



21-22-23-24 CATANZARO  
OTTOBRE 2015 ITALIA



# SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI E IMPLICAZIONI NEUROLOGICHE

*Speaker* : **G.Calcagno**

## L. J. aa 4<sup>2/12</sup>

- Trauma cranico dopo caduta accidentale da un'altezza di 2 mt.
- Vomito, cefalea e sonnolenza
- Ricovero Ospedale di Lipari
- Rx cranio: riferito nella noma.

# PSP Messina

-TC encefalo:

“Ematoma extradurale in sede fronto-parietale dx.”



**Intervento di craniotomia temporo-parietale dx ed  
evacuazione dell'ematoma**



**Anemia e Piastrinopenia**

# ANAMNESI

Familiare positiva per trombofilia (nonno materno)

## Esami di laboratorio

- Anemia
- Piastrinopenia
- D-dimero aumentato
- aPL campione non idoneo

# DECORSO CLINICO

**Cefalea, irritabilità, fotofobia → Crisi tonico-clonica parziale, localizzata all'emilato dx con deficit funzionale**

**EEG: assenza di anomalie di rilievo**

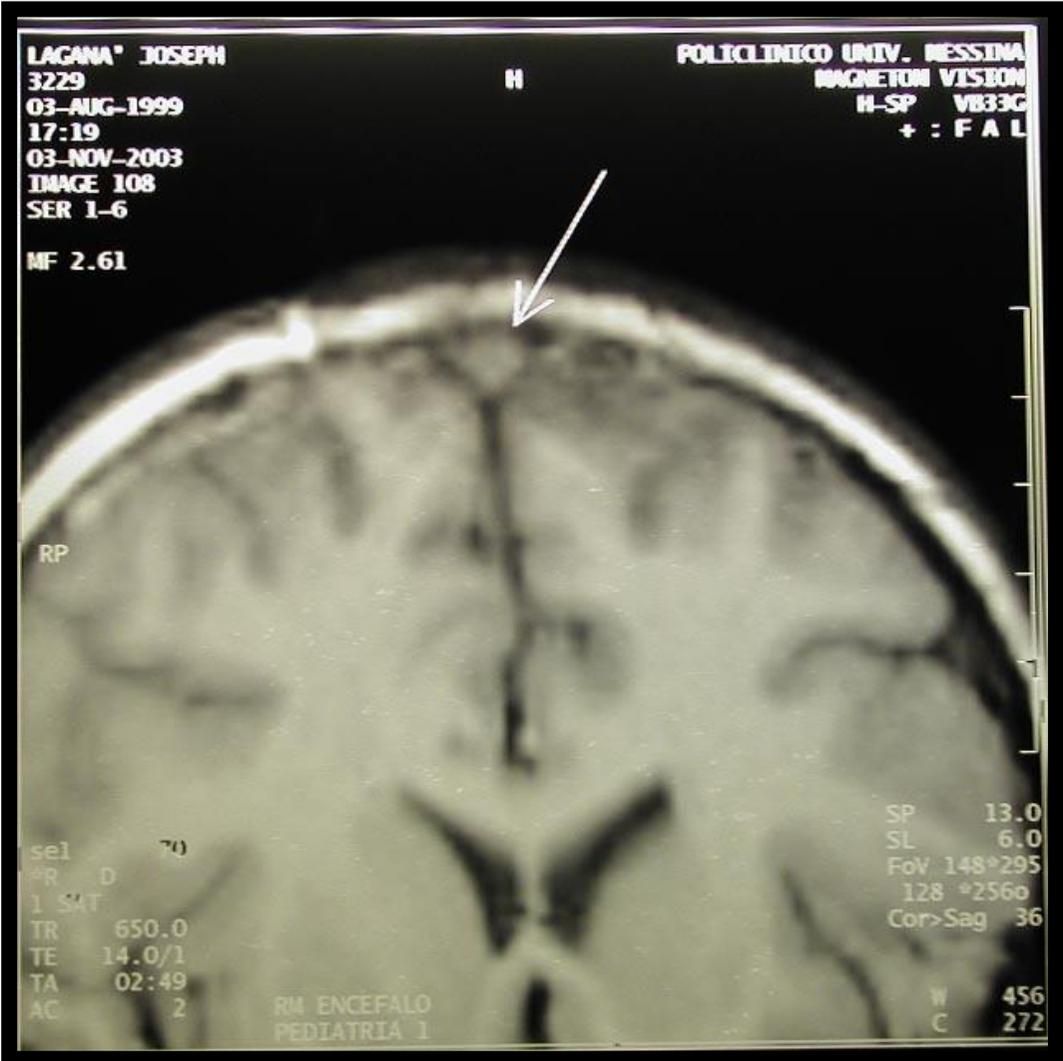
**RMN encefalo: focolaio di ipodensità in sede frontale parasagittale sx, in sede prerolandica; iperdensità della metà anteriore del seno sagittale superiore e dei vasi venosi di scarico.**

