

Anticuerpos antifosfolípidos

I. Gil, E. Echavarría, J. Molina

DEFINICION

Los anticuerpos antifosfolípidos comprenden varias poblaciones de inmunoglobulinas, que pueden ocasionar falsos positivos biológicos con el VDRL, interferir con el complejo activador de la protrombina ("anticoagulante lúpico") o reaccionar con el fosfolípido cardiolipina en una prueba de enzoinmunoanálisis (EIA).

El "síndrome anticardiolipina" está configurado en un grupo de pacientes que tienen estos autoanticuerpos y que son susceptibles de presentar trombosis arteriales y/o venosas, pérdida fetal recurrente, trombocitopenia y manifestaciones neurológicas variadas (1, 2). Si bien inicialmente las manifestaciones clínicas fueron descritas en el lupus eritematoso sistémico (LES) (3, 4), se ha encontrado que la mayoría de los casos tienen anticuerpos antifosfolípidos como único marcador (síndrome antifosfolípido primario) (5, 6).

Aunque generalmente los fosfolípidos están distribuidos ampliamente en el organismo, son más abundantes en la sustancia blanca del sistema nervioso, endotelio vascular y membranas plaquetaria y celular, y desempeñan un papel activador en los procesos de coagulación y fibrinólisis.

Por la disponibilidad de la cardiolipina en forma purificada (7), se utiliza como antígeno para la detección de los anticuerpos; también pueden reaccionar con fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico. Estos fosfolípidos comparten car-

gas negativas y determinantes antigénicos o epitopes (8); otros, como fosfatidilcolina (lecitina), cefalina y esfingomielina, en la mayoría de los casos no ligan estos anticuerpos (9). Las interacciones entre los fosfolípidos y los anticuerpos son complejas; el epítopo compartido por varios fosfolípidos puede variar en su conformación debido a cambios de temperatura, cargas electrostáticas, o por mezcla particular de fosfolípidos. Igualmente, los anticuerpos son policlonales y difieren en su afinidad por el fosfolípido.

Además del LES y del síndrome antifosfolípido, otras enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, infecciones y uso de ciertos fármacos, pueden presentar anticuerpos antifosfolípidos (10).

HISTORIA

En 1952, Conley y Hartman describieron dos pacientes con LES, con hemorragias y FPB-VDRL; atribuyeron estos fenómenos a una sustancia sérica anticoagulante. En el mismo año, Moore y Mohr, encontraron que los pacientes con FPB-VDRL tenían alta prevalencia de enfermedades autoinmunes como LES, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoidea; la positividad del VDRL podía anteceder por varios años la aparición de la enfermedad.

En 1957, Laurel y Nilsson demostraron que la cardiolipina presente en el VDRL podía absorber la actividad del inhibidor de la coagulación; esta fue la primera evidencia de reactividad cruzada entre cardiolipina y el inhibidor de la coagulación descrito en pacientes con LES.

Aunque inicialmente se relacionaba la presencia del inhibidor (anticoagulante lúpico, AL) con fenómenos hemorrágicos, aun en pacientes qui-

Doctor Iván Gil: Residente de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín; Doctor Esteban Echavarría: Internista. Jefe Laboratorio Clínico del Centro Médico de la Congregación Mariana y Clínica Cardiovascular Colombiana, Medellín; Doctor Javier Molina: Profesor Titular de Medicina Interna y Jefe Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Gil.

rúrgicos no se presentaba esta complicación, excepto en presencia de trombocitopenia severa o hipoprotrombinemia. En 1963, por primera vez, se informó la asociación de trombosis con anticoagulante circulante en pacientes con LES. Sin embargo, informes similares fueron esporádicos hasta 1980 (5).

En los últimos años se desarrollaron varios métodos para detectar el anticoagulante lúpico (3, 11); claramente se estableció la relación de éste con las manifestaciones clínicas del síndrome anticardiolipina. Sin embargo, debido a diferente metodología, lo poco reproducible, la naturaleza cualitativa de los resultados, y la falta de sensibilidad, ha habido mucha confusión en relación con la prevalencia de estos anticuerpos (12, 13).

En 1983, con técnicas más sensibles (radioinmunoanálisis y EIA), usando difosfatidilglicerol (cardiolipina) como antígeno, se pudieron detectar estos anticuerpos en forma rápida, cuantitativa y económica (14). Debido a su alta sensibilidad se ha podido conocer que no todos los anticuerpos antifosfolípidos que reaccionan con la cardiolipina tienen actividad anticoagulante.

MECANISMO DE ACCION

Paradójicamente los fenómenos trombóticos son la característica de los anticuerpos antifosfolípidos. Aunque su mecanismo de acción es variado, es común la interferencia con los mecanismos anticoagulantes naturales y es probable que dada la ubicuidad de los fosfolípidos, varios factores actúen simultáneamente. En consecuencia esta interferencia por múltiples factores, produce un amplio espectro de estados de hipercoagulación (15).

En pacientes con LES este estado aumenta por el daño endotelial causado por complejos inmunes (16) y por la ateromatosis acelerada asociada al uso prolongado de corticoesteroides (17, 18).

Experimentalmente, con el fin de explicar el mecanismo de la trombosis arterial, se ha sugerido que la IgG en pacientes con AL reduce la producción de prostaciclina (potente inhibidor fisiológico de agregabilidad plaquetaria). En última instancia el anticuerpo está dirigido específica-

mente contra los fosfolípidos de la membrana endotelial en donde se origina la prostaciclina (19).

En el sistema venoso, la trombina eventualmente formada, es inactivada por dos proteínas que tienen gran afinidad por ella, ancitrombina III y trombomodulina. El complejo trombina- trombomodulina requiere fosfolípidos para activar la proteína C, que a su vez inactiva los factores VIII activado, V activado e incrementa la acción del activador tisular del plasminógeno; estas acciones requieren fosfolípidos y calcio. La deficiencia adquirida o congénita de proteína C ocasiona trombosis venosas pero rara vez arteriales (20, 21). Otros estudios han demostrado antitrombina III funcionalmente deficiente (22) e inhibición del factor Fletcher, que en unión del factor Hageman, activa la fibrinólisis (23).

