

CASO CLINICO

Infarto miocardico e cerebrale come presentazione iniziale di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Anna Patrignani¹, Maria Paola Nannicosta², Luca Antonini¹, Alessandro D'Aroma¹, Giovanni De Berardinis¹, Sabrina Cicogna¹

¹Divisione di Cardiologia, ²Divisione di Ematologia, Ospedale S. Salvatore, ASL 4, L'Aquila

Key words:

Antiphospholipid syndrome;
Thrombophilia;
Thrombosis.

The antiphospholipid antibody syndrome is the most common acquired thrombophilia; it is a systemic autoimmune disease characterized by recurrent arterial and venous thrombosis and/or pregnancy loss, in association with circulating antiphospholipid antibodies. The pathogenic mechanisms in antiphospholipid antibody syndrome that lead to *in vivo* injury are incompletely understood. Like other autoimmune diseases, a combination of genetic and environmental factors is involved. We report the case of a 50-year-old woman suffering from an antero-lateral non-ST-elevation myocardial infarction. After few days, coronary angiography showed a severe occlusive arterial disease, involving anterior descending, circumflex e right coronary arteries. Percutaneous coronary intervention was performed with the implantation of a drug-eluting stent in the proximal segment of the anterior descending coronary artery. One day after discharge (10 days after the first hospitalization) the patient experienced dizziness, nausea, vomiting, swelling in absence of any electrocardiographic abnormalities or myocardial enzyme elevation; then she was hospitalized in the neurology department. Because of a similar episode, urgent cerebral computed tomography scan was performed 5 days later; it revealed two different acute ischemic areas, parietal in the right hemisphere and cerebellar in the left hemisphere. The diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome was confirmed by high anticardiolipin antibody titers, also present in medium titer at 5 and 17 weeks apart. She was discharged without any sequelae, on warfarin and double antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel for 6 months), then warfarin and aspirin.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (4): 259-262)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'8 settembre 2008; nuova stesura il 13 ottobre 2008; accettato il 30 ottobre 2008.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Anna Patrignani

Divisione di Cardiologia
Ospedale S. Salvatore
ASL 4

Via Vetoio, 1
67100 L'Aquila

E-mail:
patrignani.anna@libero.it

Introduzione

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è la causa più comune di trombofilia acquisita; è una malattia sistemica autoimmune caratterizzata da trombosi ricorrenti arteriose e venose e/o perdite fetali, in associazione alla presenza nel siero di anticorpi antifosfolipidi (aPL). Si distinguono una forma "primaria", dove è prevalente il quadro clinico caratteristico della sindrome, e una forma "secondaria", dove sono evidenti anche manifestazioni di un'altra malattia ben definita, spesso una connettivite e più frequentemente il lupus eritematoso sistemico. La patogenesi dell'APS non è ancora chiaramente compresa; come per altre malattie autoimmuni è chiamata in causa la combinazione di fattori genetici ed ambientali.

Caso clinico

Presentiamo il caso di una donna di 50 anni, fumatrice, in menopausa spontanea da 4 anni, con familiarità per cardiopatia ischemica (un fratello con infarto miocardico all'età di 52 anni); fino al momento dell'ospedalizzazione

non assumeva farmaci e aveva sempre goduto di buona salute. Per intenso dolore retrosternale associato a nausea e sudorazione veniva ricoverata in unità di terapia intensiva coronarica con diagnosi di infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST antero-laterale (picco di troponina I 20.75 ng/ml 2 giorni dopo il ricovero, all'ecocardiografia presenza di acinesia apicale con frazione di eiezione conservata). A distanza di 3 giorni dal ricovero veniva eseguita angiografia coronarica con evidenza di coronaropatia trivascolare (Figura 1): stenosi critica al tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore e stenosi subocclusiva all'origine del primo ramo diagonale; stenosi lunga critica al tratto medio dell'arteria circonflessa; occlusione della coronaria destra al tratto prossimale. Veniva quindi eseguita rivascolarizzazione percutanea dell'arteria discendente anteriore, mediante stenting diretto con stent medicato (Cypher 2.75 × 18 mm), con buon risultato angiografico immediato (Figura 2). Non era stato eseguito tentativo di rivascolarizzazione sugli altri vasi per comparsa di instabilizzazione emodinamica, con ipotensione marcata, dopo l'impianto dello stent. La paziente veniva quindi dimessa in decima giornata, in terapia medica

