

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi e tromboembolismo venoso: il ruolo della trombofilia congenita

Daniela Poli, Gian Franco Gensini

The antiphospholipid syndrome is associated with complications of pregnancy or venous or arterial thrombosis in the presence of antiphospholipid antibodies. Venous thromboembolism is the most common clinical feature. Pathogenetic mechanisms underlying the syndrome are not completely understood and several hypotheses have been raised. Secondary prophylaxis after venous thromboembolism episodes requires oral anticoagulants (prothrombin time-international normalized ratio 2-3) for 6 to 12 months. More intensive anticoagulant regimens are indicated in case of recurrence. A longer or life-long course of treatment is indicated in patients with recurrent or life-threatening events or in the presence of high titers of antiphospholipid antibodies. Among risk factors for venous thromboembolism, inherited thrombophilia is recently described, such as defects of the physiological coagulation inhibitors, genetic mutations of factor V and factor II of the coagulation cascade and hyperhomocysteinemia. High levels of factor VIII, factor IX and lipoprotein(a) have recently been proposed as new risk factors for venous thromboembolism. The coexistence of inherited thrombophilia seems to enhance the thrombogenic risk, in particular in the venous vascular bed. The new insights into the diagnosis of inherited thrombophilia could allow a better evaluation of the thrombotic risk, leading to tailor the prophylactic strategy. (Ann Ital Med Int 2005; 20: 218-223)

Key words: Antiphospholipid syndrome; Inherited thrombophilia; Venous thromboembolism.

Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono una famiglia di autoanticorpi che riconosce varie combinazioni di fosfolipidi e di proteine leganti i fosfolipidi. La definizione di "sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)" è stata conosciuta per denotare l'associazione clinica tra la presenza di questi anticorpi e una sindrome da ipercoagulabilità¹. La sindrome è caratterizzata dalla comparsa di complicanze ostetriche e/o episodi di trombosi venosa e/o arteriosa con un'incidenza di complicanze trombotiche stimata in circa 2.5% anno/paziente². Le trombosi venose sono le manifestazioni più comuni dell'APS, presentandosi dal 29 al 55% dei pazienti durante un periodo di follow-up di circa 6 anni; inoltre la metà dei pazienti presenta anche embolia polmonare. Le trombosi arteriose sono meno comuni e si presentano solitamente come ischemie cerebrali (50%), mentre il letto coronarico è interessato in un altro 23% dei casi³.

Gli aPL includono anticorpi anticardiolipina (ACL), anticorpi antibeta2-glicoproteina I e lupus anticoagulante (LAC). La suddivisione in questi tre sottogruppi di anticorpi è basata sul metodo di determinazione, essendo i primi due dosati con test immunologici che misurano rispettivamente la reattività ai fosfolipidi per gli ACL e al-

le proteine leganti i fosfolipidi per gli antibeta2-glicoproteina I. Il LAC è invece determinato mediante un test coagulativo, nel quale si valuta la sua capacità di determinare un allungamento dei tempi di coagulazione. Questi tre tipi di anticorpi non sono identici e, nonostante la frequente concordanza, non raramente sono presenti gli uni e non gli altri in varie combinazioni in un singolo individuo. In generale il LAC è più specifico per l'APS, mentre gli ACL sono più sensibili. Inoltre la specificità degli ACL aumenta con il titolo ed è maggiore per la classe immunoglobuline G che per quella immunoglobuline M⁴. Per quanto riguarda gli anticorpi antibeta2-glicoproteina I il loro significato clinico resta tutt'oggi discusso⁵, anche se alcuni autori segnalano un loro elevato valore predittivo per la trombosi^{6,7}. Dall'esame dei dati del Leiden Thrombophilia Study⁸, un vasto studio caso-controllo disegnato per identificare i fattori di rischio per tromboembolismo venoso, si rileva che la presenza di LAC determina un aumento del rischio pari a 3.6 (odds ratio 3.6, intervallo di confidenza 95% 1.2-10.9). Tale rischio aumenta di circa 10 volte (odds ratio 10.1, intervallo di confidenza 95% 1.3-79.8) quando il LAC è associato alla positività degli anticorpi antibeta2-glicoproteina I⁹. L'utilità clinica della misurazione di anticorpi diretti contro altri fosfolipidi (antiprotrombina, antifosfatidilserina, antiannessina V) rimane incerta¹⁰⁻¹².

