

L'AFERESI NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

Giustina De Silvestro, Tiziana Tison, Piero Marson

U.O. Immunotrasfusionale Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Apheresis in antiphospholipid syndrome (APS)

Antiphospholipid syndrome (APS) is a rare clinical disorder characterized by thromboembolic manifestations and/or obstetric complications. Along with the clinical symptoms and signs, serum antiphospholipid antibodies have to be detected. APS can be primary, i.e., without any concomitant disorders, or secondary to other autoimmune diseases, particularly systemic lupus erythematosus. Criteria for the diagnosis of APS have been clearly established. Hyperacute APS (or catastrophic antiphospholipid syndrome), often with a poor prognosis, must meet four criteria: involvement of three or more organs, rapid evolution of clinical manifestations, microangiopathic occlusion of small blood vessels at biopsy, and presence of antiphospholipid antibodies. The rationale for apheresis treatment is the removal of pathogenetic antibodies involved in the development of tissue damage. Our experience includes 23 patients, in particular 15 women treated for 19 pregnancies. According to the National Guidelines Program, the effectiveness of apheresis in catastrophic syndrome has a level of evidence of V/VI, with a strength of recommendation A; in high-risk pregnancy it has a level of evidence of V with a strength of recommendation B. It will be necessary to better define the prognosis of various categories of pregnant patients with APS, as well as useful laboratory parameters to monitor its clinical course and anticipate any complications of pregnancy.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have not received any financial support. None of the material in the manuscript is subject to permission for use of copyrighted material.

KEY WORDS:

Apheresis,
Anti-phospholipid,
Guidelines

PAROLE CHIAVE:

Aferesi,
Anti-fosfolipidi,
Linee Guida

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Giustina De Silvestro
U.O. Immunotrasfusionale
Azienda Ospedaliera Università di
Padova
Via Giustiniani 2
35128 Padova
e-mail: giustina.desilvestro@sanita.
padova.it

La malattia è stata descritta per la prima volta da Graham Hughes, e da ciò deriva la qualifica eponimica, recentemente avanzata, di "sindrome di Hughes", nel 1983 (1), come complicanza del *lupus* eritematoso sistemico: in realtà la S-aPL può essere diagnosticata in soggetti non affetti da altre patologie autoimmuni, così da poter distinguere una forma primitiva, più frequente, e una forma secondaria, prevalentemente associata a LES e a sindromi *Lupus-like* (2, 3).

Uno studio multicentrico internazionale ha dimostrato che la forma primaria è poco più frequente della forma secondaria (53% vs 47%); il sesso femminile viene più colpito di quello maschile e la ma-

lattia si manifesta intorno alla seconda-terza decade di età, sebbene sia stata descritta anche in soggetti anziani (3).

In via teorica, qualsiasi organo può essere coinvolto dalla malattia, ma gli eventi vascolari e le complicanze ostetriche rappresentano le manifestazioni cliniche più frequenti (3-5).

La S-aPL è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da fenomeni tromboembolici arteriosi e/o venosi, interessamento neurologico, trombocitopenia, anemia emolitica, positività del *test* di Coombs, positività degli anticorpi antifosfolipidi e falsa reattività della VDRL (4).

L'evento trombotico più comune è la trombosi veno-

sa profonda (TVP), in particolare agli arti inferiori e spesso bilaterale, mentre meno frequente è l'interessamento della cava. In un terzo dei casi, la TVP può complicarsi con un'embolia polmonare.

Le trombosi arteriose interessano soprattutto il sistema nervoso centrale, con ictus e TIA, ma, spesso, soltanto con cefalea/emicrania o quadri neuropsichiatrici.

Lesioni cardiache coinvolgono i lembi valvolari fino a una grave valvulopatia con scompenso cardiaco; lesioni ischemiche possono determinare infarto del miocardio e angina instabile.

Anche il rene può essere coinvolto, come descritto recentemente con aumentato interesse, tanto che è stata definita, per gli aspetti clinici e istologici, la nefropatia da S-aPL. L'ipertensione è il sintomo più importante, associato a insufficienza renale acuta o cronica, proteinuria e, a volte, ematuria.

