

Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi tra l'ultimo congresso mondiale di Sidney ed in attesa di quello di Firenze nel 2007

Pier Luigi Meroni

*Unità di Allergologia, Immunologia Clinica & Reumatologia, IRCCS Istituto Auxologico Italiano;
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano*

L'interesse riguardo la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è grande sia da parte dei Medici sia da parte dei Pazienti. La APS si sta infatti configurando come una delle malattie autoimmuni più frequenti con un impatto notevole nella pratica clinica quotidiana. Interessa frequentemente soggetti giovani, condiziona pesantemente la prognosi e la vita stessa dei pazienti ed ha un elevato costo socio-economico.

Da un punto di vista scientifico rappresenta un argomento che ha focalizzato l'attenzione di molti gruppi di lavoro come testimoniato dal numero impressionante di pubblicazioni scientifiche. Come spesso accade con gli argomenti più gettonati non sempre l'elevato interesse si è accompagnato ad un'analisi critica di tutto ciò che si è detto a riguardo. Uno degli obiettivi dello scorso congresso mondiale di Sidney è stato proprio quello di fare il punto alla luce di una revisione critica di quanto pubblicato.

La APS si sta delineando come una patologia sistemica al pari di altre malattie autoimmuni note quali il lupus eritematoso. Differenti organi ed apparati sono infatti coinvolti e gli eventi ischemici legati all'aumentata suscettibilità a trombosi non sembrano essere in grado di spiegare tutte le manifestazioni descritte. Spesso sono stati descritti quadri clinici che possono essere associati alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL) ma la certezza di un rapporto causa-effetto non è stata ancora raggiunta. Durante i lavori del congresso è stato redatto un documento che riporta il consenso sulle manifestazioni cliniche che possono essere prese in considerazione per diagnosticare la sindrome.

La diagnosi della APS si basa sulla presenza di segni clinici ma è formulata solo se vi è una positività persistente dei test per la ricerca degli aPL. A questo proposito differenti test di laboratorio sono stati descritti e molti di questi sono facilmente reperibili in commercio. Un secondo, ma non meno importante, aspetto affrontato dal documento di consenso è stato proprio quello di analizzare criticamente tutto quanto abbiamo a disposizione per suffragare la diagnosi da un punto di vista laboratoristico al fine di avere dei riferimenti.

Le conclusioni del documento possono riassumersi nelle risposte a due domande fondamentali.

1. *Quali sono le manifestazioni cliniche che possono suffragare una diagnosi di APS?*

- Eventi trombotici sia a livello del distretto arterioso sia di quello venoso.

E' stato tuttavia sottolineato come debbano essere escluse o per lo meno tenute in considerazione altre cause di trombofilia: ad es. presenza di neoplasie, ipertensione o diabete. Deve essere valutata la concomitante presenza di cause congenite di maggiore suscettibilità a trombosi e soprattutto deve essere presa in considerazione l'età dei pazienti. E' noto infatti che l'età è di per sé una situazione di rischio e che la frequenza di positività non specifiche per aPL aumenta con il progredire dell'età. Pertanto la diagnosi di APS dovrà essere attentamente valutata se il paziente è un uomo di più di 65 anni od una donna di più di 55 anni. In altre parole, il suggerimento è quello di non formulare con leggerezza la diagnosi per non trattare oltre il dovuto i pazienti.

- Abortività precoce ricorrente: 3 o più aborti nel primo trimestre di gravidanza od una morte endouterina (alla 28^{ma} settimana di gestazione o successivamente). Ovviamente vanno attentamente escluse tutte le altre cause note per tali manifestazioni.

E' stato discusso se mantenere o meno anche i casi di preeclampsia/insufficienza placentare a causa della frequente inclusione di casi non appropriati. Il documento di consenso mantiene ancora questa manifestazione come criterio di classificazione ma con la raccomandazione di includere i casi severi e quelli con segni istopatologici più significativi.

Alcune manifestazioni cliniche, non incluse nei criteri classificativi iniziali (livedo reticularis, piastrinopenia, valvulopatia cardiaca) sono sicuramente frequenti nei pazienti con APS. Tuttavia non sembrano essere specifiche e pertanto non sono state formalmente incluse nei criteri classificativi. In altre parole il Medico curante ne potrà tenere conto per un sospetto di diagnosi ma non potrà formulare solo su di esse la diagnosi.