**Angio-RM cerebrale: assenza di segnale di flusso a carico della metà ant. del seno sagittale sup.**

## **“TROMBOSI DEL SENO SAGITTALE SUPERIORE”**

**Terapia: eparina a basso peso molecolare (LMWH) s.c.**

# RMN cerebrale



**IN RAPIDA SUCCESSIONE...**

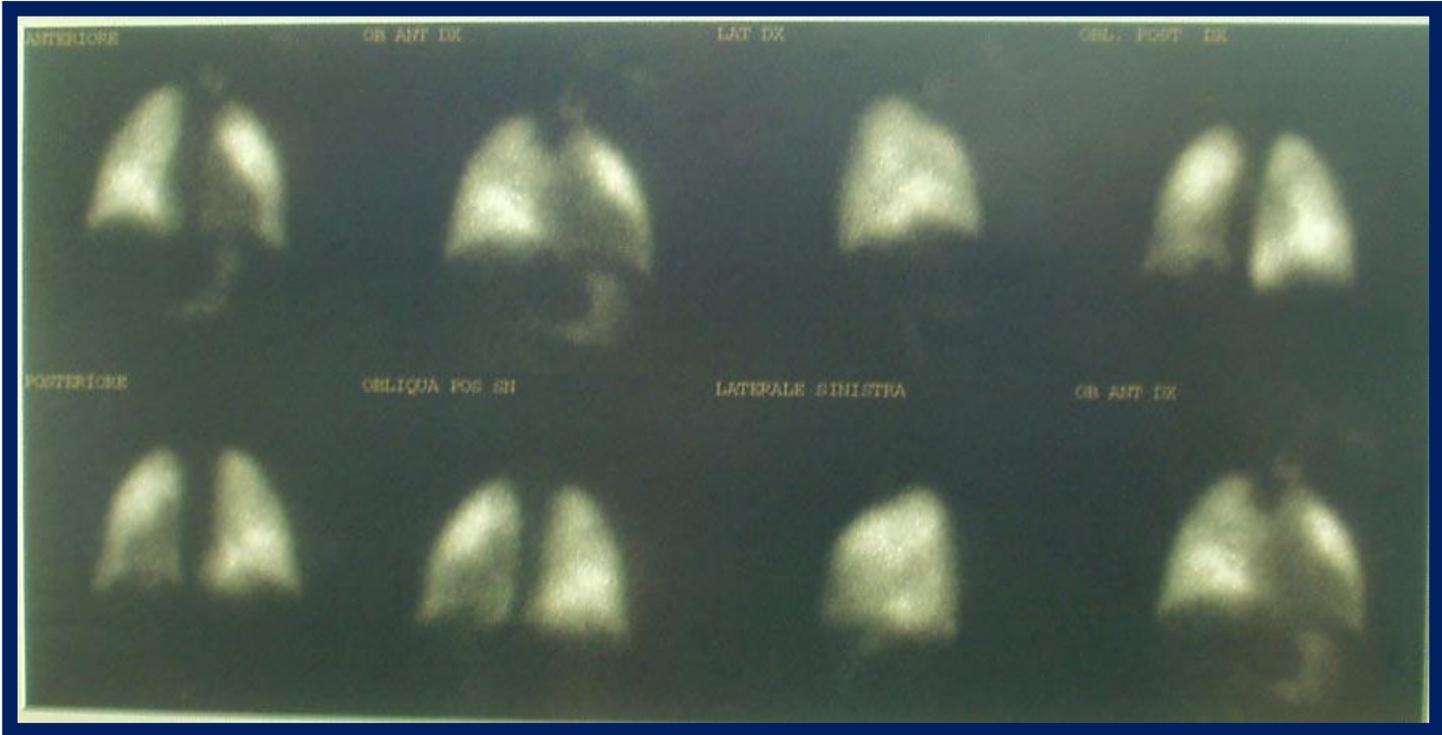
**comparsa di dispnea**

**Scintigrafia polmonare:** esiti di microembolie polmonari con estensione lobare e plurisegmentaria

**LAC** positivo(68,2sec.)

**“MICROEMBOLIA POLMONARE”**

# SCINTIGRAFIA POLMONARE



# **DECORSO CLINICO**

**Avviata terapia con:**

**Eparina sodica e.v.**

**Cortisone a dosaggio immunosoppressivo**

**Nonostante tutto...**

**“TROMBOSI VENOSA PROFONDA”**

**“TROMBOSI VENA CAVA INFERIORE E RENALE”**



**Progressione “catastrofica”  
dell’evento trombotico**

**... per salvaguardare la funzionalità del rene sx**

**TROMBECTOMIA CAVALE INFERIORE**



**“RECIDIVA TROMBOTICA”**  
nella stessa sede di intervento



**ANTICOAGULANTE ORALE : antagonista della vitamina K (AVK) INR:2,5- 3**

# ALLA DIMISSIONE

## **Ecocolordoppler distretti vascolari principali:**

ripresa della vascolarizzazione dei distretti interessati dalla trombosi venosa profonda.

Permane trombosi organizzata profonda della gamba sx a livello femoro-popliteo-surale

**Angio RM cerebrale:** parziale ricanalizzazione della metà anteriore del seno sagittale superiore.

# **COME E' STATO IL NOSTRO PAZIENTE ?**

- **Non sintomi riconducibili a nuovi episodi trombotici**
- **Completa ricanalizzazione dei distretti venosi profondi**
- **Modesto incremento della ricanalizzazione dei 2/3 anteriori del seno sagittale superiore**

# COSA HA AVUTO?

- **Trauma cranico con intervento neuro-chirurgico**
- **Anemia, piastrinopenia, positività del LAC**
- **Trombosi multiple** (seno sagittale superiore, micro-embolia polmonare, trombosi venosa profonda a carico della vena iliaca sx, della vena cava inferiore, della vena renale e del distretto femoro-popliteo-surale)



# DIAGNOSI DIFFERENZIALE



## Sindrome trombofilica congenita

- **Ipercoagulabilità post-chirurgica (aumento del D-Dimero)**
- **CID**
- **Sindrome da Anticorpi Anti Fosfolipidi**

# SCREENING TROMBOFILICO

## Reverse Dot Blot

- FV G1691G(Leiden)	assente
- FV H1299R(R2)	assente
- Protrombina G20210A	assente
- F XIII Val34Leu	assente
- $\beta$ Fibrinogeno-455G→A	omozigosi
- PAI-1	4G/5G
- MTHFR C677T	eterozigosi
- MTHFR A1298C	assente
- HFE C282Y	assente
- APO B R3500Q	assente
- APO E	E3/E3

Nella norma omocisteina sierica ed urinaria, Proteina C ed S, fattori della coagulazione

## MTHFR (metilentetraidrofolato reduttasi)

- La MTHFR è un enzima coinvolto nella **trasformazione del 5-10 metilentetra-idrofolato in 5-metiltetraidrofolato** che serve come donatore di metili per la **rimetilazione della omocisteina a metionina** tramite l'intervento della vitamina B12.
- **Livelli aumentati di omocisteina nel sangue sono considerati fattore di rischio per trombosi arteriosa**, forse, attraverso un meccanismo mediato dai gruppi sulfidrilici sulla parete endoteliale dei vasi.

Fattore V di Leiden è la causa più comune della sindrome nel 40.59% dei casi

La mutazione del gene della Protrombina, carenze di proteina S, proteina C, giustificano la maggior parte dei casi restanti.

