

Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI / RC0220

*(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)
vedi www.malattiarare.toscana.it)*

1. Definizione

La Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi (APS) è una patologia rara acquisita, a patogenesi autoimmune. E' una patologia con decorso cronico ed interessamento multisistemico che colpisce più frequentemente soggetti di sesso femminile in età fertile. Dal punto di vista clinico si caratterizza per eventi trombotici venosi e/o arteriosi e complicanze gravidiche potenzialmente fatali sia materne che fetali. Dal punto di vista laboratoristico, la patologia si caratterizza per la presenza di autoanticorpi anti-fosfolipidi.

Per le sue caratteristiche cliniche e la sua epidemiologia, rappresenta una patologia ad elevato impatto sociale ed economico.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Le condizioni che devono sollevare il sospetto di APS e che, pertanto, necessitano di ulteriori accertamenti per confermare la diagnosi possono essere riconducibili ai seguenti casi:

1. Anamnesi per eventi trombotici arteriosi e/o venosi (soprattutto se recidivanti, in giovane età ed in assenza di altri fattori di rischio/cause note
2. Storia ostetrica di pre-eclampsia, morte fetale, restrizione della crescita fetale entro le 34 settimane in assenza di altre cause note.
3. Aborti spontanei ricorrenti in assenza di altre cause
4. Piastrinopenia di ndd
5. Riscontro occasionale di anomalie dei test coagulativi (aPTT allungato)
6. Malattie autoimmuni sistemiche (in particolare LES per la frequente associazione alla SAPL)
7. Riscontro occasionale VDRL positiva

3. Criteri diagnostici

PREMESSA/INTRODUZIONE

Non sono attualmente disponibili criteri diagnostici per la APS; tuttavia, nel 1999 è stato pubblicato un set preliminare di criteri classificativi (International preliminary classification Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome) successivamente aggiornati nel 2006 (Myakis S, 2006).

Sebbene si tratti di criteri per la classificazione della APS e, quindi, con finalità prevalentemente scientifica, tali criteri possono rappresentare un valido supporto al clinico per la diagnosi di APS.

In accordo a tali criteri, la classificazione della APS si basa su criteri clinici e criteri laboratoristici. E' possibile classificare come APS un soggetto che presenti almeno un criterio clinico e un criterio laboratoristico.

ELEMENTI CLINICI

Le manifestazioni cliniche incluse nei criteri classificativi della APS comprendono:

1. **Episodi trombotici:** uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi a carico di qualsiasi organo o tessuto. La trombosi deve essere obiettivata con studi di imaging o istopatologia.
2. **Patologia ostetrica:**
 - a. una o più morti fetali inspiegate dalla 10 settimana di gestazione con normale morfologia fetale
 - b. uno o più parti pretermine (<34 settimane) di feti senza anomalie strutturali dovuti a pre-eclampsia grave o grave insufficienza placentare
 - c. tre o più aborti clinici spontanei inspiegati e consecutivi prima della 10 settimana di gestazione, escluse anomalie materne anatomiche ed ormonali ed anomalie cromosomiche materne e paterne

Oltre alle manifestazioni cliniche elencate nei criteri classificativi, i pazienti con APS possono avere altre manifestazioni (definite "non criterio") tra cui le più frequenti sono:

- livedo reticularis
- ulcere cutanee
- piastrinopenia, anemia emolitica
- valvulopatie cardiache
- disturbi neurologici (crisi epilettiche, cefalea, difetti cognitivi, mielite trasversa..)
- nefropatia (microangiopatia trombotica)
- sindrome di Budd-Chiari
- necrosi avascolare
- insufficienza surrenalica

Per la definizione dettagliata delle caratteristiche cliniche delle manifestazioni "non criterio" quali la nefropatia, i disturbi neurologici, la livedo reticularis, la piastrinopenia e le valvulopatie per poter essere associate alla APS, si rimanda a: Myakis S et al, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 295–306.

