



Pautas 2011 en el diagnóstico de anticuerpos antifosfolípidos

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico

9 min.



El Dr. Ricardo Raúl Forastiero, consultor del Área de Hemostasia de Laboratorios MANLAB, nos presenta la última actualización de los criterios clínicos y del laboratorio para diagnosticar el síndrome antifosfolípido (SAF). El SAF es una enfermedad autoinmune que se define por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en el plasma de pacientes con complicaciones trombóticas tanto en el territorio venoso como arterial y/o con morbilidad obstétrica (abortos a repetición, muerte fetal, retardo del crecimiento intrauterino, eclampsia). Además nos cuenta sobre los nuevos y futuros ensayos de laboratorio, algunos automatizados, que presentan una excelente sensibilidad y especificidad clínica, una muy buena reproducibilidad y excelente comparación de resultados con los ensayos de referencia para aFL. Estas nuevas pautas son muy importantes ya que nos permitirán definir el riesgo clínico de los pacientes.



Dr. Ricardo Raúl Forastiero
Consultor Área Hemostasia MANLAB



e-mail:
ricardo.forastiero@genesis-manlab.com.ar



El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune que se define por la presencia de anticuerpos

antifosfolípidos (aFL) en el plasma de pacientes con complicaciones trombóticas tanto en territorio venoso como arterial y/o con morbilidad obstétrica (abortos a repetición, muerte fetal, retardo del crecimiento intrauterino, eclampsia) (Figura 1). Recientemente el consenso de expertos ha actualizado los criterios clínicos y de laboratorio para diagnosticar este síndrome (1,2). Los aFL en el plasma de pacientes pueden ser detectados como actividad de anticoagulante lúpico (AL) a través de la prolongación de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos o a través de ensayos en fase sólida como los ELISAs para anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anti-2 glicoproteína I (a2GPI). Para el diagnóstico de SAF se requiere que los aFL sean demostrados en al menos 2 oportunidades con un período no menor a 12 semanas entre ambas evaluaciones del laboratorio. Los aCL y/o a2GPI de isotipo IgG y/o IgM deben estar presentes en títulos moderados o altos (Tabla 1).



Tabla 1. Criterios de laboratorio del SAF (2006)

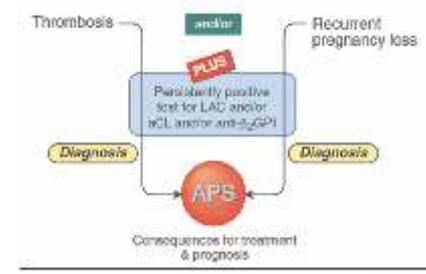
1. aCL (IgG y/o IgM), título moderado o alto (>40 GPL o MPL, o >99th percentilo), en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado para medir aCL dependientes de β_2 GPI
2. Anticoagulante lúpico, en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas (guías ISTH)
3. a β_2 GPI (IgG y/o IgM), (>99th percentilo) en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado.

Categorizar los pacientes de acuerdo al tipo de aFL presente:

- I. cualquier combinación de aFL
- IIa. sólo AL
- IIb. sólo aCL
- IIc. sólo a β_2 GPI



Figura 1. Diagnóstico del SAF



Recomendaciones para AL

En el año 2009 se publicó una guía para la realización del AL ya que las últimas eran del año 1995 (3). El Subcomité científico de estandarización de anticoagulante lúpico/aFL de la ISTH enfatizó varios aspectos a tener en cuenta:

- a. la selección de pacientes para minimizar los pedidos inapropiados de AL
- b. los métodos de procesamiento de las muestras de sangre
- c. la elección de ensayos de detección se limita al dRVVT y APTT sensible a AL
- d. el cálculo de los puntos de corte recomendados para cada etapa del diagnóstico de laboratorio
- e. la interpretación de los resultados en situaciones generales y particulares

Estas guías fueron validadas recientemente en lo que respecta a la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte tanto de los ensayos de detección como de los confirmatorios (4).

Conceptos actuales

Con posterioridad al 2006 cuando se presentaron los últimos criterios para el diagnóstico del SAF, hubo una serie de nuevos conocimientos en esta área:

1. No todos los $\alpha\beta_2$ GPI son patogénicos (relevancia de anticuerpos anti-dominio I)
2. El título de $\alpha\beta_2$ GPI se relaciona a la capacidad de producir actividad de AL
3. El concepto de que el perfil de aFL es útil en definir el riesgo de eventos clínicos relacionados al SAF
4. Varios estudios clínicos prospectivos remarcan la relevancia clínica de los anticuerpos antiprotrombina (aPT) y/o antiprotrombina/fosfatidilserina (aPS/PT)

La β_2 GPI pertenece a la superfamilia de proteínas que controlan el complemento y posee 5 dominios Sushi ubicándose el

epitope que reconocen los $\alpha\beta_2$ GPI presentes en los pacientes con SAF fundamentalmente en el dominio I de la molécula, mientras que los de pacientes con aFL pero sin complicaciones clínicas tromboembólicas reconocen epitopes ubicados en los restantes 4 dominios (II, III, IV y V). En los individuos que cursan infecciones crónicas (tipo lepra) o bajo tratamiento con ciertas drogas se detecta también $\alpha\beta_2$ GPI y en general reconocen el dominio V de la proteína (5,6). Por este motivo la detección de $\alpha\beta_2$ GPI anti-dominio I se propone como una alternativa para caracterizar a los anticuerpos patogénicos. En un estudio internacional multicéntrico que incluyó 442 pacientes con $\alpha\beta_2$ GPI, se concluyó que la presencia de $\alpha\beta_2$ GPI-anti-dominio I de isotipo IgG se asociaba a los eventos de trombosis y complicaciones obstétricas (7).