Cause rare comprendono la disfibrinogenemia

**OMOZIGOSI  
per  
Iperfibrinogenemia**

**ETEROZIGOSI  
per  
MTHFR**

**Perché ha presentato  
un decorso catastrofico  
nel contesto di una APS?**

**INTERVENTO  
NEUROCHIRURGICO**

**LAC  
POSITIVO**

# G.R.V. HUGHES Br. Med J.1983



- **Sindrome da Anticorpi Anti Fosfolipidi(APS)**
- L'APS è una patologia autoimmune caratterizzata da manifestazioni trombotiche (arteriose, venose, o del microcircolo) o da complicanze ostetriche in presenza di persistente e significativo titolo (medio/alto) di aPS.
- **Sindrome Catastrofica da Anticorpi Anti fosfolipidi (CAPS)**
- L'APS catastrofica è caratterizzata da fenomeni trombotici in tre o più organi in meno di una settimana ,microtronbosi in almeno un organo con persistente aPL positività, quadro clinico rapidamente ingravescente e gravato da un'elevata mortalità (50%)
- **Trombofilia**
- LaTrombofilia è la tendenza a sviluppare trombosi come conseguenza di fattori predisponenti geneticamente determinati,acquisiti o entrambi.

# SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

**APS primaria (PAPS)**

**APS secondaria (SAPS)** a LES o altre m. del connettivo

**aPS da altre cause** (senza manifestazioni cliniche)

Infezioni :virus dell'epatite C,HIV; adenovirus e parvavirus B19,lebbra ,sifilide

Farmaci: procainamide, fenotiazine, idralazina, clorpromazina, chinino, Agenti anti-TNF)

Neoplasie

Vaccinazioni-Dermatite atopica

# EPIDEMIOLOGIA:

**L'attuale frequenza di APS nella popolazione generale non è conosciuta**

L'incidenza di **APS negli adulti** è di circa 5 casi per 100.000 persone l'anno

La prevalenza è di circa 40-50 casi per 100, 000. persone l'anno.

Gli anticorpi aPL si riscontrano nel 5% di individui sani.

Frequenza internazionale è probabilmente simile alla frequenza degli Stati Uniti.

**Pediatric APS primaria(<15anni)** è molto rara e include anche APS natale e postnatale

La prevalenza di APS secondaria nei bambini con LES varia dal 9-14%

Gli anticorpi aPL si riscontrano nel 7-11% **di bambini sani**

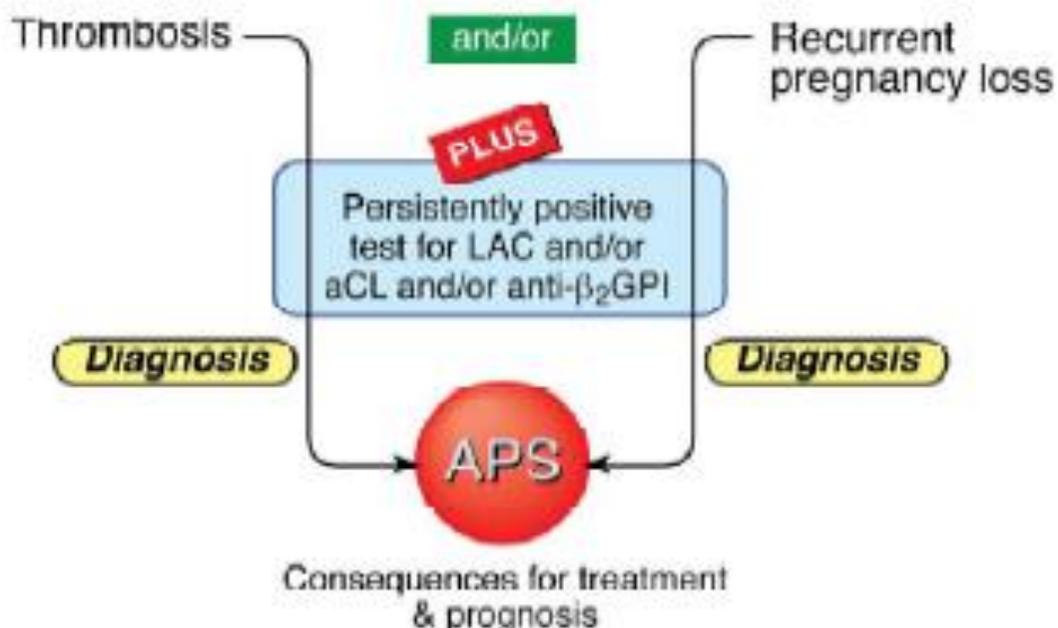
La sindrome APL è la causa del 14% di tutti gli ictus, l'11% di infarti del miocardio, il 10% di trombosi venose profonde, il 6% morbidità gravidica, e il 9% delle perdite di gravidanza.

**S. Movva-Update:mar,2015**



**SPECIAL ARTICLE**

## International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)



# International Consensus Statement of Criteria for the classification of the APLS (Sapporo criteria 1999, Sydney criteria 2006)

## 1 Criterio clinico ed 1 di laboratorio devono essere soddisfatti

- **Criteri clinici :**
- 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 indagini istopatologiche ,senza evidenza di infiammazione della parete vascolare.
- **Morbilità gravidica:**
  - **Una o più morti di feti** morfologicamente normali da causa sconosciuta alla o oltre la 10<sup>o</sup> settimana
  - di gravidanza. La morfologia fetale deve essere documentata dall'ecografia e dall'esame diretto.
  - **Una o più nascite premature** di neonati morfologicamente normali alla o prima della 34a settimana di gravidanza, a causa di preeclampsia o eclampsia severa, o grave insufficienza placentare
  - **Tre o più aborti spontanei** consecutivi da causa sconosciuta prima della 10a settimana
  - gravidanza, con esclusione di anomalie anatomiche od ormonali materne o cause cromosomiche paterne o materne
- **Criteri di laboratorio: Gli aPL devono essere determinati in due o più occasioni ad almeno 12 settimane di intervallo.**
- **t1)** Lupus anticoagulante ( **LA** ) attività rilevata secondo **le linee guida pubblicate** (ISTH 2009 ).
- 2) Anticorpi **aCL** di classe IgG e/o IgM a titolo medio o alto (>40 GPL/MPL o >99<sup>o</sup> percentile), determinati con **metodica ELISA Standardizzata**.
- 3) Anticorpi **anti-β2GPI** di classe IgG e/o IgM a titolo >99<sup>o</sup> percentile,
- **determinati con metodica ELISA standardizzata**

