

In questo gruppo rientrano le gravide con storia di abortività ricorrente, morte fetale in utero e ritardo di crescita fetale o complicanze ipertensive dovute allo stato gravidico. Il trattamento di queste pazienti è simile a quello precedentemente esposto (Eparina!), con la differenza che in genere le donne non sono in terapia con Warfarin prima del concepimento, ma con ASA a basso dosaggio. In questo gruppo il trattamento con Eparina andrebbe iniziato dopo il primo rilievo ecografico del battito cardiaco dell'embrione, in genere intorno alla 6^a settimana di gestazione, senza sospendere la terapia con ASA. In effetti, la maggior parte degli autori è d'accordo nel ritenere che l'associazione ASA + Eparina sia l'optimum per queste pazienti, anche se alcuni autorevoli studiosi italiani (12) propongono l'uso della sola Aspirina®, riservando l'associazione con Eparina ai casi che prima della gravidanza erano già in terapia con anticoagulanti orali o che non rispondono alla sola Aspirina®. Secondo questi autori il trattamento con Eparina è comunque legato ad un certo numero di effetti collaterali non trascurabili, come la piastrinopenia e l'osteoporosi. Altri autori (13), invece, suggeriscono il ricorso alla sola Eparina. Fermo restando l'assunzione di ASA a basse dosi, vi è un accordo generale nel ritenere che:

- il Prednisone a dosi medio-basse (5-30 mg/die), con attività anti-infiammatoria, vada riservato ai casi clinici e/o sierologici associati al LES;
- il Prednisone ad alte dosi (40-60 mg/die), con attività immunosoppressiva, non debba essere somministrato perché da un lato aumenta sensibilmente la morbilità materna, dall'altro, in assenza di una chiara dimostrazione della relazione tra modulazione dei livelli anticorpali ed esito gestazionale, il suo utilizzo non è giustificato;
- le Immunoglobuline in vena (Ig ev) devono essere utilizzate solo nei casi non rispondenti agli schemi terapeutici citati (ASA + Eparina o ASA + Prednisone).

c) Donne in gravidanza con anamnesi vascolare ed ostetrica negativa

Rientrano in questo gruppo le gravide che sono positive agli aPL, ma che non hanno mai avuto nè trombosi, nè aborti. Appartengono a questa categoria le pazienti affette da malattie autoimmuni sistemiche, che vengono studiate a causa della loro malattia, e le donne che, per caso, sono state trovate positive agli aPL. In questi casi la principale raccomandazione è di monitorare strettamente il decorso della gravidanza, che, come detto in precedenza, è comunque da considerare "a rischio". La

presenza degli aPL non giustifica un approccio terapeutico perché non è sinonimo di complicanze ostetriche, tuttavia è prassi somministrare ASA a basso dosaggio a scopo profilattico. Al di là dell'approccio terapeutico, la gravidanza delle donne con aPL o con sindrome APA conclamata è "a rischio" e necessita, pertanto, di uno stretto e scrupoloso monitoraggio del benessere materno e fetale, senza trascurare l'impatto psicologico di una donna in gravidanza che convive con una malattia sistemica, imprevedibile, curabile, ma non guaribile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al.: "Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus". *Lancet* 1990; 335: 1541- 1544.
- 2) Toubi E, Krause I, Fraser A, et al.: "Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome". *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jul-Aug; 23(4): 499- 504.
- 3) Di Francesco LM; Burkart P; Hochn JG: "A cutaneous manifestation of antiphospholipid antibody syndrome". *Ann Plast Surg*. 2003 Nov; 51(5): 517-522.
- 4) Asherson RA, Frances C, Iaccarino L et al.: "The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin". *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jan-Feb, 24 (1 Suppl 40): 546- 551.
- 5) Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA et al.: "Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome". *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug; 64(8): 1205-1209. Epub 2005 Feb 11.
- 6) Krause I, Blank m, Fraser A et al.: "The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome". *Immunobiology*, 2005; 210 (10): 749-754. Epub 2005 Oct 21.
- 7) Balestrieri G, Tincani A, Allegri F: "Antiphospholipid antibodies and red cell membrane". *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 6: 197 (abs).
- 8) Del Papa N, Meroni PL, Barcellini W: "Antiphospholipid antibodies cross-reacting with erythrocyte membranes. A case report". *Clin Exp Rheumatol*. 1992; 10: 395-399.
- 9) Bick RL, Hoppenstaeadt D: "Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update". *Clin Appl Thromb Haemost*. 2005 Jan; 11 (1): 1-13.
- 10) Finazzi et al: "Anticoagulazione nella Sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Raccomandazioni della FCSA". Settembre 2004.
- 11) Quenby S, Farquharson RG, Dawood F et al.: "Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case control study". *Hum Reprod*. 2005 Jun; 20 (6): 1729-1732. Epub 2005 Mar 17.
- 12) Meroni PL, Tincani A, Balestrieri G: "Linee guida schematiche per il trattamento delle manifestazioni della Sindrome da anticorpi antifosfolipidi".
- 13) Ruffatti A; Favaro M, Tonello M et al.: "Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study". *Lupus* 2005; 14 (2): 120-128.