DATI LABORATORISTICI

In accordo con i criteri classificativi, requisito laboratoristico per la classificazione di APS è la positività di almeno uno dei 5 test per la ricerca degli anticorpi anti-fosfolipidi:

- a. anti-cardiolipina (IgG, IgM) a titolo medio-alto con test ELISA standardizzato (Wong RC, 2004)
- b. anti-Beta2GPI (IgG, IgM) in titolo > al 99°percentile, con test ELISA standardizzato (Reber G, 2004)
- c. Lupus anticoagulant (LAC), eseguito secondo le linee guida internazionali (Brandt JT, 1995)

La ricerca deve essere effettuata per tutte e 5 le specificità e in caso di positività di un test è necessario confermare la positività eseguendo tutti e 5 i test a distanza di almeno 12 settimane (Myakis, 2006).

Non è indicata la ricerca del LAC durante terapia eparinica, dicumarolici, NAO.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

La malattia può essere isolata (in passato identificata con il termine APS primaria) o associata a malattie autoimmuni (in passato identificata con il termine APS secondaria); la più frequente associazione è con il lupus eritematoso sistemico (in circa il 30-40% dei casi).

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

La terapia medica della APS si avvale di diversi tipi di presidi tra cui, in primis, farmaci antitrombotici quali antiaggreganti piastrinici (cardioaspirina, ticlopidina, clopidogrel) e anticoagulanti (eparina, dicumarolici). La scelta del tipo di farmaco e la sua posologia dipendono dalla storia clinica del paziente (numero e sede delle trombosi, tipo di patologia ostetrica) e dalla stratificazione del rischio di recidiva trombotica o di ricorrenza di patologia ostetrica.

Oltre alla terapia anti-trombotica negli ultimi anni ha assunto un ruolo fondamentale anche la terapia immunomodulante/immunosoppressiva. Di questi ultimi in tabella sono riportati i farmaci per i quali esistono maggiori evidenze in letteratura.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
<i>Cardioaspirina</i>	100 mg/die	Profilassi eventi trombotici Profilassi complicanze ostetriche	na
<i>Ticlopidina</i>	500 mg/die	Profilassi eventi trombotici	na
<i>Clopidogrel</i>	75 mg/die	Profilassi eventi trombotici	na
<i>Eparina basso peso molecolare</i>	In base al peso e all'indicazione	Terapia tromboembolismo Profilassi eventi trombotici Profilassi complicanze ostetriche	na
<i>Eparina non frazionata</i>	In base al peso e all'indicazione	Terapia tromboembolismo Profilassi eventi trombotici Profilassi complicanze ostetriche	na
<i>Warfarin sodico/Acenocumarolo</i>	In base all'indicazione e INR	Terapia tromboembolismo	na
<i>Idrossiclorochina</i>	200 mg/die	Diagnosi di SAPL	na
<i>Rituximab</i>	In base all'indicazione	Recidiva di trombosi venose/arteriose nonostante la terapia anticoagulante APS catastrofica piastrinopenia	na
<i>Plasmaferesi con plasma fresco congelato</i>	In base all'indicazione	APS catastrofica Anemia emolitica microangiopatica	na
<i>Glucocorticoidi</i>	In base all'indicazione	APS catastrofica Complicanze ostetriche nonostante terapia antitrombotica	na
<i>Immunoglobuline</i>		APS catastrofica Complicanze ostetriche nonostante terapia antitrombotica Piastrinopenia in gravidanza	na

La definizione del piano terapeutico è individuale e si basa sulla stratificazione del rischio trombotico ed emorragico da effettuarsi nel singolo individuo.

Si identificano le seguenti situazioni **ad alto rischio trombotico**:

1. LES o altra malattia autoimmune associata
2. Fattori di rischio cardiovascolari
3. Gravidanza/puerperio
4. Precedente trombosi arteriosa
5. Recidiva di trombosi (arteriosa/venosa) durante TAO
6. Triplice positività aPL
7. LAC
8. Positività aPL persistente ad alto titolo.