En conclusión, el AL tiene múltiples mecanismos. En algunos pacientes puede predominar la activación plaquetaria y la interferencia con la prostaciclina; en otros, las trombosis venosas son debidas al bloqueo de la proteína C. También estos defectos pueden estar compensados y no dar origen a ninguna manifestación clínica.

Relación entre anticuerpos anticardiolipina y anti-DNA

Una de las mayores controversias en el estudio de los anticuerpos antifosfolípidos ha sido la relación de los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y los anti-DNA.

Desde hace muchos años se había notado la similitud entre la cardiolipina y el aparato de sostén del DNA, compuesto por fosfato y azúcar. Se sugirió que el FPB-VDRL, observado en algunos pacientes con LES, se debía a reacción cruzada del anti-DNA con la cardiolipina presente en el VDRL (24, 25).

Se ha encontrado que las moléculas de DNA y algunos fosfolípidos (cardiolipina, etc.) comparten epítopes (determinantes antigénicos). Sin embargo, algunos investigadores no aceptan totalmente este concepto (30). Estos hallazgos han dado lugar a numerosas hipótesis sobre el origen del

LES, basadas en que el DNA nativo es mal inmunógeno. La inmunización con fragmentos de DNA de cadena sencilla, únicamente produce anticuerpos monoespecíficos. En cambio, ratones inmunizados con cardiolipina desarrollan anticuerpos poliespecíficos, contra ella y el DNA.

Estos resultados sugieren que la respuesta contra el DNA, probablemente, no proviene de una reacción contra éste, sino que podría resultar de un contacto con fragmentos inusuales de DNA, de estimulación policlonal de la célula B en ausencia de antígeno, o de una reacción cruzada desencadenada por fosfolípidos de bacterias grampositivas (24, 28). Todo esto sugiere que en el LES, dependiendo del método utilizado, la misma población de inmunoglobulinas podría dar origen a un EPB- VDRL, AL, o anticuerpos anti-DNA nativo.

Recientemente se encontró que en el LES, la reactividad cruzada entre DNA nativo y cardiolipina depende de la afinidad de los anticuerpos por su antígeno. Cuando el anti-DNA tiene baja afinidad, hay reacción cruzada, pero cuando es alta, la actividad anticardiolipina proviene de una población de inmunoglobulinas diferente; esto es lo más común en el LES. En un estudio de 55 anticuerpos monoclonales desarrollados contra el DNA nativo, sólo seis (10%) reaccionaron contra la cardiolipina, todos con baja afinidad por el DNA (30). La disparidad de los resultados posiblemente se debe a la forma como se obtuvieron los anticuerpos anti-DNA; los que encontraron reacción cruzada, usaron la técnica EIA que es muy sensible y detecta anticuerpos de baja afinidad; los que no la encontraron, utilizaron la técnica de FARR que selecciona anticuerpos de alta afinidad.

Otros hallazgos que sugiere el origen diferente de los AAC y los anticuerpos anti-DNA, son el predominio de las subclases IgG1 e IgG3 en los últimos y la presencia de todas las subclases en los primeros. Por otra parte, en los AAC predominan las cadenas livianas lambda, y las kappa en los anti-DNA (31). Es conocido también que la mayoría de pacientes con AAC carecen de anti-DNA y que igualmente existen diferentes asociaciones clínicas entre estos dos autoanticuerpos.

¿Qué son estos autoanticuerpos y cómo se detectan?

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden detectarse por tres métodos: FPB-VDRL, pruebas de coagulación para el AL y la prueba EIA para AAC.

Estos métodos identifican distintas poblaciones de anticuerpos de todos los isotipos, generalmente IgG, IgM o ambos. En infecciones con aparición transitoria de AAC, la respuesta predominante es IgM; ésta desaparece con la resolución del proceso infeccioso (32-35). La mayoría de pacientes con asociaciones clínicas tienen isotipo IgG (9). No se sabe por qué unos pacientes están asintomáticos y otros sufren graves complicaciones, ¿qué es lo que desencadena una respuesta inmune, contra antígenos tan comunes, y cómo llegan a la circulación unos anticuerpos que están dirigidos contra la membrana de la célula que los produce? (3).

Falso positivo biológico para el VDRL

El antígeno usado en el VDRL es un micelio compuesto por cardiolipina (difosfatidilglicerol) y lecitina (fosfatidilcolina). Al parecer, el antígeno expuesto en la mayor parte del micelio es la lecitina, y contra este fosfolípido reaccionan principalmente los anticuerpos en la sífilis; en esta cantidad también aparecen anticuerpos anticardiolipina por lo general en títulos bajos pero nunca se encuentra anticoagulante lúpico. En el síndrome anticardiolipina o antifosfolípido primario, menos de la cuarta parte de los casos tienen FPB-VDRL; esto se debe a que los anticuerpos antifosfolípidos reaccionan débilmente con la cardiolipina de micelio VDRL, pero no con la lecitina (37). Tampoco todos los FPB-VDRL falsos positivos son debidos a anticuerpos anticardiolipina (38). En conclusión, el VDRL es un sistema insensible e inespecífico para detectar los AAC.

Anticoagulante lúpico

Característicamente el AL produce prolongación del tiempo en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, ocasiona prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado, y ocasionalmente del tiempo de protrombina.

Actúa en el complejo convertidor de la protrombina, formado por los factores X activado, V activado, fosfolípido plaquetario y calcio (3, 11).

Para distinguir el efecto del AL del producido por deficiencia de factores de coagulación, se debe mezclar el plasma con igual cantidad de plasma normal. Esta prueba corrige el tiempo parcial de tromboplastina cuando existe deficiencia de factores, pero no ocurre en presencia del AL. También deben distinguirse los plasma con TPTa prolongado por inhibidores específicos contra factores de la coagulación, principalmente el VIII (raro, en pacientes con LES o hemofilia). Su efecto anticoagulante aumenta al incubar el plasma por dos horas a 37°C, mientras que el efecto del AL es inmediato y no aumenta con la incubación (12,13). Esta diferenciación es fundamental en el manejo, ya que al contrario de lo que ocurre con el AL, los pacientes con estos inhibidores específicos están predispuestos a hemorragias severas. Rara vez, casi siempre en el LES, se ha encontrado hipoprotrombinemia marcada asociada con AL y aunque su mecanismo no es claro, parece ser debida a anticuerpos diferentes contra protrombina. Sin embargo, hipoprotrombinemias leves son comunes en pacientes con AL (3, 12).

