

## ISTORICUL SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC (reviul literaturii)

<sup>1</sup>Sanda BURUIANĂ, dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Disciplina Hematologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>IMSP Institutul Oncologic din Moldova

tel. 022205573, mob. 069384040, [sanda.buruiana@usmf.md](mailto:sanda.buruiana@usmf.md)

### Rezumat

Este prezentat reviul literaturii care include istoricul etapelor studierii patogeniei, manifestărilor clinice și evoluției metodelor de diagnostic ale sindromului antifosfolipidic. Aprecierea cronologiei progreselor în cunoștințele medicale oferă informații utile despre patogenia, evoluția clinică, diagnosticul și selectarea corectă a conduitei de tratament individualizat.

**Cuvinte-cheie:** sindrom antifosfolipidic, anticoagulant lupic, cardioliipina

### Summary. History of the Antiphospholipid Syndrome

The review of the literature of the pathogenesis study, the clinical manifestations and the evolution of the diagnostic methods of antiphospholipid syndrome is presented. The assessment of the chronology of the advances in the medical knowledge provides useful information on the pathogenesis, the clinical evolution, the diagnosis and the correct selection of the individualized treatment behavior.

**Key-words:** antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, cardioliipin

### Резюме. История антифосфолипидного синдрома

Представлены литературные данные об истории этапов изучения патогенеза, клинических проявлений и эволюции методов диагностики антифосфолипидного синдрома. Оценка хронологии достижений в медицинских знаниях предоставляет полезную информацию о патогенезе, клинической эволюции, диагностики и правильном выборе индивидуального подбора лечения.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, волчаночный антикоагулянт, кардиолипин.

### Actualitatea temei

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este cel mai des întâlnit tip de trombofilie dobândită care afectează atât circulația arterială cât și cea venoasă [1]. Criteriile clasice clinice ale SAFL includ epizoade de tromboze vasculare, patologii ale sarcinii (avorturi spontane precoce sau tardive, nașteri premature). Cu toate acestea SAFL poate fi asociat cu o varietate largă de simptome clinice precum: trombocitopenia, bolile valvelor cardiace, nefropatie, livido reticular, manifestările neurologice care pot fi considerate ca manifestări non-criterii ale SAFL [2].

Frecvența reală a SAFL nu este cunoscută. La 1-5% din persoanele considerate sănătoase pot fi detectați anticorpii antifosfolipidici. SAFL mai frecvent se dezvoltă la adulții tineri și la cei de vârstă medie. Rareori acest sindrom poate fi constatat la copii și bătrâni [2].

SAFL este o boală autoimună, iar cercetările despre posibilitățile trigheri au descoperit o gamă largă de colagenoze, infecții bacteriene și/sau virale, precum lepra, tifosul, scarlatina, malaria, în stări postvaccinale, posttransfuzionale ș.a. în care sunt prezenți anticoagulantul lupic (AL) și/sau anticorpii aCL [3]. SAFL este o tulburare enigmatică, ceea ce denotă și

terminologia „înșelătoare” care reflectă evoluția studierii acestui sindrom în diferite perioade istorice.

**Scopul lucrării:** studierea evoluției patogeniei, manifestărilor clinice, diagnosticului sindromului antifosfolipidic.

Studierea sindromului antifosfolipidic (SAFL) a evoluat pe parcursul mai multor decenii. Istoricul acestui sindrom ține de la începutul secolului XX, când în 1906 August Paul von Wasserman, medic și bacteriolog german, a elaborat metoda serologică de diagnosticare a sifilisului, antigenul (Ag) fiind un extract din ficatul nou născuților decedați în urma sifilisului congenital [3].

Mai târziu, în 1907, Karl Landsteiner și colaboratorii săi au demonstrat utilitatea testului în serodiagnosticul sifilisului.

