

## **Sindrome da Antifosfolipidi (Sindrome di Hughes)**

*A cura del Dott. S. Scarpato – U.O. Reumatologia Scafati (Salerno)*

Nel 1983 fu descritta dettagliatamente, da un gruppo di ricerca dell'Ospedale St. Thomas di Londra, una sindrome caratterizzata dalla tendenza all'eccessiva coagulazione del sangue.

Le manifestazioni principali erano trombosi ricorrenti sia venose sia arteriose (comprese quelle in sedi delicate come il cervello, con conseguenze potenzialmente molto serie) ed una varietà di altri sintomi - vedi tabella.

Per le donne in gravidanza affette dalla sindrome esiste un elevato rischio di aborto ricorrente, probabilmente causato dalla trombosi dei piccoli vasi placentari.

### **1. TROMBOSI VENOSA**

(Es. trombosi di una vena della gamba)

Trombosi venosa ad un braccio

Trombosi venosa renale

Trombosi venosa oculare o cerebrale

### **2. TROMBOSI ARTERIOSA**

Coaguli nell'arteria di una gamba/infarto ecc.

### **3. ABORTI**

Aborti ricorrenti dovuti a trombosi placentare

### **4. ALTRE CARATTERISTICHE**

Piastrinopenia (occasionalmente)

Livedo (eritema cutaneo dall'aspetto di un reticolo)

Emicrania

### **5. TEST EMATICI**

Anticorpi antifosfolipidi

L'elemento diagnostico è fornito dalla presenza di anticorpi nel sangue noti come anticorpi antifosfolipidi. Gli antifosfolipidi sono strettamente coinvolti nel rischio trombotico, ma i meccanismi con cui agiscono non sono ancora ben chiari. Questi anticorpi sono diretti contro i fosfolipidi delle membrane cellulari (e delle piastrine) ed è stato dimostrato che sono in grado di alterare sia la coagulazione sia altre proprietà del flusso sanguigno.

Test usati

Nella maggioranza dei laboratori sono possibili almeno due test: quello per rilevare la presenza di anticorpi anticardiolipina ed il cosiddetto lupus anticoagulante. Quest'ultimo termine deriva dall'iniziale erronea associazione con una tendenza al sanguinamento eccessivo. E' ormai chiaro che si trattava di un'osservazione sbagliata, che oggi è solo fonte di interpretazioni scorrette. C'è notevole similitudine tra i due test ma, poiché un piccolo numero di pazienti risulta positivo solo ad uno dei due, è opportuno che siano eseguiti entrambi.

## **MANIFESTAZIONI CLINICHE**

- **Cervello**

Il cervello è spesso colpito da questa sindrome. L'esordio più drammatico è rappresentato dall'ictus. Si riconosce ormai che la sindrome di Hughes è un'importante causa dell'insorgenza di ictus e si pensa che sia responsabile della sua comparsa in più del 20% dei soggetti con età inferiore a quaranta anni. La scoperta della sindrome ha portato nuove informazioni e nuovi incentivi agli studi scientifici riguardanti l'ictus in genere. Questo può manifestarsi in modo improvviso e traumatico oppure gradualmente, con mal di testa, difficoltà di linguaggio, debolezza ad un braccio (nel caso dei cosiddetti attacchi ischemici transitori o TIA). Fonte di preoccupazione

per la persona che viene colpita e chiaramente di vitale importanza, il problema è da indagare subito con esami diagnostici e da trattare appena possibile (di solito con anticoagulanti).

Oggi si ritiene che in molti pazienti il coinvolgimento cerebrale sia presente in maniera più subdola e per alcuni una storia di graduale perdita della memoria, l'uso di parole errate o di un linguaggio contorto precede la diagnosi di mesi e a volte persino di anni. Una delle caratteristiche più evidenti in questa forma di malattia è il miglioramento che si nota con l'uso degli anticoagulanti e, al contrario, la ricomparsa dei sintomi in caso di coagulazione insufficiente.

- **Altri sintomi neurologici**

Una caratteristica frequente è l'emicrania, che spesso anticipa la diagnosi di molti anni. Infatti, non è raro per i pazienti ricordare forti emicranie durante il periodo adolescenziale. Molto raramente la malattia si manifesta con disordini del movimento come la Corea ("Ballo di San Vito").

In caso siano colpiti i centri della vista o tratti del nervo ottico sono possibili anche disturbi visivi e, più difficilmente, la perdita della vista. Se viene coinvolto il midollo spinale, può esserci debolezza delle gambe.

- **Cuore**

La trombosi delle arterie coronarie causa un tipico dolore toracico e può scatenare, in ultima analisi, un "attacco di cuore". E' ormai accertato che la Sindrome da Antifosfolipidi rappresenta una causa importante e potenzialmente prevenibile di cardiopatia ischemica. Questa sindrome può, occasionalmente, coinvolgere le valvole cardiache, a volte in modo lieve (soffi cardiaci) ma anche molto seriamente, con problemi di respirazione e anomalie evidenziabili mediante ecocardiografia.

- **Altri organi**

La trombosi può colpire teoricamente qualsiasi organo, compresi fegato, milza, reni, ghiandole surrenali, determinando ogni volta problemi clinici differenti. Una manifestazione rara è quella causata dall'interessamento delle arterie che alimentano le articolazioni, in particolare quelle dell'anca, ed infatti la frattura dell'anca (per necrosi avascolare) è un evento che si riscontra in un certo numero di pazienti con APS.

