

La Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Incontro Gruppo LES 14 maggio 2005

Professor Pierluigi Meroni

Unità di Allergologia, Immunologia Clinica & Reumatologia

IRCCS Istituto Auxologico Italiano

La Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune sistemica presente in modo consistente tra i pazienti con LES e la sua diagnosi comporta atteggiamenti di prevenzione e misure terapeutiche particolari.

La storia degli anticorpi antifosfolipidi risale agli anni '40-'50 ed inizia con il vecchio test usato per la diagnosi della lue, ossia la VDRL. Questo test in realtà non è specifico per la lue e individua anticorpi diretti contro fosfolipidi che compaiono durante l'infezione luetica. Prima che venissero messi a punto esami più specifici, la VDRL era utilizzata come esame di screening per individuare malattie sessualmente trasmesse. Spesso si avevano risultati falsamente positivi, in persone cioè che avevano gli anticorpi ma non la sifilide. Ci si accorse inoltre che un certo numero di soggetti, positivo al test ma senza lue, nel corso del tempo sviluppava malattie autoimmuni o altri autoanticorpi.

Più o meno nello stesso periodo fu individuata un'anomalia della coagulazione in pazienti con il lupus. Il plasma di questi pazienti, se messo in provette destinate allo studio della coagulazione, ne determinava, in modo del tutto inatteso, un prolungamento, come se si trattasse di plasma di emofilici. Fu successivamente dimostrato che il fenomeno era dovuto alla presenza di anticorpi apparentemente diretti contro fosfolipidi e simili a quelli riscontrati nelle VDRL falsamente positive. Il test venne quindi chiamato Lupus Anticoagulant (LA), ma in realtà, come vedremo in seguito, non è limitato al solo lupus e si associa a trombosi e non a manifestazioni emorragiche.

Intorno agli anni '80 fu poi notato che pazienti con trombosi recidivanti, aborti ripetuti oppure gravidanze complicate da gestosi ed in assenza di cause apparenti, erano positivi per il LA e manifestavano anche una reattività per la VDRL.

Nell'83, grazie al dottor Hughes, si identificò la popolazione di pazienti con questa "nuova" patologia e positività per il LA: pazienti giovani, con ictus, aborti o gravidanze difficili, qualche volta disastrose, che mettevano in pericolo la loro stessa vita. La loro individuazione con il test del Lupus Anticoagulant era tuttavia laboriosa, dal momento che l'esame non era semplice e era ad alto rischio di errori. L'idea che seguì, concretizzata grazie a Nigel Harris ed Aziz Gharavi, fu quella di realizzare un esame più semplice tramite il quale fosse possibile individuare questi anticorpi senza necessariamente eseguire dei complicati test della coagulazione. Il nuovo test, simile a quelli usati per altri autoanticorpi, come ANA, anti-ENA ecc, permetteva di esaminare un numero molto maggiore di campioni in tempi brevi, anche su plasma non fresco. Di conseguenza la casistica, intesa come numero di pazienti sui quali fu possibile determinare la presenza di questi anticorpi, aumentò moltissimo. Fu quindi confermata in grossi numeri, nella seconda metà degli anni '80, l'intuizione clinica di Hughes, ossia che gli anticorpi antifosfolipidi fossero associati ad una nuova sindrome definita per l'appunto APS.

Il congresso internazionale di Sirmione del 1990 permise di caratterizzare meglio questi anticorpi. Si scoprì infatti che gli anticorpi non sono in realtà diretti contro i fosfolipidi ma contro alcune proteine che legano i fosfolipidi: beta2 glicoproteina I e protrombina. Questi dati permisero di capire meglio come gli anticorpi determinassero la malattia e di mettere a punto nuovi test diagnostici.

Nel corso degli anni '90 divenne chiaro che esistevano due aspetti dell'APS: uno rappresentato dai sintomi trombotici (sia in vene sia in arterie) ed uno ginecologico (aborti o complicanze gravidiche). In entrambi i casi le manifestazioni compaiono in pazienti che non presentano altre cause note per questi eventi.

Elemento fondamentale per diagnosticare una sindrome da antifosfolipidi è dunque la dimostrazione della presenza di questi anticorpi in pazienti con manifestazioni trombotiche o con abortività ripetuta o particolari complicanze gravidiche (eclampsia precoce e severa). Per riconoscere la Sindrome è quindi fondamentale sia il dato di laboratorio sia quello clinico, ben definito al Congresso di Sapporo nel 1998 e puntualizzato a Sydney nel novembre 2004 (in altre parole quali caratteristiche devono avere le trombosi,

quali gli aborti ed infine come e quando misurare gli anticorpi per poter formulare la diagnosi).