Pe parcursul următorilor ani atenția a fost concentrată asupra elaborării testelor de diagnostic mai puțin complexe și în 1924 Reuben Leon Kahn a prezentat un nou test de floculare. Testul Kahn este mai rapid și mai simplu, poate fi interpretat doar în câteva minute, iar testul biologic Wasserman necesită o perioadă de incubare de cel puțin două zile [3]. Kahn a descoperit că la ajustarea temperaturii, concentrației de sare și diluției serice utilizate în testul său, reacția ar putea indica prezența agenților de tu-

berculoză, malarie sau lepră în proba de sânge. Prin urmare, el a numit-o reacția serologică universală [5]. Carlos Ullman a descris în 1928 reacția Wasserman pozitivă la pacienții cu lupus eritematos generalizat (LES). Acest test a fost adoptat, dar sensibilitatea și specificitatea au rămas problematice din cauza lipsei unui antigen standardizat.



Fig. 1. Wasserman A. [4].

August Paul von Wasserman s-a născut la 21.02.1866. în Bumberg, Regatul Bavariei și a decedat la vârsta de 59 de ani la 16.03.1925. la Berlin, Germania. A activat în domeniul medicinei, microbiologiei și imunologiei.

O descoperire remarcabilă a fost demonstrarea în 1941 de către Mary C. Pangborn, cercetător din cadrul Departamentului Sănătate a statului New York al SUA, a precipitării reactivului activ din inima de bovină folosind sărurile de  $BaCl_2$ , care ulterior la tratarea cu  $NaCl$  pentru convertirea sărurilor de bariu în sărurile de sodiu, a unui Ag analogic fosfolipidului numit cardiolipin [3, 6]. Cardiolipina în prezent este cunoscută fiind o componentă a membranei mitocondriale și nu este specifică doar miocardului. Utilizarea cardiolipinei purificate a permis standardizarea testului și promovarea unor analize mai eficiente, utilizate pentru screening-ul populației, în principal testul de microfloculare Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) [3].

La sfârșitul anilor 1930 și începutul anilor 1940 au avut loc mai multe epidemii de boli infecțioase. Pe parcursul celui de-al II-a război mondial la 75 000 de soldați spitalizați care nu aveau date epidemiologice

și nici clinice de sifilis a fost constatată pozitivă reacția Wasserman. Seropozitivitatea a fost confirmată și în unele boli infecțioase bacteriene și/sau virale, precum lepra, tifosul, scarlatina, malarie, în stări post-vaccinale, posttransfuzionale ș.a. [4]. Acest fenomen a obținut denumirea de „reacția biologică Wasserman fals pozitivă”. Această reacție fals pozitivă poate fi de 2 tipuri:

1. Acută - reacția are loc la pacienții care au suportat o infecție non-sifilis și se menține timp de până la șase luni.
2. Cronică – această reacție se menține fals pozitivă stabil timp de ani de zile. Ea poate fi prezentă în cadrul patologiilor cardiovasculare, hematologice, hepatice, neoplasme, boli autoimune, SAFL.

O dată cu descoperirea testului de imobilizare cu treponema, realizată de către Nelson și Mayer în 1949, au fost realizate identificarea reacțiilor cronice fals pozitive, deoarece testul dat a fost negativ în cazul infecțiilor acute [4].

În 1952 Moore și Mohr, cercetători ai Universității Johns Hopkins, au publicat în revista JAMA o incidență estimată a rezultatelor biologice fals pozitive la 20% de pacienți cu lupus eritematos de sistem (LES), precum și la un număr mai mic de pacienți cu artrită reumatoidă. În 1952 Haserick și Long, iar apoi în 1963 Knight și Wilkinson, au constatat că testele biologice fals pozitive au precedat uneori manifestările clinice ale bolii de collagen [4, 7]. Conform studiului lui Haserick și Long, din 29 de pacienți din Clinica Cleveland, cu reacția fals pozitivă, 7 bolnavi ulterior au fost diagnosticați cu LES. În 1956, Ledbetter în cadrul Simpozionului Internațional al Dermatovenereologilor la fel a raportat o incidență de 2% a reacțiilor Wasserman fals pozitive asociate bolilor de collagen. Deci a fost recunoscută asocierea dintre testul biologic fals pozitiv și bolile autoimune.