Dipartimento del Cuore e dei Vasi (Direttore: Prof. Gian Franco Gensini), Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze
© 2005 CEPI Srl

Definizione della sindrome da anticorpi antifosfolipidi

L'APS può essere diagnosticata quando un evento trombotico arterioso o venoso o complicanze ostetriche avvengono in presenza di positività per aPL confermata nel tempo. Un workshop internazionale tenutosi a Sapporo, ha recentemente definito i criteri per la diagnosi di APS (Tab. I)^{10,13}. La diagnosi prevede che siano presenti almeno uno dei due criteri clinici (trombosi venosa o arteriosa o complicanze ostetriche) e almeno uno dei due criteri di laboratorio (LAC o ACL). Tale riferimento nosografico è oggi accettato per l'inquadramento clinico e prevede che la presenza di aPL sia dimostrata in almeno due occasioni a distanza di 6 settimane l'una dall'altra. Va precisato che l'inserimento degli anticorpi antibeta2-glicopro-

teina I accanto a LAC e ad ACL fra i criteri di laboratorio dell'APS, ha negli ultimi anni guadagnato crescente consenso. L'International Society of Thrombosis and Haemostasis ha recentemente effettuato una revisione dei criteri di definizione della sindrome con l'inserimento anche di questo parametro di laboratorio¹⁴. L'APS è definita secondaria quando si inserisce nel contesto di una malattia infiammatoria cronica, in particolare nel lupus eritematoso sistemico, differenziandosi quindi dalla forma primaria in cui non c'è evidenza di altre patologie associate. Oltre alle manifestazioni trombotiche e alle complicanze ostetriche, anche altre manifestazioni cliniche quali la *livedo reticularis* e la trombocitopenia sono frequentemente associate alla sindrome, anche se non rientrano nei criteri per la definizione diagnostica.

Patogenesi

I meccanismi che determinano lo stato protrombotico caratteristico dell'APS restano al momento sconosciuti. Se gli aPL abbiano infatti un ruolo causale o rappresentino un epifenomeno resta dubbio. È stata proposta un'ampia serie di possibili meccanismi patogenetici. Una prima ipotesi fa riferimento all'attivazione delle cellule endoteliali secondaria al legame degli aPL, come dimostrato dall'aumentata espressione di molecole di adesione, dall'aumentata secrezione di citochine e dall'aumentato metabolismo della prostaciclina¹⁵ in presenza di aPL. In particolare recenti studi indicano che gli anticorpi antibeta2-glicoproteina I attivano le cellule endoteliali mediante un legame con l'annessina A2. Gli anticorpi antibeta2-glicoproteina I si legano infatti specificamente con alta affinità all'annessina A2 espressa sulla superficie delle cellule endoteliali non attivate¹⁶. Resta tuttavia da chiarire che cosa determini questo legame e come si giunga all'attivazione delle cellule endoteliali stesse e all'espressione su queste di molecole di adesione. Una seconda ipotesi parte dall'osservazione che autoanticorpi diretti contro lipoproteine a bassa densità ossidate si trovano associate alla presenza di ACL e che alcuni ACL cross-reagiscono con lipoproteine a bassa densità ossidate. È noto che le lipoproteine a bassa densità ossidate inducono un'attivazione macrofagica e determinano danno endoteliale, meccanismo importante nel determinismo dell'aterosclerosi. Tale interazione potrebbe contribuire a spiegare il ruolo trombotico degli aPL^{17,18}. Una terza ipotesi propone un meccanismo di interferenza diretta degli aPL con proteine legate ai fosfolipidi coinvolte nella cascata coagulativa¹⁹. Infine un ulteriore meccanismo patogenetico viene ricondotto a quanto accade nella trombocitopenia indotta da eparina. In entrambe le sindromi si assiste alla comparsa di trombosi arteriose e venose, tuttavia è comune che

TABELLA I. Consenso internazionale sui criteri preliminari per la classificazione della sindrome da anticorpi antifosfolipidi*.