La Sindrome è stata inizialmente riconosciuta in associazione con il LES ma, con l'aumentare del numero di pazienti identificati, si è visto che solo la metà di essi era affetta da lupus o da altre forme autoimmuni, mentre l'altra metà aveva sintomi riconducibili alla Sindrome in assenza di malattie sistemiche. La presenza di una forma "primitiva" della Sindrome aumentava molto le implicazioni ed anche l'entità della popolazione potenzialmente a rischio. Ad esempio, antifosfolipidi sono stati riscontrati nel 50% circa degli ictus giovanili e nel 20% dei pazienti di sesso femminile con infarto del miocardio, con pochi fattori di rischio tradizionali ed ovviamente senza altre malattie autoimmuni.

Quali sono le manifestazioni cliniche dell'APS?

Le trombosi possono verificarsi ovunque: a livello cerebrale, nelle coronarie, nei reni, nelle vene delle gambe con frequente embolia polmonare etc. I sintomi quindi dipendono dalla sede in cui la trombosi è avvenuta, coinvolgendo in pratica tutte le specialità mediche.

Un tempo si diceva: "Sindrome da anticorpi antifosfolipidi = trombosi o aborti". Con l'aumentare del numero di persone studiate e seguite nel tempo negli ultimi dieci-quindici anni, ci si è resi conto che le manifestazioni cliniche associate agli anticorpi sono più ampie e, anche se le trombosi e gli aborti restano gli elementi chiave per una diagnosi, in realtà esistono molte altre patologie correlate.

Dal punto di vista neurologico ad esempio, i sintomi più comuni sono quelli derivanti da ictus o da ischemie transitorie (TIA), ma sono state descritte in un numero consistente di casi anche crisi epilettiche, disturbi cognitivi, di memoria o concentrazione.

Un altro esempio di complicanza recentemente associata con la Sindrome è la necrosi di tessuto osseo, soprattutto della testa del femore, spesso presente in giovani a volte affetti anche da lupus, ed attribuita in passato all'assunzione di cortisonici nella maggior parte dei casi. Il cortisone facilita in effetti queste necrosi (di fatto dei buchi nelle ossa), che rendono necessari interventi sostitutivi e l'impianto di protesi.

Si è visto tuttavia che in realtà una parte di questi pazienti ha piccoli infarti nell'osso dovuti ad anticorpi antifosfolipidi che causano coaguli nei vasi che irrorano il tessuto osseo.

Recentemente gli antifosfolipidi sono stati associati anche ad un danno renale, diverso da quello classico che compare in corso di lupus. E' un danno ad insorgenza lenta che porta frequentemente alla comparsa di un'ipertensione arteriosa ed insufficienza renale.

Gli antifosfolipidi sono autoanticorpi responsabili delle manifestazioni cliniche?

Oggi sappiamo che gli anticorpi antifosfolipidi sono importanti oltre che per la diagnosi, anche perché verosimilmente causa dei sintomi; sono dunque allo stesso tempo marcatori diagnostici e causa stessa di malattia, ossia "patogenetici".

Per capire meglio prendiamo l'esempio della tiroidite autoimmune. Gli anticorpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina o anti-microsomiali) sono essenziali per la diagnosi ma non causa della distruzione della tiroide, che è invece aggredita da linfociti autoreattivi. Quindi sono importanti per identificare la malattia ma hanno un ruolo marginale nel meccanismo di danno alla tiroide. Viceversa esistono anticorpi che sono importanti per la diagnosi e sono anche patogenetici, come accade nella miastenia gravis. In questa malattia infatti, gli anticorpi diretti contro il recettore che veicola gli impulsi nervosi necessari a far contrarre il muscolo non solo sono utili a confermare la diagnosi ma giocano essi stessi un ruolo decisivo nel determinare la malattia.

Allo stesso modo gli antifosfolipidi sono necessari per formulare la diagnosi e determinano la facilità alle trombosi e le complicanze della gravidanza.

Contro cosa sono diretti gli anticorpi antifosfolipidi?