Anche la cute può essere interessata, spesso come esordio della malattia: ulcere cutanee, lesioni pseudovascolitiche, gangrena delle estremità e soffiusioni emorragiche.

Infine, le complicanze ostetriche in donne con positività degli anticorpi aPL inducono un'alta percentuale di aborti e morti intrauterine.

La diagnosi si pone sulla base di criteri clinici e laboratoristici: tali criteri vengono periodicamente rivisti, e l'ultima revisione è avvenuta in occasione dell'XI Congresso Internazionale sugli Anticorpi Antifosfolipidi tenutosi nel 2006 a Sidney (6), ed è riportata

nell'"International Consensus Statement"; l'obiettivo è stato quello di stabilire presupposti rigidi e inconfutabili per poter creare gruppi di pazienti perfettamente omogenei, adatti all'elaborazione di studi controllati.

L'APS può presentarsi con il quadro di microangiopatia, per cui è necessaria una diagnosi differenziale con altre patologie con caratteristiche cliniche analoghe (Tab. I).

La diagnosi di APS richiede la presenza di almeno un criterio clinico e un criterio di laboratorio.

CRITERI CLINICI

Trombosi vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi in qualsiasi tessuto od organo, confermata da tecniche di diagnostica per immagini o da indagini istopatologiche (in tal caso non deve esservi una significativa presenza di infiammazione della parete vascolare).

Patologia della gravidanza: uno o più morti di un feto morfologicamente normale non altrimenti spiegabili alla/oltre la 10^a settimana di gestazione, oppure uno o più parti prematuri prima della 34^a settimana di gestazione per severa preeclampsia o eclampsia o grave insufficienza placentare, oppure tre o più aborti spontanei consecutivi prima della 10^a settimana di gestazione non altrimenti spiegabili (escluse, quindi, anomalie anatomiche materne e alterazioni cromosomiche materne o paterne (2).

TABELLA I - CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE SINDROMI MICROANGIOPATICHE

	S-APL catastrofica	PTT	SUE	LES	CID	Ipertensione maligna
Anemia emolitica autoimmune	++	-	-	++	-	-
Microangiopatia trombotica	+ (rene, cute)	++	++	-	+	+ (rene)
Trombocitopenia	++	++	++	+	++	+
Coagulopatia	+	-	-	-	++	-
Manifestazioni emorragiche	-	++	+/-	+/-	++	-
Febbre	+/-	++	+	+	+/-	-
Interessamento renale	+	+	++	+	+	++
Interessamento SNC	+	++	+	+	+	+/-
Ipertensione arteriosa	+/-	+/-	+	+/-	+/-	++
Anticorpi aPL	++	+/-	-	+	-	-

PTT: porpora trombotica trombocitopenica; SUE: sindrome uremico-emolitica; LES: *lupus* eritematoso sistemico; CID: coagulazione intravasale disseminata.

CRITERI DI LABORATORIO (5, 7)

“Lupus anticoagulant” (LA) positivo in due o più rilevazioni ad almeno 12 settimane di intervallo, determinato secondo le Linee Guida dell’*International Society of Thrombosis and Hemostasis*.

Anticorpi anticardiolipina (aCL) di classe IgG e/o IgM a titolo medio o alto (>40 GPL/MPL o >99° percentile), determinati con metodo ELISA standardizzato in due o più occasioni ad almeno 12 settimane di intervallo.

Anticorpi anti-β2glicoproteina I (anti-β2GPI) di classe IgG e/o IgM a titolo >99° percentile, determinati con metodo ELISA standardizzato in due o più occasioni ad almeno 12 settimane di intervallo.

La forma iperacuta di S-aPL, designata come “catastrofica” (1% di tutti i casi) (8), a rapida evoluzione e a prognosi talora infausta, risponde alle seguenti caratteristiche: interessamento di tre o più organi, sistemi e/o tessuti, sviluppo delle manifestazioni cliniche simultaneamente o in meno di una settimana, conferma istopato-

logica di occlusione dei piccoli vasi a livello di almeno un organo o tessuto e conferma laboratoristica della presenza di a-PL.