<p>Criteri clinici</p> <p>Trombosi vascolare Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o del microcircolo, in ogni tessuto od organo. La trombosi deve essere confermata dalla diagnostica per immagini, dal Doppler o dall'istopatologia, con l'eccezione della trombosi venosa superficiale. Per la conferma istologica, la trombosi deve essere presente senza significativa evidenza di infiammazione della parete vascolare.</p> <p>Complicanze della gravidanza Una o più morti di feti morfologicamente normali da causa sconosciuta a o dopo la decima settimana di gravidanza. La normale morfologia fetale deve essere documentata dall'ecografia o dall'esame diretto del feto, oppure una o più nascite premature di neonati morfologicamente normali a o prima di 34 settimane di gravidanza, a causa di preeclampsia o eclampsia severa, o grave insufficienza placentare, oppure tre o più aborti spontanei consecutivi da causa sconosciuta prima della decima settimana di gravidanza, con l'esclusione di anomalie anatomiche od ormonali materne o cause cromosomiche paterne o materne.</p> <p>Criteri di laboratorio Positività (a titolo alto o moderato) per anticorpi anticardiolipina tipo immunoglobulina G o immunoglobulina M riscontrabile in due o più occasioni a distanza di almeno 6 settimane, misurata con un test ELISA standardizzato per anticorpi anticardiolipina beta2-glicoproteina I-dipendenti[†]. Positività per lupus anticoagulante, riscontrabile in due o più occasioni a distanza di almeno 6 settimane[‡].</p>

* la diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi richiede la presenza di almeno un criterio clinico ed uno di laboratorio, indipendentemente dall'intervallo di tempo tra l'evento clinico e il dato di laboratorio;

[†] non sono inclusi tra i criteri diagnostici di laboratorio: anticorpi anticardiolipina tipo immunoglobulina A, anticorpi antibeta2-glicoproteina I, anticorpi diretti contro altri fosfolipidi (fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina) o altri anticorpi diretti verso proteine leganti fosfolipidi (proteina V, annessina V, proteina C, proteina S); [‡] diagnosticata in accordo con i criteri dello Scientific and Standardisation Committee della International Society of Thrombosis and Haemostasis¹³.

nello stesso individuo episodi trombotici si ripetano nello stesso distretto, suggerendo come sia necessario un "secondo insulto" sul letto vascolare per il determinarsi della trombosi²⁰. Rimane dubbio tuttavia quali siano le proteine legate *in vivo* dagli aPL. Questi apparentemente non interagiscono con cellule intatte che non espongono fosfolipidi anionici sulla membrana, mentre reagiscono, con un meccanismo beta2-glicoproteina I-dipendente, con piastrine attivate e cellule apoptotiche che espongono invece fosfolipidi anionici^{21,22}.

