



21-22-23-24 CATANZARO
OTTOBRE 2015 ITALIA



SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI E IMPLICAZIONI NEUROLOGICHE

Speaker : **G.Calcagno**

L. J. aa 4^{2/12}

- 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

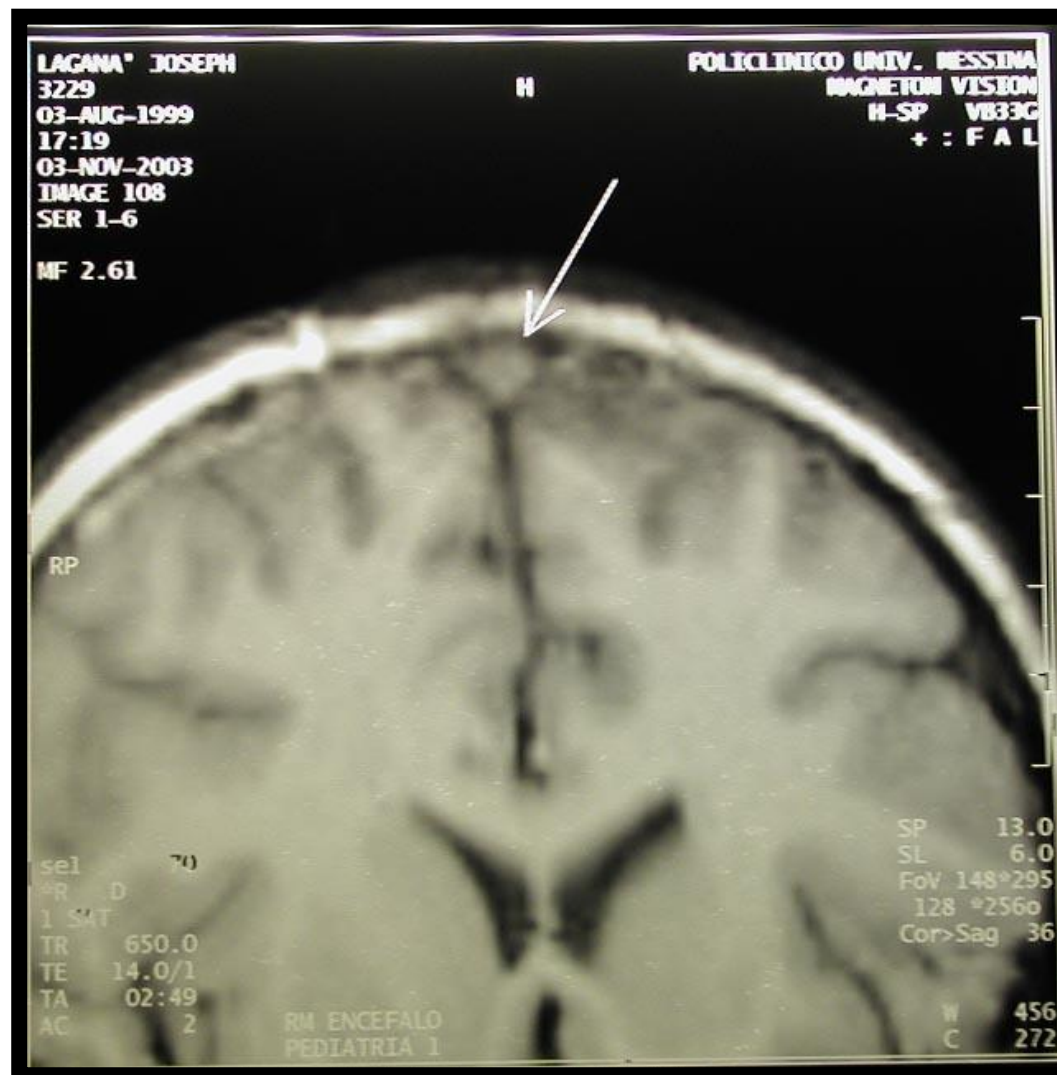
RMN encefalo: focolaio di ipodensità in sede frontale parasagittale sx, in sede prerolandica; iperdensità della metà anteriore del seno sagittale superiore e dei vasi venosi di scarico.

