



:: Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

- Questo documento è una traduzione delle raccomandazioni francesi redatte dal Pr. Amoura e Dr Arnaud, revisionate e pubblicate da Orphanet nel 2009.
- Alcune delle procedure menzionate, in particolare nella sezione dedicata ai trattamenti farmacologici, potrebbero non essere disponibili in uno specifico paese.

Sinonimi :

APS, sindrome di Hughes

Definizione :

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è definita da una combinazione di **eventi trombotici e/o segni ostetrici** e una presenza persistente di un significativo titolo di **anticorpi antifosfolipidi (APL)** ([elenco 1](#) dell'Allegato). In presenza di APS, la trombosi può interessare tutti i territori vascolari e il rischio di recidiva è molto alto in assenza di cure adeguate. La malattia può essere isolata (APS primaria) o associata a malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico (APS secondaria). È utile tenere presente che, in assenza di segni ostetrici o eventi trombotici, non è possibile porre la diagnosi di APS basandosi esclusivamente sulla presenza degli APL.

Ulteriori informazioni :

[Consultare la scheda in Orphanet](#)

Menu	
Scheda di regolamentazione in regime d'urgenza ed emergenza	Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere
Sinonimi	Problematiche in urgenza
Meccanismo	Raccomandazioni in urgenza
Rischi particolari in situazioni di urgenza	Orientamento
Terapie a lungo termine prescritte di frequente	Interazioni farmacologiche
Insidie	Anestesia
Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera	Misure preventive
Ulteriori informazioni	Misure terapeutiche complementari e ricovero
	Donazione di organi
	Numeri in caso di urgenza
	Allegati
	Riferimenti bibliografici

Scheda di regolamentazione in regime d'urgenza ed emergenza

Informazioni per il paziente affetto da sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Sinonimi

- ▶ Sindrome di Hughes

Meccanismo

- ▶ malattia autoimmune isolata (sindrome primaria) o associata a un'altra malattia autoimmune, in particolare il lupus (sindrome secondaria), caratterizzata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi che provocano eventi trombotici

Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ trombosi
- ▶ insufficienza multiorgano dovuta a trombosi microcircolatoria diffusa (sindrome da anticorpi antifosfolipidi catastrofica)
- ▶ necrosi surrenalica dovuta a trombosi
- ▶ evento iatrogeno legato alla terapia anticoagulante
- ▶ pre-eclampsia, eclampsia

Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ anti-vitamina K

Insidie

- in una situazione di urgenza extraospedaliera è impossibile identificare la sindrome da anticorpi antifosfolipidi poiché può essere diagnosticata solo tramite esami di laboratorio volti ad accertare la presenza di trombosi
- la trombocitopenia associata a eparina sembra essere più frequente nelle interferenze tra la APS e l'anti-vitamina K

Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ non vi sono caratteristiche specifiche
- ▶ l'eventuale sovradosaggio di anti-vitamina K deve essere corretto con cautela a causa del rischio di trombosi ricorrente
- ▶ ricoverare in Terapia intensiva o Rianimazione

Ulteriori informazioni

- ▶ www.orpha.net

Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

Problematiche in urgenza

- ▶ [Evento trombotico in un paziente non noto come portatore di APL](#)
- ▶ [Primo evento trombotico in un paziente noto per essere portatore di APL o trombosi ricorrente in un paziente con APS](#)
- ▶ [Sindrome da anticorpi antifosfolipidi catastrofica](#)
- ▶ [Dosaggio anticoagulante errato in un paziente sottoposto a trattamento a lungo termine con AVK per la APS](#)

Raccomandazioni in caso di urgenza

1. Evento trombotico in un paziente non noto come portatore di APL

▶ Misure diagnostiche d'urgenza

- **Se un evento trombotico si manifesta nelle situazioni seguenti, il paziente deve essere sottoposto a esami per ricercare la presenza di APL** (anticardiolipina e anti-beta2-glicoproteina I):

- Età < 40 anni
- Anamnesi familiare di trombosi prima dei 40 anni
- Trombosi arteriosa senza fattore di rischio cardiovascolare noto
- Trombosi venosa a topografia atipica (TVP brachiale, mesenterica o portale)
- 3 aborti spontanei consecutivi (a < 10 settimane dalla UM)

- Esami in urgenza:

L'obiettivo è individuare la APS sottostante il più rapidamente possibile

- Ematocrito completo + piastrine (**screening per la citopenia: trombocitopenia**)
- Screening per l'**anticoagulante circolante**: allungamento del tempo di coagulazione dipendente da fosfolipidi (nella maggior parte dei casi, aPTT), corretto mediante un aumento di fosfolipidi anziché mediante l'aggiunta di plasma di controllo.

