

Síndrome antifosfolipídico: diagnóstico y d. diferencial



José A. Páramo

Servicio Hematología

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

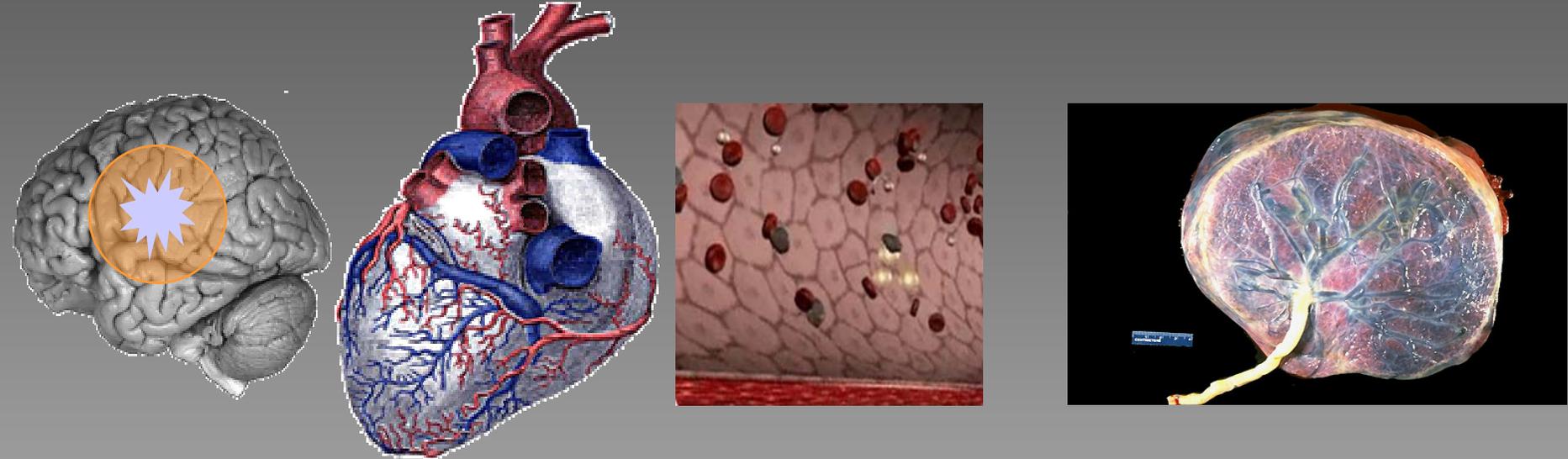


**S. de Hughes
(1983)**

Casos clínicos

- Varón de 42 años con TVP y TEP
 - TTPA:79" (N<40"); VVRD: 84,5" (N<40")
 - Tras incubación con PN, VVRD:72,6"
 - Test de neutralización con PL (VVRD: 32,6")
 - ACA y anti- β_2 -GPI normales
 - Interpretación= SAF con AL positivo**
- Mujer de 34 años con ictus
 - VVRD:38" (N<40")
 - IgG ACA:78 GPL (N<12)
 - IgG anti β_2 -GPI:46 UPL (N<20)
 - Interpretación= SAF con positividad para ACA y anti- β_2 GPI, negativo para AL**

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO (SAF) (Síndrome de Hughes)