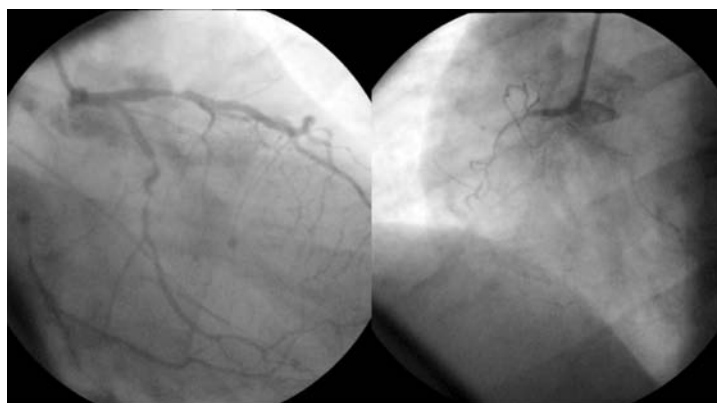


Figura 1. Angiogramma della coronaria sinistra (a sinistra) e della coronaria destra (a destra).

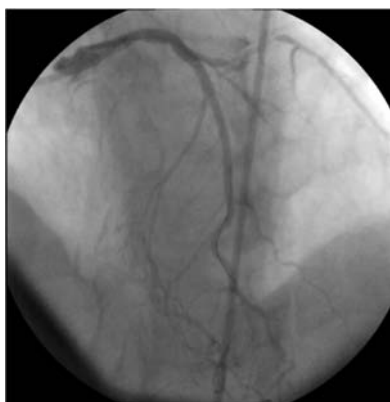


Figura 2. Angiogramma della coronaria sinistra dopo impianto di stent sull'arteria discendente anteriore al tratto prossimale.

ottimizzata con aspirina, clopidogrel, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccante, statina, omega-3. Il giorno successivo si recava in pronto soccorso per intense vertigini oggettive, vomito e sudorazione. L'ECG non mostrava modificazioni di significato ischemico, i livelli di troponina I erano in discesa rispetto al preceden-

te controllo pre-dimissione. Veniva quindi ricoverata in Neurologia e trattata per una sindrome vertiginosa di tipo periferico. All'esame obiettivo neurologico presentava solo una sfumata pronazione dell'arto superiore destro alle prove antigraitarie e una tendenza alla latero-pulsione destra alle prove cerebellari. Cinque giorni dopo, per comparsa improvvisa di deficit di sensibilità all'emisoma sinistro con lieve deficit nei movimenti di flesso-estensione della mano sinistra, veniva eseguita tomografia computerizzata dell'encefalo urgente con evidenza di ipodensità cerebellare inferiore sinistra e tenue ipodensità cortico-sottocorticale in regione parietale destra, di natura ischemica acuta (Figura 3). L'ecocardiogramma transesofageo, il Doppler transcranico, il Doppler dei tronchi sovra-aortici, la registrazione elettrocardiografica delle 24h erano risultati successivamente nella norma. Dopo consulenza ematologica veniva eseguito screening trombotico: mutazione fattore V Leiden, mutazione fattore II, mutazione MTHFR, proteina C anticoagulante, proteina S libera, anti-trombina III, fibrinogeno, omocisteinemia, lupus anticoagulante (LAC), test per gli anticorpi antinucleo, anticorpi antinucleo estraibili, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili, aPL screening (IgM e IgG), anticorpi anticardiolipina (aCL) (IgM e IgG), immunoglobuline (IgM e IgG), tempo di

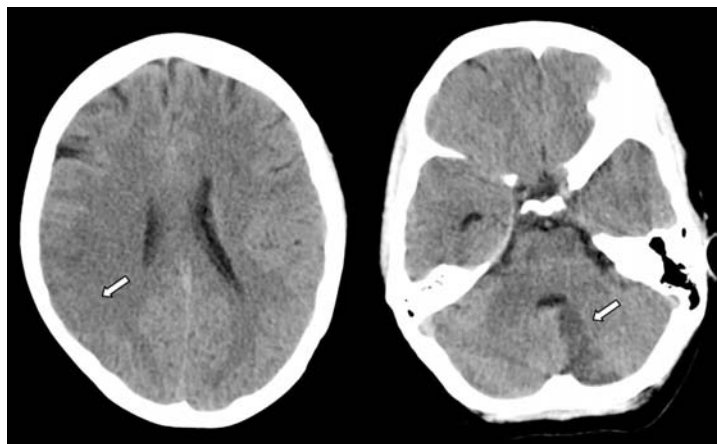


Figura 3. Tomografia computerizzata dell'encefalo: tenue ipodensità cortico-sottocorticale in regione parietale destra (freccia nell'immagine a sinistra) ed ipodensità cerebellare inferiore sinistra (freccia nell'immagine a destra).