NB: **dopo aver iniziato il trattamento con eparina**, non è possibile eseguire lo screening per l'aPTT allungato. **Deve essere richiesto presso il reparto di Medicina d'urgenza.**

- Screening per gli anticorpi anticardiolipina
- Screening per gli anticorpi anti-beta 2-GPI

▶ Misure terapeutiche immediate

- Il trattamento con eparina o eparina a basso peso molecolare (LMWH) viene sostituito in seguito da terapia a lungo termine con AVK.
- Poiché la APS può essere diagnosticata con certezza solo nel reparto di Medicina d'urgenza (dati i numerosi esami immunologici richiesti), inizialmente la presa in carico non differisce da quella abituale per la malattia tromboembolica.
- Una volta confermata la diagnosi di APS, la terapia anticoagulante a lungo termine deve essere somministrata da personale specializzato. L'obiettivo INR della terapia AVK dipende dalla sede della trombosi: INR compreso tra 2,5 e 3 in caso di trombosi venosa o compreso tra 3 e 3,5 in caso di trombosi arteriosa.

2. Comparsa di un primo evento trombotico in un paziente noto per essere portatore di APL o trombosi ricorrente in un paziente con APS

In conformità agli standard internazionali ([vedere elenco 1](#)), la comparsa di un primo evento trombotico in un paziente noto per essere portatore di una forma grave di APL persistente è sufficiente a porre la diagnosi di APS. **Di norma, i pazienti portatori di APS vengono sottoposti a un trattamento anticoagulante a lungo termine con AVK.**

► Misure diagnostiche d'urgenza

- Misure abituali.
- Nei pazienti già in terapia anticoagulante a lungo termine, occorre eseguire un **dosaggio INR** per **verificare se sia presente un sottodosaggio AVK** e, laddove possibile, comprenderne la causa (problema di compliance, interazione farmacologica, ecc.).

► Misure terapeutiche immediate

- Trattamento anticoagulante efficace con **eparina o LMWH**, sostituito in seguito da **terapia a lungo termine con AVK**.
- **Ogniqualevolta sia possibile, privilegiare il trattamento con LMWH:**
 - L'incidenza della trombocitopenia indotta da eparina sembra essere superiore nei pazienti con APS.
 - Nei pazienti che presentano un allungamento aPTT "spontaneo" legato alla presenza di anticoagulante circolante non è più possibile usare i risultati dell'esame aPTT per monitorare il trattamento con eparina. Sarà necessario **eseguire regolarmente un dosaggio dell'attività anti-Xa (eparinemia)**.
- **L'obiettivo INR della terapia AVK dipende dalla sede della trombosi:**
 - In caso di trombosi venosa, un tasso INR vicino a 2,5 sembra essere sufficiente.
 - In caso di trombosi arteriosa, l'INR deve essere compreso tra 3 e 3,5.
- Il trattamento con **AVK** deve continuare **a vita**.
- **In caso di trombosi ricorrente in pazienti con APS già trattati con AVK a un dosaggio efficace e INR vicino all'obiettivo, aggiungere aspirina.**
- In caso di trattamento con una dose in bolo di metilprednisolone (p.es. per gestire una grave crisi concomitante di lupus), accertare **il rischio legato a un potenziamento della terapia con AVK mediante l'uso di corticosteroidi per regolare di conseguenza il dosaggio AVK**.

3. Sindrome da anticorpi antifosfolipidi catastrofica (APS catastrofica)

La APS catastrofica, una rara complicanza dell'APS, è **caratterizzata dalla comparsa di trombosi microcircolatorie simultanee multiple diffuse. Nel 50% dei casi la APS catastrofica è indicativa di una APS sottostante** e spesso, in questa fase, la positività per l'APS non viene riconosciuta.

► Misure diagnostiche d'urgenza

- Misure abituali
- La diagnosi di APS catastrofica deve sempre essere considerata in presenza di **insufficienza multiorgano con segni clinici** (livedo, emorragia subungueale, ecc.) **indicativi di APS**.

NB: La classificazione della APS catastrofica si basa su criteri stabiliti a livello internazionale ([elenco 2](#)). In pratica questi criteri si prestano maggiormente a individuare coorti omogenee anziché stabilire una diagnosi individuale di APS catastrofica.