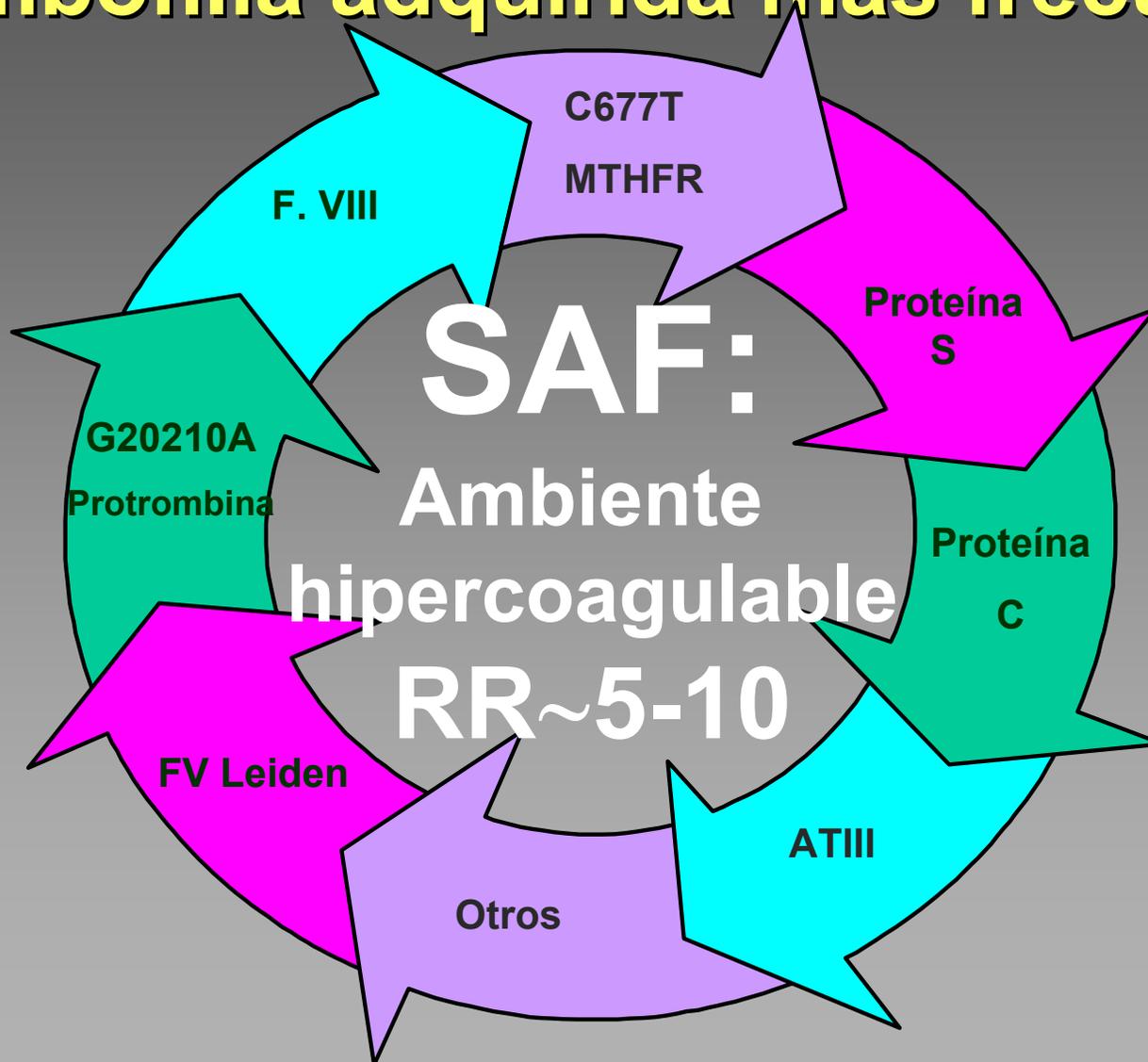


¿enfermedad autoinmune sistémica?
o
coagulopatía autoinmune adquirida?

Shoenfeld Y, Meroni PL, Cervera R. Ann Rheum Dis 2008;67:438

SAF:

Trombofilia adquirida más frecuente



SAF

- 1) No todos los pacientes con AAF desarrollan trombosis (0,5-30%)

AAF INOCUOS Y PATÓGENOS

“Secondarily acquired antiphospholipid antibodies”
(Santoro S, et al. *Thromb Haemostasis* 2002; 82:1025-32)

**Positividad para AAF:
condición necesaria,
pero no suficiente para
inducir las manifestaciones
clínicas del SAF**

- 2) Pacientes con AAF y manifestaciones clínicas del SAF

(Hughes GR, *Kricorian* *Dis* 2003; 62:1127)

- 3) AAF en 1-5% de sujetos jóvenes sanos

(Bick RL. *Clin Appl Thromb Haemost* 2001;7:241)

SAF: CONSENSO DE SAPPORO

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 42, No. 7, July 1999, pp 1309-1311
© 1999, American College of Rheumatology

Arthritis & Rheumatism

Official Journal of the American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT ON PRELIMINARY CLASSIFICATION CRITERIA FOR DEFINITE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Report of an International Workshop

WENDELL A. WILSON, AZZUDIN E. GHARAVI, TAKAO KOIKE, MICHAEL D. LOCKSHIN,
D. WARE BRANCH, JEAN-CHARLES PIETTE, ROBIN BREY, RONALD DERKSEN, E. NIGEL HARRIS,
GRAHAM R. V. HUGHES, DOUGLAS A. TRIPLETT, and MUNTHAR A. KHAMASHTA

Wilson WA. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-1311

SAF: CONSENSO DE SAPPORO

CRITERIOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

CLÍNICOS: Trombosis-Complicaciones obstétricas

ANALÍTICOS:

1. ANTICOAGULANTE LÚPICO

- Positivo al menos en 2 ocasiones (intervalo 6 semanas)
- Criterios *del Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants ISTH-1995*

2. ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

- IgG/IgM en título medio o alto
 - Positivos al menos en 2 ocasiones (intervalo 6 semanas)

SAF: CONSENSO DE SAPPORO

AL MENOS UN CRITERIO CLÍNICO



AL MENOS UN CRITERIO DE LABORATORIO

(La correcta identificación de un AAF patológico es condición *sine qua non* para el diagnóstico de SAF)

SAF: CONSENSO DE SYDNEY



Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 295–306

SPECIAL ARTICLE

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

S. MIYAKIS,* M. D. LOCKSHIN,† T. ATSUMI,‡ D. W. BRANCH,§ R. L. BREY,¶ R. CERVERA,** R. H. W. M. DERKSEN,†† P. G. DE GROOT,†† T. KOIKE,‡ P. L. MERONI,‡‡ G. REBER,§§ Y. SHOENFELD,¶¶ A. TINCANI,*** P. G. VLACHOYIANNOPOULOS††† and S. A. KRILIS*

*St George Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australia; †Hospital for Special Surgery, Cornell Medical Center, New York, NY, USA; ‡Hokkaido University, Sapporo, Japan; §University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; ¶University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; **Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ††University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ‡‡Istituto Auxologico Italiano, University of Milan, Milan, Italy; §§University Hospital, Geneva, Switzerland; ¶¶Sheba Medical Center, Tel-Hashomer and Tel Aviv University, Israel; ***Spedali Civili, University of Brescia, Italy; and †††Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece

Miyakis S. J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306

SAF: CONSENSO DE SYDNEY

CRITERIOS CLÍNICOS

1. TROMBOSIS VASCULAR

- Uno o más episodios
- Arterial, venoso, pequeño vaso sin vasculitis (excepto trombosis superficial)

2. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

- Una o más muertes fetales (> sem. 10)
- Uno o más partos prematuros (< sem. 34) (Eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria)
- Tres o más abortos consecutivos (< sem. 10)

SAF: CONSENSO DE SYDNEY

CRITERIOS ANALÍTICOS

1. ANTICOAGULANTE LÚPICO

- Positivo al menos en 2 ocasiones (intervalo 12 semanas)
- Cumplir criterios *del Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants ISTH-1995*

2. ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

- IgG/IgM en título medio o alto
 - Positivos al menos en 2 ocasiones (intervalo 12 semanas)
 - ELISA dependiente de β_2 – glicoproteína I

3. ANTICUERPOS ANTI- β_2 -GLICOPROTEÍNA I

- IgG/IgM en título medio o alto (o percentil 99)
 - Positivos al menos en 2 ocasiones (intervalo 12 semanas)

Diagnóstico de laboratorio del SAF

Pruebas Antigénicas: Determinación auto Ac



SAF

Pruebas funcionales: Tiempos coagulación

Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome

M. GALLI,* G. REBER,† P. DE MOERLOOSE† and P. G. DE GROOT‡

*Division of Hematology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy; †Hemostasis Unit, University Hospital, Geneva, Switzerland; and ‡Department of Clinical Chemistry and Hematology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

To cite this article: Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 399–401.