În 1948, C. L. Conley și colaboratorii, au raportat prezența unui anticoagulant la trei pacienți: doi din trei aveau o boală autoimună. Ei au recunoscut că acest anticoagulant a blocat conversia protrombinei în trombină. În 1953 C. L. Conley și R. C. Hartman, cercetători ai Universității John Hopkins, au descoperit acest anticoagulant și a fost denumit - anticoagulantul lupic (AL). La acel moment deja era cunoscut faptul că AL în absența LES, perturbază hemostaza secundară prin blocarea fosfolipidelor procoagulante cu sarcina electrică negativă de pe suprafața membranei trombocitelor activate. Aceste fosfolipide sunt considerate parte integrată a cascadei de coagulare [4, 7]. În unul din multiplele rapoarte prezentate au fost descriși doi pacienți cu LES și o tulburare hemoragică, cu timpul de coagulare și timpul protrombinei

parțial activate (TTPa) prelungit. La ambii pacienți a fost constatată reacția biologică Wasserman pozitivă. Acest criteriu al lui Conley și Hartman, a inițiat studiul aprofundat despre mecanismul de acțiune al anticoagulantelor circulante și al anticorpilor împotriva factorilor de coagulare [4].

Aceste observații au fost completate ulterior cu cele ale lui Frick și Weimer, care în 1955 au raportat 3 pacienți cu dovezi convingătoare despre prezența inhibitorilor coagulării. Doi pacienți au avut reacția biologică fals pozitivă, iar la un pacient a fost constatată diateză hemoragică [3]. Legătura cu anticardiopina a fost demonstrată prin reacția fals pozitivă.

În 1957 Laurell și Nilsson au demonstrat că la electroforeza serică reactivul Wasserman și anticoagulantul lupic sunt localizați în aceeași regiune a gama globulinelor. AL este un anticorp imunoglobulină G (IgG) sau imunoglobulină M (IgM) dobândită care inhibă reacțiile *in vitro* dependente de fosfolipide [8].

Ipooteza lui Frick și Weimer, potrivit căreia mecanismul de acțiune „orientat contra tromboplastinei” era rezonabilă în acea perioadă istorică și nu atât departe de adevăr [9].

În 1963 E. J. Walter Bowie din SUA, a raportat prezența anticoagulantului lupic circulant la 8 din 11 pacienți cu LES, dintre care la 3 în anamnezic au

fost date de tromboză venoasă profundă, dintre care la unul ulcere ischemice ale picioarelor și livedo reticular.

În 1972 Feinstein D. și Rappoport S. au demonstrat, că complicațiile hemoragice se dezvoltă doar în cazul asocierii trombocitopeniei și/sau deficiența protrombinei. Atunci au constatat că doar la 50% de pacienți cu AL este prezent și LES [6]. Apoi în 1974 Johanson ș.a. au identificat o asociere dintre prezența în circulația sanguină a anticoagulantului lupic, reacția biologică Wasserman fals pozitivă și tromboză la pacienții cu LES.

În 1975 Inga Marie Nilsson ș.a. au raportat asocierea AL cu moartea fetală intrauterină. În 1980 Firkin ș.a. de la Școala Clinică Universitară Monah din Melbourne au sugerat la fel posibilitatea unei asocieri între AL și eșecul sarcinii.

La finele anilor '80 a secolului XX Manoharan a confirmat că anticorpii antifosfolipidelor în titru mare pot fi prezenți nu doar la pacienții cu LES, dar și la cei cu alte maladii reumatologice, nereumatologice precum: tumori maligne, infecții, administrarea unor preparate medicamentoase, dar și deseori în lipsa unui factor etiologic evident [6].