Trattamento del tromboembolismo venoso

Il trattamento della fase acuta di un episodio di tromboembolismo venoso in pazienti con aPL viene effettuato in maniera analoga a quanto indicato in assenza di aPL^{23,24}. L'uso dell'eparina sodica per infusione endovenosa può essere indaginoso per le difficoltà di monitoraggio di tale trattamento se è presente un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato secondario alla presenza di LAC. Il dosaggio dell'eparinemia come attività antifattore X attivato, che consente l'adattamento della dose di eparina da infondere indipendentemente dalla misurazione del tempo di tromboplastina parziale attivato, è molto costoso e complesso e non tutti i laboratori sono in grado di fornirlo. Pertanto l'uso dell'eparina a basso peso molecolare a dosi terapeutiche (100 U/kg ogni 12 ore) è preferibile. Il trattamento eparinico deve essere quindi embricato con i dicumarolici, il cui dosaggio viene monitorato con il tempo di protrombina espresso come *international normalized ratio* (INR). Nei rari casi in cui l'inibitore lupico determina un allungamento basale anche del tempo di protrombina può essere consigliabile l'uso di sistemi di misurazione del tempo di protrombina-INR che impieghino plasma diluito. Per quanto riguarda l'intensità del trattamento anticoagulante, da studi retrospettivi era emersa l'indicazione a mantenere livelli elevati di tempo di protrombina-INR (compreso tra 3 e 4)²⁵. Tuttavia due studi clinici randomizzati successivi hanno dimostrato che non c'è una maggiore protezione antitrombotica nel mantenere elevati livelli di tempo di protrombina-INR, mentre si ha un aumento del rischio emorragico^{26,27}. Pertanto si consiglia di mantenere un valore compreso tra 2 e 3, riservando livelli di decoagulazione più spinti ai pazienti che manifestino recidive nonostante un trattamento ben condotto.

Molto più complesso e incerto è invece il panorama di dati disponibili per la decisione circa la durata del trattamento anticoagulante orale. Infatti alcune casistiche sottolineano l'elevato rischio di recidiva di eventi tromboembolici dopo la sospensione degli anticoagulanti orali^{28,29}. Un ampio studio prospettico sulla recidiva di trom-

boembolismo venoso dopo un evento spontaneo ha dimostrato che la presenza di aPL determinava un rischio relativo di recidiva di 6.8 nei 13 mesi successivi alla sospensione degli anticoagulanti orali³⁰. Tuttavia l'esposizione continuativa al rischio emorragico determinato da questo trattamento deve essere considerata e, in assenza di studi disegnati in maniera da rispondere efficacemente a questo quesito, si raccomanda di adattare la decisione al singolo paziente. L'orientamento predominante attuale è per un trattamento a tempo definito (6-12 mesi) nelle trombosi secondarie ad un fattore di rischio rimuovibile quale la chirurgia, l'immobilizzazione protratta o l'uso di contraccettivi orali^{23,31}. Trattamenti protratti o a lungo termine devono invece venire riservati a pazienti con episodi spontanei, soprattutto se di particolare gravità clinica, particolarmente nei soggetti con elevati titoli di aPL. Un trattamento a tempo indeterminato è senza dubbio indicato in caso di trombosi ricorrenti^{23,24,31}.

Una particolare attenzione deve essere posta in questi pazienti nell'evitare l'esposizione a ulteriori fattori di rischio tromboembolico quali i contraccettivi orali o nell'instaurare prontamente una profilassi in caso di immobilizzazioni protratte, traumi o interventi chirurgici o in caso di gravidanza. Per questa ultima condizione l'obiettivo del trattamento è duplice: la prevenzione delle trombosi nella madre e la protezione del prodotto del concepimento per un buon esito della gravidanza. Per quanto questo aspetto esca dagli obiettivi di questa rassegna, si deve sottolineare come un trattamento antitrombotico sia indicato nelle donne affette da APS per tutta la durata della gravidanza e che l'orientamento prevalente è per l'uso di eparina a dosi profilattiche associato ad aspirina 100 mg^{32,33}. Nelle donne con APS che abbiano già avuto un evento tromboembolico alcuni tuttavia raccomandano l'uso di eparina a dosi anticoagulanti per tutto il periodo della gravidanza e nel puerperio³⁴. L'uso dell'eparina a basso peso molecolare è considerato preferibile per il minore rischio di trombocitopenia indotta da eparina e per il minor numero di somministrazioni giornaliere necessarie³⁴. L'uso di corticosteroidi è invece sconsigliato perché non efficace nella prevenzione del tromboembolismo ed associato ad un'alta incidenza di complicanze materne e fetali¹¹.