La sensibilidad del TPTa depende de muchos factores, tanto desde el punto de vista técnico, como de la fuente de fosfolípidos (tromboplastina). Se tiene como criterio de prolongación una cifra mayor de 5 segundos sobre la medida del control normal. Se debe usar plasma pobre en plaquetas y centrifugado a 2.000 revoluciones por minuto por 10 minutos, porque se ha demostrado que ellas, al absorber el anticuerpo, producen resultados falsos normales. Se utilizan fosfolípidos de cerebro humano, bovino, conejo o fosfolípidos de soya (positividad de 80 a 100%). Se obtienen resultados dudosos (prolongación de 1 a 5 segundos) en 2 a 30% de los casos (13).

Clásicamente se acepta que la curva de diluciones del TPTa corrige al hacer diluciones del plasma con solución salina (que se obtenga valores similares a los obtenidos en la curva de diluciones del control normal). Sin embargo, se han descrito diferentes patrones de comportamiento de las di-

luciones, cuyas implicaciones clínicas no son todavía claras. Tripplett y cols encontraron que 16% de sus pacientes corrigieron al adicionar plasma normal, y 14% alargaron el TPTa al incubar el plasma a 37°C durante 2 horas; ellos no encuentran la explicación de este fenómeno. En consecuencia, las pruebas de coagulación para la detección del AL son de difícil elaboración y deben ser interpretadas de acuerdo a los aspectos clínicos (12).

El "cofactor lúpico" es otro aspecto del comportamiento heterogéneo del AL; se debe a la capacidad del plasma normal de prolongar el efecto del AL, probablemente ocasionado por presencia de ciertas proteínas plasmáticas (complemento, protrombina, inmunoglobulinas) (3, 13). En consecuencia, debido a las consideraciones anotadas, con frecuencia se requieren múltiples pruebas para identificar el AL.

Para aumentar la sensibilidad de las pruebas, se han usado técnicas de dilución de la fuente de fosfolípidos para desenmascarar anticuerpos. Otras técnicas aumentan la especificidad al neutralizar el efecto anticoagulante, añadiendo plaquetas o fosfolípidos (39,40). La más reciente, desarrollada por Thigarajan y Shapiro (41), usa veneno de víbora de Russell, cantidad limitada de fosfolípidos y neutralización con plaquetas. Esta prueba ha demostrado ser altamente sensible, específica, económica y de gran utilidad en casos con TPTa normal con sospecha de AL. El veneno de víbora de Russell es un potente procoagulante y permite en un solo paso diferenciar el AL de inhibidores de los factores VIII y IX.

Aunque algunos investigadores han afirmado que todos los pacientes con AL tienen AAC en título alto (42), otros han encontrado esta correlación únicamente en 58 a 70% de los casos (43). Esto sugiere que si bien el AL y los AAC se relacionan, no son anticuerpos idénticos. Mediante el empleo de varios fosfolípidos purificados (44), se encontró que los sueros con AL tienen anticuerpos específicos contra varios de ellos; sin embargo, la actividad anticoagulante siempre se asocia con anticuerpos antifosfatidilserina. También se demostró que la mayoría de los sueros tienen AAC

(91%) y rara vez contra la fosfatidilcolina (7%).

En resumen, el AL es un fenómeno *in vitro*. Para documentar su presencia se requiere: 1. TPTa que exceda 5 segundos o más el control normal. 2. TPTa (mezcla 1:1 de plasma del paciente y plasma normal) que exceda 5 segundos o más el TPTa del plasma normal. 3. Déficit de 50% o más, en la actividad de estos factores con dilución progresiva de plasma. 4. Exclusión de otras anomalías (5).

Anticuerpos anticardiolipina

El método EIA utiliza cardiolipina sintética y suero en vez de plasma; es rápido, sencillo y permite cuantificar los resultados. Sin embargo, debido a su alta sensibilidad es necesario trazar una línea de corte entre los resultados normales y anormales, generalmente 2 ó 3 desviaciones estándar sobre los controles. Mientras más alto es el título de AAC, mayor probabilidad de encontrar AL, FPB-VDRL, y fenómenos trombóticos. No obstante, no siempre se ha encontrado asociación clínica (45).

Inicialmente, los estados hipergamaglobulinémicos dieron falsos positivos porque las inmunoglobulinas se unían en forma inespecífica a la cardiolipina (46). Los esfuerzos para estandarizar el método han mejorado la especificidad, y en la actualidad casi siempre se emplea el mismo procedimiento (47). Por lo tanto, las pruebas de coagulación para el AL no han sido reemplazadas en su totalidad, ya que continúan siendo más específicas para predecir ciertas complicaciones clínicas del síndrome (48,49). Posiblemente el uso futuro de fosfatidilserina purificada (las plaquetas no tienen cardiolipina en su pared) aumente la especificidad de la prueba (44).

PREVALENCIA

Dependiendo del método utilizado y del contexto clínico, la prevalencia es variable. En el LES se ha encontrado AL en 10 a 42% de los casos (3, 11, 29, 42). Cuando se usa EIA la frecuencia de AAC varía de 38 a 61% (14, 42). Recientemente, en un estudio de 60 pacientes con LES se comparó el TPTa con veneno de víbora de Russell y el

EIA para AAC; 6.7% de los casos tenían AL y 25% AAC (50). Algunos han encontrado relación entre el nivel de AAC y actividad lúpica, especialmente cuando existe compromiso pleuropericárdico y dermatológico (30, 51). Sin embargo, otros estudios no han encontrado correlación. Existe un informe de relación inversa entre AAC y daño renal en LES (52).