În 1983 Graham Hughes și colaboratorii spitalului Hammersmith au utilizat testul radioimunologic pentru a demonstra că în 2/3 din probele de ser din



Fig. 2. Graham Hughes

În 1985 în cadrul Spitalului St. Thomas, Londra, a înființat Louise Coote Lupus Unit, prima clinică de lupus din Europa. În 1983, Graham Hughes (fig. 2) a descris „sindromul antifosfolipid” - acum cunoscut sub numele de sindromul Hughes. În 1992, profesorul Hughes și echipa sa au primit cel mai mare premiu în reumatologie internațională, premiul ILAR (Liga Internațională împotriva Reumatismului) pentru activitatea lor în acest domeniu.

Profesorul Hughes este fondator și redactor al revistei internaționale „LUPUS” și este membru al Consiliului de redacție a peste 30 de reviste medicale. Profesorul Hughes a publicat peste 900 de lucrări și cărți despre Lupus și datorită acestui fapt este membru al Sălii Famei americane Lupus, premiat Doctor Honoris Causa și președinte al organizației de caritate Lupus UK.

cohorta de 65 pacienți cu LES au avut un nivel ridicat de anticardiolipină. A existat o corelație dintre titrul crescut de anticardiolipină și istoricul de tromboze la acești pacienți cu LES. Aceste date au fost publicate în revista britanică „Medical Journal”, revista „Lancet” și ulterior prezentate în cadrul Societății Britanice de Dermatologie. Descrierea din 1983 a sindromului antifosfolipidic a fost punctul culminant al unui deceniu de muncă [10, 11]. A fost demonstrat faptul că cu cât crește titrul anticardiolipinei cu atât se mărește riscul trombozelor venoase și/sau arteriale, trombocitopeniei, sarcinilor pierdute [12]. În perioada anilor 1983-1986, Hughes și echipa sa au descris asocierea anticorpilor antifosfolipidici cu multiple patologii:

- Tromboza arterială
- Accidentul vascular cerebral
- Hipertensiunea pulmonară
- Livedo reticular
- Trombocitopenia idiopatică
- Avorturi recurente ș.a.

Mai semnificativ este faptul că a fost recunoscută separarea sindromului anticardiolipinic de LES. Inițial Hughes a denumit acest sindrom „Sindromul lebedei negre”, ulterior - sindromul antifosfolipidic primar.

Sindromul antifosfolipidic putea fi stabilit tuturor pacienților care aveau cel puțin una din manifestările clinice și un test de laborator pozitiv: AL, anticorpi anticardiolipinici IgG și IgM pozitivi. La începutul anilor '80 echipa lui Graham Hughes, condusă inițial de Nigel Harris și Aziz Gharavi, a instituit ateliere de colaborare, iar în 1984 a fost organizat Simpozionul Internațional al Sindromului Antifosfolipidic, în cadrul spitalului Hammersmith, Londra. Acest Simpozion are loc până în prezent la fiecare 2-3 ani. În 1994 în cadrul Simpozionului Internațional din Londra a fost propusă și susținută redenumirea sindromului antifosfolipidic în sindromul Hughes și a fost creată Fundația Sindromului Hughes [13].

Pe parcursul următorilor ani au fost perfectate metodele de cercetare specifice sindromului antifosfolipidic. Anticoagulantul lupic inițial era interpretat precum anticorp antifosfolipidic anionic, care interferează cu complexe tenazei și protrombinazei, iar aprecierea anticorpilor anticardiolipinici ar fi o metodă alternativă de depistare a acestor anticorpi ipotetici. Totuși pe parcursul anilor '90 ai sec. XX a devenit clar aceste teste nu detectau anticorpii antifosfolipidici anionici, dar antiproteinele cu rol de conjugare a fosfolipidelor [14]. În 1994 a fost descrisă testarea ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) - test dependent de imunoabsorbția enzimelor. Testarea ELISA a anticorpilor anticardiolipinici detectează anticorpii anti  $\beta_2$ glicoproteina I ( $\beta_2$ GP I) și anticorpii

antiprotrombină [14]. În 1994 este demonstrat faptul precum că epitopul anticorpilor anticardiolipinici va fi atunci când  $\beta_2$ GP I va fi absorbit pe plăcile polioxigenate de polistiren.

