



Nuovo approccio nel percorso diagnostico della
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi



ISTITUTO DIAGNOSTICO
VARELLI

Potenziale algoritmo per la diagnosi di APS

■ Rischio elevato

■ Elevato rischio di trombosi ricorrenti

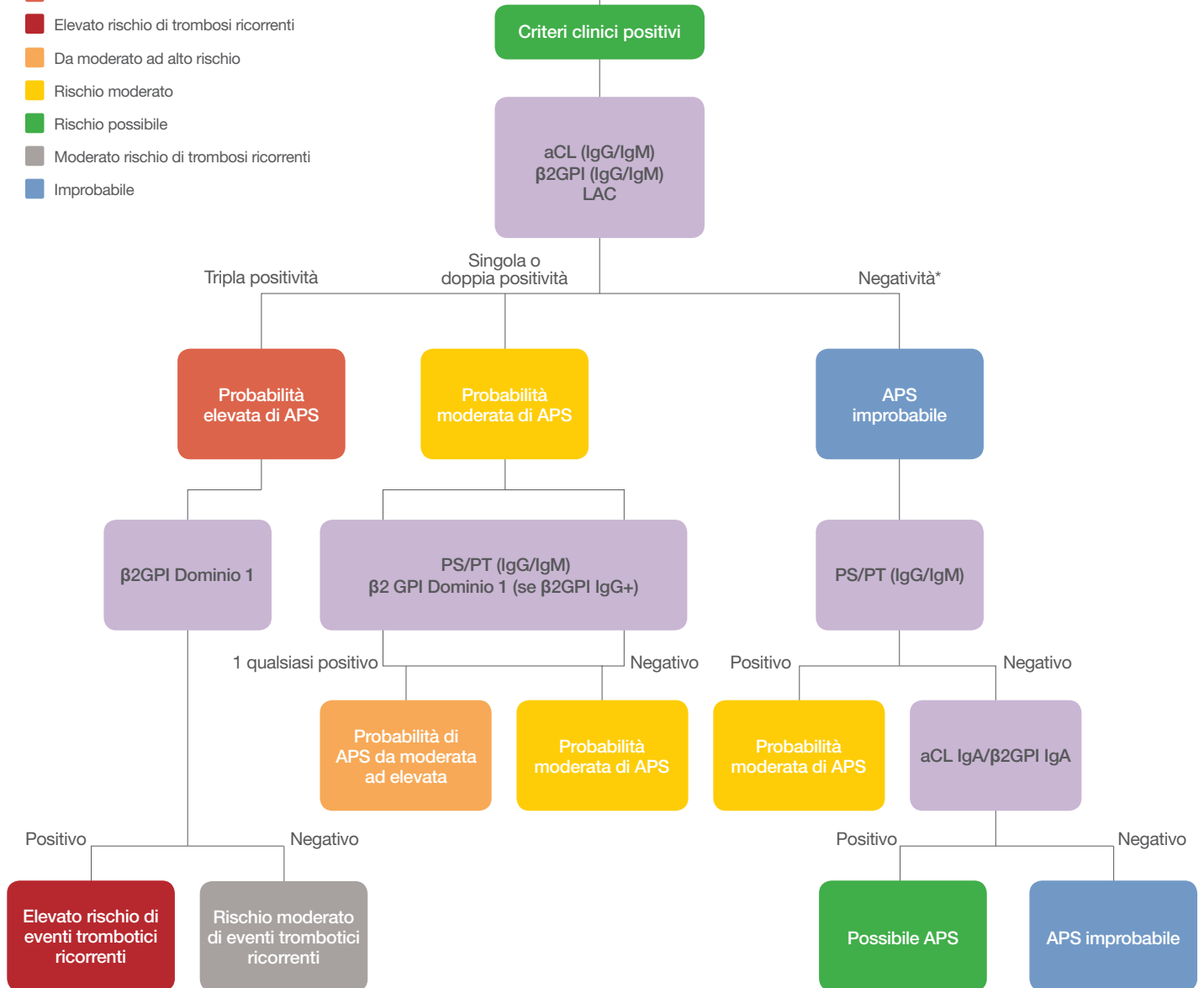
■ Da moderato ad alto rischio

■ Rischio moderato

■ Rischio possibile

■ Moderato rischio di trombosi ricorrenti

■ Improbabile



Probabilità di APS in base ai risultati dei test	Livello di rischio
Elevata	- La tripla positività rappresenta il fattore di rischio più importante per le manifestazioni cliniche (eventi trombotici / ostetrici) ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}
Da moderata ad elevata	- Necessario considerare il titolo e gli isotipi ³⁻⁵ - L'inserimento del PS/PT migliora l'accuratezza diagnostica e la stratificazione del rischio ¹⁻⁶
Moderata	- PS/PT potrebbe identificare i pazienti APS negativi ai marcatori criterio ⁷ - La positività di almeno uno dei marcatori criterio aumenta la probabilità di APS - Si devono considerare titoli ed isotipi presenti (le IgG presentano un rischio maggiore delle IgM ed un valore elevato di anticorpi aumenta il rischio) ³⁻⁵
Possibile	- Tutti i marcatori criterio negativi ma uno o più marcatori non criterio positivi; APS possibile ma con una marginale probabilità ^{8, 9} - Isolata positività agli anticorpi IgA è stata descritta in associazione ad APS ^{10, 11}
Improbabile	- Tutti i marcatori negativi – APS improbabile ma non escludibile (GAP sierologico) ^{8, 9}

* In pazienti in TAO o con Fattore VIII/PCR elevati, il LAC può non essere attendibile ^{12, 13, 14}

APS: Caratteristiche dei test di criterio e non-criterio

Secondo le linee guida internazionali, ad un paziente può essere attribuita una diagnosi certa di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) in presenza di almeno un criterio clinico ed un criterio di laboratorio elencati di seguito:

- Criteri Clinici**
1. **Trombosi vascolare:** ≥ 1 trombosi arteriose, venose o dei piccoli vasi.