# Come ci aiutano i criteri

- La persistenza degli aPL a distanza (almeno 12 settimane) è essenziale per la diagnosi e ci aiuta nella diagnostica differenziale
- Obbligatorio l'uso di metodiche di laboratorio standardizzate o secondo linee guida indicate
- **Sconsigliato** l'uso clinico di "non criteria aPL"(Ab ant Protrombina. –Fosfatidilserina – Fosfatidilinositolo ,complesso antiprotrombina-fosfatidilserina ,anti Annessina V,Proteina C,ProteinaS ,antiDI) perché **NON STANDARDIZZATE**
- Il test positivo LAC è un indicatore specifico di eventi trombotici,specie cerebrali
- La specificità aumenta a titoli più alti
- L'Isotipo IgG è più specifico dell'IgM
- La tripla positività degli aPL è più significativa della doppia e questa della singola
- Gli aPL determinano la stratificazione del rischio tromboembolico assieme ai fattori modificabili(ipertensione, dislipidemia ,fumo )e non modificabili (genetiche, autoimmuni,vascolari)
- I criteri sono applicati per la diagnosi **di APS pediatrici**, nonostante
- la mancanza di convalida .

# MANIFESTAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO "NON- CRITERIA"

- **Non Criteri clinici associati ad aPL:**
- Malattia della valvola cardiaca
- Livedo reticolare e ulcere cutanee
- Trombocitopenia
- Nefropatia
- **Manifestazioni neurologiche**
- **Non Criteri di laboratorio associati con APS**
- Livelli di IgG o IgM aCL o anti-beta2\_GPI nel range di 20°39 unità GPL o MPL
- IgA aCL o anti-beta2-GPI
- Antifosfatidilserina e antifosfadiledantina
- Anticorpi antiprotrombina e anti- complesso fosfatidilserina-protrombina
- AntiDI

# CRITERI DI CLASSIFICAZIONE PRELIMINARI PER SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI CATASTROFICA [[Asherson et al. 2003-](#)].

- 1) Evidenza di coinvolgimento di 3 o più organi, sistemi o tessuti
- 2) Comparsa delle manifestazioni contemporaneamente o in meno di 1 settimana
- 3) Evidenza istopatologica di occlusione vasale in almeno 1 organo o tessuto
- 4) Presenza di anticorpi antifosfolipidi (LAC e/o anticorpi aCLe/o anti-beta2GPLI)
- **APS Catastrofica Definitiva: Presenza di tutti i criteri**
- **Probabile APS catastrofica:**
  - Presenza di tutti i criteri ma coinvolgimento di soli 2 organi
  - Presenza di tutti i criteri eccetto la conferma a distanza degli aPL positivi per decesso del paziente mai testato per aPL prima della APS catastrofica
  - Presenza dei criteri 1, 2 e 4
  - Presenza dei criteri 1, 3 e 4

# Patogenesi: Dubbi e Certezze

Eterogeneità antigenica, policlonità anticorpale, insufficiente standardizzazione diagnostica giustificano perché i meccanismi patogenetici degli aPL sono in parte da chiarire.

L'azione protrombotica "in Vivo" degli aPL non è stata ancora dimostrata. Gli aPL non sono in grado di indurre manifestazioni trombotiche senza la compresenza di altri fattori di rischio (Raschi E, Systemic Autoimmune Disease 2009)

## Ipotesi de doppio insulto (Two-hit Ipothesis)

Primo Hit : **Presenza di aPL** che hanno proprietà infiammatoria e protrombotica sulle cellule endoteliali, dendritiche e sui mastociti

Secondo HIT: **Evento scatenante** : Infezioni, intervento chirurgico, Gravidanza-Contraccettivi orali, immobilizzazione prolungata

# Patogenesi: Dubbi e Certezze

## Legame aPL- Ag

Gli anticorpi antifosfolipidi associati alla trombosi non sono diretti contro i fosfolipidi, bensì contro proteine plasmatiche che legano i fosfolipidi e principalmente contro la beta-2-glicoproteina I, che agisce da cofattore .

Nel 1990 tre laboratori dimostrarono che il legame tra aCL e l'antigene richiede la presenza di un cofattore proteico identificato nella  **$\beta_2$ -glicoproteina I** ( $\beta_2$ -GPI)