La diagnosi di “catastrofica” è definita quando vengono soddisfatte tutte e quattro le condizioni.

Vi è crescente evidenza che la presenza contemporanea di più criteri di laboratorio aumenti il rischio trombotico; questo viene sottolineato anche dalla raccomandazione, enunciata all’interno dell’*International Consensus Statement* di Sidney, di stratificare i pazienti in due sottocategorie sierologiche in base alla presenza di più (categoria I) o di un solo aPL (categoria II, a sua volta suddivisa in IIa, IIb o IIc, se presenti LA, aCL o anti-β2GPI).

La terapia della S-aPL consiste essenzialmente nell’anticoagulazione e nell’antiaggregazione; la terapia immunosoppressiva è utilizzata soltanto quando la sindrome è secondaria a una patologia autoimmune sistemica attiva (3, 9, 10).

Il razionale della terapia aferetica nella S-aPL sta sostanzialmente nella rimozione di autoanticorpi patogeni, implicati nei meccanismi patogenetici dei fenomeni trombotici tipici della sindrome, nella fattispecie gli aPL.

Nelle Linee Guida dell’*American Society for Apheresis* edite nel 2007 (11), la S-aPL non è contemplata tra le patologie con indicazione al trattamento aferetico: d’altra parte, la sua rarità, il riconoscimento recente e l’impossibilità di inserire i pazienti in protocolli di studio controllati possono spiegare il mancato inserimento della sindrome tra le indicazioni al trattamento aferetico; è comparsa, invece, in Classe III l’indicazione al trattamento aferetico della forma catastrofica, come già proposto da Asherson nel 1994 (12).

In effetti, la maggior parte delle esperienze riportate in letteratura si riferisce a casi aneddotici, in cui l’aferesi è stata utilizzata soprattutto per la gravità del quadro clinico (13).

TABELLA II - S-aPL – CASISTICA PERSONALE AL 30 MARZO 2010

Diagnosi	N° pazienti
S-aPL catastrofica	4
S-aPL e trapianto di rene	2
S-aPL paraneoplastica	1
S-aPL “switching” anticoagulante	1
S-aPL gravidica	19 gravidanze in 15 pazienti

TABELLA III - PROGRAMMA NAZIONALE PER LE LINEE GUIDA

LIVELLI DI PROVA	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
I. Prove ottenute da studi clinici controllati e randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A. L’esecuzione di quella particolare procedura o <i>test</i> diagnostico è fortemente raccomandata
II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B. Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che l’esecuzione debba essere considerata attentamente
III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati o loro metanalisi	C. Esiste una sostanziale incertezza a favore della raccomandazione o contro di essa
IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D. L’esecuzione della procedura non è raccomandata
V. Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppi di controllo	E. L’esecuzione della procedura è sconsigliata
VI. Opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti oppure dei membri del gruppo di lavoro responsabile della stesura delle Linee Guida	

L'esperienza dell'Unità di aferesi terapeutica del nostro Centro è relativa alla casistica riportata nella Tabella II.

Se, per alcune forme cliniche, la casistica è troppo esigua per permettere considerazioni sull'indicazione al trattamento aferetico, queste sono possibili per la S-aPL catastrofica e per la forma gravidica. Secondo il Programma Nazionale per le Linee Guida, l'indicazione a un trattamento risponde a Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni (Tab. III).

AFERESI E S-APL CATASTROFICA: LIVELLO DI PROVA V/VI, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A

La procedura ha carattere di urgenza se non di vera e propria emergenza e la frequenza del trattamento è di 3 procedure in giorni consecutivi e, quindi, di 3 procedure alla settimana con graduale sospensione, se l'INR raggiunge stabilmente il range di 2.5-3.5 e contemporaneamente migliorano le condizioni cliniche generali. Il liquido di sostituzione è costituito da albumina al 4-5%, e va considerata l'opportunità di integrare l'ATIII sottratta con il plasma rimosso (14, 15).