 2. **Morbilità in gravidanza**
 - a. ≥ 1 morti fetali (dalla 10a settimana di gestazione)
 - b. ≥ 1 nascite premature -prima della 34° settimana di gestazione- a causa di eclampsia, preeclampsia grave o insufficienza placentare
 - c. ≥ 3 perdite embrionali consecutive (prima della 10° settimana di gestazione)

- Criteri di Laboratorio**
1. **Anticorpi anti-cardiolipine (IgG e/o IgM) a titolo medio o alto** (ad es. >40 MPL/GPL o sopra il 99° percentile) riscontrati in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane
 2. **Anticorpi anti- $\beta 2$ -glicoproteina-I (IgG e/o IgM) a titolo medio o alto** (sopra il 99° percentile) riscontrati in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane
 3. **Positività al lupus anticoagulante (LAC)** riscontrata in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane

Tabella adattata da: Miyakis M. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite APS. *Intl Soc Thromb and Haemos.* 2006. 4: 295-306

Test Criterio

- aCL IgG e IgM**
- I test degli auto-anticorpi aCL risultano positivi in più dell'80-90% dei pazienti affetti da APS. Tuttavia, la combinazione dei dosaggi aCL IgG ed IgM offre una modica specificità in quanto essi possono risultare positivi in corso di altri disturbi, comprese le patologie del tessuto connettivo ed alcune malattie infettive, ad esempio, la sifilide.¹⁵
 - L'associazione tra positività dei test aCL e la presenza di manifestazioni cliniche della APS si verifica principalmente in situazioni di persistenza di livelli medio-alti di questi auto-anticorpi. Gli auto-anticorpi aCL appartenenti all'isotipo IgG sono più prevalenti rispetto a quelli di isotipo IgM ed IgA.

- $\beta 2$ GP1 IgG e IgM**
- Il test anti- $\beta 2$ GP1 è più specifico rispetto al dosaggio degli auto-anticorpi aCL, e dovrebbe essere usato in abbinamento a questi ultimi.
 - L'omissione del test anti- $\beta 2$ GP1 può portare alla mancata diagnosi e classificazione di circa un 30% dei pazienti affetti da APS.¹⁶