En otras entidades como artritis reumatoidea, artritis psoriática, enfermedad de Behcet y púrpura trombocitopénica trombótica, los AAC se han encontrado en 15 a 30 % de los pacientes (11, 45, 53).

Algunas sustancias como procainamida, quinidina, fenitoína, clorpromazina, hidralazina, penicilina y amoxicilina pueden producir AL, el cual desaparece al suspender el medicamento. Ocasionalmente algunas de estas drogas (principalmente procainamida y quinidina) pueden ocasionar fenómenos trombóticos. En un estudio de 47 pacientes tratados con clorpromazina durante más de 2 años, 42 tenían AL, en relación con la duración del tratamiento y con la dosis (36).

De los pacientes con inmunodeficiencia primaria, 18% tienen estos anticuerpos; también hay descritos anticuerpos antinucleares, antitiroideos, factor reumatoideo, etc, como reflejo de un desorden en la inmunorregulación. Sin embargo, en pacientes con defecto severo en la producción de anticuerpos (inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada severa, agamaglobulinemia ligada al sexo), la prevalencia es muy baja, mayor en el síndrome de Wiskott Aldrich, síndrome de Di George, candidiasis mucocutánea crónica, ataxia telangiectasia y en la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A. Se cree que esta última entidad, debido a falta de Ig A secretora, un número mayor de antígenos logra acceso a la circulación e induce una respuesta inmune cruzada contra estructuras propias (54).

Las infecciones, especialmente las virales, pueden producir transitoriamente AL y AAC, pero su prevalencia es desconocida (34, 35, 55). 70% de los pacientes con SIDA e infecciones oportunistas tienen AAC, por lo general transitorias si la infección se resuelve (56). Recientemente se in-

formaron varios pacientes con enfermedad de Lyme y compromiso neurológico, con títulos altos de AAC (57).

Si bien no se conoce exactamente la prevalencia de AL y AAC en la población general, aproximadamente 2% de pacientes examinados para prueba rutinaria de coagulación tienen AL (12); el AAC se ha encontrado en 2.3 a 15% de controles sanos (58).

ASOCIACIONES CLINICAS

Las principales asociaciones clínicas de este síndrome son trombosis venosas y/o arteriales, trombocitopenia, aborto y pérdida fetal recurrente. Existen otras, todavía no muy definidas y documentadas.

Trombosis

Tanto el AL como el AAC se asocian con fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales (14,42, 43, 49, 50). Esto se ha comprobado también al comparar pacientes con AL positivo y negativo que tienen la misma enfermedad; 25 a 75% de pacientes lúpicos con AL positivo, presentan por lo menos un episodio de trombosis y solamente 10% de los negativos tienen complicaciones trombóticas (11).

Aproximadamente 70% de los eventos trombóticos ocurren en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, en ocasiones asociado con tromboembolismo pulmonar. Se han informado algunos casos con trombosis de vena axilar, lo cual no se observa en otros estados de hipercoagulabilidad (11).

En el sistema arterial las trombosis cerebrales, con frecuencia múltiples y recurrentes, son las más comunes; se manifiestan en forma de amaurosis fugax, escotomas, hemiparesia, afasia, parestesia, vértigo y demencia multi-infarto (59-63). Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con isquemia cerebral y AAC tienen LES; por lo tanto, es más común en mujeres jóvenes con síndrome antifosfolípido primario, usualmente asociado con otros factores de riesgo como enfermedad valvular, hipertensión arterial, migraña, uso de anovulatorios y tabaquismo, lo que sugiere sinergismo de los anticuerpos (64).

También se ha sugerido la asociación de estos autoanticuerpos con oclusión aórtica (19, 64), infarto del miocardio (66, 67), coagulación intravascular diseminada (68), trombosis de vena renal (4), síndrome de Budd-Chiari (69, 70), trombosis de senos venosos cerebrales (71), hipertensión pulmonar por tromboembolismo recurrente (72,73) y trombosis de venas yugular, antecubital y safena (74).

En un estudio, 21 % de pacientes menores de 45 años con infarto del miocardio tenían títulos altos de AAC, pero la frecuencia de fenómenos trombóticos posteriores al infarto fue mayor que en el grupo control. Sin embargo, los factores de riesgo y los hallazgos angiográficos iniciales fueron similares en ambos grupos, lo que sugiere que la aparición de los anticuerpos se debe a necrosis miocárdica con liberación de fosfolípidos como cardiolipina (75). En otro estudio de pacientes con revascularización coronaria se demostró correlación de AAC con oclusión tardía de los puentes. Los enfermos con AAC con frecuencia tuvieron infarto, lo que sugiere una respuesta inmune a la necrosis miocárdica (76)..

Trombocitopenia y otras anormalidades hematológicas

La relación de los anticuerpos antifosfolípidos con trombocitopenia ha sido variable, posiblemente por el hecho de ser aguda, episódica e impredecible (1, 49). En el LES, los AAC se han asociado con Coombs positivo y con el síndrome de Evans (anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica) (5, 14, 77,78).

Un daño común puede explicar la coexistencia de trombosis, anemia hemolítica y trombocitopenia. La presencia de hemólisis al igual que la aparición transitoria de AAC pueden ser fenómenos desencadenados por infección. El proceso infeccioso puede producir esta cadena de eventos por reacción cruzada de fosfolípidos como la fosfatidilserina y componentes de la pared celular de algunas bacterias (78).

La hipocomplementemia asociada con AAC en pacientes con LES y en mujeres abortadoras sugiere que el complemento juega un papel como

potenciador de la actividad anticoagulante de estos anticuerpos (79). En 1959, se encontró que un factor del plasma normal puede aumentar el efecto del AL; se cree que este "cofactor lúpico" es una gamaglobulina o el mismo complemento. Tampoco se ha podido demostrar activación de la vía clásica del complemento como ocurre con la reacción tóxica (80). Otros autores han encontrado que en algunos casos la deficiencia de C4 es congénita y su asociación con AAC podría deberse a que el defecto en la vía clásica del sistema ocasiona persistencia de antígenos como cardiolipina o similares, facilitando la autoinmunización (81). Sin embargo, otros no han encontrado hipocomplementemia relacionada con los AAC o el AL.