I fosfolipidi di per sé non sono riconosciuti dagli anticorpi in provetta, mentre lo sono se vengono aggiunte proteine plasmatiche che legano i fosfolipidi (es. beta 2 glicoproteina 1 o protrombina). In sostanza gli anticorpi riconoscono proteine che legano i fosfolipidi e non i fosfolipidi stessi, fatto che all'inizio non era noto.

TROMBOSI ED ALTRI SINTOMI

ANTICORPI PATOGENICI

Beta2-GPI

Perché si formano anticorpi contro le proteine che legano i fosfolipidi?

Noi tutti abbiamo queste proteine, ed in grande quantità; i problemi nascono solo in chi sviluppa antifosfolipidi. Perché qualcuno dunque sviluppa autoanticorpi? Le cause sono diverse, ma in soggetti che hanno una predisposizione genetica, essenziale perché la malattia si sviluppi, probabilmente ci sono degli errori che permettono la formazione di questi anticorpi.

Al momento attuale abbiamo alcune informazioni su come questi autoanticorpi possono comparire.

Uno, se non il principale bersaglio degli antifosfolipidi è rappresentato dalla beta2 glicoproteina I. Questa proteina ha una struttura comune a molecole presenti in batteri. Se incontro un batterio che ha una parte della struttura uguale alla nostra proteina, ed ho una certa predisposizione a sviluppare una risposta immune a largo spettro, non solo costruisco anticorpi contro questo batterio, ma anche anticorpi che riconoscono parti uguali alla mia beta2 glicoproteina. In altre parole può accadere ciò che in termini tecnici si chiama mimicria molecolare, cioè costruisco una risposta contro un elemento esterno ma purtroppo riconosco anche qualcosa che è presente su una mia proteina, e quindi quello che è mandato “contro l'esterno” cross-reagisce anche con l'interno.

Non è un fatto nuovo, in immunologia abbiamo altri esempi e quello più noto è rappresentato dalla malattia reumatica. Spiegando in modo molto approssimativo: una persona ha un'infezione da streptococco, produce anticorpi contro lo streptococco e poi gli stessi anticorpi possono reagire con le valvole del cuore o nel cervello, sviluppando un'endocardite o una corea (alcune delle manifestazioni della malattia reumatica).

E' possibile riprodurre sperimentalmente questo errore. Se ad esempio somministriamo beta2 glicoproteina umana a topi, questi riconoscono la proteina estranea e producono anticorpi contro di essa. Dopo tre o quattro mesi però, compaiono anche anticorpi contro la beta2 glicoproteina murina e contro la beta2 di altre specie, ma simili nella struttura a quella murina. Se c'è quindi una predisposizione genetica a produrre autoanticorpi, e si viene continuamente bombardati da molecole estranee, ad esempio infettive, che hanno una struttura simile alle beta2 glicoproteina, prima si risponde alle strutture diverse “non proprie”, poi però per errore può avvenire questa risposta contro le proprie proteine, scatenando quindi la malattia. Ovviamente questo non in tutti i soggetti ma solo in quelli predisposti; così come tutti noi veniamo in contatto con lo streptococco beta-emolitico ma solo una piccola parte di noi sviluppa la malattia reumatica.

Cosa fanno questi anticorpi?

Si è visto che aumentano il rischio di trombosi o di abortività.

Una trombosi può capitare a tutti, ma in genere capita una volta e, in assenza di altre cause che la favoriscono, non succede più. In soggetti con anticorpi antifosfolipidi che hanno avuto una trombosi il rischio di una recidiva è superiore a quello di soggetti negativi. Lo stesso vale per gli aborti, il rischio è di averne più d'uno.

Questi anticorpi aumentano il rischio di trombosi con meccanismi differenti. Innanzitutto, diminuiscono la capacità del sangue di “digerire” un coagulo. Potenziano inoltre la capacità aggregante delle piastrine, ma più importante è la loro azione sulle cellule endoteliali, cioè quelle che tappezzano i vasi ed i globuli bianchi. Gli anticorpi antifosfolipidi favoriscono infatti l'azione di innesco della coagulazione da parte di queste cellule.

Normalmente il nostro sangue rimane fluido grazie ad un bilanciamento tra meccanismi che favoriscono la formazione del coagulo e meccanismi che la contrastano. Gli anticorpi antifosfolipidi riducono anche l'attività anticoagulante naturale ed il risultato finale di questa combinazione di effetti è una tendenza alla coagulazione.