Si identificano le seguenti situazioni ad **alto rischio emorragico**:

1. Età >75 anni
2. Polifarmacoterapia
3. Ipertensione arteriosa non controllata
4. Pregressi episodi emorragici

Si identificano i seguenti scenari terapeutici:

PROFILASSI secondaria in APS trombotica

- *Diagnosi di APS definita e primo evento trombotico venoso* → TAO con target 2-3
In assenza di evento precipitante, con alto profilo di rischio: a vita
Con basso profilo ed evento precipitante ben identificabile e temporaneo: secondo LG popolazione generale
- *Recidiva di trombosi venosa in TAO (in range terapeutico)* → si identificano tre possibili opzioni terapeutiche
 - Aumentare target a 3-4
 - Aggiungere ASA
 - LMWH
- *Diagnosi di APS definita e primo evento trombotico arterioso*
 - TAO con target 2-3 o 3-4 in base alla stratificazione del rischio trombotico ed emorragico
 - ASA

TRATTAMENTO APS in GRAVIDANZA

- *Storia di APS ostetrica* → ASA ±LMWH a dosaggio profilattico
- *Pazienti con APS ostetrica e recidiva di complicanze ostetriche nonostante ASA+LMWH considerare:*
Idrossiclorochina
Basse dosi di steroidi
IVIG
- *Pazienti con APS trombotica:* ASA+ LMWH dosaggio terapeutico

Valutare la durata della profilassi con EBPM nel puerperio a seconda del profilo di rischio della paziente

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Non controindicazioni in allattamento per la terapia con aspirina a basso dosaggio, LMWH, dicumarolici.

5. Aspetti assistenziali

Non ulteriori indicazioni

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

La APS è una patologia multisistemica con potenziale coinvolgimento di ogni organo e tessuto. Una volta confermata la diagnosi il paziente deve eseguire un monitoraggio laboratoristico personalizzato in base al quadro clinico e alle terapie in atto. Il monitoraggio laboratoristico, pertanto, può avere le seguenti finalità:

- a. Monitoraggio delle complicanze d'organo legate alla patologia
- b. Monitoraggio dell'efficacia e tolleranza della terapia effettuata
- c. Monitoraggio del profilo di rischio cardiovascolare globale
- d. Rivalutazione del rischio trombotico in particolari circostanze (ex prima di una gravidanza, intervento chirurgico..)

Per ciascuna di queste aree si possono identificare le analisi laboratoristiche indicate in tabella.

Per quanto riguarda le indagini strumentali, esse sono estremamente variabili in base al quadro clinico riportato dal paziente; quelle che si rendono necessarie nel follow-up del paziente sono riportate in tabella.

Esame/procedura	Indicazioni
Esami ematochimici generali (emocromo, funzione renale, funzione epatica, esame urine)	Ad ogni visita
INR	Nei pazienti in terapia con TAO
ATIII	Nei pazienti in terapia con EBPM
Metabolismo lipidico e glucidico (colesterolo tot e frazioni, trigliceridi, glicemia)	Una volta l'anno, in base al quadro clinico e alla terapia in atto
Screening trombofilie ereditarie	Alla diagnosi in pazienti con storia familiare positiva o eventi trombotici molto precoci
Profilo autoanticorpale completo	Alla diagnosi, in caso di gravidanza, prima di intervento chirurgico, trapianto
RM encefalo/midollo	In caso di sospetto clinico di vasculopatia cerebrale, decadimento cognitivo, crisi epilettica, mielite trasversa, corea
Ecocardiogramma	Una volta l'anno e in caso di sospetto clinico di valvulopatia, ipertensione polmonare

Eco Doppler vascolare	Sospetta trombosi venosa o arteriosa, una volta l'anno in caso di vasculopatia arteriosa o venosa già nota
Monitoraggio ostetrico	Le donne in gravidanza con APS devono essere seguite in un centro con punto nascita di III livello

Un monitoraggio particolare è necessario durante la gravidanza a causa dell'elevato rischio di complicanze ostetriche.