tromboplastina parziale, *international normalized ratio* (INR), tempo di protrombina. Il test per il LAC era stato eseguito con kit HemosIL (LAC Screen, LAC Confirm, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA). Il dosaggio degli aCL era stato eseguito con kit ELISA Quanta Lite ACA IgG III (Inova Diagnostics, Inc., San Diego, CA, USA). Erano risultati elevati i livelli di IgM (1021 mg/dl, v.n. 40-230 mg/dl), di aPL screening IgM (14 U/ml, v.n. <10 U/ml), di IgM aCL (50.6 MPL, v.n. <15 MPL), di tempo di tromboplastina parziale (55 s, v.n. 25-35 s). Sulla base di questi risultati veniva posto il sospetto di APS. La diagnosi veniva successivamente confermata dalla persistenza degli stessi alterati risultati dopo 5 e 17 settimane. Considerando il forte sospetto clinico-laboratoristico di APS, durante lo stesso ricovero, veniva iniziata, oltre alla doppia terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel), terapia con warfarin (INR intorno a 2.0). La paziente veniva dimessa in buone condizioni cliniche, senza reliquati neurologici, con l'indicazione di sospendere dopo 6 mesi il clopidogrel, continuando invece il warfarin (INR tra 2.0-3.0) e l'aspirina.

Discussione

L'esistenza degli aPL è stata rivelata più di 40 anni fa sotto forma di falsa positività per i test biologici per la sifilide. È tuttavia dal 1983, con la messa a punto di metodi di determinazione molto sensibili, (radioimmunologico e poi immunoenzimatico), che la ricerca degli aPL si è ampiamente diffusa ed il loro significato clinico è divenuto evidente. Originariamente si pensava che gli anticorpi trovati nei pazienti con APS fossero diretti contro i fosfolipidi, specialmente la cardiolipina; da qui i termini "anticorpi antifosfolipidi" e "sindrome da antifosfolipidi". In realtà gli aPL sono diretti contro proteine del plasma legate ai fosfolipidi. La più conosciuta ed importante di queste proteine plasmatiche è chiamata beta₂-glicoproteina I. I termini "anticorpi antifosfolipidi" e "anticorpi anticardiolipina" sono quindi impropri; in modo più preciso si dovrebbe parlare di anticorpi anti-beta₂-glicoproteina I, o anticorpi antiproteine associate ai fosfolipidi. La beta₂-glicoproteina I è conosciuta per il suo ruolo nella coagulazione del sangue e nel metabolismo lipidico.

La patogenesi dell'APS non è ancora chiaramente compresa; come per altre malattie autoimmuni è chiamata in causa la combinazione di fattori genetici ed ambientali. Il fattore ambientale più significativo è rappresentato dalle infezioni, seguito dai traumi e dai farmaci. Nella rara variante APS catastrofica, che coinvolge il microcircolo con severa disfunzione multiorgano^{1,2}, circa un terzo dei casi è associato ad un chiaro recente episodio infettivo³. Per quanto riguarda i fattori genetici, uno studio ha dimostrato che il rischio di trombosi arteriosa in pazienti affetti da APS è aumentato in presenza di particolari polimorfismi genetici a carico di alcune glicoproteine piastriniche (in particolare la glicoproteina Ia/IIa)⁴; un altro studio ha investigato l'espressione genica dei monociti circolanti di tali pazienti, con evidenza di un'aumentata attività trascrizionale di geni coinvolti nella risposta immunitaria (CD14, STAT1, OAS2, ecc.)⁵. Il meccanismo patogenetico degli aPL sembra essere eterogeneo, includendo attivazione delle cellule endoteliali, inibizione diretta del *pathway* proteina

C-dipendente, anomalie nella funzione piastrinica e nell'attivazione del complemento. Gli aPL inducono molecole pro-adesive, pro-infiammatorie e pro-coagulanti che forniscono una possibile spiegazione all'induzione della trombosi nell'APS^{6,7}.

L'arteriosclerosi prematura può essere la prima manifestazione dell'APS⁸. Oltre a questa possono essere presenti altre manifestazioni cardiache: anomalie valvolari (sono le più comuni con ispessimento valvolare), disfunzione ventricolare (da microangiopatia trombotica)⁹, ipertensione polmonare, arteriosclerosi coronarica ed infarto miocardico⁶.