*Mc Neil HD et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990*

*Galli M et al. Lancet 1990*

*Matsuura H et al. Lancet 1990*

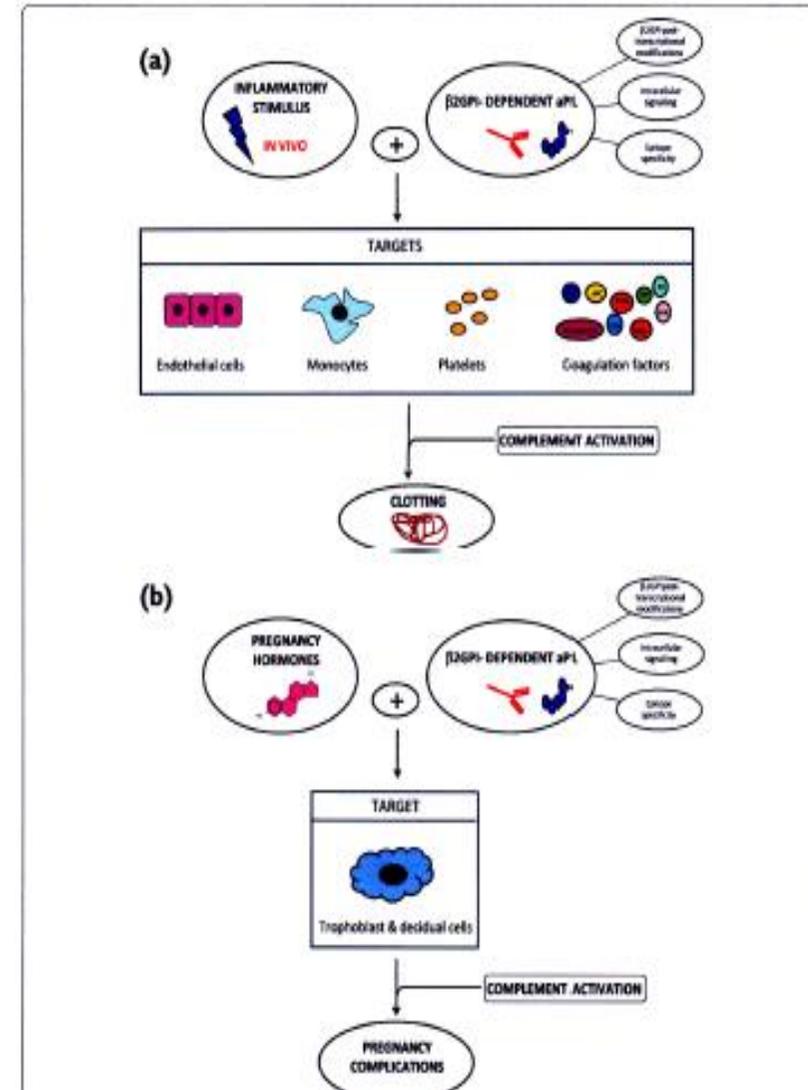
## Cofattori

- **$\beta_2$ -GPI**
- protrombina
- annessina V
- proteina C, proteina C attivata
- proteina S
- fattore V
- fattore X
- trombomodulina
- chininogeni ad alto o basso peso molecolare

# Novità sulla patogenesi ?

- Gli aPL sono marcatori diagnostici, e i responsabili "drivers" patogenetici
- Tra questi La  $\beta_2$ -glicoproteina, sembra essere il target di riferimento, dei 5 domini è il 1° (DI) che lega gli anticorpi e nella forma lineare permette la formazione degli immunocomplessi –attivazione: monociti, cellule endoteliali e piastrine, cascata della coagulazione, del sistema del complemento e inibizione della fibrinolisi.

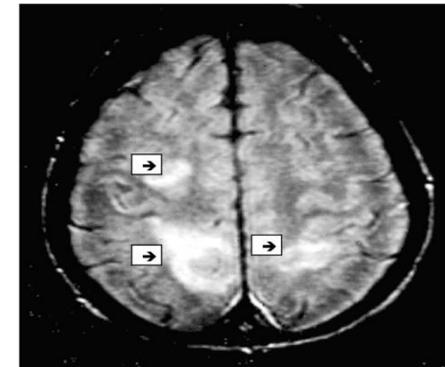
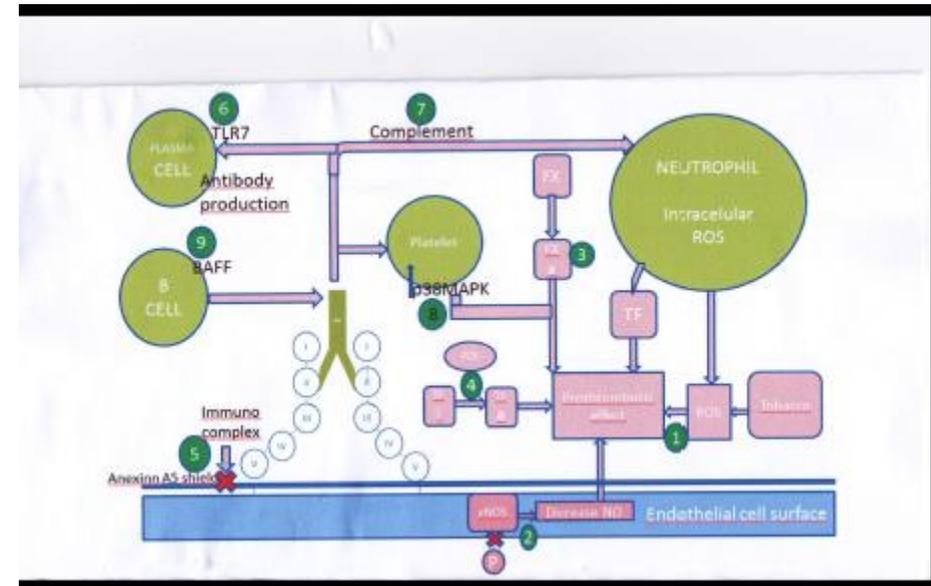
Necessaria attivazione di un 'secondo hit', spesso legato alla innata risposta immunitaria infiammatoria.  $\beta_2$  glicoproteina I ( $\beta_2$  GPI) -dipendente aPL.



# Patogenesi - manifestazioni neurologiche

- aPL si legano alla cellule dell'endotelio cerebrale; attivazione cellulare - espressione di un fenotipo endoteliale procoagulante e proinfiammatorio (Meroni 2003) Microtrombosi e infiammazione dei vasi sanguigni, rottura della barriera emato-encefalica (Katzav-2010)
- Legame con membrane dei neuroni e astrociti-interazione con linee cellulari neuronali dopaminergici (Dale 2011), interferenza con vie eccitatorie-NMDA – recettore-attivato-l
- Legame sostanza bianca cerebrale

SADA et al\_The Open Urology & Nephrology Journal, 2015



# MANIFESTAZIONI CLINICHE

**CUTE:** livedo reticularis, ulcere cutanee, s. di Sneddon

**SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO:** stroke, TIA, infarto cerebrale, demenza multifartuale, cefalea, epilessia, emicrania, corea, deficit neurocognitivi, mielite trasversa

**APPARATO CARDIOVASCOLARE:** trombosi arteriose e venose, IMA, valvulopatie, trombosi intracardiaca, aterosclerosi accelerata

**APPARATO RESPIRATORIO:** embolia, infarto polmonare, ipertensione polmonare

**APPARATO GASTROINTESTINALE:** ischemia focale, s. di Budd-Chiari, trombosi mesenterica superiore, pancreatite, colecistite, occlusione vene splniche

# MANIFESTAZIONI CLINICHE

**APPARATO SCHELETRICO:** necrosi avascolare ossea

**APPARATO EMOPOIETICO:** anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia

**APPARATO UROGENITALE:** aborti ricorrenti, trombosi vene renali

**APPARATO OCULARE:** amaurosi fugax, trombosi arteria retinica, trombosi vena centrale retinica

**NASO, ORECCHIO, GOLA:** deficit audio-vestibolari, deficit uditivi

# Neurological manifestations associated with antiphospholipid antibodies

- Stroke
- Transient ischemic attack
- Amaurosis fugax
- Transient parasthesia
- Cerebral venous sinus thrombosis
- Ocular ischemia
- Acute ischemic encephalopathy
- Seizures
- **Cognitive impairment**
- Dementia
- Optic atrophy
- Transverse myelopathy
- **Multiple-sclerosis-like disease**
- Guillian Barre syndrome
- Chorea
- Migraine
- **Psychiatric disturbances**
- 

Thrombotic and ischemic effect

Thrombotic, immune, neuronal effects?

# Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

<b>Neurologic manifestations</b>	<b>(%) of patients</b>
• Migraine	202 (20.2)
• Stroke	198 (19.8)
• Transient ischemic attack	111 (11,1)
• Epilepsy	70 (7.0)
• Multiinfarct dementia	25 (2.5)
• Chorea	13 (1.3)
• Acute encephalopathy	11 (1.1)
• Transient amnesia	7 (0.7)
• Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
• Cerebellar ataxia	7 (0.7)
• Transverse myelopathy	4 (0.4)
• Hemiballismus	3(0,4)
•	

# Manifestazioni cliniche cerebrali

- **Ictus ischemico** (trombosi arteriosa) è la manifestazione neurologica più comune e la principale causa di morbidità e mortalità (LUPUS e CAPS)
- **Ictus e TIA** esordio di APS nel 29,9% dei casi
- **Trombosi- cerebrale venosa** è meno frequente (0,7%) (studio europeo Cervera 2009 e registro CAPS )
- **APS-PEDIATRICA-PRIMARIA** è molto più rara (minori i fattori di rischio protrombotici)
- Ictus è stata la prima manifestazione ( 26% )
- **TRONBOSI VENOSA** cerebrale dei seni è stata riscontrata nel 7%
- **Emicrania**7%,**Corea** 4% ,**Epilessia** 3% sono le manifestazioni neurologiche non criteria più frequenti .

(registro pediatrico APS-Avcin 2006)

# Ampio spettro di coinvolgimento centrale e periferico del sistema nervoso

- Convulsioni
- Eemicrania
- Parestesie , polineurite, o mononeurite multipla (vasovasorum ischemia / infarto)
- Paralisi iperreflessia, debolezza (mielite trasversa, [sindrome di Guillain-Barré](#))
- Debolezza muscolare
- Tremori
- Movimenti anomali(cerebrale, cerebellare, infarto dei gangli basali)
- Perdita di memoria a breve termine
- Difficoltà di apprendimento:Problemi di concentrazione, comprensione della lettura,i calcoli (cambiamento rendimento scolastico)
- Disturbi visivi( calo visivo rapido e significativo o uno sdoppiamento della vista o movimenti non controllabili dell'occhio)
- (Dati contrastanti in letteratura tra l'associazione aPL e manifestazioni cliniche neurologiche, forse per le diverse metodologie adottate)

# Iter diagnostico

- **La storia familiare** è sempre pertinente nei pazienti pediatrici e può aiutare a identificare i pazienti a rischio.
- Anamnesi familiare
  - Aborto spontaneo frequente, parto prematuro, ritardo della crescita intrauterina (IUGR), oligoidramnios, la corea gravidica, infarto placentare, preeclampsia, tossiemia della gravidanza, o tromboembolismo neonatale
  - L'infarto miocardico o ictus in persone più giovani di 50 anni
  - La trombosi venosa profonda (TVP), flebiti, o embolia polmonare
  - Storia familiare di emicrania, fenomeno di Raynaud, o attacchi ischemici transitori (TIA)
- **Anamnesi personale:** malattie immuno mediate (LES ),tumori,traumi,infezioni
- **Storia farmacologica** - L'uso di contraccettivi orali, al momento di un evento clinico.
- Non risposta alle terapie convenzionali (Emicrania, epilessia)
- aPTT allungato in esami precedenti
- **Un attento esame clinico**
- Dosaggio Anticorpi antifosfolipidi e controllo a distanza ;ANA –anti DNA-C3,C4  
Screenig trombofilico

# AIUTO!-APS

- **Gruppi tecnici APS (Piemonte-Toscana-Lombardia)**
- **Criteri Clinici e di laboratorio: Gruppo F.I.R.M.A**  
**Raccomandazioni FCSA sulla terapia anticoagulante nella Sindrome da Antifosfolipidi** (File PDF)
- **Linee Guida Regione Toscana per le malattie autoimmuni**  
**Linee guida per lo screening dei pazienti con trombofili** (File PDF)
- **Linee guida italiane per la prevenzione e il trattamento dell'ictus cerebrale**
- **Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda** (File PDF)
- **Protocolli per la terapia tromboembolica**
- **Guida alla diagnosi e al trattamento della trombosi venosa profonda in medicina generale**
- **Linee guida per la diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso**
- **Terapia anticoagulante e gravidanza: raccomandazioni FCSA**
- **Raccomandazioni dei Centri Trombosi sull'automonitoraggio della terapia anticoagulante**

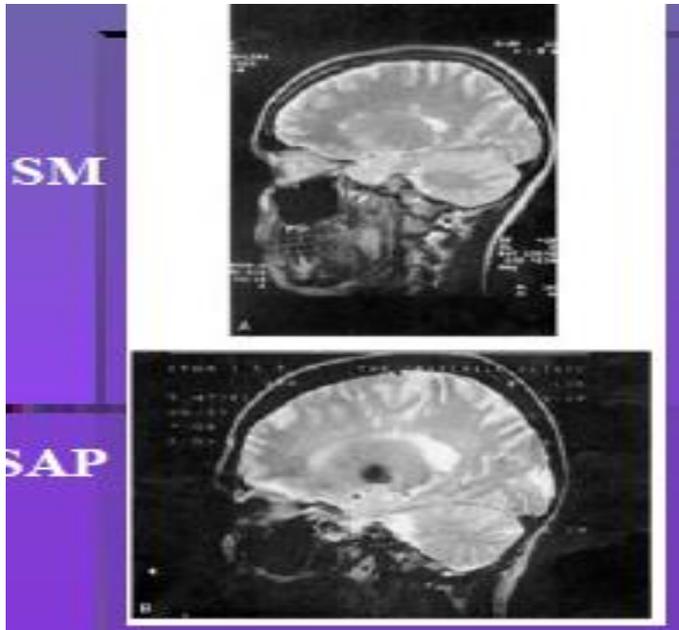
# Epilessia-Emicrania aPL correlate

- La validità di queste associazioni in età pediatrica rimane controversa
- I pazienti pediatrici non hanno i fattori di rischio protrombotico presenti negli adulti.
- La frequenza di eventi trombotici aPL-correlate è generalmente bassa
- Non ci sono studi di " neuroimaging " pubblicati di pazienti Pediatrici aPL correlate a – Epilessia-Emicrania
- Nei due lavori di Avcin su pazienti pediatrici del registro internazionale (2006-2008) manca associazione aPL- non trombotiche manifestazione neurologiche
- Nei pazienti "LES" queste manifestazioni rientrano tra quelle neuropsichiatriche stabilite dall'American College of Rheumatology 1999
- SOLO se gli studi futuri dovessero confermare l'associazione tra aPL ed alcuni casi di Epilessia o forme di Emicrania resistenti alle terapie usuali sarebbe in teoria logico utilizzare una terapia anti-aggregante piastrinica (o addirittura anti-coagulante) "(Hughes linee guida per i pazienti)