Lo stesso vale per molte altre manifestazioni che sono state di volta in volta descritte (epilessia, emicrania, disturbi cognitivi, demenza etc).

L'interessamento renale in pazienti con APS deve essere invece considerato a parte. Vi è infatti una evidenza solida che gli aPL possano determinare lesioni (in parte trombotiche) della microcircolazione renale che determinano un danno ed una perdita di funzione dell'organo con l'andare del tempo. L'interessamento renale deve quindi essere preso in considerazione in accordo con linee guida definite che ne permettono una sua definizione precisa al fine di non includere anche situazioni non necessariamente associate agli aPL.

2. *Quali sono i test di laboratorio che a tutt'oggi sono indispensabili per la diagnosi di APS?*

- Lupus Anticoagulant
- Anti-cardiolipina beta2GPI-dipendente di classe IgG o IgM a titolo medio o alto
- Test per la ricerca di anticorpi anti-beta2GPI di classe IgG e/o IgM.

Questi tre test rappresentano dunque i capisaldi per la diagnosi di laboratorio della APS; l'inclusione degli anticorpi anti-beta2GPI è una delle novità, anche se ampiamente attesa e condivisa da tempo.

E' stato ulteriormente precisato che la loro positività deve essere persistente nel tempo al fine di escludere positività non specifiche e transitorie (come quelle legate a processi infettivi). In particolare i test devono restare positivi a 12 settimane di distanza dalla prima determinazione (quindi con un allungamento del periodo inizialmente definito in 6 settimane).

E' stato inoltre raccomandato che la presenza degli aPL debba essere individuata con questi test non troppo lontano dall'evento clinico che ne ha suggerito la ricerca (ad es. una trombosi od una perdita fetale). In altre parole un evento trombotico occorso più di 5 anni addietro non può essere associato ad una positività per aPL ; l'intervallo di tempo è troppo lungo ed altre cause possono esserne state responsabili . Analogamente i test dovrebbero essere eseguiti non troppo vicino all'evento acuto (almeno 12 settimane dopo) per evitare positività aspecifiche.

Tutti e tre i test hanno subito approfondite standardizzazioni al fine di renderli il più affidabili possibile ed al momento, nonostante alcune eccezioni, nella stragrande maggioranza dei casi possono essere considerati attendibili.