Considerato tutto ciò, si potrebbe pensare che in presenza di questi anticorpi la formazione di coaguli avvenga sempre. In realtà gli anticorpi da soli aumentano il rischio di coagulazione, ma richiedono un altro evento, un altro fattore scatenante per indurre la formazione del coagulo. Ad esempio, spesso la prima trombosi venosa accade nelle condizioni in cui c'è stasi venosa, come dopo immobilizzazione protratta o durante l'assunzione di contraccettivi orali (che favoriscono di per sé la formazione di coaguli). In effetti esistono pazienti positivi per antifosfolipidi che per molti anni non hanno trombosi, ma la sviluppano in particolari situazioni in cui compare un secondo fattore scatenante.

Gli antifosfolipidi sono dunque un fattore di rischio trombotico che si va ad aggiungere a quelli noti, quali ad esempio un difetto di antitrombina III, la mutazione del fattore V Leiden ecc.

Abbiamo messo a punto dei modelli sperimentali per dimostrare questa successione di eventi. Se

ad esempio prendo un ratto, estraggo il mesentero (intestino) e lo guardo al microscopio, riesco a vedere il microcircolo, ossia quello che succede nei vasi. Se a questo animale avevo somministrato gli anticorpi antifosfolipidi presi da un paziente con la sindrome, non accade nulla. Se però faccio questo aggiungendo una sostanza che irrita i vasi, allora si formano trombi ben visibili al microscopio. Questi esperimenti dimostrano chiaramente che è necessaria la presenza dei due fattori contemporaneamente.

L'altro aspetto è l'abortività; vi sono molti studi clinici che hanno riportato un'associazione tra abortività e presenza di antifosfolipidi ed altrettanti modelli sperimentali animali che hanno dimostrato chiaramente come immunoglobuline di soggetti con antifosfolipidi infuse in topine gravide inducono aborti.

L'azione degli antifosfolipidi nel causare aborto è legata alla fisiologia della placenta. La placenta collega la circolazione del bambino a quella della madre; in pratica il tessuto placentare invade la parete dell'utero insinuandosi nella decidua con i villi (come le dita di una mano). Questi ultimi sono a diretto contatto con il sangue materno favorendo lo scambio di ossigeno e di sostanze nutritive. Sulla superficie dei villi placentari è espressa la beta2glicoproteina I in grande quantità, che trasforma la placenta in un perfetto bersaglio per gli antifosfolipidi. Una volta legati, gli anticorpi sono in grado di indurre trombosi placentari con distruzione del tessuto e conseguente morte del feto per mancato apporto di ossigeno e di fattori nutritivi.

Oltre ad indurre trombosi, gli antifosfolipidi influenzano la crescita e la funzione del trofoblasto. Il trofoblasto è il tessuto che forma la placenta. Durante la sua maturazione la superficie si trasforma e diviene tale da facilitare l'attacco della beta2 glicoproteina, attirando di conseguenza gli antifosfolipidi della madre. Una volta legati, questi anticorpi modificano la funzione del trofoblasto con un conseguente difetto di formazione della placenta. Questi eventi sarebbero responsabili degli aborti, a volte anche molto precoci e senza necessariamente richiedere trombosi.

Quando si devono cercare gli antifosfolipidi?

Fondamentalmente dobbiamo cercarli nei pazienti con trombosi o abortività in assenza di altri fattori noti di rischio. Vanno ricercati anche in tutti i pazienti con lupus, perché il 40% tra loro può risultare positivo. Questo non significa che avranno necessariamente trombosi ed in effetti solo la metà dei pazienti positivi sviluppa la sindrome. E' tuttavia importante poter caratterizzare la presenza di questo fattore di rischio, dal momento che il LES è già di per sé una condizione predisponente alla trombofilia.

Ulteriori situazioni che suggeriscono la ricerca di anticorpi antifosfolipidi sono: una riduzione nel numero delle piastrine (di solito moderata), ulcere alle gambe che tendono a non guarire, manifestazioni cutanee come la livido reticularis (si vede un reticolo venoso sulla pelle) o un'anemia emolitica. Recentemente è stata suggerita la loro ricerca anche in presenza di alterazioni delle valvole cardiache.

Ovviamente in tutte queste situazioni è necessario escludere le altre cause note in grado di determinare simili anomalie, prima di dare un significato alla eventuale presenza degli antifosfolipidi. Ad esempio, se un paziente ha anticorpi diretti contro le piastrine, questi sono i veri responsabili della riduzione del loro numero e non certo gli antifosfolipidi eventualmente presenti.

Quali esami dobbiamo richiedere per individuare gli anticorpi antifosfolipidi?