Pentru standardizarea testării anticorpilor anticardiolipinei în 1986 a fost convocat un atelier internațional scopul căruia a fost recomandarea unor parametri de evaluare a nivelului de anticorpi. Pentru aprecierea nivelului anticardiolipinei IgG – unitățile GPL, anticardiolipinei IgM – MGL.

În 1992 Ronald Asherson din Cape Town, Africa de Sud, a introdus termenul de sindrom antifosfolipidic catastrofic (CAPS) caracterizat prin tromboze în mai multe paturi vasculare mici, cu dezvoltarea insuficienței poliorganice cu mortalitate ridicată.

Pe parcursul evoluției medicinei clinice și a medicinei de laborator a fost demonstrat faptul că în patogenia SAFL participă nu doar fosfolipidele, dar și unele proteine și cofactori:

- $\beta_2$ GP I,
- protrombina,
- anexina.

Datorită acestui fapt în 1994 R. Ronbey propune termenul de „sindrom antifosfolipidic-cofactor” [6].

În 2000 a fost descrisă legarea anticorpilor antiprotrombinici de protrombina expusă fosfatidilserinei imobilizate. În 2004, în publicațiile lui Laat, a fost identificat un nou rol important al  $\beta_2$ GP I: un feed-back negativ a fibrinolizei -  $\beta_2$ GP I blochează angiostatina 4.5 și inhibă proprietatea angiogenă [3]. În 2005 Kuwana și colaboratorii au demonstrat că  $\beta_2$ GP I poate fi prezentată clonelor preexistente limfocitelor T doar atunci când este conjugată de fosfolipide [3]. S-ar putea ca printr-un proces epitop să se răspândească generarea anticorpilor cu potențial patogen. Orișicare din factorii de coagulare ar putea fi ținta AL [3, 15].

Aspectul genetic în patogenia SAFL nu poate fi exclus. Polimorfismul 247 VAL/LEU afectează modificarea conformațională a  $\beta_2$ GP I și expunerea epitopilor pentru anticorpii anticardiolipinici [9, 11].

Începând cu anii 90 au fost inițiate studii clinice despre SAFL pe animale, care au îmbunătățit cunoștințele despre patogenia și diagnosticul acestui sindrom. D. Ware Branch a publicat un caz despre pierderea sarcinii la animale, iar Miri Blanc și Yehuda Shoenfeld au publicat cazuri despre tromboze la femelele însărcinate. Studiile clinice și de laborator sunt actuale și în zilele de astăzi [16].

O dezvoltare importantă în studierea SAFL la finele anilor 90 a fost standardizarea criteriilor de diagnostic. Aceste date au fost publicate în cadrul unei declarații de consens (Wilson și colaboratorii). Au fost identificate atât criteriile clinice cât și criteriile de laborator:

- unul sau mai multe epizoade de tromboză venoasă și/sau arterială
- morbiditate obstetrică
- prezența anticorpilor anticardiolipinici IgG
- prezența anticorpilor anticardiolipinici IgM
- detectarea anticoagulantului lupic .

Parametrii de laborator este necesar să fie detectați în titru mediu sau mare cel puțin de 2 ori cu intervalul de 6 săptămâni.

În 2006 criteriile de consens au fost actualizate prin includerea:

- efectuării testelor anti  $\beta_2$ GP I
- specificarea pragurilor numerice pentru pozitivitatea testelor [17] .

Ghidul actual al Comitetului Britanic pentru Standarde în Hematologie (BCSH) recomandă criteriile comparabile pentru diagnosticul SAFL [18]

În concluzie în evoluția istorică a dezvoltării științei despre sindromul antifosfolipidic putem evidenția 9 evenimente majore:

1. 1906-1962 – identificarea unui antigen care a fost asociat LES
2. 1952-1980 – descoperirea anticoagulantului lupic
3. 1969-1985 – definirea și aprecierea cardiolipinei
4. 1963-1985 – determinarea asocierii trombozelor cu patologia sarcinii
5. 1985-1989 – definirea SAFL primar
6. 1987-1982 – descrierea SAFL catastrofic (CAPS)
7. 1990-1994 – modele animale
8. 1990-1999 – descoperirea  $\beta_2$ glicoproteinei I
9. 1996-2016 – aprecierea criteriilor clinice și de laborator pentru diagnosticul de SAFL [16].

