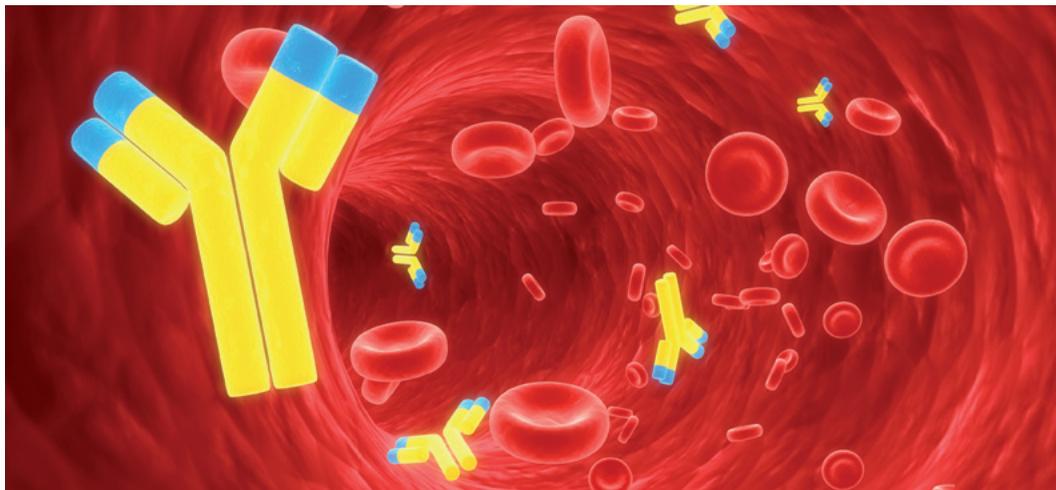


# SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Paolo Macca – Irene Carunchio



Agli inizi del '900 Paul Ehrlich si accorse che il sistema immunitario - deputato alla difesa del nostro organismo da agenti esterni e potenzialmente patogeni - poteva reagire in modo errato, dirigendo la propria azione contro componenti del proprio organismo e determinando un'alterazione funzionale o anatomica del distretto colpito. Questo fenomeno, definito da Ehrlich "horror autotoxicus", è oggi considerato il meccanismo scatenante le malattie autoimmuni.

Queste patologie, diagnosticate nel 5-7% della popolazione mondiale, possono colpire solo un organo (cuore, polmoni, reni, sistema nervoso centrale e periferico, sistema gastrointestinale, sistema endocrino...) oppure riguardare più organi e il sistema vascolare (malattie autoimmuni sistemiche).

Tra le malattie autoimmuni sistemiche, troviamo la sindrome di Hughes (o sindrome da anticorpi anti fosfolipidi, APA), a bassa incidenza e caratterizzata dalla presenza nel siero di anticorpi antifosfolipidi (aPL) in pazienti soggetti ad eventi trombotici e/o ricorrenti complicazioni durante la gravidanza.

I fosfolipidi sono lipidi contenenti fosfato e caratterizzati da una testa polare idrosolubile a base di fosfato e una coda apolare non idrosolu-

bile. Nel nostro organismo hanno ruoli strutturali (sono componenti delle membrane cellulari, solubilizzano altre molecole facilitandone la veicolazione), energetici (consentono l'immagazzinamento di lipidi), funzionali (sono importanti nei processi di coagulazione del sangue, nella risposta infiammatoria, nella costituzione della mielina e della bile). Gli aPL sono un'ampia famiglia di immunoglobuline di isotipo G, M, oppure, anche se meno frequentemente, A, a lungo considerate dirette contro i fosfolipidi a carica netta negativa. I primi anticorpi identificati sono il lupus anticoagulant (LAC) e gli anticorpi anticardiolipina (aCL). In realtà, all'inizio degli anni '90 alcuni laboratori hanno dimostrato che il LAC e gli aCL non riconoscono i fosfolipidi, bensì proteine plasmatiche legate ad appropriate superfici anioniche.