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...

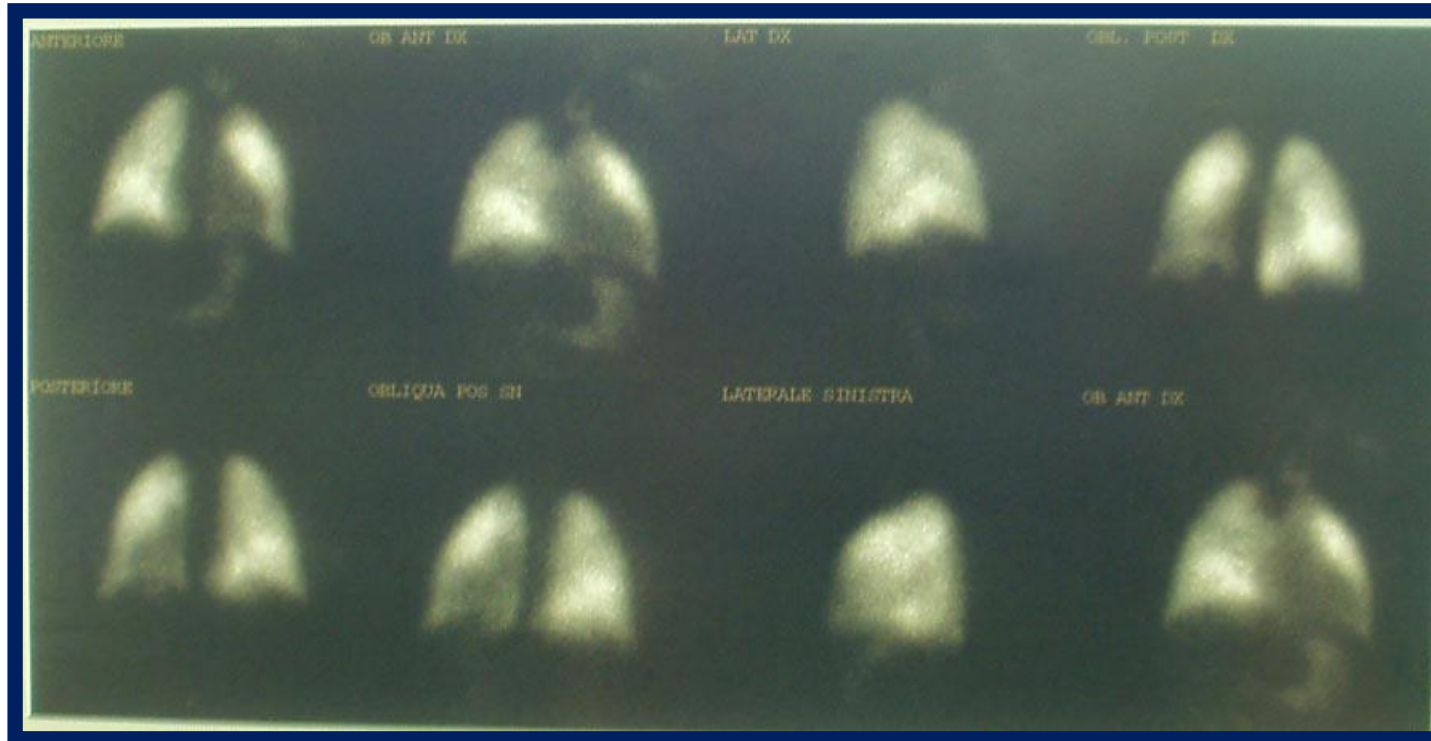
comparsa di dispnea

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"

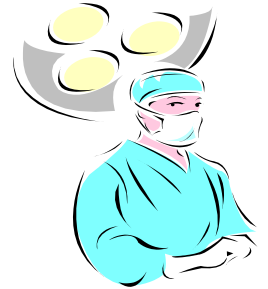
"TROMBOSI VENA CAVA INFERIORE E RENALE"