Aprecierea cronologiei progreselor în cunoștințele medicale oferă informații utile despre patogeneza, evoluția clinică, diagnosticul și selectarea corectă a conduitei de tratament individualizat [3]. Deși este constat un progres evident în studiul SAFL, rămân totuși multe întrebări care necesită răspuns.

### Bibliografia

1. Manukyan D., Muller-Calleja S., Luchmann R. et al. *Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice*. In: *J. of Thromb and Haemost.* 2016, nr. 14, pp. 1011-20. ISSN 1538-7836.
2. Mazur M., Mazur-Nicorici L. *Sindromul antifosfolipidic: opțiuni diagnostic și curative*. In: *Curierul medical*, 2012, nr. 3(327), pp. 247-251. ISSN 1875-0666.
3. Jayakody Arachchillage D., Greaves M. *The*

*chequered history of the antiphospholipid syndrome*. In: *British Journal of Haematology*. 2014, nr. 165(5), pp. 609-617. ISSN 1365-2141.

4. <https://ro.wikipedia.org>.
5. <https://www.whonamedit.com>
6. Можейко Л.Ф., Терешко Е.В. *Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, прегравидарная подготовка, ведение беременности, родов и послеродового периода*. In: *Учебно-методическое пособие*. Минск. БГМУ. 2013, pp. 5-8.
7. Hughes G. *Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant*. In: *Br. Med. J. (clinical research ed.)*. 1983, nr. 287, pp. 1088-1089. ISSN 0007-1447.
8. Kallanagowdar C., Chauhan A., Puertilas M., et al. *Prevalence and Resolution of Lupus Anticoagulant in Children*. In: *The Ochsner Journal*. 2016, nr. 16(2), pp. 172-175. ISSN 1524-5012.
9. Ardila-Suarez O., Gomez-Puerta J., Khamashta M. *Diagnosis of antiphospholipid syndrome: from an historical perspective to the emergence of new autoantibodies*. In: *Medicina Clinica*. 2016, nr. 146(12), pp. 555-560. ISSN 0025-7753.
10. Renz-Irastorza G., Growth M., Branch W. *Antiphospholipid syndrome*. In: *The Lancet*. 2010, nr. 376, pp. 1498-1509. ISSN 0140-6736.
11. Sanna G., D'Cruz D., Cuadrado M. *Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome*. In: *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2006, nr. 32(3), pp. 465-490. ISSN 0889-857x
12. Harris N. *History of the Antiphospholipid syndrome*. In: *Rev. Colombiana de Reumatologia*. 2009, nr. 16(4), pp. 326-329. ISSN 0121-8123.
13. Евтушенко И. *Соматические и неврологические проявления антифосфолипидного синдрома*. In: *Медицина неотложных состояний*. 2013, nr. 3(50), pp. 133-136. ISSN 2307-1230.
14. Diaconu C. *Sindromul antifosfolipidic*. In: *Viata Medicală*. 2013, <https://www.viata-medicala.ro>.
15. Bettacchioli E., Nafai S., Renaudineau Y. *News and meta-analysis anti- $\beta_2$ glycoproteins I antibodies and their determination*. In: *Clinical immunology*. 2013, nr. 205, pp. 106-115. ISSN 1521-6616.
16. Lockskhin M., Harris N. *History of the Antiphospholipid Antibody*. In: *Research Gate*. 2017, <https://www.researchgate.net>.
17. Miyakis S., Lockskhin M., Astsumit A. et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. In: *J of Thromb and Haemost.* 2006, nr. 4(2), pp. 295-306. ISSN 1538-7836.
18. Keeling D., Mackie I., Moore G. *Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome*. In: *British Journal of Haematology*. 2012, nr. 157, pp. 17-58. ISSN 1365-2141.