Mentre un tempo si cercavano anticorpi solo con i test per anticardiolipina e lupus anticoagulant, ora è stato messo a punto un sistema per trovare gli anticorpi diretti anche contro la principale proteina che lega i fosfolipidi (test per anticorpi anti-beta2 glicoproteina I). Tutti e tre questi esami devono essere eseguiti, la positività anche solo di uno è sufficiente a formulare la diagnosi in presenza delle manifestazioni cliniche.

Come si misurano gli anticorpi antifosfolipidi ?

Si usano dei piccoli pozzetti di una plastica particolare cui attacchiamo i fosfolipidi e le proteine che si legano ad essi; questi pozzetti sono poi incubati con il siero del paziente. Nel caso siano presenti gli anticorpi questi si legano al bersaglio, così come lo riconoscono sulla placenta o nei vasi. Dopo un lavaggio, si incuba con un antisiero in grado di riconoscere gli anticorpi umani eventualmente legatisi; l'antisiero contiene un colorante che può essere visualizzato con una reazione enzimatica. Più anticorpo è legato e più colore si sviluppa, e nel caso non se ne legni affatto il pozzetto resterà negativo.

Con questa tecnica possiamo preparare pozzetti che contengono solo i fosfolipidi, oppure fosfolipidi e le proteine che li legano, o soltanto le proteine che legano i fosfolipidi (ad esempio beta2 glicoproteina). In questo modo siamo in grado di identificare anticorpi con specificità differente. Questa distinzione è importante perché non tutti gli anticorpi sono indice di malattia. Ad esempio, anticorpi che reagiscono solo con i fosfolipidi (ma non con le proteine o il complesso proteine-fosfolipidi) non si associano alle manifestazioni della sindrome e si ritrovano frequentemente durante una malattia infettiva anche banale. Al termine del processo infettivo solitamente scompaiono. Al contrario, in corso di lupus o di APS primitiva gli anticorpi riconoscono il complesso formato da fosfolipidi e proteine o possono reagire anche con le sole proteine. A differenza degli anticorpi associati a processi infettivi, gli autoanticorpi presenti nelle malattie autoimmuni persistono nel tempo. Ecco la ragione per cui l'esame va ripetuto più volte a distanza di tempo (sono necessarie dodici settimane di intervallo per essere certi di una positività, in caso contrario non è possibile fare diagnosi).

Il test per il Lupus Anticoagulant.

Alla fine della cascata della coagulazione, per formare il coagulo, sono necessari dei fosfolipidi che si legano ai fattori della coagulazione. Gli anticorpi in pratica rendono i fosfolipidi non disponibili ed il risultato è che si blocca la coagulazione, o meglio si assiste ad un allungamento del tempo richiesto per la formazione del coagulo (da questo il nome di lupus anticoagulant). Nella provetta in cui il test viene eseguito c'è tuttavia solo il plasma ed i fattori della coagulazione, ma sono assenti gli altri importanti attori della coagulazione: leucociti, piastrine ed endotelio, che sono d'altra parte altrettanti bersagli per gli autoanticorpi. L'allungamento del tempo di coagulazione è quindi un artefatto in vitro. In vivo invece, gli anticorpi agiscono proprio aumentando la capacità coagulante dei leucociti e dell'endotelio e potenziando l'aggregazione piastrinica ed in ultima analisi favorendo la coagulazione.

Ecco il paradosso del LAC: gli antifosfolipidi ritardano la coagulazione in vitro ma la favoriscono invece in vivo.

Abbiamo parlato di tre test per identificare gli antifosfolipidi; sono la stessa cosa o sono diversi?

Sono simili, ma non esiste ancora un esame che serva ad identificare *tutti* gli autoanticorpi antifosfolipidi, anche se la maggioranza dei pazienti è positiva ad esempio al test per anticardiolipina. Alcuni pazienti possono essere positivi solo ad uno dei tre test diagnostici: anticardiolipina, LAC e anti beta2 glicoproteina. Il messaggio, dato anche dalle linee guida internazionali elaborate a Sydney nello scorso novembre, è di eseguire tutti e tre gli esami al momento della diagnosi. La positività (attendibile) di uno tra questi è sufficiente per diagnosticare la stragrande maggioranza delle persone con APS.

Esaminiamo il concetto di rischio prima di passare alla terapia.