Esame/procedura	Indicazioni
Esami ematochimici generali (emocromo, funzione renale, funzione epatica, esame urine)	Una volta al mese o in caso di complicanza
Profilo autoanticorpale completo	Durante il counseling pre-concezionale, all'inizio della gravidanza, in caso di complicanze
Monitoraggio ecografico/Doppler	Da effettuarsi presso presidi con punto nascita di III livello (AOU Careggi, AOU Pisa, AOU Siena)

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

PREMESSA/INTRODUZIONE

La APS è una patologia multisistemica che necessita di una gestione multidisciplinare e della creazione di una rete assistenziale intorno al paziente.

Gli specialisti coinvolti variano a seconda del quadro clinico del singolo paziente.

Gli specialisti più frequentemente coinvolti (oltre al reumatologo/immunologo/internista che hanno in carico il paziente) sono riportati nella tabella sottostante.

Visita specialistica	Indicazioni
Ginecologica	Monitoraggio della gravidanza e post-partum, counseling pre-concezionale
Neurologica	Sintomi neurologici
Cardiologica	Valvulopatia, cardiopatia ischemica, ipertensione polmonare
Ematologica	Piastrinopenia
Angiologica/chirurgia vascolare	Trombosi venosa/arteriopatia obliterante

SVILUPPO DI DATASET MINIMO

Dati anamnestici e di base
Familiarità per malattie autoimmuni sistemiche, familiarità per eventi cardiovascolari precoci, fattori di rischio cardiovascolare, fumo di sigaretta, storia ostetrica, stato occupazionale, condizioni socio-economiche
Dati legati al singolo controllo clinico
BMI Eventi trombotici intersorsi dal precedente controllo Presenza di altri sintomi non trombotici (ematologici, cutanei, neurologici, cardiaci, gastrointestinali) Eventi avversi alle terapie Comorbidità

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Indicatori di processo:

Percentuale dei pazienti in cui sono state svolte le seguenti attività rintracciabili nella documentazione sanitaria:

1. Informazione al paziente sulla patologia, sull'importanza della terapia prescritta e sulla necessità di mantenere la terapia anticoagulante in range terapeutico per i pazienti in terapia anticoagulante orale
2. Informazione al paziente sulle possibili complicanze fetali e materne in caso di gravidanza (counseling pre-concezionale) nelle donne in età fertile
3. Informazione su alimentazione in caso di terapia con dicumarolici ad ogni visita
4. Informazione su attività fisica ad ogni visita
5. Informazione sul fumo per i fumatori ad ogni visita
6. Monitoraggio ostetrico e reumatologico mensile durante la gravidanza
7. Rivalutazione del profilo sierologico all'inizio della gravidanza
8. Determinazione del peso corporeo e pressione arteriosa ad ogni visita in gravidanza
9. Esecuzione di un esame fisico completo ad ogni visita
10. Determinazione degli esami ematochimici generali, dell'esame urine e del profilo metabolico almeno una volta l'anno
11. Valutazione della qualità di vita con strumenti standardizzati almeno una volta l'anno
12. Monitoraggio tossicità retinica in pazienti in terapia con idrossiclorochina

Indicatori di esito:

1. Numero di ospedalizzazioni
2. Mortalità intra-ospedaliera
3. Mortalità extra-ospedaliera
4. Recidive trombotiche in pazienti in terapia profilattica
5. Esito fetale della gravidanza (nati vivi, aborti spontanei, morti perinatali)
6. Complicanze materne della gravidanza che hanno indotto ospedalizzazione
7. Complicanze materne della gravidanza che hanno richiesto taglio cesareo
8. Stato di autosufficienza (indice di Barthel)
9. Qualità della vita
10. Soddisfazione dell'utente
11. Utilizzo di risorse sanitarie
12. Costi diretti ed indiretti

7. Algoritmo