Tra di esse, la  $\beta$ 2-glicoproteina I ( $\beta$ 2GPI) e la protrombina (PT) sono gli antigeni più comuni e studiati. Le conoscenze relative all'eziopatogenesi della sindrome APA non sono tuttora esaustive. Mentre sembra evidente una certa familiarità, sono annoverati solo come fattori di rischio il fumo di sigaretta, l'assunzione di estro-progestinici, l'obesità, l'immobilizzazione protratta, l'ipertensione, il diabete e tutti i fattori di rischio trombotico (1).

Si conoscono due forme di sindrome APA: primaria e secondaria. Nella sindrome primaria non è possibile diagnosticare altre malattie autoimmuni, e le sole manifestazioni cliniche sono quelle dovute all'azione degli aPL. Nella forma secondaria, invece, le manifestazioni cliniche si accompagnano a quelle specifiche di un'altra malattia autoimmune sistemica, come il Lupus eritematoso sistemico (LES), l'artrite reumatoide (AR), la sclerosi sistemica (SSc), la malattia mista del tessuto connettivo (MCTD) o la sindrome di Sjogren. Mentre gli aPL sono presenti nell'1-2 % della popolazione sana, è possibile riscontrarli nel 16-35% dei pazienti affetti da LES. In accordo con le linee guida redatte in un congresso internazionale in Giappone nel 1998 e aggiornate nel 2006 (2), la diagnosi di APA richiede la presenza di almeno un criterio clinico e uno di laboratorio, indipendentemente dall'intervallo di tempo tra l'evento clinico e il dato di laboratorio. I criteri clinici sono:

- trombosi vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi, in qualsiasi organo o tessuto, confermata dalla diagnostica per immagini, dal Doppler o dall'istopatologia;
- patologia ostetrica: una o più morti di feti morfologicamente normali, per cause sconosciute, oltre la 10a settimana; uno o più parti prematuri di neonati morfologicamente normali entro la 34a settimana, a causa di eclampsia (convulsioni) o severa insufficienza placentare; tre o più aborti prima della 10a settimana di gravidanza, con esclusione di anomalie anatomiche od ormonali materne o cause cromosomiche.

I criteri laboratoristici riscontrabili in due o più occasioni a distanza di almeno 6 settimane sono:

- Positività per Lupus anticoagulant;
- Positività a titolo medio-alto per anticorpi anticardiolipina (IgG o IgM)
- Positività a titolo medio-alto anticorpi per anti-β2glicoproteina I (IgG o IgM)

La positività per il LAC è valutata tramite la misura della capacità da parte degli anticorpi

antifosfolipidi di prolungare il tempo di coagulazione. L'esecuzione di questo test è particolarmente consigliata in pazienti che mostrano un inspiegabile allungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata (aPTT).

**Il dosaggio è eseguito quotidianamente e con un semplice esame del sangue, presso i laboratori BIOS con risposta in un giorno. La strumentazione in uso per questa analisi è il "BCS XP della Siemens", che utilizza il metodo "Coagulativo DRVVT".**

La cardiolipina è un lipide che costituisce circa il 20% delle molecole della membrana dei mitocondri e deve il suo nome al fatto che venne individuata per la prima volta nelle cellule cardiache. Gli anticorpi anticardiolipina sono autoanticorpi specifici per fosfolipidi di carica elettrica negativa o per complessi fosfolipidi-proteine. Nell'APA gli aCL di isotipo IgG sembrano associarsi maggiormente ad un coinvolgimento arterioso (stroke cerebrale ed infarto del miocardio) piuttosto che venoso (trombosi venose profonde).

**Il dosaggio è eseguito quotidianamente e con un semplice esame del sangue, presso i laboratori BIOS con risposta in un giorno. La β2GPI è sintetizzata dal fegato, ha un peso molecolare di circa 50 kDa e una concentrazione plasmatica di circa 0,15-0,3 mg/mL. Le funzioni biologiche della β2GPI sono ancora piuttosto oscure. Infatti, sembra in grado di modulare il metabolismo delle lipoproteine, di avere un effetto antiaggregante piastrinico, di interferire con alcune reazioni coagulative e di facilitare l'eliminazione delle cellule apoptotiche. Gli anticorpi anti β2GPI ne amplificano ed accelerano l'effetto sull'attivazione protrombinica, mentre ne diminuiscono quello sulla generazione del fattore Xa della coagulazione.**

Poiché è stato dimostrato che anticorpi anti-β2GPI sono un fattore di rischio indipendente per trombosi e complicanze ostetriche, la positività degli anti-β2GPI è stata inclusa nei nuovi criteri classificativi della sindrome da an-

ticorpi antifosfolipidi.