Nuove prospettive: lo studio della trombofilia nel paziente affetto da sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Tra i fattori di rischio per tromboembolismo venoso devono essere annoverate le trombofilie ereditarie, sia per le forme classiche dovute a carenza degli inibitori fisiologici della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S), che le più recentemente descritte legate a mutazioni ge-

netiche a carico del fattore V e II della coagulazione^{35,36}. Le prime sono caratterizzate da un alto rischio di eventi tromboembolici fin dall'età giovanile e da storia familiare di tromboembolismo; si tratta tuttavia di condizioni molto rare. Le seconde invece, pur essendo associate ad un modesto aumento del rischio tromboembolico, rappresentano condizioni molto comuni nella popolazione generale, con una prevalenza stimata alle nostre latitudini di circa 3% per il fattore V di Leiden³⁷ e di circa 4% per la variante G20210A della protrombina³⁸. Tra le condizioni trombofiliche si ricorda inoltre l'iperomocisteinemia che è associata ad un aumentato rischio di recidiva di tromboembolismo venoso³⁹. Anche elevati livelli di fattore VIII⁴⁰ e di fattore IX⁴¹ sono associati ad un aumentato rischio, non solo di primo evento tromboembolico, ma anche di recidiva. In particolare, gli elevati livelli di fattore VIII sembrano essere associati ad un aumentato rischio tra i soggetti che hanno avuto un primo episodio spontaneo⁴². Infine elevati livelli di lipoproteina(a), un parametro noto come fattore di rischio per patologia cardiovascolare, sono stati associati con un aumentato rischio di tromboembolismo venoso⁴³. Nel corso degli ultimi anni numerosi studi hanno riportato un aumento del rischio tromboembolico venoso in soggetti con APS che siano anche portatori di trombofilia. Brouwer et al.⁴⁴ studiando 144 pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico, hanno dimostrato che la presenza di aPL determinava un aumento del rischio di tromboembolismo venoso di circa 2 volte. In questi pazienti, quando gli aPL erano associati alla presenza di fattore V di Leiden o della variante G20210A del gene della protrombina, tale rischio aumentava di 3 volte. Non sono state dimostrate invece interazioni tra le carenze di inibitori fisiologici della coagulazione e gli aPL in questo contesto, tuttavia la bassa numerosità dei soggetti portatori di tali alterazioni dovuta alla rarità di questi difetti, deve portare ad una cauta interpretazione di questo dato, per l'elevato rischio di tromboembolismo venoso di base di questi soggetti. In questo stesso studio non si dimostrava un aumentato rischio della coesistenza di trombofilie ereditarie con aPL per quanto riguarda le trombosi arteriose. Questi autori peraltro confermano i risultati di due precedenti ricerche che hanno dimostrato un aumento da 2 a 5 volte del rischio tromboembolico venoso in soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico quando coesiste la mutazione Leiden nel gene codificante per il fattore V^{45,46}. Numerosi altri studi sono stati condotti su soggetti con APS primitiva e hanno indicato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in caso di coesistenza del fattore V di Leiden^{47,48}, mentre non è stato confermato un aumentato rischio per i pazienti portatori della variante della protrombina. Altri autori, tuttavia, non confer-

mano il ruolo addizionale nel determinismo dell'evento tromboembolico quando coesiste la mutazione Leiden⁴⁹. Allo stesso modo Kassis et al.⁵⁰ riportano dati non sufficienti a confermare il potenziamento del rischio tromboembolico venoso per l'associazione con la variante della protrombina e il fattore V di Leiden di per sé, mentre la presenza di resistenza alla proteina C attivata in questo studio si associa ad un aumento del rischio. Altre segnalazioni riportano come la presenza di aPL si associ a resistenza alla proteina C attivata, suggerendo un ruolo causale di questi anticorpi nel determinismo del fenomeno stesso⁵¹. Lo studio condotto da Kassis et al.⁵⁰ esamina anche i livelli plasmatici di omocisteina in soggetti con aPL, dimostrando un aumentato rischio per trombosi arteriose nei soggetti iperomocisteinemici, mentre l'iperomocisteinemia non sembra modificare il rischio di trombosi venose.