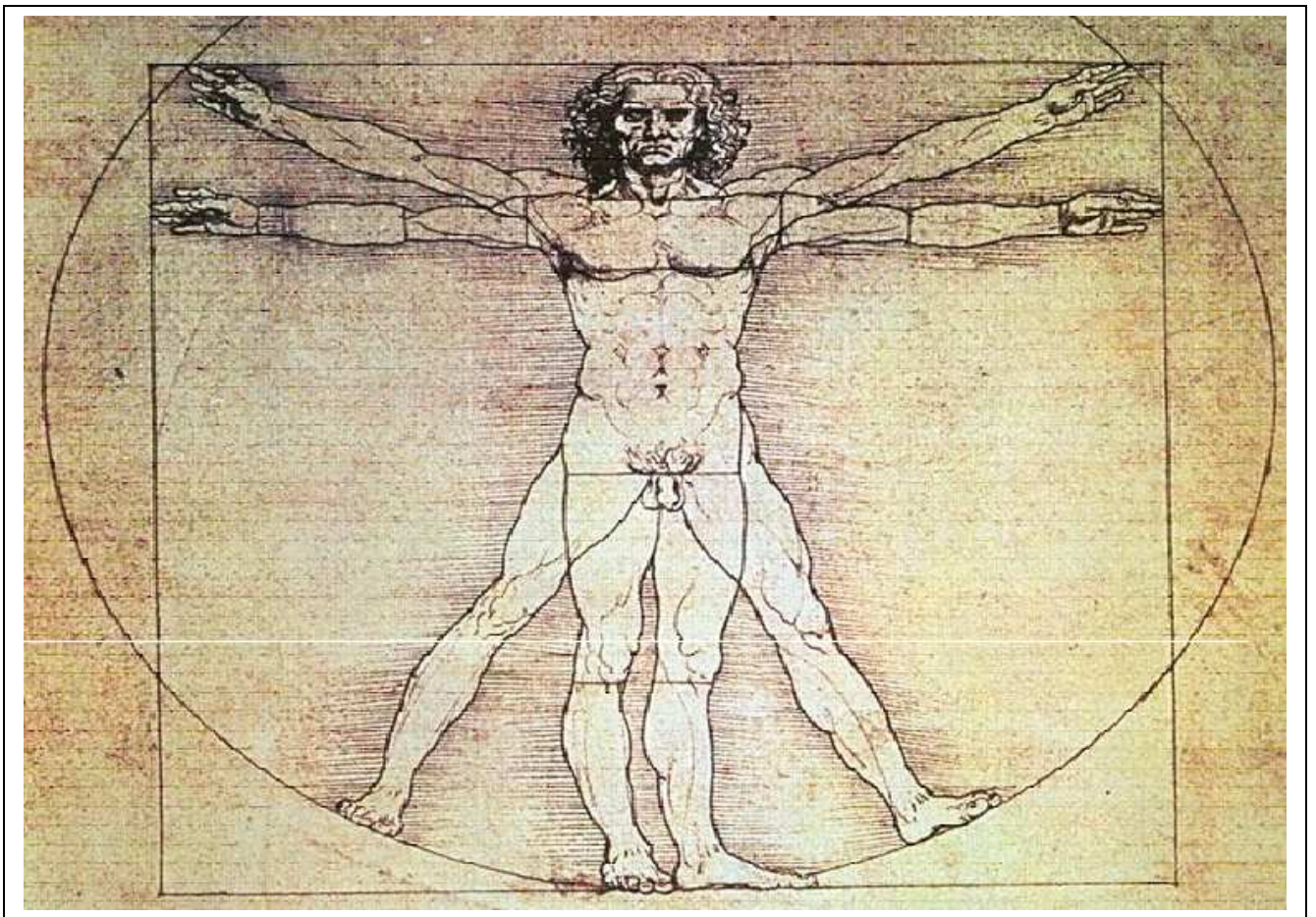
Non esistono indicazioni sicure per l'utilizzo di altri test in grado di individuare differenti tipi di anticorpi (ad es. anti-protrombina, test per anticorpi contro miscele di fosfolipidi o test per anti-fosfatidilserina). Queste metodiche hanno sicuramente una importanza da un punto di vista della ricerca ma non sono stati ancora validati per un semplice uso diagnostico a dispetto della loro messa in commercio. Ovviamente questa è la valutazione attuale e nulla nega la possibilità che in futuro questa affermazione possa essere cambiata sulla base dei dati di ricerche specifiche.

Analogamente la ricerca di anticorpi anti-cardiolipina od anti-beta2GPI di classe IgA non è stata inserita nei comuni protocolli diagnostici ed è stata ancora limitata a casi particolari.

Dall'analisi dei dati pubblicati in letteratura è inoltre emersa l'utilità di raggruppare i pazienti in base al tipo di esami risultati positivi. Ad esempio, un paziente che è allo stesso tempo positivo a titolo medio/alto per anti-cardiolipina, per Lupus Anticoagulant e per anticorpi anti-beta 2GPI è sicuramente più a rischio per la comparsa o la recidiva di manifestazioni cliniche della sindrome rispetto ad un paziente positivo solo a basso/medio titolo per anticorpi anti-cardiolipina. In altre parole i pazienti più a rischio dovranno necessariamente essere seguiti con più attenzione e sottoposti ad una terapia di prevenzione più aggressiva.

In conclusione, la APS deve essere diagnosticata con maggiore accuratezza e si devono evitare diagnosi facili che causano spesso terapie inutili se non dannose. I Medici (ed anche i Pazienti) hanno ora a disposizione nuovi criteri di classificazione e soprattutto nuovi suggerimenti su come formulare una diagnosi corretta.

Compito del gruppo che ha redatto il documento sarà quello di validare con il tempo i suggerimenti formulati al fine di redigere nuove norme di comportamento da discutere nel prossimo congresso di Firenze.



12th International Congress on Anti-phospholipid Antibodies

18-20 April 2007

Chairmen:

PL Meroni & A Tincani