Galli *et al.* propose three major modifications: first, implementing strict guidelines for the performance of lupus anticoagulant (LA) assays; second, excluding anticardiolipin (aCL) assays from the criteria, despite the fact they are currently used; and third, restricting the measurement of anti- β_2 -glycoprotein I (anti- β_2 GPI) antibodies to IgG.

Pursuing the debate on the serologic criteria that define the antiphospholipid syndrome

D. WAHL,*†‡ O. THIEBAUGEORGES,§ V. REGNAULT,* A. DALLOUL†¶ and T. LECOMPTE*†**

*Insem, U734, Vandoeuvre-lès-Nancy; †Henri Poincaré University, CHU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy; ‡Vascular Medicine, Vandoeuvre-lès-Nancy; §Maternité Régionale, Nancy; ¶Unit of Cellular Therapy, Vandoeuvre-lès-Nancy; and **Haematology Laboratory, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

To cite this article: Wahl D, Thiebaugeorges O, Regnault V, Dalloul A, Lecompte T. Pursuing the debate on the serologic criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1433–5.

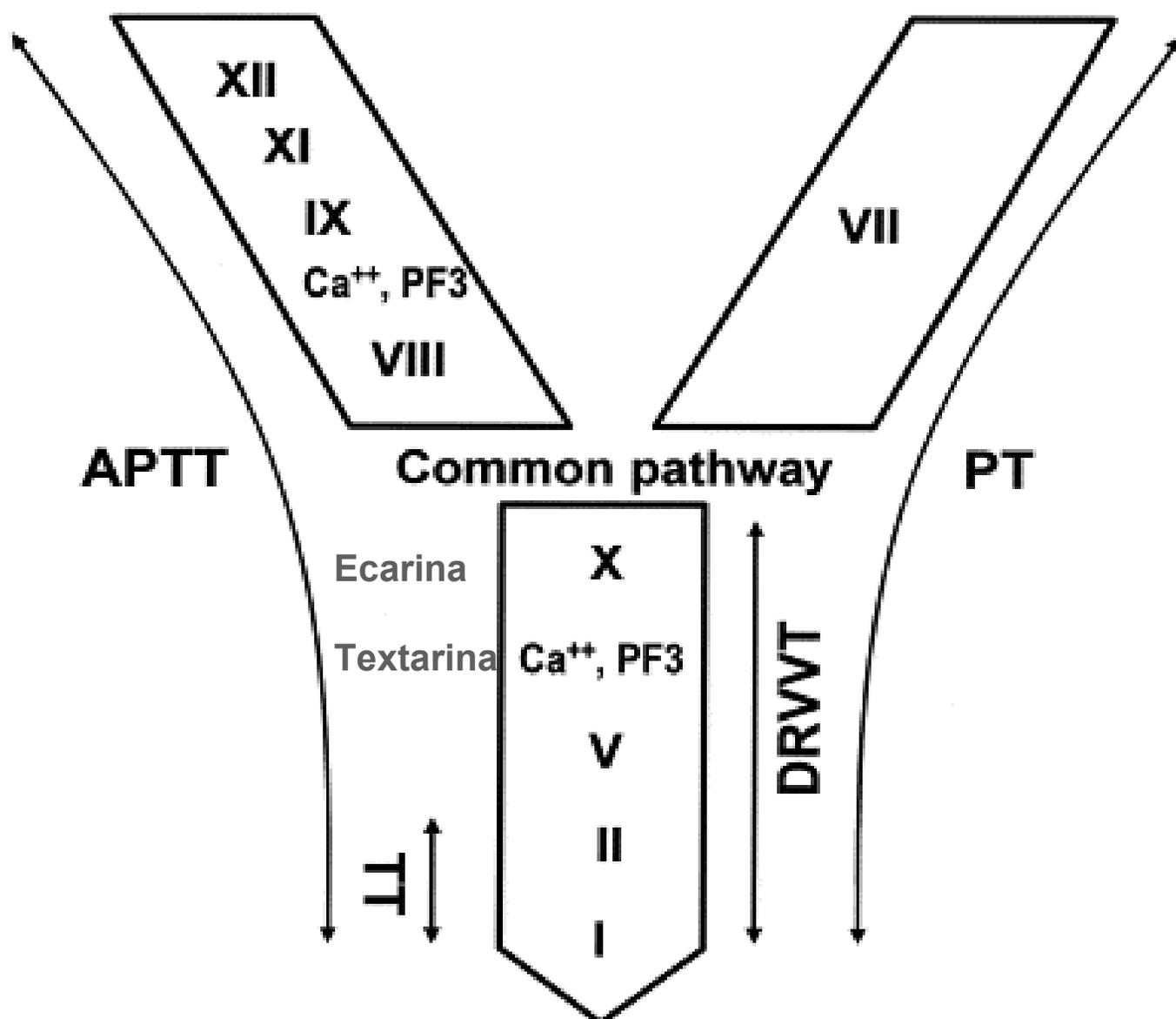
Regarding daily clinical practice, we should make all possible efforts to carry out an ELISA with cardiolipin coating and two clotting tests, together with an anti- β_2 GPI ELISA. Thresholds should be established according to appropriate standards (e.g. 99th percentile of a sufficient number of healthy individuals). In addition, the experimental conditions influencing the results and the calibrators should be standardized for comparative

Anticoagulante Lúpico

- Grupo heterogéneo de autoanticuerpos que interfieren 'in vitro' con las pruebas coagulométricas dependientes de la presencia de fosfolípidos provocando su prolongación.