En consecuencia la identidad del "cofactor tóxico" y el significado del complemento en este fenómeno, no está dilucidado (77).

Aborto recurrente y pérdida fetal

Los efectos de los anticuerpos antifosfolípidos son más constantes y severos en el embarazo; la relación entre el AL y el aborto recurrente ha sido bien documentada en los últimos ocho años y puede ser la única manifestación del síndrome antifosfolípidos (82-85). En presencia del AL, excepcionalmente se han registrado niños a término con peso normal (86). La supervivencia fetal es de 14% y los pocos embarazos a término, frecuentemente se complican con preeclampsia severa o insuficiencia placentaria (87).

Los hallazgos patológicos más comunes son trombosis placentaria y vasculopatía con depósito de Ig y complemento (85). En embarazos complicados con preeclampsia se han encontrado reducción de metabolitos de prostaciclina en el plasma materno, producción disminuida de prostaciclina en la placenta, cordón umbilical, tejido uterino, y disminución de la relación prostaciclina-tromboxano. La inhibición de producción de prostaciclina por el AL, puede explicar la alta frecuencia de preeclampsia y retardo de crecimiento intra-uterino (85).

10% de mujeres con aborto recurrente idiopático (3 o más abortos consecutivos inexplicables)

tienen AL o títulos elevados de AAC. Es importante anotar que la mayoría de los casos se han estudiado después de los embarazos, y como el AL puede ser un fenómeno transitorio, se puede estar subestimando su importancia (88).

En el LES, 30% de los embarazos terminan en muerte fetal; se encuentran infartos y hemorragias placentarias, engrosamiento de la membrana basal trofoblástica y depósitos de Ig y complemento en los vasos deciduales (89). No se han encontrado que otros autoanticuerpos (linfocito-tóxicos, anti-Ro) sean responsables de muerte fetal (90,91); tampoco se ha demostrado exacerbación tóxica durante el embarazo, lo que implica que las complicaciones obstétricas del LES son causadas principalmente por los anticuerpos antifosfolípidos (92).

Como el AL tiene especificidad y valor predictivo muy altos para muerte fetal, se ha propuesto el tratamiento desde el primer embarazo. No ocurre lo mismo con el AAC, cuya alta sensibilidad ocasiona falsos positivos en embarazos normales; por lo tanto, su valor predictivo es aún insuficiente para basar una conducta terapéutica (88, 89,93, 94).

OTRAS ASOCIACIONES

Lesiones valvulares

Aunque la pericarditis fibrinoide es la lesión cardíaca más común en el LES, 2% de los pacientes tienen lesiones valvulares que requieren reemplazo. Histológicamente se encuentra vasculitis, degeneración mixomatosa o endocarditis de Libman Sacks; esta última es un hallazgo muy común en las autopsias pero rara vez asociada a daño valvular (95). Recientemente se han descrito lesiones de endocarditis de Libman Sacks en pacientes con LES o con síndrome antifosfolípido primario, asociada a trombosis cerebral, corea, demencia multi-infarto, livedo reticularis y anticuerpos antifosfolípidos (96, 101).

Aunque la microembolización puede ser un mecanismo importante, el daño endotelial producido por estos anticuerpos sugiere lesión común de vasos cerebrales y endocardio (102). Si el daño valvular se debe a un estado de hipercoagulabili-

dad, es recomendable anticoagulación permanente, aun en presencia de bioprótesis (103, 104).

Livedo reticularis, papulosis atrófica maligna y úlceras crónicas de miembros inferiores

En 1965, Sneddon describió seis pacientes con livedo reticularis, hipertensión y manifestaciones neurológicas, cuyo estudio histológico de piel mostró oclusión de arteriolas de la dermis profunda, sin evidencia de vasculitis. Las manifestaciones neurológicas son trombosis, isquemia cerebral transitoria, epilepsia y demencia. Estudios posteriores confirmaron esta combinación, conocida desde entonces como síndrome de Sneddon (105).

Con frecuencia la livedo precede las manifestaciones neurológicas durante años. Recientemente se ha encontrado que este síndrome se asocia con AAC o AL, sin evidencia de otra anormalidad inmunológica (106,107). Este estado hipercoagulable responsable de las manifestaciones clínicas sugiere que los anticuerpos antifosfolípidos tienen papel patogénico. En el LES, la livedo reticularis se asocia con complicaciones neurológicas y AAC (108, 109).

La papulosis atrófica maligna o síndrome de Degos, se caracteriza por pápulas generalizadas en tronco y extremidades que aparecen en grupos y dejan un centro atrófico descrito como "cicatrices en porcelana". El estudio histológico de piel muestra trombosis y daño endotelial de arterias y arteriolas de la dermis. Aunque existen casos familiares limitados a la piel, se pueden encontrar lesiones en intestino que causan hemorragia y perforaciones a veces fatales. Ocasionalmente existe compromiso cerebral asociado con AL y AAC, lo que sugiere el papel patogénico de estos anticuerpos (105, 110).

Ultimamente se ha encontrado la asociación de anticuerpos AAC y úlceras recurrentes en miembros inferiores; algunos de estos pacientes tienen hipertensión, fenómeno de Raynaud, acrocianosis y trombosis digital (105).

Corea gravidorum, esclerosis lupoide, migraña, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré

La corea gravidorum sin historia de fiebre reu-

mática previa puede ser otra de las manifestaciones del síndrome antifosfolípido. En algunos casos, con estudio anatómopatológico, se ha encontrado infartos en los ganglios basales (111, 112).

Recientemente se ha descrito algunos casos de mielopatía transversa en mujeres jóvenes con anticuerpos antifosfolípidos conocida como "esclerosis lupoide". Igualmente, en la "paresia espástica del Pacífico" o "neuropatía de Jamaica" se encuentra FPB-VDRL y títulos altos de anticuerpos contra el virus linfotrópico humano tipo I (HTLV I) sugiriendo una respuesta inmune anormal mediada por anticuerpos antifosfolípidos, dirigida contra los fosfolípidos de la médula espinal (113, 115).