Il determinarsi del singolo episodio trombotico è un evento complesso che necessita della coesistenza di numerose condizioni e in soggetti affetti da trombofilie congenite o acquisite le diverse vie di attivazione della coagulazione sono variamente interessate in segmenti diversi dell'albero vascolare, conducendo a caratteristici fenotipi trombotici. Le teorie emergenti⁵², secondo cui la complessa interazione tra fattori procoagulanti e anticoagulanti è specifica di ogni singolo distretto vascolare, appaiono sempre meglio spiegare la complessità delle manifestazioni cliniche che osserviamo. Anche nei soggetti portatori di aPL la coesistenza di difetti trombofilici congeniti sembra in grado di favorire eventi trombotici nel letto venoso, con un effetto di potenziamento del potenziale trombogeno, mentre non sembrano giocare un ruolo rilevante nella patologia del letto arterioso. Anche in presenza di APS, sia essa primaria che secondaria alla presenza di lupus eritematoso sistemico o di altre malattie autoimmuni, questa caratteristica specificità per i diversi letti vascolari appare confermata. L'aumento delle possibilità diagnostiche e la ricerca di nuovi fattori di rischio ci consentirà di determinare in maniera sempre più specifica il rischio del singolo paziente, portando al clinico elementi preziosi per la definizione della durata della profilassi antitrombotica, che resta a tutt'oggi un problema aperto nella gestione di questi pazienti.

Riassunto

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è caratterizzata dall'associazione tra la presenza di questi anticorpi con ipercoagulabilità, con complicanze ostetriche e/o episodi di trombosi venosa e/o arteriosa. Il tromboembolismo venoso è la manifestazione più comune. I meccanismi che determinano lo stato protrombotico della sindrome da

anticorpi antifosfolipidi restano al momento sconosciuti e un'ampia serie di possibili ipotesi patogenetiche è stata proposta. La profilassi secondaria degli episodi di tromboembolismo venoso viene effettuata con dicumarolici (tempo di protrombina-*international normalized ratio* tra 2 e 3), riservando livelli di decoagulazione più spinti ai pazienti con recidive. Il trattamento anticoagulante è consigliato per 6-12 mesi nelle trombosi secondarie. Trattamenti a lungo termine sono indicati per pazienti con episodi spontanei, soprattutto se gravi, con elevati titoli di anticorpi antifosfolipidi o con trombosi ricorrenti. Tra i fattori di rischio per tromboembolismo venoso devono essere annoverate le trombofilie ereditarie, sia da carenza degli inibitori fisiologici della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S), che quelle secondarie a mutazioni genetiche a carico del fattore V e II della coagulazione oltre all'iperomocisteinemia. Altri parametri quali elevati livelli di fattore VIII, fattore IX e lipoproteina(a), sono stati associati ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso. È stato riportato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi se coesiste trombofilia, che sembra in grado di favorire eventi trombotici in particolare nel letto venoso, con un effetto di potenziamento del potenziale trombogeno degli anticorpi antifosfolipidi. L'aumento delle possibilità diagnostiche e la ricerca di nuovi fattori di rischio ci consentirà di determinare in maniera sempre più specifica il rischio e di valutare meglio la durata dei trattamenti profilattici.

Parole chiave: Sindrome da anticorpi antifosfolipidi; Tromboembolismo venoso; Trombofilia ereditaria.