- LAC**
- Il test LAC misura la capacità degli anticorpi anti-fosfolipidi di prolungare le reazioni di coagulazione fosfo lipidi-dipendenti.
 - Gli anticorpi anti-fosfolipidi rilevati in aCL e LAC sono diretti in modo specifico verso i fosfolipidi, le proteine leganti degli stessi, e verso i complessi formati da entrambi. Questi anticorpi sono eterogenei; i due gruppi (aCL e LAC) non identificano necessariamente gli stessi anticorpi.
 - La prescrizione del test LAC è sconsigliata nei pazienti sottoposti a terapie anticoagulanti, poiché questi farmaci possono interferire con i risultati del test.¹²⁻¹⁴
 - Il test LAC può essere soggetto a variabilità nei risultati a causa della sua complessità e della diversità dei protocolli a disposizione per la sua esecuzione.¹⁷

Test non Criterio

- PS/PT IgG e IgM**
- Una revisione sistematica dei dati ottenuti da oltre 7000 pazienti dimostra che:
- Quando la PT si lega alla PS, si verifica un cambiamento conformazionale nella PT che consente l'espressione di epitopi clinicamente rilevanti; gli auto-anticorpi diretti verso questi epitopi sono diversi dagli anticorpi diretti verso le singole molecole di PS o di PT.¹⁸
 - La determinazione di routine di PS/PT -e non di PT o PS separatamente- è utile per stabilire il rischio trombotico dei pazienti.

- $\beta 2$ GP1 Dominio 1**
- Il dominio 1 della $\beta 2$ GP1 rappresenta l'epitopo immunodominante nella APS; l'esposizione di questa molecola avviene in seguito al legame con fosfolipidi caricati negativamente.
 - I risultati del test per il dominio 1 della $\beta 2$ GP1 possono aiutare a guidare il processo decisionale del clinico, data la forte associazione del marcatore con l'aumento del rischio di trombosi.
 - Anticorpi anti- $\beta 2$ GP1 dominio 1 ad alto titolo sono stati associati ad un maggior rischio di trombosi.¹⁹

1. Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost.* 2012 Dec;10{12}:2512-8.
2. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64{2}:504-12.
3. Roubey RA. Risky business: the interpretation, use, and abuse of antiphospholipid antibody tests in clinical practice. *Lupus.* 2010 Apr;19{4}:440-5.
4. Andreoli L, Tincani A. Beyond the "syndrome": antiphospholipid antibodies as risk factors. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64{2}:342-5.
5. Tarr T, Lakos G, Bhatta HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus.* 2007;16{1}:39-45.
6. Meijide H, Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti-β2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12{3}:421-5.
7. Pregnolato F, Chighizola CB, Encabo S, Shums Z, Norman GL, Tripodi A, Chantarangkul V, Bertero T, De Micheli V, Borghi MO, Meroni PL. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies: an additional diagnostic marker for APS? *Immunol Res.* 2013 Jul; 56{2-3}:432-8.
8. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2013
9. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies [the so-called 'seronegative APS']. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71{2}:242-4.
10. Kumar S, Papalardo E, Sunkureddi P, Najam S, González EB, Pierangeli SS. Isolated elevation of IgA anti-beta2 glycoprotein I antibodies with manifestations of antiphospholipid syndrome: a case series of five patients. *Lupus.* 2009 Oct;18{11}:1011-4.
11. Mehrani T, Petri M. Association of IgA Anti-beta2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011; 38{3}:450-3
12. Devreese, K. et al, Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation, *J Thromb Haemost.* 2020; 18:2828-2839, DOI: 10.1111/jth.15047
13. Galli, M., Interpretation and Recommended Testing for Antiphospholipid Antibodies. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* Vol. 38 No. 4/2012, 348-352; DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-130471>
14. Pengo, V., Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*, October 2011 Vol. 118, No.17/2011, 4714-4718; DOI:10.1182/blood-2011-03-340232
15. Amengual O, Atsumi T, Khamashta M, Hughes, G. Advances in APS. *Ann Acad Med Singapore.* 1998; 27:61-66
16. Nash M, Camilleri R, Kunka S, et al. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening of aPL. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1077-1081
17. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot, PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009 7:1737-1740.
18. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini, ML. aPT and aPS/PT antibodies and the risk of thrombosis in the APS. *J Thromb Haemost.* 2014; 111: 354-364
19. Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Khamashta, M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012 - Dec; 12{2}:313-317.