Intrinsic pathway

Extrinsic pathway



AL: Secuencia diagnóstica

1. Prolongación de al menos una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos (e.j. TTPA ó VVRD)



2. No corrección con PN: Evidencia de un inhibidor



3. Corrección cuando se añaden PL: Confirmación dependencia PL



4. Exclusión de otras coagulopatías

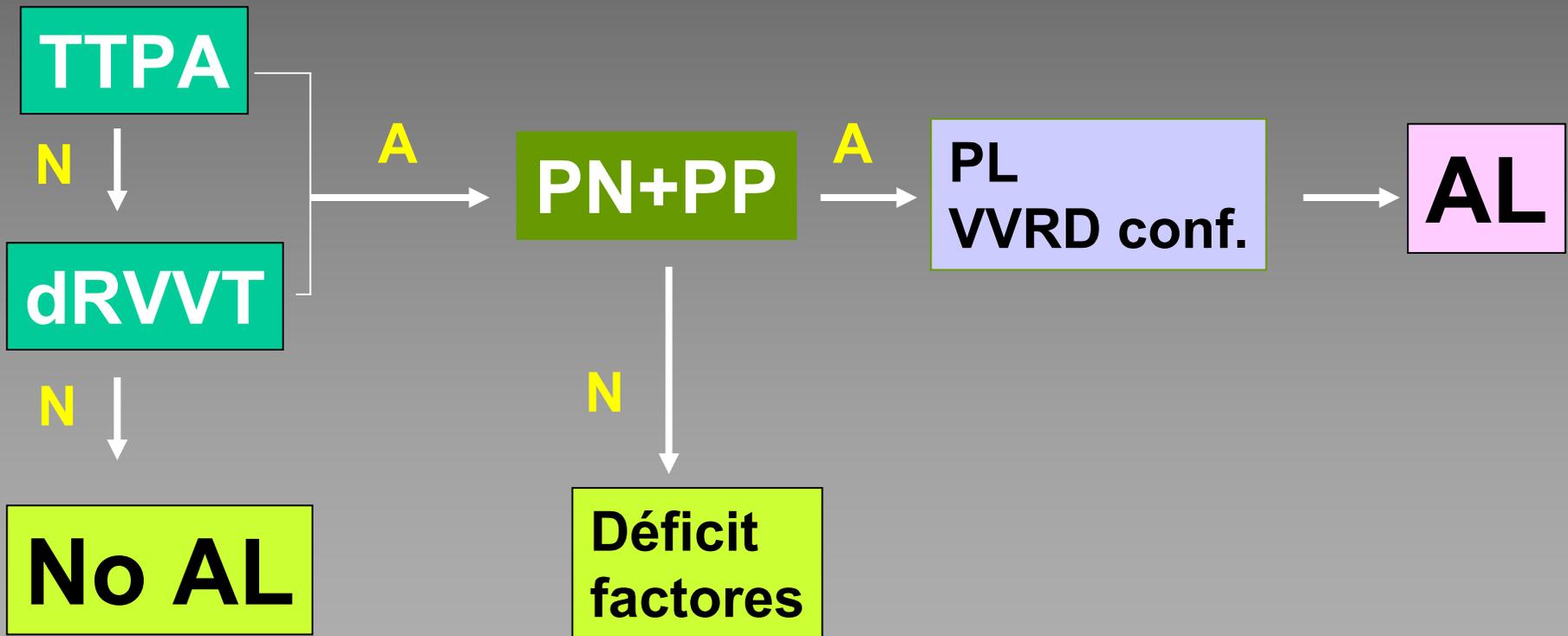
Positivo al menos en 2 ocasiones (intervalo 12 semanas)

(Brandt JT. Thromb Haemost 1995; 74:1185)

Cribaje

Mezcla

Confirmación



AL: Dificultades para estandarización

- Heterogeneidad anticuerpos inter e intraindividual
- Diversos métodos, pero ausencia de estándar internacional
- Interpretación de los resultados
- Múltiples interferencias y alta dependencia fase pre-analítica
- Criterios estrictos de sensibilidad y especificidad
- Pacientes anticoagulados

Diagnóstico de laboratorio del SAF

Pruebas Inmunológicas (ELISA)

ACA (no debería considerarse criterio como prueba única)

Anti β_2 -GPI: Principal diana antigénica

- IgG/IgM en título medio o alto (>20UPL)
- ¿Nuevo ELISA para el dominio I?