Varios informes han asociado la migraña a otros componentes del síndrome antifosfolípido, especialmente trombocitopenia e isquemia cerebral transitoria; posiblemente se debe a un trastorno de la serotonina plaquetaria por los anticuerpos ligados a su membrana (64, 116). Un caso de síndrome de Guillain Barré en una paciente de 57 años con síndrome antifosfolípido sugiere reactividad cruzada entre cardiolipina y fosfolípidos del sistema nervioso central como esfingomielina y cefalina (117).

El hallazgo de AL en algunos pacientes con epilepsia tardía, sugiere igualmente un probable mecanismo para explicar el origen del cuadro convulsivo (118).

TRATAMIENTO

Como no se conoce claramente la historia natural de los anticuerpos antifosfolípidos, no se pueden hacer recomendaciones definitivas sobre su prevención y manejo.

Aunque la mayor parte de la información es anecdótica, parece que la heparina es efectiva en el tratamiento de la trombosis venosa, y si bien el control con TPTa no sirve por su prolongación previa, no hay complicaciones hemorrágicas. La anticoagulación oral con o sin anti agregantes plaquetarios parece prevenir nuevos episodios, pero posiblemente se debe hacer en forma indefinida debido a la alta reincidencia de trombosis al sus-

penderla (66). Algunos pacientes con isquemia cerebral transitoria han mejorado con dipiridamol y aspirina, pero todavía no se conoce el tratamiento preventivo de la trombosis arterial (11). El uso de corticoesteroides e inmunosupresores es controvertido; al parecer sólo están indicados en casos de trombosis recurrente a pesar de anticoagulación adecuada (49).

La hidroxycloquina inhibe de la agregabilidad plaquetaria; algunos han informado su utilidad en la profilaxis de trombosis y tromboembolismo en el postoperatorio de pacientes con alto riesgo. Por lo tanto, es posible que pueda usarse en el futuro como profilaxis antitrombótica a largo plazo en pacientes con el síndrome antifosfolípido (119).

Todavía existe más controversia en relación con el tratamiento de la pérdida fetal recurrente. Lubbe y colaboradores fueron los primeros en sugerir el uso de 75 mg de aspirina y 40 a 60 mg diarios de prednisona administrados desde las primeras semanas del embarazo (120); la supervivencia se incrementó a 66% sin consecuencias para el niño, aunque con alta frecuencia de facies cushingoides, acné, preeclampsia e infecciones en la madre. Si bien los corticoesteroides disminuyen la actividad del AL, su efecto sobre el AAC es errático (121), y no se conoce el parámetro para determinar la dosis de prednisona. Actualmente se efectúan trabajos prospectivos y controlados con el fin de compararla combinación prednisona-aspirina con heparina en mujeres con aborto recurrente. También se evalúa la prevención de nuevos episodios en pacientes que han sufrido trombosis.

En conclusión, aún no existe una norma definitiva en relación con la terapia de los pacientes sintomáticos.

ABSTRACT

Antiphospholipid antibodies include a wide variety of immunoglobulin population which may cause false positive results with VDRL, interfere with the prothrombin activator complex (lupic anticoagulant) or react with the phospholipid cardiolipin in an immunoenzymatic assay (IEA). The "anticardiolipin syndrome" is the presence of these antibodies in patients with arterial or venous

thrombosis, recurrent spontaneous abortions, thrombocytopenia and a variety of ischemic neurologic syndromes. Although the initial description of the syndrome was made in patients with systemic lupus erythematosus, today is well known that the great majority of cases have antiphospholipid antibodies as the only marker (primary antiphospholipid syndrome). In this review a minute discussion of this family of antibodies, its pathophysiologic significance and its associated diseases is made.

REFERENCIAS

1. Hughes GRV, Harris NN, Charavi AE. The anticardiolipin. *J Rheumatol* 1986; **13**:486-489.
2. Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; **15**: 1742-1746.
3. Shapiro S, Thiagarajan P. Lupus anticoagulants. *Prog Hemost Thromb* 1982; **6**:263-285.
4. Boey ML, Colaco CB, Charavi AE, Elkou KB, Loizou S, Hughes GRV. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; **287**: 1021-1023.
5. Mueh JR, Kenneth DH, Rapaport SJ. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; **92**: (part 1) 156-159.
6. Elias M, Eldor A. Thromboembolism in patients with the "lupus"-type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; **144**: 510-515.
7. Hughes GRV. Vascular disease, thrombosis and recurrent abortion. May be linked by antibodies against phospholipids. *Br Med J* 1988; **297**: 700-701.
8. Bessman JD. Epitopes in medicine: the example of the lupus anticoagulant. *JAMA* 1988; **259**: 573.
9. Charavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotypes distribution and phospholipids specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**: 1-6.
10. Harris EN. Solid-phase anti-cardiolipin test revisited. *Am J Med* 1988; **85**: 599-601.
11. Lechner K. Lupus anticoagulants and thrombosis. In: Vermine M, Vermeylen J, Lijlaen HR, Arnout J. Eds. International congress in haemostasis and thrombosis, 1987. International Society on Thrombosis and Haemostasis and Leuven University Press, Leuven. 1987: 525-547.
12. Trippllett DA, Brandt JT, Maas RL. The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulants. *Arch Patol Lab Med* 1985; **109**: 946-951.
13. Brant JT, Trippllett DA, Musgrave K, Orr C. The sensitivity of different coagulation reagents to the presence of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 1987; **111**: 120-124.
14. Harris EN, Boey ML, MackWorth-Young CG, Charavi AE, Patel BM, Loizou S, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; **II**: 1211-1214.
15. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; **102**: 814-828.
16. Angles-Cano E, Sultan Y, Clauvel JP. Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus; possible relation to endothelial cell damage. *J Lab Clin Med* 1979; **94**: 312-324.
17. Bykley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; **58**: 243-264.