# COREA -APS

- La **Corea** è una tipica manifestazione di esordio di APS in età pediatrica specie nel sesso femminile.
- Nello studio di Cervera **APSP rappresentava il 30%**, il 58% era LES, il 12% Lupus-like..,
- L'esordio della corea nel Les è in genere entro il primo anno ,ma può precedere la diagnosi
- **Clinica**: può essere segmentale,multifocale o generalizzata,regredisce in circa otto settimane(Reiner.2011) spontaneamente o dopo terapia.  
Escludere tutte le cause ereditarie e non ereditarie ,Gli aPL devono essere ad alto titolo
- Le indagini **di neuroimaging** hanno evidenziato lesioni ischemiche nel 6%-16%in 4 studi(Cervera-1997;Galanaud-2000;Orzechowski-2008;Reiner-20011)Gli studi PET:stato flogistico dei gangli della base
- Documentato un aumento di rischio di valvulopatie (mitrale-aorta) (Reiner-2012)
- **Terapia**:evitare i fattori di rischio modificabili, –antiaggreganti o anticoagulanti (fattori di rischio)-aloperidolo o altri neurolettici- cortisonici e immunosoppressori per il controllo della malattia di base.IVG-Plasmaferesi anticorpi monoclonali in casi limite

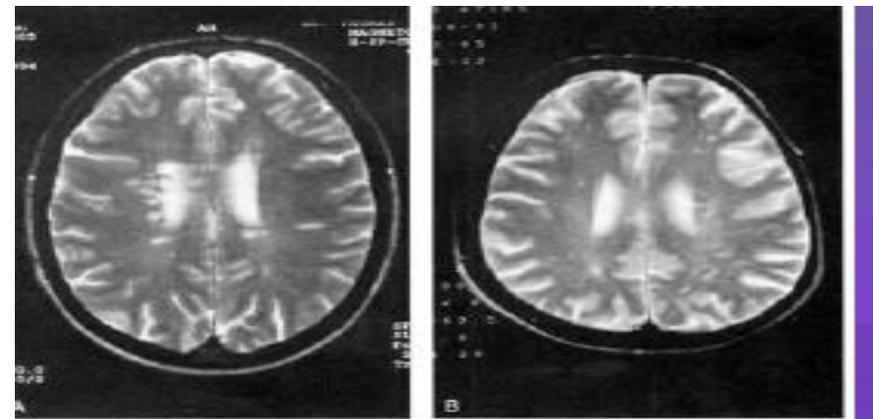
# Sindrome da antofosfolipidi



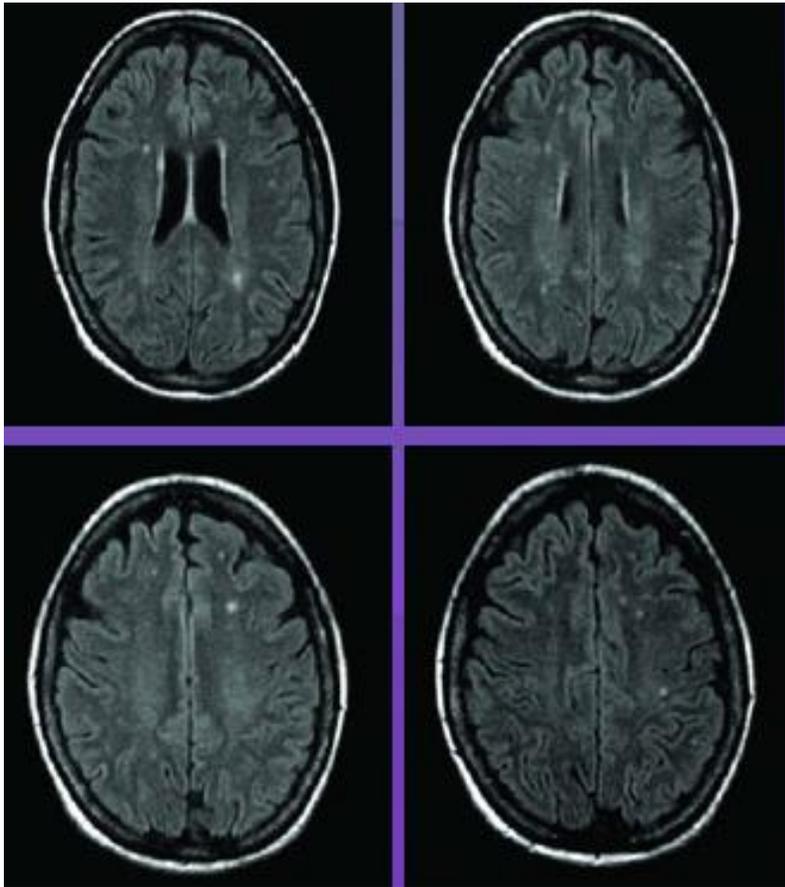
•La diagnosi differenziale con altre malattie autoimmuni è talvolta difficile

## Alterazioni RM:

- 40-90% dei casi
- Infarti singoli o multipli
- **Atrofia cerebrale**
- **Lesioni focali della sostanza bianca MS-like (con o senza infarti)**