AFERESI E S-APL IN GRAVIDANZA: LIVELLO DI PROVA V, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE B

Il trattamento va riservato ai casi ad "altissimo rischio" (pregresse trombosi, positività per LAC, calo delle piastrine pur con nadroparina a pieno dosaggio). Il trattamento va iniziato il prima possibile, con uno schema di trattamento che prevede 3 procedure a giorni alterni e, poi, un trattamento alla settimana come mantenimento. Deve anche essere considerata l'opportunità dell'utilizzo sincronizzato di Ig e.v. e di ATIII.

La recente riedizione aggiornata delle Linee Guida ASFA del 2010 (16) ha apportato alcune modifiche nella classificazione delle categorie di appartenenza, nonché nei livelli di evidenza, aggiungendo il grado di raccomandazione, secondo Guyatt et al. (2006) (17), con lo scopo di sostenere o meno l'indicazione a una particolare modalità terapeutica.

La S-aPL catastrofica è passata dalla categoria III alla categoria II, con grado di raccomandazione 2C.

Secondo la nostra esperienza, il rischio ostetrico può essere stratificato come indicato nella Tabella IV.

La tecnica aferetica prevalentemente utilizzata è il *plasma exchange* tradizionale, il quale se, da un lato, è efficace nella rimozione degli autoanticorpi e dei fattori procoagulanti, dall'altro porta alla sottrazione anche di fattori anticoagulanti, come l'ATIII, che hanno un ruolo cruciale nel bilancio trombotico di questi pazienti. In questo senso, una tecnica selettiva quale l'immunoassorbimento di IgG potrebbe essere più indicata; esistono, d'altra parte, alcune condizioni come la "catastrofica", in cui non tutti gli elementi patogeni sono noti e per la quale può risultare più efficace una rimozione plasmatica "grossolana", come il *plasma exchange* (14).

Il ricorso al trattamento aferetico avviene quasi esclusivamente nei casi acuti di malattia; un'altra indicazione è, poi, rappresentata dalla gravidanza e dalle sue complicanze, per il trattamento delle quali sono stati utilizzati sia il *plasma exchange* che trattamenti selettivi (18).

La terapia aferetica in gravidanza va proseguita, quando possibile, fino al giorno prima del parto; talora, può essere necessario anche l'utilizzo sincronizzato di Ig e.v. (9), in presenza di una piastrinopenia ingravescente. L'obiettivo del trattamento aferetico è quello di prolungare quanto più possibile la gravidanza stessa, fino a una crescita fetale tale da

Grado 2C	Debolmente raccomandato, bassa o bassissima qualità di evidenza	Studi osservazionali o serie di casi	Raccomandazione molto debole, devono essere considerate altre opportunità
----------	---	--------------------------------------	---

TABELLA IV - STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELLA S-APL IN GRAVIDANZA

Basso rischio	Esclusivo impegno ostetrico e singola o duplice positività autoanticorpale
Rischio intermedio	Esclusivo impegno ostetrico e triplice positività autoanticorpale oppure trombosi e singola o duplice positività
Alto rischio	Trombosi e triplice positività autoanticorpale
La presenza di fattori trombotici congeniti o acquisiti aumenta il rischio	

TABELLA V - ESPERIENZA PERSONALE: RISULTATI

Forma clinica	N° Pazienti	N° Gravidanze	Esito positivo	Gravidanze a termine (>30 sett.)	Sopravvivenza neonatale
APS ostetrica	15	19	15	11 (61.1%)	15 (78.9%)
APS catastrofica	4		4 (100%)		
APS paraneoplastica	1		1 (100%)		
APS in trapianto di rene	2		2 (100%)		
APS in <i>switching</i> eparina/warfarin	1		1 (100%)		

garantire, con un buon margine di sicurezza, la sopravvivenza del neonato (19): la complessità della patologia, l'esigenza di uno stretto monitoraggio e l'impegno della terapia fanno sì che il raggiungimento dell'obiettivo sia possibile solo con la collaborazione quasi quotidiana tra clinico, ostetrico e specialista in aferesi.