► Misure terapeutiche immediate

- Portare il paziente in **Rianimazione**
- **Somministrare eparina a un dosaggio efficace**

- Corticoterapia
- Nelle **forme più gravi, scambi plasmatici o infusioni di immunoglobuline**

NB: **in un paziente con APS catastrofica e pressione arteriosa normale o bassa occorre considerare sistematicamente** la diagnosi di **necrosi surrenalica**; se il paziente soffre di dolore addominale o lombare, è particolarmente importante **evitare ritardi nelle procedure di rianimazione**. Questo disturbo, che può insorgere nella APS catastrofica o durante una gravidanza in una paziente con APS, può manifestarsi con **insufficienza surrenalica acuta o subacuta** o può essere notato casualmente durante una TC addominale. Si manifesta con comparsa di infarto surrenalico o un'emorragia intrasurrenalica secondaria. **La presa in carico è identica a quella dell'insufficienza surrenalica acuta (e dell'APS).**

4. Dosaggio anticoagulante errato in pazienti con APS sottoposti a trattamento a lungo termine con AVK

▶ Misure diagnostiche d'urgenza

- Esami diagnostici abituali

▶ Misure terapeutiche immediate

- Presa in carico abituale

NB: Tranne nelle situazioni potenzialmente fatali, occorre usare grande cautela nella prescrizione degli antagonisti AVK al fine di prevenire un calo eccessivo dell'INR al di sotto dell'intervallo sensibile, a fronte del **rischio molto elevato di trombosi ricorrente**.

Orientamento

▶ Dove?

- Reparto di Medicina Interna (o **unità di Rianimazione in caso di embolia polmonare grave o sospetto di APS catastrofica**)
- Successivamente la sindrome da antifosfolipidi deve essere gestita in un centro specialistico (reparto di Medicina Interna)

▶ Quando?

- La presa in carico delle trombosi venose o arteriose durante l'APS deve essere immediata.

Interazioni farmacologiche

- ▶ Interazioni abituali della AVK

Anestesia

- ▶ Precauzioni anestetiche abituali
- ▶ Tenere conto del rischio di emorragia associato all'uso a lungo termine di anticoagulanti

Misure preventive

- ▶ Attento monitoraggio e controllo del trattamento anticoagulante mediante esami di laboratorio regolari

Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ Nei casi più gravi (p.es. accidente cardiovascolare) è necessario offrire un supporto psicologico immediato, sia al paziente che alla famiglia. È importante prevedere le possibili conseguenze delle sequele di un evento correlato all'APS, che potrebbero esporre il paziente a una situazione di disabilità transitoria o permanente.

- ▶ In tale contesto, occorre riflettere su alcuni punti prima di dimettere il paziente:
 - accettazione della disabilità,
 - possibili cambiamenti di un progetto di vita,
 - mantenimento delle funzioni relazionali all'interno della famiglia e del contesto occupazionale,
 - è essenziale riequilibrare l'autostima del paziente,
 - la posizione e il ruolo del paziente all'interno della struttura familiare, che sarà seriamente indebolita dalla disabilità.

Donazione di organi



- I pazienti con APS **non possono donare gli organi.**
- I pazienti con APS possono ricevere un trapianto, ma **nell'immediato post-trapianto si registra un rischio particolarmente elevato di trombosi.** Non vi sono dati in letteratura a favore o sfavore della donazione di organi a pazienti con APS.

Numeri in caso di urgenza

Centri ed unità di riferimento regionali e nazionali accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico della sindrome da anticorpi antifosfolipidi:

▶ EMILIA ROMAGNA

▪ Università di Bologna

Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente
Oncologia ed Ematologia Pediatrica
Ematologia Pediatrica
Via Massarenti 11 – 40138 BOLOGNA
Telefono 39 051 346044 – Fax 39 051 346044
Prof. PESSION Andrea
Email: andrea.pession@unibo.it

▶ LAZIO

▪ IRCCS Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù»

Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica e Medicina Trasfusionale
U.O. di Ematologia
Ematologia Pediatrica
Piazza S. Onofrio 4 – 00165 ROMA
Telefono 39 06 68592129 – Fax 39 06 68592292
Prof. LOCATELLI Franco
Email: franco.locatelli@opbg.net

▶ LIGURIA

▪ Istituto «G. Gaslini» - Ospedale Pediatrico IRCCS

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica
U.O.S. Ematologia Clinica e di Laboratorio
Largo G. Gaslini 5 – 16147 GENOVA
Telefono 39 010 5636694 – Fax 39 010 56365714
Dr DUFOUR Carlo
Email: carlodufour@ospedale-gaslini.ge.it

▶ SARDEGNA

▪ Ospedale Regionale per le Microcitemie

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie
U.O.C. di Microcitemie ed altre Malattie Ematologiche
Via Jenner – 09121 CAGLIARI
Telefono 39 070 6095508 – Fax 39 070 6095509
Prof. GALANELLO Renzo
Email: renzo.galanello@mcweb.unica.it

▶ TOSCANA

▪ Azienda Ospedaliera Universitaria «Careggi»

Dipartimento di Biomedicina
Viale G.B. Morgagni 85 – 50134 FIRENZE
Telefono 39 055 7947134
Dr EMMI Lorenzo
Email: l.emmi@dmi.unifi.it

Allegati

1. Elenco 1: Criteri diagnostici per la APS

I criteri per l'APS sono soddisfatti in presenza di almeno un criterio clinico e un criterio di laboratorio.