**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
- β 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**

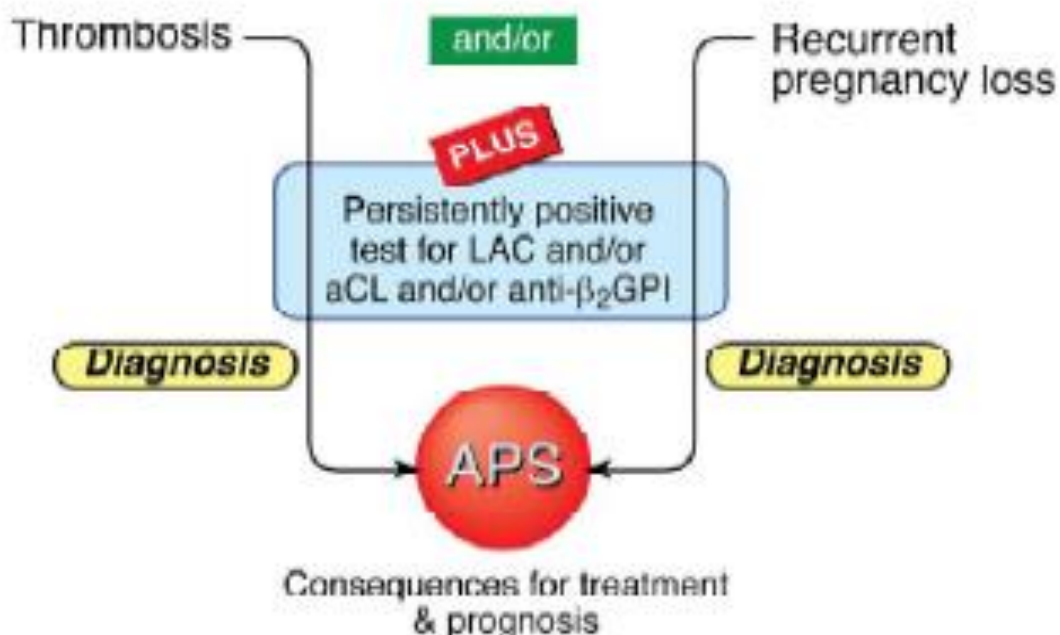
La sindrome APL è la causa del 14% di tutti gli ictus, l'11% di infarti del miocardio, il 10% di trombosi venose profonde, il 6% morbidità gravidica, e il 9% delle perdite di gravidanza.

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^o 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° percentile),determinati con **metodica ELISA Standardizzata.**
- 3) Anticorpi **anti-β2GPI** di classe IgG e/o IgM a titolo >99° 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 Ipotesys)

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 **β_2 -glicoproteina I** (**β_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