© 2005 Schattauer GmbH, Stuttgart

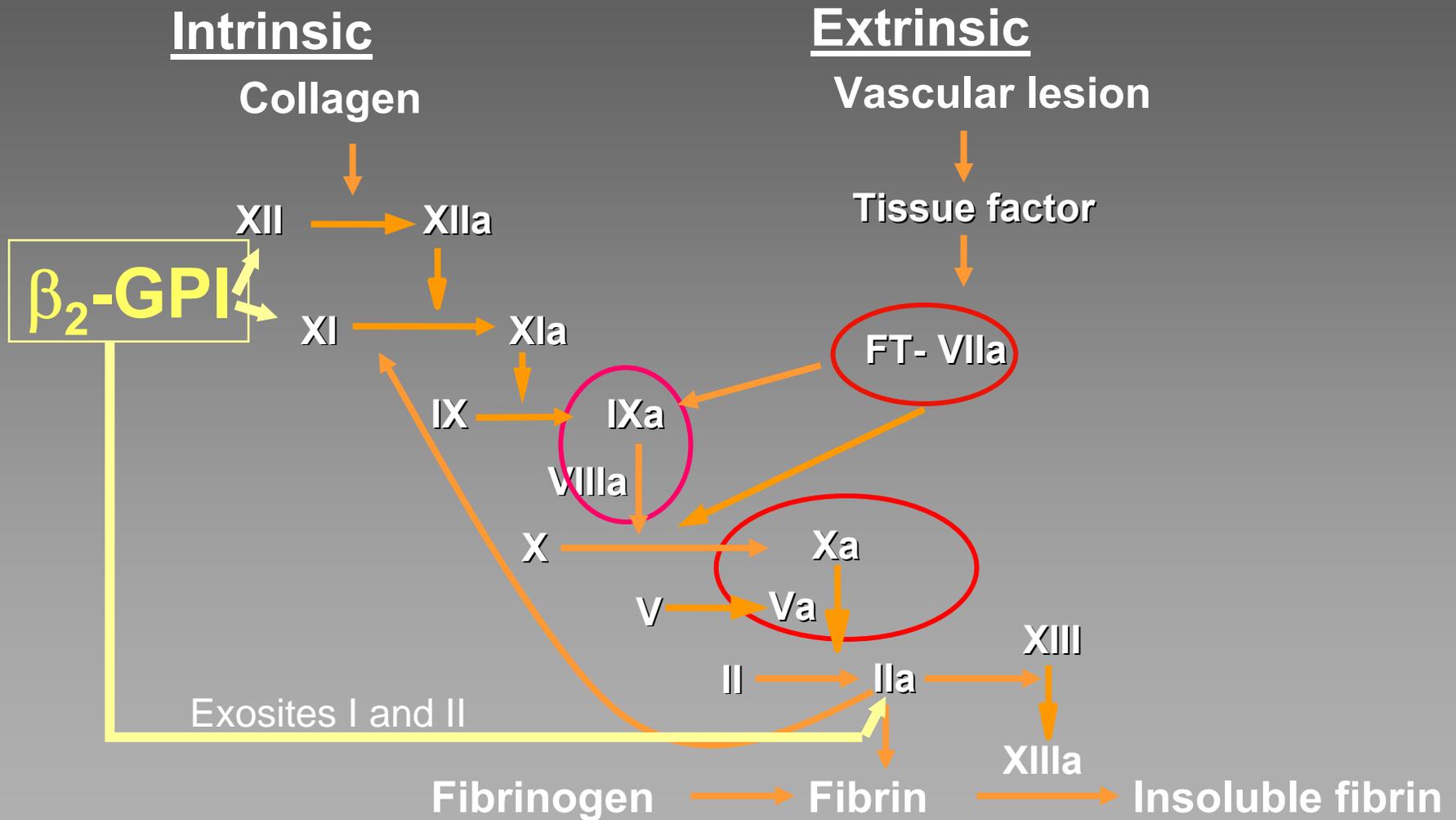
New Technologies and Diagnostic Tools

Variability of anti- β_2 glycoprotein I antibodies measurement by commercial assays

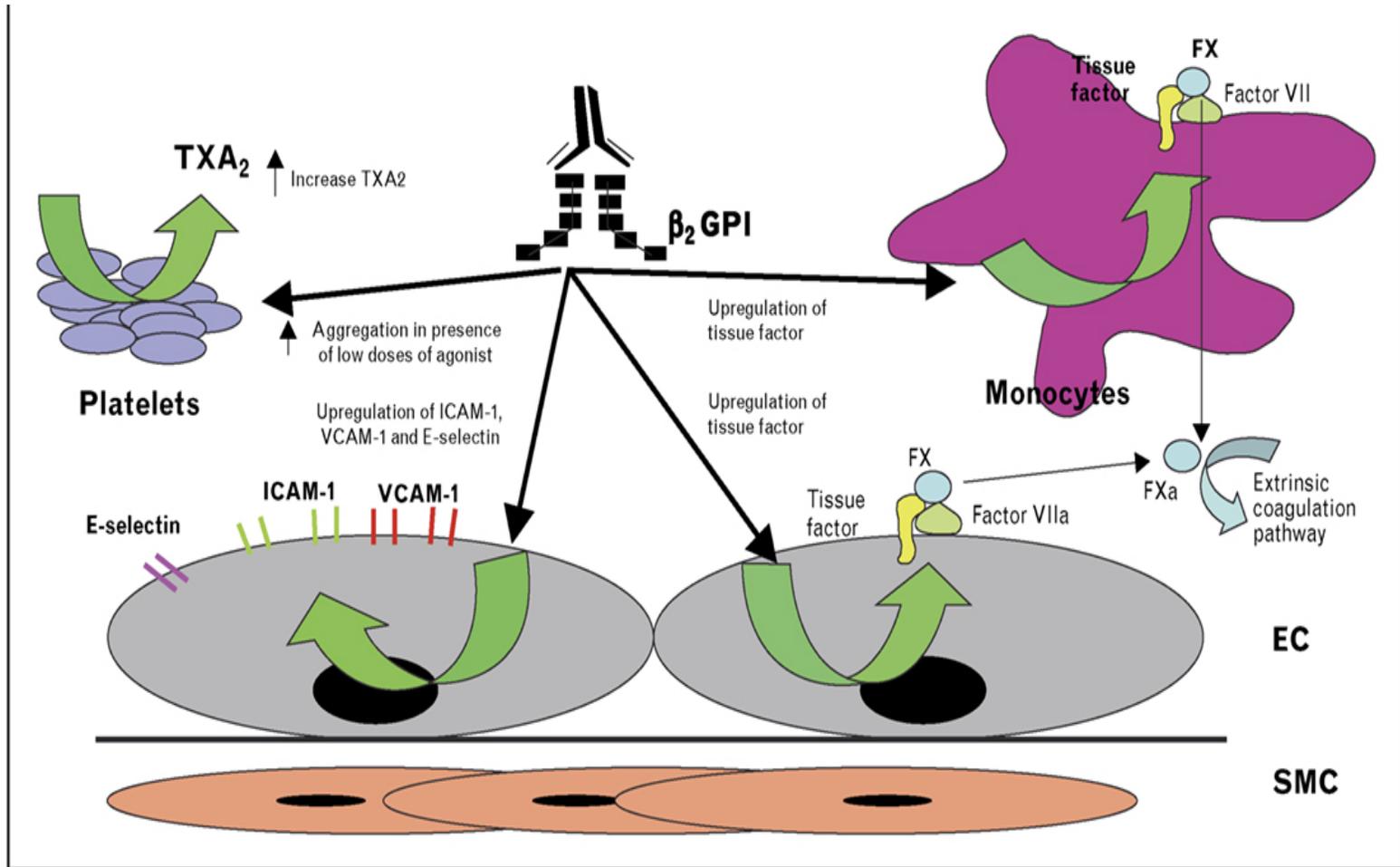
A collaborative study in the frame of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies Standardization Group