▶ **Criteri clinici:**

■ 1. **Trombosi vascolare:**

- Almeno 1 episodio di trombosi arteriosa, venosa o microvascolare a carico di qualsiasi tessuto o organo. La trombosi deve essere confermata da un criterio oggettivo e convalidato (aspetto tipico a un esame di imaging diagnostico o, per le indagini patologiche, la trombosi deve essere presente in assenza di infiammazione vascolare sottostante).

■ 2. **Morbilità ostetrica:**

- a. Almeno un'occorrenza di morte fetale inspiegata prima della 10° settimana di gravidanza, con normale morfologia fetale documentata da un'ecografia o un esame macroscopico
- b. Almeno un'occorrenza di parto prematuro con feto morfologicamente normale prima della 34° settimana di gravidanza, associato a grave eclampsia o pre-eclampsia o con evidenze di insufficienza placentare
- c. Almeno 3 aborti spontanei consecutivi inspiegati prima della 10° settimana di gravidanza, una volta escluse anomalie anatomiche, ormonali materne e cromosomiche materne/paterne.

▶ **Criteri di laboratorio:**

- 1. anticoagulante lupus rilevato in almeno 2 occasioni, a 12 settimane di distanza, secondo le raccomandazioni ISTH (Human Science & Technology Institute)
- 2. anticorpi anticardiolipina (IgG e/o IgM) presenti in almeno 2 occasioni, con livelli moderati o alti (> 40 unità GPL o MPL o > 99° percentile), misurati mediante tecnica ELISA standard.
- 3. anticorpi anti-beta-2 GP I (IgG o IgM) con livelli superiori al 99° percentile, in almeno 2 occasioni a 12 settimane di distanza, misurati mediante tecnica ELISA standard.

2. Elenco 2: Criteri di classificazione della APS catastrofica

- ▶ 1. Interessamento di almeno 3 organi, sistemi e/o tessuti.
 - ▶ 2. Insorgenza di sintomi concomitanti o entro 1 settimana.
 - ▶ 3. Conferma anatomopatologica di occlusione microvascolare in almeno 1 organo o tessuto.
 - ▶ 4. Conferma della presenza di anticorpi antifosfolipidi (presenza di anticoagulante circolante tipo lupus e/o anticorpi anticardiolipina) mediante esami di laboratorio.
- **APS catastrofica certa:** presenza dei 4 criteri
 - APS catastrofica probabile:
 - Presenza dei criteri 2, 3 e 4 con interessamento soltanto di 2 organi, sistemi o tessuti
 - Presenza dei criteri 1, 2 e 3, ma assenza di conferma agli esami di laboratorio ad almeno 6 settimane di distanza, a causa del decesso prematuro di un paziente mai sottoposto a test per verificare la presenza di anticorpi antifosfolipidi prima dell'esordio della APS catastrofica
 - Presenza dei criteri 1, 2 e 4
 - Presenza dei criteri 1, 3 e 4, con lo sviluppo di un 3° evento clinico a più di una settimana di distanza ma entro un mese, malgrado il trattamento anticoagulante.

Riferimenti bibliografici

- ▶ P.L. Meroni, M. Moia, R.H. Derksen, A. Tincani, J.A. McIntyre and J.M. Arnout et al., **Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis**, *Lupus* **12** (2003), pp. 504–507
- ▶ R.L. Brey, J. Chapman, S.R. Levine, G. Ruiz-Irastorza, R.H. Derksen and M. Khamashta et al., **Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002**, *Lupus* **12** (2003), pp. 508–513
- ▶ R.A. Asherson, R. Cervera, P.G. de Groot, D. Erkan, M.C. Boffa and J.C. Piette et al., **Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines**, *Lupus* **12** (2003), pp. 530–534

Queste raccomandazioni sono state elaborate in collaborazione con il Prof. Zahir Amoura e il Dr. Laurent Arnaud del Centre National de Référence des lupus et syndromes des antiphospholipides, e il Dr. Gilles Bagou SAMU-69, Lione.

Data di realizzazione: 27 novembre 2009

Queste linee guida sono state adattate alla situazione italiana grazie alla collaborazione del Dr. Dario Galante e del Dr. Salvatore Meola.

Data di traduzione: aprile 2012

Queste raccomandazioni sono state tradotte grazie al sostegno finanziario di Shire. 