I risultati ottenuti nel corso degli anni sono rappresentati nella Tabella V.

Il trattamento della S-aPL in gravidanza è da molto tempo oggetto di discussione. Anche in virtù di questo, gli studi degli ultimi anni, a cui ha contribuito anche il nostro Centro, hanno ampiamente circoscritto le modalità di classificazione degli insuccessi ostetrici della malattia e di valutazione delle terapie più efficaci. Ciò ha, in sostanza, modificato la prognosi di questa condizione patologica, al punto da poter oggi formulare il concetto che la S-aPL in gravidanza rappresenta una delle poche cause "curabili" di poliabortività.

Mancano, attualmente, elementi predittivi di risultato: l'obiettivo da raggiungere nel prossimo futuro è quello di identificare categorie di pazienti con S-aPL in gravidanza per le quali sia possibile definire criteri prognostici, oltre a parametri di laboratorio utilizzabili come indicatori di monitoraggio di malattia e di terapia.

RIASSUNTO

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una patologia rara caratterizzata da trombosi e/o complicanze ostetriche. Assieme alla sintomatologia clinica sono presenti autoanticorpi circolanti antifosfolipidi. Può presentarsi come forma isolata o associata ad altre patologie autoimmuni, soprattutto il lupus eritematoso sistemico. Sono stati definiti precisi criteri clinici e di laboratorio per la diagnosi e la classificazione di questa malattia. La forma iperacuta, o catastrofica, a

prognosi spesso infausta, deve rispondere a 4 requisiti: interessamento di tre o più organi, sistemi e/o tessuti, rapido sviluppo delle manifestazioni cliniche, occlusione dei piccoli vasi di un organo o tessuto e presenza di anticorpi anti-PL. Il razionale della terapia aferetica sta nella rimozione di autoanticorpi patogeni, implicati nel meccanismo patogenetico della sindrome. La nostra esperienza si riferisce a 23 pazienti, di cui 15 pazienti sono state seguite per 19 gravidanze.

Secondo il programma nazionale per le Linee Guida, l'efficacia dell'aferesi nella sindrome da anti-PL catastrofica riconosce un livello di prova V/VI, con forza della raccomandazione A; per la forma gravidica, il livello di prova è V, con forza della raccomandazione B. Sarà necessario, in futuro, identificare le categorie di pazienti con S-aPL in gravidanza per le quali sia possibile definire criteri prognostici, oltre a parametri di laboratorio utilizzabili come indicatori nel monitoraggio della malattia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI: Nessun contributo economico è stato percepito dagli Autori.

Il manoscritto non contiene materiale soggetto ad autorizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-9.
2. Bick RL, Baker WF. Treatment options for patients who have antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22 (1): 145-53.
3. Erkan D, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (7): 927-30.
4. Asherson RA, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25: 61-78.
5. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1147-52.
6. Miyakis S, Lockshin MD, 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.
7. Pengo V, Ruffatti A. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo* 2007; 59: 187-91.
8. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
9. Erkan D, Patel S, Nuzzo M, et al. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology* 2008; 47 (Suppl. 3): 23-7.
10. Pierangeli SS, Chen PP, Gonzales EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenetic mechanism. *Curr Opin Hematol* 2006; 13 (5): 366-75.
11. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22: 106-75.
12. Asherson RA. On the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 343-4.
13. Frampton G, Cameron JS, Thom M, et al. Successful removal of antiphospholipid antibody during pregnancy using plasma-exchange and low-dose prednisone. *Lancet* 1987; 2 (8566):1023-4.
14. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, et al. Plasmaexchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med* 2008; 264: 201-3.
15. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, et al. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009; 123: 482-7.
16. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177.
17. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129 (1): 174-81.
18. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 196-202.
19. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD000361.