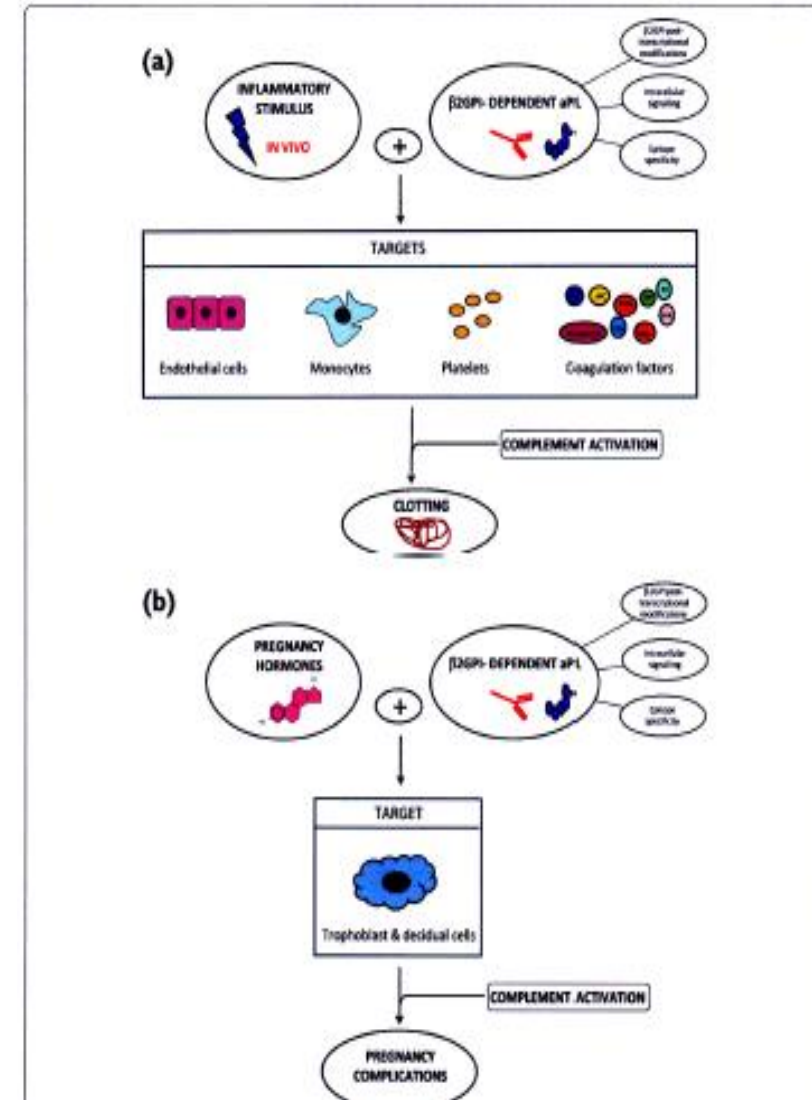
Cofattori

- **β_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 β 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.

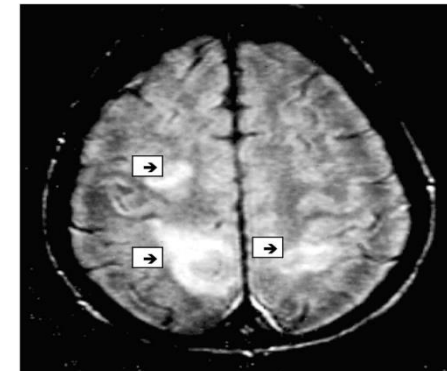
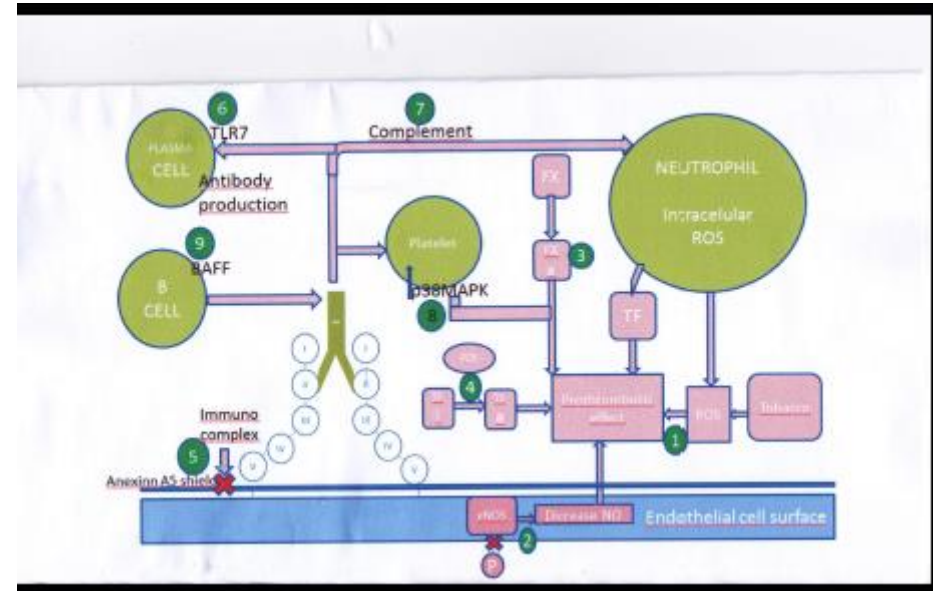
Necessaria attivazione di un 'secondo hit', spesso legato alla innata risposte immunitarie infiammatorie. β 2-glicoproteina I (β 2 GPI) -dipendente aPL.