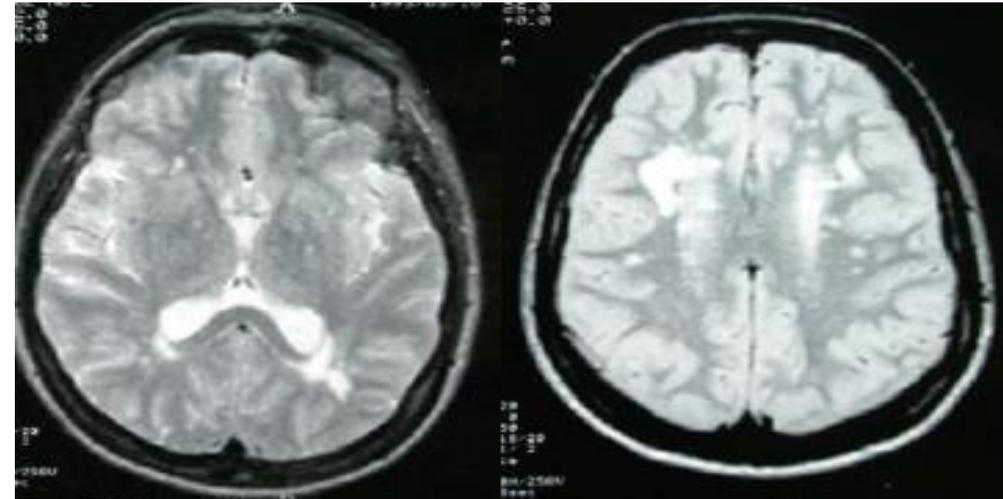
*Cuadrado et al.,  
2000*



## Neuroles

### Alterazioni RMN:

- 40-60% dei casi
  - Ischemie cerebrali
  - Atrofia cerebrale
  - Lesioni della sostanza bianca SM-like



**Alterazioni alla RM sono riscontrabili in circa il 25-50% dei pazienti affetti da Lupus, ma senza una storia di coinvolgimento neuropsichiatrico. La prevalenza di tali lesioni aumenta con l'età, la gravità e in pazienti con APS secondaria a LES dove le percentuali sopra citate raggiungono anche il 75%**

# Profilassi primaria aPL positività

- **Motivazione : allungamento aPTT per interventi chirurgici (adenotonsillectomia)**
- Nei pazienti sani (<14 anni) che sono asintomatici e non hanno fattori di rischio e una storia familiare negativa per trombosi arteriosa o venosa o perdita del feto, si raccomanda nessun trattamento o cura specifica di follow-up
- Nei pazienti asintomatici con una storia familiare positiva per trombosi arteriosa o venosa o perdita del feto controllo aPL a sei mesi ed 1 anno ,s se persistenza aPL a titolo significativo- iter diagnostico. La profilassi con aspirina è **controversa**
  
- **Motivazione : APS non criteria, malattie autoimmuni sistemiche con aPL**
- Eliminare i fattori di rischio, i contraccettivi orali, fumo, ipertensione, iperlipidemia
- La profilassi è necessaria durante l'intervento chirurgico o immobilità
- Basse dosi di aspirina da 1 a 5 mg / kg al giorno (Grado 2C). I .
- Clopidogrel è utilizzato alla dose di 1 mg / kg al giorno .(regolare monitoraggio della funzionalità epatica e renale). può essere utile in pazienti allergici all'aspirina.
- Nei pazienti con LES, considerare idrossiclorochina, che può avere intrinseche proprietà antitrombotichee/o antiaggreganti
- (Considerare l'uso di statine, specialmente nei pazienti con iperlipidemia.)

# **TROMBOSI: gestione multidisciplinare Reumatologo Ematologo Neurologo, cardiologo, pneumologo , epatologo, oculista**

- **APS primaria con trombosi venosa**
- Eparina endovenosa (**UFH**) o sottocutanea (**EBPM**) seguita da terapia **con warfarin**. Sulla base delle evidenze più recenti **INR è 2,0-3,0** per almeno 6 mesi in assenza di altri fattori di rischio.
- **APS primaria con trombosi arteriosa o infarto,**
- Eparina endovenosa o sottocutanea seguita da terapia con warfarin. **INR 3.0 , terapia antiaggregante in assenza di altri fattori di rischio,per tutta la vita.**
- **Pazienti con eventi trombotici ricorrenti,** possono richiedere un **INR di 3,0-4,0**. Per i casi gravi o refrattari, può essere usata una combinazione **di aspirina e warfarin**, per tutta la vita (Stroke Study -APASS non ha mostrato una differenza statistica tra il gruppo trattato solo con aspirina rispetto al gruppo trattato con aspirina e warfarin per recidiva di ictus.)
- **APS Secondaria con trombosi arteriosa o venosa**
- Per il rischio di recidive indicata **terapia antiaggregante** (spesso con una combinazione di aspirina, idrossiclorochina, e pentoxifylline) più terapia anticoagulante (con warfarin o eparina LMW), nei pazienti con LAC positivo, e altri fattori di rischio (positività genetica per trombofilia) , anche per tutta la vita.
- **Non esistono dati sui nuovi anticoagulanti orali** (ad esempio, gli inibitori diretti della trombina e il fattore Xa ) **nei pazienti con APS**. Attualmente, possono essere considerati in soggetti intolleranti al warfarin controllo / allergici . Lo studio di Rivaroxaban nell'APS è attualmente in corso. In uso per la prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale non valvolare
- **Rituximab** : nelle trombosi ricorrente nonostante un'adeguata terapia anticoagulante., trombocitopenia -ulcere
- **TVP recidivante** può richiedere il posizionamento di un filtro vena cava inferiore

# CAPS terapia

- Trattamento intensivo : **UFH in boli** non superiore a 75 a 100 unità / kg con un target range di attività anti-Xa di 0,35 a 0,7 unità / sospesa o ridotta se ci sono significativi rischi di sanguinamento (2C Grado).
- **AVK**: monitorato per un INR target 2,5-3°o 3-4 secondo gravità
- **LMWH** una o due volte al giorno, monitorato per un anti-Xa gamma attività target di 0,5 a 1,0 unità / mL in un campione prelevato da 4 a 6 ore dopo l'iniezione sottocutanea o 0,5 a 0,8 unità / ml in un campione prelevato da 2 a 6 ore dopo l'iniezione sottocutanea (Grado 2C).
- **.Plasmaferesi, Corticosteroidi, Immunoglobuline endovena , Rituximab o Ciclofosfamide** , in particolare nelle CAPS SLE

## **MONAGLE -Antitrombotica Terapia in neonati e bambini-**

Antitrombotica Terapia e prevenzione della trombosi, 9 ndr: dell'American College of Chest Physicians Linee guida Evidence-Based Clinical Practice -2012



**Grazie**