Gli anticorpi sono importanti nel determinare un aumento del rischio di trombosi ma la loro presenza non sempre si associa ad un evento trombotico. In altre parole essi rappresentano un fattore di rischio necessario ma non sufficiente: è infatti richiesta la presenza di altri fattori per scatenare la coagulazione.

Quali sono questi altri possibili fattori?

Fondamentalmente la stasi venosa (immobilizzazione forzata protratta come nei lunghi viaggi, per fratture etc), l'infiammazione dovuta a processi infettivi o a traumi come quello chirurgico, la gravidanza, la pillola anticoncezionale, ecc. Altri fattori scatenanti sono invece associati in maniera particolare alla comparsa di trombosi arteriose: fumo, colesterolo, obesità, diabete, ipertensione ecc.

Tenendo conto di quanto detto a proposito di fattori di rischio, cosa accade in caso di positività degli esami in pazienti che non hanno mai avuto alcuna manifestazione clinica?

Sappiamo che la presenza degli anticorpi è una condizione di rischio aumentato, ma sappiamo anche che non sempre le manifestazioni della sindrome si presentano. Quindi la raccomandazione al momento attuale è quella di seguire dei comportamenti di semplice prevenzione, utilizzando farmaci solo in alcuni situazioni e per periodi di tempo limitati. Diversa è invece la regola in caso di avvenute manifestazioni cliniche (trombosi o aborti), come vedremo in seguito.

Cosa fare quindi per proteggersi da questo rischio aumentato?

Fondamentalmente eliminare quanti più possibili fattori di rischio si hanno: ad esempio ridurre il peso, i livelli di colesterolo, controllare i valori di pressione arteriosa, non fumare, non assumere contraccettivi orali etc. Laddove non sia possibile eliminare queste condizioni, si ricorrerà all'uso di farmaci che riducono l'aggregazione piastrinica e che scoagulano. Ecco alcuni esempi tra i più comuni: un soggetto è noto per essere positivo per anticorpi antifosfolipidi da tempo e si deve sottoporre ad una operazione chirurgica che necessiterà una immobilizzazione a letto lunga, oppure ha subito la frattura di un arto e deve restare immobile. Il suo rischio di trombosi venosa, già aumentato per la sola presenza degli antifosfolipidi, aumenterà ancora. Al fine di evitare manifestazioni cliniche, ridurremo ad esempio la sua coagulazione per il periodo di aumentato rischio durante l'immobilizzazione forzata.

Cosa fare invece nel caso in cui ci sia una manifestazione clinica della sindrome?

Occorre distinguere i vari casi possibili:

- a) *eventi trombotici acuti.* Sia le trombosi arteriose sia quelle venose sono trattate nella stessa maniera indipendentemente dalla presenza o meno degli anticorpi antifosfolipidi. Nel caso delle trombosi arteriose si effettua talvolta la lisi (=scioglimento) del coagulo e si inizia una terapia anticoagulante o antiaggregante piastrinica. Nel caso di quelle venose, si scoagula con eparina e successivamente viene introdotta una terapia anticoagulante per via orale.
- b) *Profilassi dopo l'evento acuto.* I pazienti con anticorpi antifosfolipidi presentano un elevato rischio di nuove manifestazioni trombotiche dopo il primo evento e pertanto richiedono una profilassi efficace. Nel caso di manifestazioni arteriose (ictus, TIA, infarto del miocardio etc) la profilassi è sovrapponibile a quella di pazienti senza antifosfolipidi ma con altri gravi fattori di rischio ed è basata sostanzialmente sull'uso di antiaggreganti piastrinici e talvolta di anticoagulanti orali. Nel caso invece delle manifestazioni trombotiche venose il comportamento è diverso. A causa dell'alto rischio di recidive, in pratica si continua la terapia anticoagulante orale ben oltre il solito periodo, e la si continua fin tanto che gli anticorpi sono positivi. L'intensità della scoagulazione sarà più o meno aggressiva a seconda della presenza di uno o più fattori di rischio trombotico aggiuntivi.
- c) *Manifestazioni ostetriche della sindrome.* E' ormai regola comune l'utilizzo di una terapia con basse dosi di aspirina ed eparina (sia non frazionata sia a basso peso molecolare) per la profilassi dell'aborto ricorrente. Con questo schema terapeutico la maggior parte delle donne con antifosfolipidi è in grado di avere una gravidanza a termine. Altre modalità di terapia (ad esempio immunoglobuline endovena) sono riservate a casi che presentano insuccessi nonostante la precedente terapia.