Guido Reber¹, Angela Tincani², Marielle Sanmarco³, Philippe de Moerloose¹, Marie-Claire Boffa⁴

Esquema “clásico” de la coagulación (papel de β_2 -GPI)



Efecto de anti- β_2 -GPI sobre CE, monocitos y plaquetas



SMC, smooth muscle cell.

Pierangeli S et al. Curr Opin Hematol 2006;13:366-375

Otros AAF

- **Antiprotrombina**
 - Riesgo de trombosis en asociación con AL o enf. autoinmune
(Forastiero R et al. J Thromb Haemost 2005;3:1231)
- **Anti-Anexina V**
 - Relacionados con pérdidas fetales
(Nojima J et al. Clin Chem 2001;47:1008)
- **anti-EPCR**
 - Relacionados con IAM en mujeres jóvenes
(Montes R et al. J Thromb Haemost 2005;3:1454)

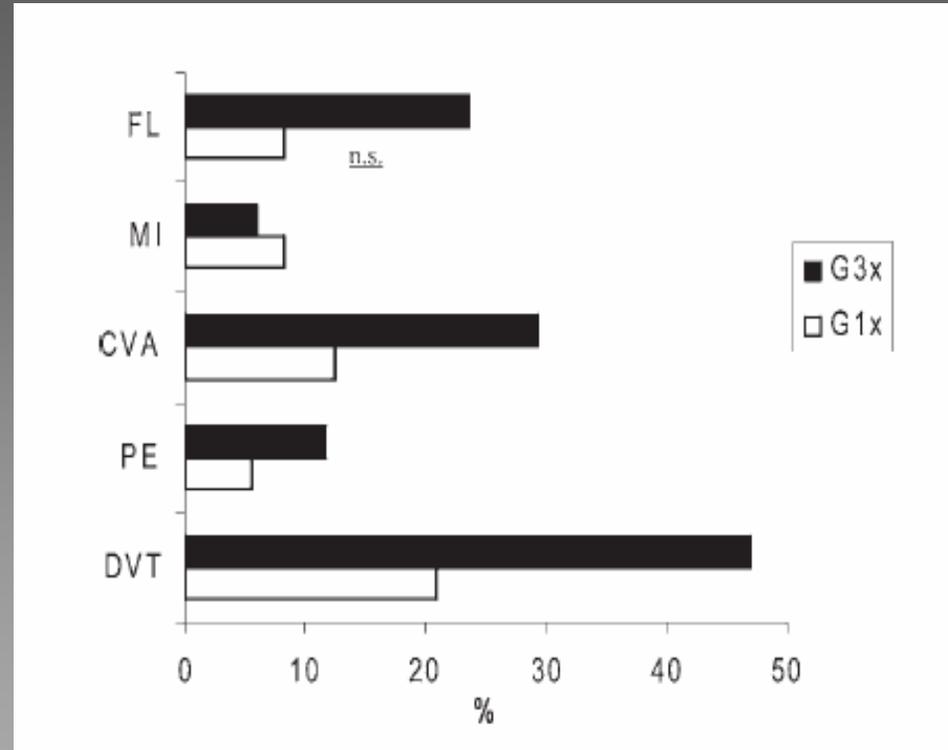
Factores de riesgo trombótico y AAF+

Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature



MEJOR PRUEBA INDIVIDUAL

Galli M et al. Blood 2003;102:1827-32



SAF en pacientes ACA + (G1x) y con ACA, anti- β_2 -GPI y AL + (G3x)=



PERFIL ANTIFOSFOLÍPIDO

Tarr T et al. Lupus 2007;16:39-45

LAC+ & IgG aPL antibodies (upper tertile)

Clinical end points

aAnAv

Prospective Thrombosis (8/33)

Abortions (9/26)

aPT

Anamnestic Total Thrombosis (31/35)*

Anamnestic Venous Thrombosis (23/35)

a β 2GPI

Anamnestic Total Thrombosis (32/36)*

Anamnestic Arterial Thrombosis (15/36)