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-I
- 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 multinfartuale, 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 spleniche

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

• Neurologic manifestations	(%) of patients
• 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
- Emicrania
- 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

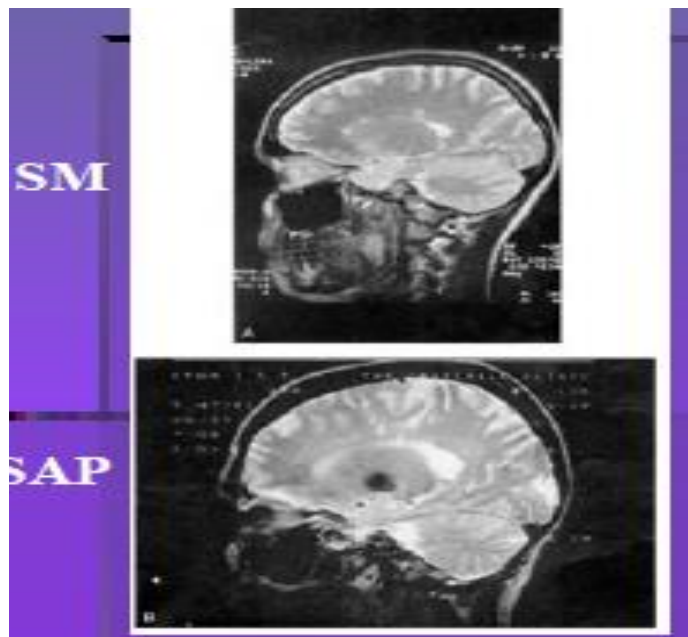
Epilessia-Emicrania aPL correlate

- 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 – Epiessia-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

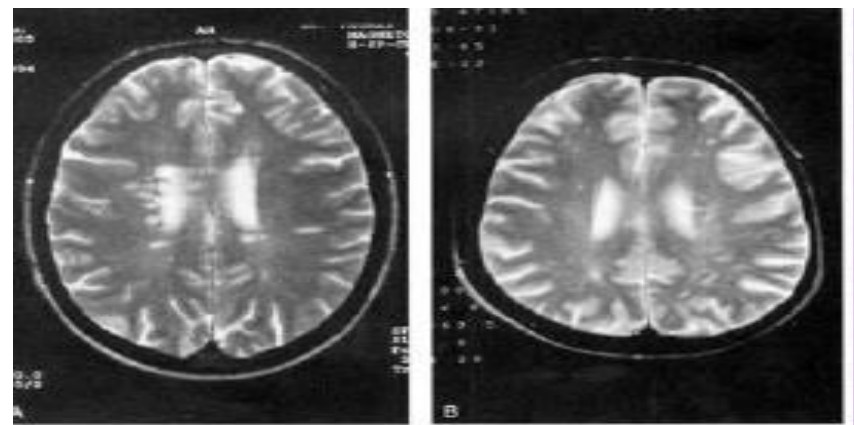
Sindrome da antofosfolipidi



•La diagnosi differenziale con altre malattie autoimmuni è talvolta difficile

Alterazioni RM:

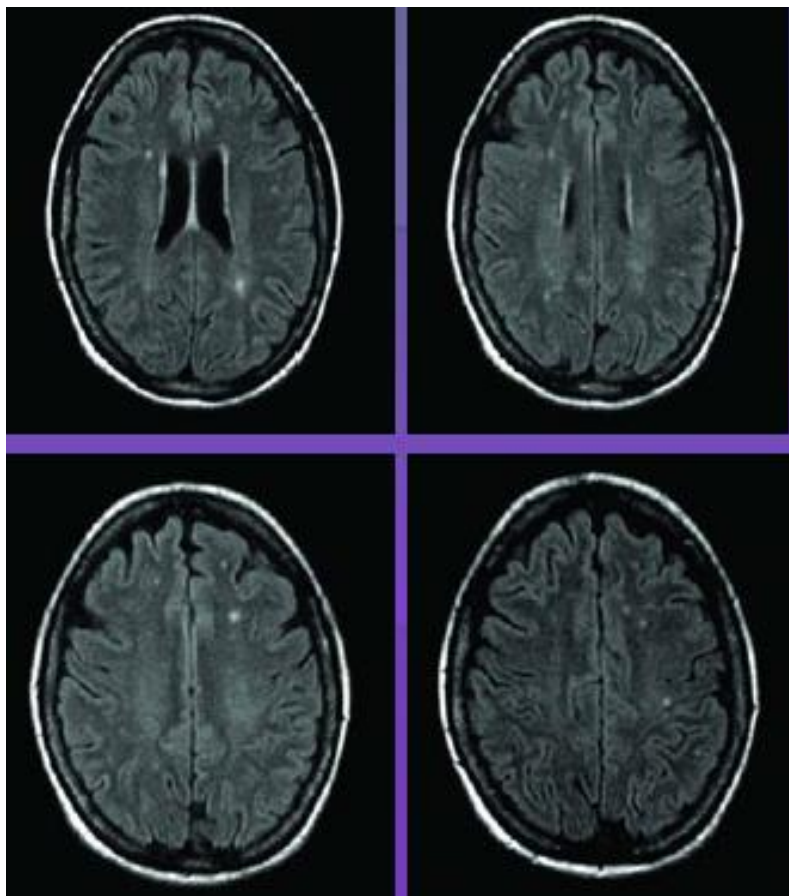
- 40-90% dei casi
- Infarti singoli o multipli
- Atrofia cerebrale
- Lesioni focali della sostanza bianca MS-like (con o senza infarti)



SM

SAP

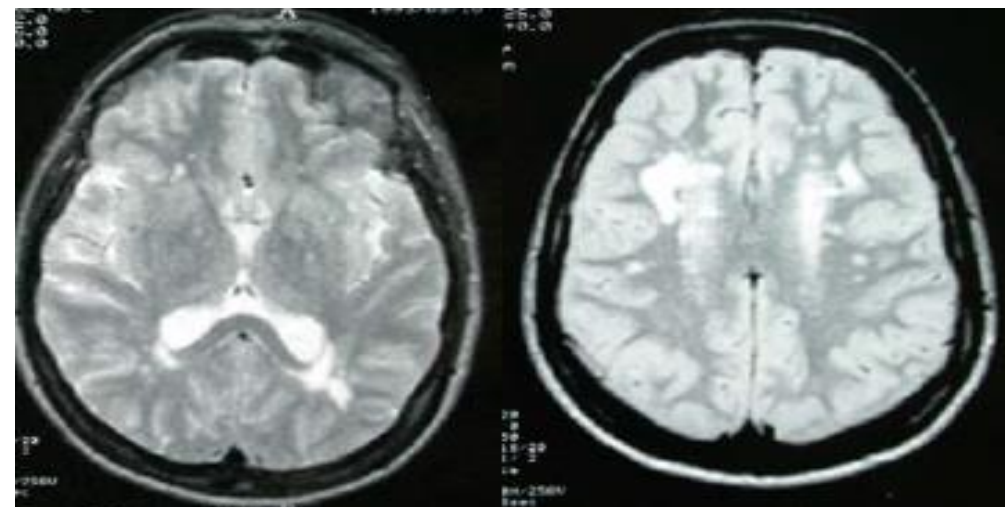
*Cuadrado et al.,
2000*



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