Il caso clinico presentato è un esempio di APS con arteriosclerosi prematura (severa coronaropatia trivale) con insorgenza in rapida successione di tre episodi di trombosi arteriosa, coronarica e duplice cerebrale. Considerando la familiarità per coronaropatia aterosclerotica e il recente infarto miocardico, prima di sospettare l'APS, sono state escluse le possibili fonti di embolia arteriosa cardiovascolare (trombi cardiaci, pervietà del forame ovale, placche aterosclerotiche a livello dell'aorta ascendente e arco, stenosi carotidee, fibrillazione atriale parossistica). Successivamente sono state escluse altre possibili cause di trombofilia congenite o acquisite (mutazione del gene per il fattore V Leiden, mutazione del gene MTHFR, mutazione del gene per il fattore II, disfibrinogenemia, vasculiti, ecc.). La presenza di elevati livelli di IgM aCL (>40 MPL) è stata confermata a distanza di almeno 12 settimane, come indicato dall'ultimo documento di consenso internazionale del 2006¹⁰. La paziente presenta quindi un'APS primaria, in assenza di un chiaro elemento scatenante (traumi, farmaci particolari, chiari episodi infettivi). In assenza degli eventi trombotici cerebrali, considerando la familiarità della paziente per cardiopatia ischemica, non avremmo eseguito lo screening trombofilico e non avremmo quindi iniziato un'adeguata profilassi anticoagulante. Questo caso sottolinea la necessità di sospettare l'APS non solo di fronte alle sindromi coronariche acute in soggetti giovani, ma anche di fronte ad aterosclerosi prematura in soggetti adulti con o senza importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Riassunto

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è la più comune causa di trombofilia acquisita; è una malattia sistemica autoimmune caratterizzata da trombosi arteriose e venose ricorrenti e/o perdite fetali, in associazione alla presenza di anticorpi antifosfolipidi circolanti. I meccanismi patogenetici della sindrome da anticorpi antifosfolipidi non sono completamente noti. Come per altre malattie autoimmuni, è chiamata in causa la combinazione di fattori genetici ed ambientali. Presentiamo il caso di una donna di 50 anni ricoverata per infarto miocardico antero-laterale senza sopraslivellamento del tratto ST. Dopo pochi giorni l'angiografia coronarica mostrava una severa coronaropatia coinvolgente l'arteria discendente anteriore, circonflessa e destra. Veniva quindi eseguita rivascolarizzazione coronarica percutanea mediante impianto di stent medicato sul segmento prossimale dell'arteria discendente anteriore. Il giorno successivo alla dimissione (10 giorni dopo la prima ospedalizzazione) la paziente presentava vertigini, nausea, vomito, sudorazione in assenza di modificazioni elettrocardiografiche o movimento degli enzimi cardiaci. Veniva quindi ospedalizzata presso l'U.O. di Neurologia e trattata per sospetta sindrome vertiginosa. Dopo 5 giorni, a causa di un episodio simile, veniva esegui-

ta tomografia computerizzata cerebrale che mostrava due differenti zone di ischemia acuta, parietale destra e cerebellare sinistra. La diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi veniva confermata da un elevato titolo di anticorpi anticardiolipina anche a distanza di 5 e 17 settimane. La paziente veniva dimessa senza reliquati in terapia con warfarin e doppia terapia antiaggregante (aspirina-clopidogrel per 6 mesi), quindi con warfarin e aspirina.

Parole chiave: Sindrome da anticorpi antifosfolipidi; Trombofilia; Trombosi.

Bibliografia

1. Sinico RA, Di Toma L, Sabadini E, Renoldi P, Li Vecchi M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: report of 4 cases. *J Nephrol* 2007; 20: 739-44.
2. Etsuda H, Miyamoto A, Nakajima Y, et al. Acute myocardial infarction with variable clinical manifestations: probable catastrophic primary antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *J Cardiol* 2005; 46: 155-60.
3. Sherer Y, Blank M, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome (APS): where does it come from? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 1071-8.
4. Jiménez S, Tàssies D, Espinosa G, et al. Double heterozygosity polymorphisms for platelet glycoproteins Ia/IIa and IIb/IIIa increases arterial thrombosis and arteriosclerosis in patients with the antiphospholipid syndrome or with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 835-40.
5. Bernales I, Fullaondo A, Marin-Vidalled MJ, et al. Innate immune response gene expression profiles characterize primary antiphospholipid syndrome. *Genes Immun* 2008; 9: 38-46.
6. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 491-507.
7. Salmon JE, de Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008; 17: 405-11.
8. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 172-7.
9. Vaccaro F, Caccavo D, Roumpedaki E, et al. Dilated cardiomyopathy due to thrombotic microangiopathy as the only manifestation of antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 237-41.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.