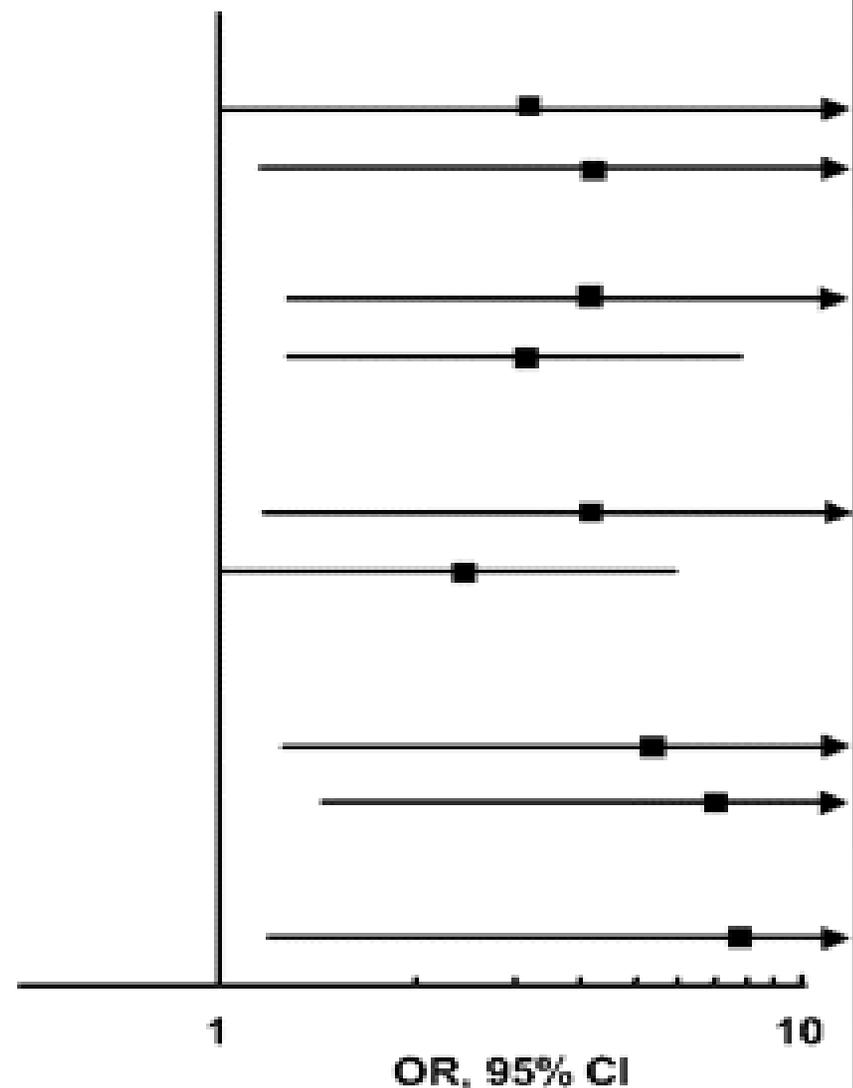
aAnAv and a β 2GPI

Prospective Thrombosis (5/13)

Abortions (5/8)

aAnAv and a β 2GPI and aCL

Abortions (4/6)



SAF: Diagnóstico diferencial



SAF: Diagnóstico diferencial

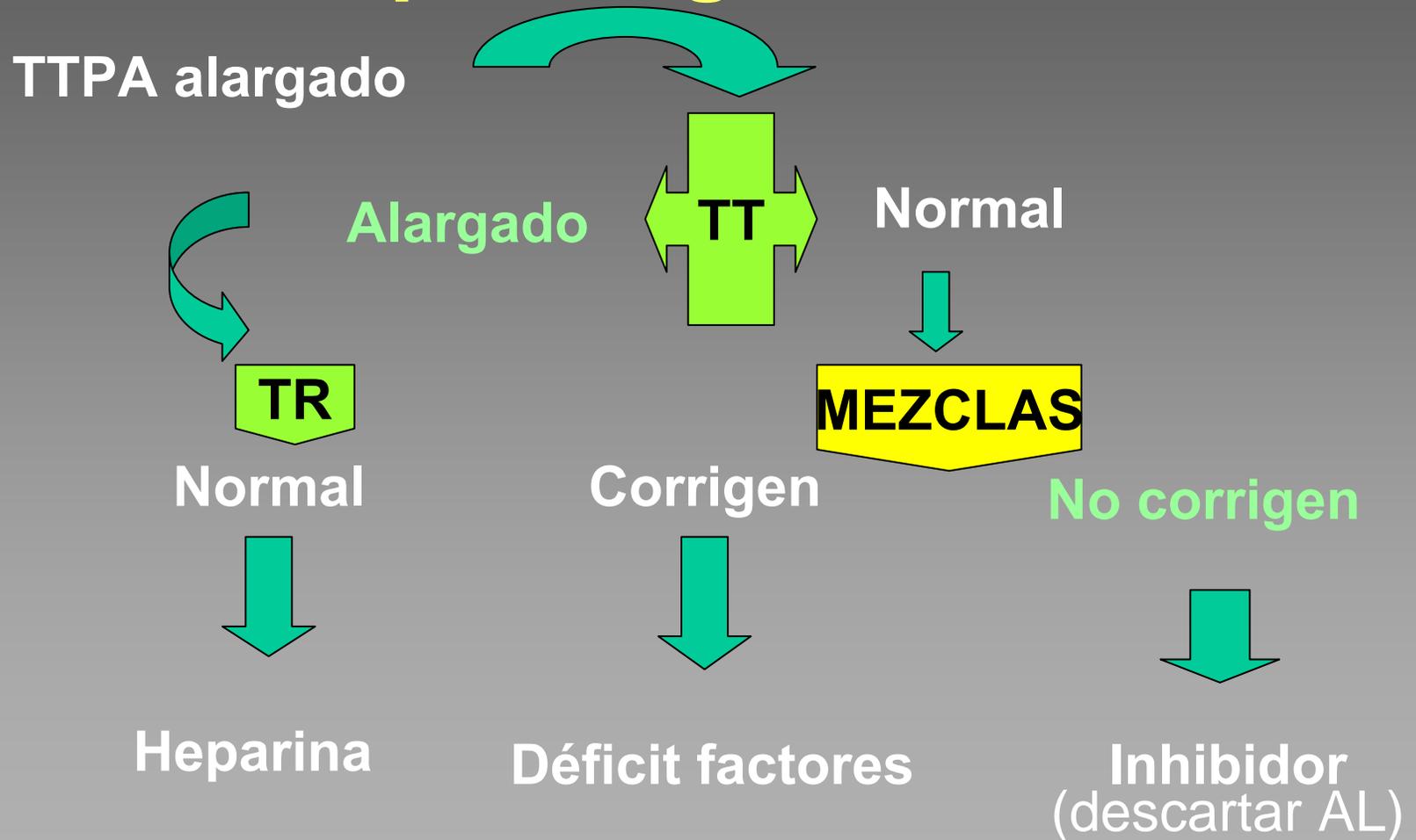
- TTPA prolongado
- Trombocitopenias (PTI)
- Vasculitis
- Microangiopatías trombóticas (PTT/SHU, HELLP)
- CID
- Otros procesos tromboembólicos
- Infecciones
- Fármacos