- **Piastrinopenia**

Il valore normale delle piastrine è di 150000 o più. Molte persone con la Sindrome di Hughes hanno un numero di piastrine che oscilla intorno a 100000 tuttavia, se questi livelli scendono al di sotto di 40000-30000, è possibile la formazione di ematomi e aumenta in proporzione anche il rischio di emorragie.

- ***APS e gravidanza***

Il rischio di trombosi venosa profonda nelle donne che usano anticoncezionali orali è un po' più alto rispetto a quello della popolazione generale ed aumenta ulteriormente se sono presenti anche gli anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina e/o lupus anticoagulante)

Pratica comune è sconsigliare l'utilizzo di contraccettivi contenenti estrogeni in caso di positività di antifosfolipidi, mentre i preparati a base di solo progesterone sembrano sicuri.

Una delle manifestazioni principali della sindrome nelle donne è l'aborto, tipicamente nel secondo trimestre. Il meccanismo che conduce alla perdita del feto è ancora poco chiaro. La causa più probabile è la trombosi dei vasi placentari e la terapia anticoagulante ha infatti migliorato in modo significativo l'esito delle gravidanze.

### **GESTIONE DELLA GRAVIDANZA**

Le pazienti ed i medici non specializzati rimangono spesso sorpresi nel constatare che molti dei farmaci usati normalmente contro l'APS sono considerati sicuri anche durante la gestazione. Si tratta di prednisolone, azatioprina, idrossiclorochina (Plaquenil), FANS e aspirina a basse dosi.

Per le donne con anticorpi anticardiolipina o lupus anticoagulant è possibile usare eparina sottocute, che non attraversa la placenta.

La gravidanza in corso di APS può essere seguita con maggiore competenza in strutture specializzate, dove ci sia contatto tra diversi specialisti e dove sia possibile monitorare l'attività di malattia, lo sviluppo fetale, il flusso arterioso uterino ed ombelicale. Tutti questi esami, in mani esperte, guidano nell'eventuale decisione del momento migliore per il parto.

### **ALLATTAMENTO**

E' infrequente che l'allattamento sia controindicato nelle donne con APS, tuttavia le pazienti sottoposte a terapia con 30 mg o più di prednisolone e con il neonato in buona salute potrebbero considerare la possibilità di un latte artificiale, per il rischio teorico di soppressione del sistema neuroendocrino del bambino. Nessuno tra i farmaci citotossici (ciclofosfamide, azatioprina o methotrexate) impiegati nelle forme severe di APS è utilizzabile durante l'allattamento. Al contrario, gli anticoagulanti (usati frequentemente nella terapia delle persone con trombosi associate agli anticorpi antifosfolipidi) rimangono farmaci sicuri.

Cosa causa la trombosi?

Gli anticorpi sono diretti contro molecole composite costituite da fosfolipidi e proteine. I meccanismi attraverso i quali questi anticorpi provocano la trombosi restano ancora dubbi, ma sono attualmente in corso molti studi in questo particolare settore. È ovvio che eventuali altri fattori di rischio già noti in precedenza, come la pillola anticoncezionale ed il fumo, aumentano le probabilità che si sviluppi una trombosi.

Quale è la causa della malattia?

Esiste una componente genetica come nel lupus e si tratta, allo stesso modo, di una malattia autoimmune che causa una produzione anomala di anticorpi. Sebbene possa talvolta essere considerata una variante del LES, nella maggior parte dei casi la sindrome rimane nella sua forma primitiva senza progredire nel tempo.

#### **• Terapie**

La terapia prevede l'utilizzo di anticoagulanti. Per i pazienti che presentano manifestazioni meno gravi, ad esempio emicranie, di solito viene suggerito un basso dosaggio giornaliero di aspirina (75mg). C'è invece disaccordo sulla forma di terapia più indicata per coloro che, pur con livelli anomali di antifosfolipidi, non hanno mai avuto trombosi. Si potrebbe supporre che queste persone non abbiano bisogno di alcun trattamento, ma un numero crescente di medici ritiene che valga la pena utilizzare l'aspirinetta, considerati gli effetti collaterali minimi rispetto ai potenziali benefici.

Infine, per quanto riguarda le persone con importanti manifestazioni trombotiche, specialmente in caso di ictus, la terapia anticoagulante dovrebbe mantenere un valore di INR intorno a 3 (in parole semplici, il sangue dovrebbe essere tre volte meno denso del normale). In questi pazienti la terapia anticoagulante deve essere praticata probabilmente per tutta la vita. I vantaggi che si ottengono diagnosticando la malattia e trattandola sono infatti enormi, così come i rischi che derivano dal non riconoscerla e non curarla.

#### **• Prognosi**

Una condizione fondamentale è che la diagnosi e la terapia siano condotte con estrema precisione, in modo da evitare il rischio di ulteriori trombosi. Come già accennato, l'impatto maggiore di questa scoperta si è prodotto nel campo della neurologia e dell'ostetricia. Donne che in precedenza avevano aborti multipli per ragioni "ignote" possono ora portare a termine gravidanze con successo.