Los pacientes con los títulos mas altos de $\alpha\beta_2$ GPI son los que presentan actividad de AL dependiente de β_2 GPI mientras que aquellos con títulos de $\alpha\beta_2$ GPI mas bajos no tienen actividad de AL.

El perfil de positividad de los distin-

tos ensayos usados para detectar aFL es importante para definir el riesgo clínico de los pacientes. El concepto actual es que la triple positividad (AL+ $\alpha\beta_2$ GPI+aCL) confiere un mayor riesgo al desarrollo del primer evento de trombosis o a la recurrencia tromboembólica (8,9).

Los aPT no están aún incluidos como criterios de laboratorio para el SAF pero hay algunos estudios prospectivos recientes que remarcan que su presencia se asocia a un mayor riesgo tromboembólico (8,10). Seguramente hacen falta más estudios antes que estos anticuerpos se incorporen al panel de anticuerpos para el diagnóstico de SAF.

Nuevas metodologías para aFL

En el ultimo congreso de aFL que se llevo a cabo en Galveston, USA en 2010 hubo varios ensayos que se probaron en un workshop de laboratorio. Entre ellos dos ensayos totalmente automatizados (Fluoroenzyme immunoassay y Chemiluminescent immunoassay) para la detección individual de aCL y $\alpha\beta_2$ GPI (IgG e IgM).

Iris[®]
Diagnostics Division

Sistema Automatizado de Urinalysis



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

Además un ensayo que utiliza microesferas recubiertas con diferentes antígenos que permite la detección simultánea de aCL y a β 2GPI (IgG, IgM e IgA). Este último es totalmente automatizado (Multiplex immunoassays BioPlex 2200) y brinda los resultados en 30 minutos.

Hasta el momento hay solo un equipo comercial para la evaluación de a β 2GPI-anti-dominio I de USA y tuvo muy buena performance durante el workshop de laboratorios.

Todos los ensayos evaluados tuvieron excelente sensibilidad y especificidad clínica. Muy buena reproducibilidad y excelente comparación de resultados con los ensayos de referencia para aFL.

Conclusiones

- El riesgo de eventos clínicos aumenta progresivamente con el número de ensayos positivos de aFL
- La múltiple positividad en aFL parece ser el único perfil que identifica pacientes de alto

riesgo de trombosis

- La detección de anticuerpos anti-dominio I de β 2GPI parece ser una herramienta útil para definir el perfil clínico de los pacientes con SAF

- La evaluación de aPT o aPS/PT podría ayudar a definir pacientes de riesgo

- Por ahora solo AL, aCL y a β 2GPI permanecerán como criterios de laboratorio para definir el perfil de riesgo de los pacientes con aPL

Referencias bibliográficas

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. NEJM 2002; 346: 752-63.
2. Miyakis S, Lockshin D, 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.
3. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. On behalf of the Scientific and Standardization Committee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid- dependent antibodies. Update of the Guidelines for Lupus Anticoagulant detection. J Thromb Haemost 2009; 7: 1737-40.
4. Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias Varela ML, Adamczuk YP, Forastiero RR. New guidelines for LA: sensitivity and specificity of cut off values calculated with plasmas from healthy controls in mixing and confirmatory tests. Int J Lab Hematol 2011 (in press).
5. Forastiero R. Antigen specificity of antiphospholipid syndrome-related antiphospholipid antibodies. The

Open Autoimmunity Journal 2010; 2: 21-7.

6. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I, Perraut R, Krilis SA, Youinou P. Distinguishing features of anti-2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost 2002; 87: 599-605.

7. de Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. J Thromb Haemost 2009; 7: 1767-73.

8. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to 2 glycoprotein I and prothrombin and risk of thrombosis. J Thromb Haemost 2005; 3: 1231-8.

9. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2010; 8: 237-42.

10. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. J Thromb Haemost 2007; 5: 1158-64.



Analizadores para la medición de pH, gases en sangre, electrolitos, SO_2 , Hb y glucosa.

OPTI® R / OPTI® CCA-TS / OPTI® LION

 **OPTIMedical**

www.optimedical.com

OPTI® R Analizador de gases en sangre con cassettes reusables.

OPTI® CCA-TS Analizador portátil de gases en sangre.

OPTI® LION Analizador de electrolitos.



OPTI® R



OPTI® CCA-TS



OPTI® LION




BG Analizadores

BG ANALIZADORES S.A.
Aráoz 88 | C1414DPB | C. A. B. A. | Argentina
Tel: 54-11 4856-2024/5734/2876
Fax: 54-11 4856-5652
www.bganalizadores.com.ar
bga@bganalizadores.com.ar