Alteración de los tiempos de coagulación

TTPA

- ✓ **Déficit** de uno o más factores de la vía intrínseca y/o vía común
- ✓ **Heparina** en la muestra
- ✓ **Anticoagulante inespecífico** (lúpico) o dirigido contra un factor **específico** (anti-VIII)

Actuación ante TTPA prolongado



SAF y trombocitopenia

- Prevalencia en SAF:22-42%
- Moderada ($>50.000/\text{mm}^3$), sin clínica
- No requiere tratamiento
- Se detectan AAF en 30% de pacientes con PTI
 - No selecciona ninguna categoría de pacientes
 - No justificado cribaje de AAF en PTI, excepto:
 - Niños
 - Mujeres embarazadas

SAF CATASTRÓFICO (CAPS)

- Compromiso órganos, sistemas y/o tejidos
Título elevado AAF

Vasculitis

No aumento DD

PTT/SHU

Coagulación normal

Esquistocitos

DD+

▼ ▼ ADAMTS-13

CID

Coagulación anormal

Esquistocitos

DD+++

(MAPS, Asherson RA 2006)

- Otras trombosis: TEP
 - DD ++, pero AAF (-)

Diagnóstico diferencial del SAF

Infecciones

- Sífilis (8-67%)
- HB y HC (20-25%)
- VIH (7-75%, \approx 50%) y HTLV-1
- Bacterias, micobacterias y parásitos (20-60%):
 - Lepra-E.Lyme-Micoplasma-Malaria
 - ACA +, Anti- β_2 -GPI independientes
 - Generalmente no > riesgo trombótico
 - Pueden desencadenar un CAPS (“second hit”)

Otros cuadros asociados con AAF: Hemopatías y tumores

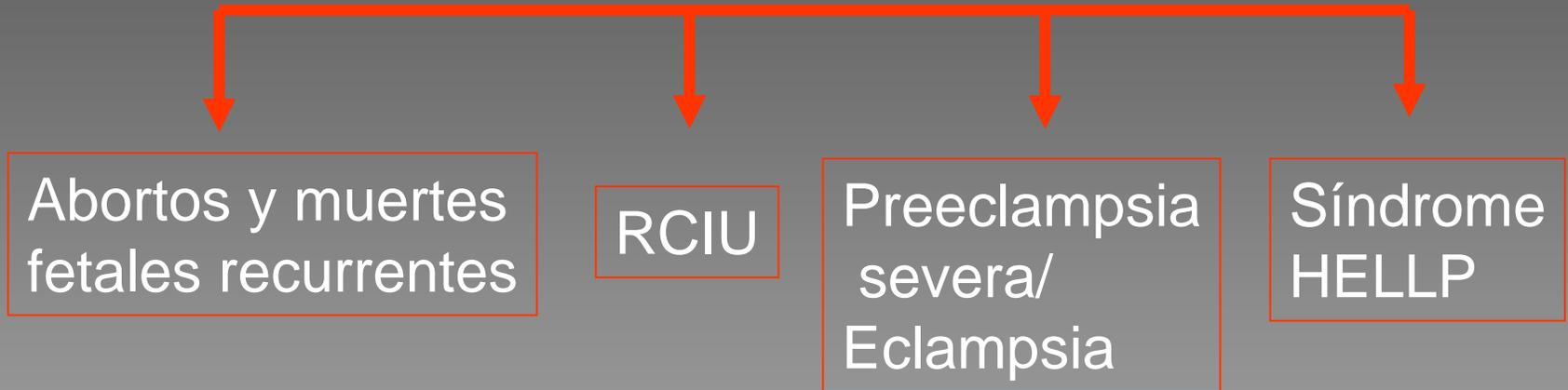
- Linfoma no Hodgkin
- Paraproteinemias
- L mieloide aguda
- Carcinomas
- Anemia falciforme
- Necrosis médula ósea
- **AHAI** ¿> riesgo trombótico? (*Pullarkat, Br J Haematol 2002*)

Fármacos y drogas asociados con AAF :

- Fenotiazinas
- Fenitoínas
- Procainamida
- Quinina y Quinidina
- Propranolol
- Cocaína
- Interferon
- Amoxicilina
- Hidralazina

- ACA +
- Anti- β -GPI independientes
- No > riesgo trombótico

SAF Y GESTACIÓN



Particularmente si existen otros datos clínicos de SAF

SAF: Dilemas diagnósticos

- ¿Cuál es la mejor batería de tests cuando se sospecha SAF?
- ¿Cuál es la combinación de autoAc con pronóstico deletéreo?
- Más de 25 autoAc descritos, ¿son todos ellos patogénicos o epifenómeno?

(Shoenfeld Y. J Autoimmun 2008;30:74)

- ¿Cuál es el significado de Ac contra nucleosomas?

(Andreoli L. Clin Exp Rheumatol 2007;25:35)

SAF:

Un largo camino por recorrer



PROBABLE SAF (Pre-SAF)

Clínicas

- Livedo reticularis
- Trombocitopenia
- Nefropatía
- Enfermedad valvular cardíaca
- Manifestaciones neurológicas

+

AAF