**Il dosaggio è eseguito quotidianamente e con un semplice esame del sangue, presso i laboratori BIOS con risposta in un giorno.**

**Gli anticorpi anticardiolipina e gli anticorpi anti beta2GPI vengono analizzati tramite la strumentazione “Immunocap250 della Phadia” con il metodo “Elia”.** Esistono anticorpi diretti contro altri fosfolipidi o proteine del plasma ma, poiché il loro ruolo è in fase di studio, sono stati esclusi dai criteri di diagnosi dell'APA. Oltre agli anti-fosfatidiletanolamina, gli anti-annessina V, gli anti-proteina C, gli anti-proteina S, gli anti-fattore attivatore del plasminogeno e gli anti-fattore XII della coagulazione, stanno assumendo sempre maggiore rilevanza gli anticorpi anti protrombina (3).

La PT è una glicoproteina sintetizzata dal fegato, ha un peso molecolare di 72 kDa ed una concentrazione plasmatica di circa 0,1 mg/mL. Recenti studi suggeriscono che IgG dirette contro la protrombina (PT) umana o contro il complesso PT/fosfatidilserina possano rappresentare fattori di rischio per trombosi, in particolare venose, inibendo direttamente l'attivazione della PT, riducendone la disponibilità e, in presenza di protrombina, calcio e fosfolipidi anionici, riducendo la disponibilità del fattore X. Si ritiene che la clearance dei complessi protrombina-anticorpi possa essere responsabile dell'ipoprotrombinemia della APA talvolta riscontrata in pazienti con aPT positivi. Il dosaggio è eseguito quindicinalmente

e con un semplice esame del sangue, presso i laboratori BIOS con risposta in un giorno.

**Gli anticorpi anti-protrombina vengono dosati, manualmente, con metodica “Elisa”.**

Concludendo, quando si devono cercare gli antifosfolipidi? Il consiglio tradizionale è di cercare gli anticorpi antifosfolipidi in tutti i pazienti che presentino sintomi compatibili con i criteri clinici classificativi di APA. In particolare la ricerca degli aPL andrebbe eseguita in tutti quei soggetti, di giovane età, che abbiano sviluppato eventi trombotici in assenza di cause note.

In altre malattie autoimmuni sistemiche così come in quelle d'organo è stata riscontrata la positività per aPL, è quindi consigliabile testare questi anticorpi in tutte le donne affette da tali patologie che intendano affrontare una gravidanza o al contrario intraprendere una terapia estro-progestinica. L'esecuzione dei test di ricerca degli aPL è giustificata anche nei pazienti in terapia con antagonisti del TNF-alfa poiché, oltre alla produzione di ANA e l'insorgenza di malattie autoimmuni (sindrome lupus-simile, vasculite leucocitoclastica e LES), è stato documentato lo sviluppo e/o l'incremento di una risposta verso i fosfolipidi che predispongono ad eventi cardiovascolari.

**Come visto precedentemente, questi esami possono essere richiesti singolarmente, oppure, a scopo diagnostico: la Bios S.p.A. propone un pacchetto di esami che prevedono le quattro analisi sopra descritte in dettaglio.** ■

### Bibliografia

- 1) Tranquilli A.L. & Berluti B. Riv. It.Ost.Gin., 2006; 10:521-526.
- 2) Miyakis, et al, J. Thromb. Haemos.t, 2006; 4: 295-306
- 3) Cinquini M., Vianelli M., Allegri F., Cattaneo R., Balestrieri G., Tincani A. Reumatismo, 2002; 54(3):243-250.

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, è possibile eseguire il prelievo per il dosaggio degli anticorpi anti-fosfolipidi tutti i giorni inclusa la domenica.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**