Bibliografia

1. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
2. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-6.
3. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
4. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
5. Galli G, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
6. Balestrieri G, Tincani A, Spatola L, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies: a marker of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1995; 4: 122-30.
7. Pengo V. 48th Annual Scientific Standardisation Committee meeting. Boston, MA, July 18, 2002. Available at: <http://www.med.unc.edu/isth>
8. Van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631-5.
9. De Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1993-7.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
11. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-15.
12. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-23.
13. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific Standardisation Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsuni 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.
15. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestation of the syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 237-40.
16. Zhang J, McCrae KR. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood* 2005; 105: 1964-9.
17. Ames PR. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying "membrane stress syndrome" hypothesis. *Lupus* 1994; 3: 371-7.
18. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341: 923-5.
19. Kandiah DA, Krilis SA. Beta 2-glycoprotein I. *Lupus* 1994; 3: 207-12.
20. Arnout J, Vermynen J. Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 931-42.
21. Shi W, Chong BH, Chesterman CN. Beta 2-glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants. *Blood* 1993; 81: 1255-62.
22. Price BE, Rauch J, Shia MA, et al. Anti-phospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a beta2-glycoprotein I-dependent manner. *J Immunol* 1996; 157: 2201-8.
23. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 401S-428S.
24. Iliceto S. A guide to oral anticoagulant therapy: recommendations of Italian Federation of Anticoagulation Clinics. *Haematologica* 2003; 88 (Suppl 2): 1-52.
25. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
26. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of the high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombo-

- sis in patients with the antiphospholipid syndrome (WASP). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848-53.
27. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res* 2005; 115: 3-8.
 28. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation [letter]. *Thromb Haemost* 1996; 75: 859.
 29. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence in thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332-8.
 30. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
 31. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504-7.
 32. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9: 1328-32.
 33. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996; 66: 540-6.
 34. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 122S-131S.
 35. Bertina RM, Koelman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
 36. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
 37. Tosi A, Missiaglia E, Gatto E, Rodeghiero F. The VITA project: phenotypic resistance to activated protein C and FV Leiden mutation in the general population. *Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis*. *Thromb Haemost* 1997; 78: 859-63.
 38. Tosi A, Missiaglia E, Frezzato M, Rodeghiero F. The VITA project: prothrombin G20210A mutation and venous thromboembolism in the general population. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1395-8.
 39. Eichinger S, Stumpf A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566-9.
 40. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457-62.
 41. Van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678-82.
 42. Legnani C, Cosmi B, Cini M, et al. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004; 124: 505-10.
 43. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, et al. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 115: 601-5.
 44. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004; 104: 143-8.
 45. Fijnheer R, Horbach DA, Donders RC, et al. Factor V Leiden, antiphospholipid antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 514-7.
 46. Regeczy N, Lakos G, Balogh I, Ajzner E, Kiss E, Szegedi G. The Leiden mutation of coagulation factor V in Hungarian SLE patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 41-5.
 47. Galli M, Finazzi G, Duca F, Norbis F, Moia M. The G1691A mutation of factor V, but not the G20210A mutation of factor II or the C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase genes, is associated with venous thrombosis in patients with lupus anticoagulants. *Br J Haematol* 2000; 108: 865-70.
 48. Hansen KE, Kong DF, Moore KD, Ortel TL. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 2018-24.
 49. Chopra N, Koren S, Greer WL, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2002; 29: 1683-8.
 50. Kassis J, Neville C, Rauch J, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: association with acquired activated protein C resistance in venous thrombosis and with hyperhomocysteinemia in arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1312-9.
 51. Nojima J, Karatsune H, Suehisa E, Iwatani Y, Kanakura Y. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Clin Chem* 2005; 51: 545-52.
 52. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-64.

Manoscritto ricevuto il 19.10.2005, accettato il 14.12.2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Daniela Poli, Dipartimento del Cuore e dei Vasi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze.

E-mail: polida@ao-careggi.toscana.it