18. Urowitz MB, Bookman AM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzld MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; **60**: 221.
19. Carreras LO, Machin SJ, Deman R, Dfreyne G, Vermeylen J, Spitz B, Van Assche A. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobuline interfering with prostacilin formation. *Lancet* 1981; **I**: 244-276.
20. Carion R, Tobelem G, Soria C, Caen J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *New Eng J Med* 1986; **314**:1193-1194.
21. Mitchell CA, Rowell JA, Han L, Young JP, Salem HH. A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *New Engl J Med* 1987; **317**: 1638-1643.
22. Cosgriff TM, Martin B. Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis and Rheum* 1981; **24**: 94-96.
23. Sanfelippo MJ, Drayna CJ. Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant: a mechanism of thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1982; **77**: 275-279.
24. Shoenfeld Y, Schwartz RS. Immunologic and genetic factors in autoimmune disease. *New Engl J Med* 1984; **311**:1019-1029.
25. Kolke T, Sueishi M, Funaky H, Tomioka H, Yoshida S. Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1984; **56**:193-199.
26. Lafer EM, Rauch J, Andrzejewski JR, Mudd D, Furie B, Schwartz RS, Stollar BD. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; **153**: 897-909.
27. Koike T, Tomioka H, Kumagai A. Antibodies cross-reactive with DNA and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1982; **50**: 298-302.
28. Shoenfeld Y, Rauch J, Hassicotte H, Datta S, Andre-Schwartz J, Stollar BD, Schwartz RS. Polyspecificity of monoclonal lupus autoantibodies produced by human-human hybridomas. *New Engl J Med* 1983; **308**:414-420.
29. Colaco CB, Elkon KB. The lupus anticoagulant; a disease marker in antinuclear negative lupus that is cross-reactive with antibodies to double-stranded DNA. *Arthritis and Rheum* 1985; **28**: 67-74.
30. Smeenk RJ, Lucassen WAM, Swaak TJG. Is anticardiolipin activity a cross-reaction of anti-DNA or a separate entity? *Arthritis and Rheum* 1987; **30**: 607-617.
31. Gharavi AE, Harris EN, Lockshin MD, Hughes GRV, Elkon K. IgG subclass and light chain distribution of anticardiolipin and anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; **47**: 286-290.
32. Cold JE, Haubensock A, Zalusky R. Lupus anticoagulant and Aids. *New Engl J Med* 1986; **314**: 1252-1253.
33. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G. Lupus anticoagulant in acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986; **256**:491-493.
34. Misra R, Venables PJW, Watkins RPF, Maini RN. Autoimmunity to cardiolipin in infectious mononucleosis. *Lancet* 1987; **II**: 629.
35. Colaco CB, Mackie U, Irving W, Machin SJ. Anticardiolipin antibodies in viral infections. *Lancet* 1989; **I**: 622.
36. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, Derman R, Romano G, Hartnett J, Varma A. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 194-199.
37. Colaco CB, Male DK. Anti-phospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE: distinct profiles of epitope specificity. *Clin Exp Immunol* 1985; **59**: 449-456.
38. Koskela P, Vaarala O, Makitalo R, Palosuo T, Aho K. Significance of false positive syphilis reactions and anticardiolipin antibodies in a nation wide series of pregnant women. *J Rheumatol* 1988; **15**: 70-75.
39. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: a comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Pathol* 1983; **79**: 678-682.
40. Rosove MH, Ismail M, Koziol B, Runge A, Kasper CK. Lupus anticoagulants. Improved diagnosis with a kaolina clotting time using rabbit brain phospholipid in standard and high concentrations. *Blood* 1986; **68**: 472-478.
41. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro S. The use of the dilute Russel venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986; **68**: 869-874.
42. Harris EN, Charavi AE, Hughes CRV. Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; **11**: 591-609.
43. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants antibodies to phospholipid. *JAMA* 1988; **259**: 550-554.
44. Branch DW, Rote NS, Dostal DA, Scott JR. Association of lupus anticoagulant with antibody against phosphatidylserine. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; **42**: 63-75.
45. Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo JL, Bruce Smith J. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis and Rheum* 1987; **30**: 752-760.
46. Lenzy R, Land J, Spiera H. Anticardiolipin antibodies in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1392.
47. Loizou S, McCrea JD, Reynolds R, Rudge AC, Boyle CC, Harris EN. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; **62**: 738-745.
48. Derksen R, Hasselaar P, Blokzijl L, Gmelig Meyling F, De Croot P. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1988; **47**:364-371.
49. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Charavi AE, Hughes CRV. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; **146**:2153-2156.
50. Petri M, Rheinschmidt M, Whitinc-O'Keefe Q, Hellman D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russel viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 524-531.
51. Isenberg DA, Colaco CB, Dudeney C, Todd-Pokropek A, Snaith ML. The relationship of anti-DNA antibody idiotype and anticardiolipin antibodies to disease activity in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1986; **65**:46-55.
52. Weidmann CE, Wallace DJ, Peter JB, Knight PT, Bear MB, Klinenberg JP. Studies of IgG, Ig M and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; **15**: 74-79.
53. Hull RG, Harris EN, Charavi AE, Tincani A, Asherson RA, Valesini G, Denman AM, Froude G, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; **43**: 746-748.
54. Pascual-Salcedo D, Garcia MC, Lopez M, Fontan G. Anticardiolipin antibodies in patients with primary immunodeficiency diseases. *Ann Rheum Dis* 1988; **47**:410-413.
55. Brodeur G, O'Neill P, Williams J. Acquired inhibitors of coagulation in nonhemophiliac children. *J Pediatr* 1980; **96**: 439-441.
56. Cohen A J, Philips TM, Kessler CM. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 175-180.
57. MacWorth-Young C, Harris EN, Gharavi A, Steere AC, Malawista SE, Hughes G. Anticardiolipin antibodies detected in the sera of patients with Lyme disease: relationship to neurological features. *Arthritis and Rheum* 1995; **28** (supl.) S30.
58. Manoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutso-

- poulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; **44**: 297-307.
59. Landi G, Calloni MV, Sapbadini MG, Mannucci PM, Candelise L. Recurrent ischemic attacks in two young adults with lupus anticoagulants. *Stroke* 1983; **14**: 377-379.
 60. Kelley RE, Gilman PB, Kovacs AG. Cerebral ischemia in the presence of lupus anticoagulant. *Arch Neurol* 1984; **41**: 521-523.
 61. Yagnik P, Dhopes V. Stroke and circulating lupus. *Stroke* 1984; **15**: 388-389.
 62. Fisher M, McGehee. Cerebral infarct, TIA and lupus inhibitor. *Neurology* 1986; **36**: 1234-1237.
 63. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, Sheehan N, Gharavi AE, Harris EN, Hughes GRV. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**: 605-611.
 64. Levine SR, Welch KM A. The spectrum of neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; **44**: 876-883.
 65. Drew P, Asherson RA, Zuk RJ, Coodwin FJ, Hughes GRV. Aortic occlusion in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**: 612-616.
 66. Asherson RA, Chan JKH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985; **44**: 823-825.
 67. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Myocardial infarction in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. *Arthritis and Rheum* 1986; **29**: 1292-1293.
 68. Bird AG, Lendrum R, Asherson RA, Hughes GRV. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**: 251-255.
 69. Averbuch M, Levo Y. Budd-Chiari syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1986; **45**: 435-437.
 70. Roudot-Thoraval F, Gouault-Heilmann M, Zafrani ES, Barge J, Dhumeaux D. Budd-Chiari syndrome and the lupus anticoagulant. *Gastroenterology* 1985; **88**: 605-c.
 71. Levine SR, Kieran S, Puzio K, Feith H, Patel SC, Welch KMA. Cerebral venous thrombosis with lupus anticoagulants. Reports of two cases. *Stroke* 1987; **18**: 801-803.
 72. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Pulmonary hypertension and chronic cutaneous lupus erythematosus: association with the lupus anticoagulant. *Arthritis and Rheum* 1985; **28**: 118.
 73. Asherson RA, Mack Worth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A, Gharavi A, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1983; **287**: 1024-1025.
 74. Strauss KW, Gonzalez H. El síndrome de anticardiolipina: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Med Col* 1988; **13**: 46-50.
 75. Hamsten A, Björkholm M, Norkerg R, De Faire U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; **I**: 113-116.
 76. Morton KE, Kriles SA, Baron DW, Gavaghan TP, Daggard GE, Hickie J, Chesterman CN. Coronary artery bypass graft failure-an autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986; **II**: 1353-1357.
 77. Haseltine M, Rauch J, Danoff D, Esdaile J, Tannernbaum H. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: evidence of an association with positive Coomb's and hypocomplementemia. *J Rheumatol* 1988; **15**: 80-86.
 78. Deleze M, Oria C, Alarcón-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; **15**: 611-615.
 79. Unander AM, Norberg P, Hahn L, Arfors L. Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1987; **156**: 114-119.
 80. Lockshin MD, Harpel PC, Druzin ML, Becker CG, Klein RF, Watson RM, Elkon KB, Reinitz E. Lupus pregnancy. D-Unusual pattern of hypocomplementemia in the pregnant patient. *Arthritis and Rheum* 1985; **28**: 58-66.
 81. Wilson WA, Perez MC, Michalski JP, Armatis PE. Cardiolipin antibodies and null alleles of C4 in black americans with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; **15**: 1768-1772.
 82. Firkins BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and abortion in young women. *Lancet* 1980; **II**: 366-367.
 83. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies-clinical association. *Postgrad Med J* 1986; **62**: 1081-1087.
 84. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *New Engl J Med* 1985; **313**: 1322-1326.
 85. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, Qamar T, Magid M, Jovanovic L, Ferenc M. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 1985; **313**: 152-156.
 86. Stafford-Brady FJ, Gladman DD, Urowitz MB. Successful pregnancy in systemic lupus erythematosus an untreated lupus anticoagulant. *Arch Intern Med* 1988; **148**: 1647-1648.
 87. Lubbe WF, Liggins GC. Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **153**: 322-327.
 88. Petri M, Colbus M, Anderson R, Whitting-O'Keefe Q, Corash L, Hellman D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. *Arthritis and Rheum* 1987; **30**: 601-606.
 89. Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, Laskin CA, Urowitz MB. Lupus pregnancy: a prospective study of placental changes. *Arthritis and Rheum* 1988; **31**: 358-366.
 90. Hubscher O, Eimon A, Arana RM, Riveros D. Lupus anticoagulant, anti-Ro (SS-A) antibodies, and fetal wastage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1988; **31**: 302.
 91. McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 518-523.
 92. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin M, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984; **77**: 893-898.
 93. Kalunian KC, Peter JB, Midelekauff HR, Sayre J, Ando DG, Mangotich M, Hahn BH. Clinical significance of a single test for anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; **85**: 602-608.
 94. Lockshin MD, Druzin ML. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *New Engl J Med* 1985; **313**: 1351.
 95. Straaton KV, Chatham WW, Reveille JD, Koopman WJ, Smith SH. Clinically significant valvular heart disease in systemic erythematosus. *Am J Med* 1988; **85**: 645-650.
 96. Asherson RA, Lubbe WF. Cerebral and valve lesions in SLE: association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; **15**: 539-543.
 97. Ford PM, Ford SE, Lillicrap DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; **15**: 597-600.
 98. Tsokos GC, Tsokos M, Le Riche NGH, Klippel JH. A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1986; **16**: 70-78.
 99. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 37 1988. *New Engl J Med* 1988; **319**: 699-712.
 100. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vázquez JJ, Chan O, Baguley E, Hughes GR. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies

- ies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; **86**: 391-399.
101. **Chartash EK, Lands DM, Paget SA, Qamar T, Lockshin MD.** Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; **86**: 407-412.
 102. **Fox IS, Spence AM, Wheelis RF, Healey LA.** Cerebral embolism in Libman-Sacks endocarditis. *Neurology* 1980; **30**: 487-491.
 103. **Dajee H, Hurley EJ, Szarnick RJ.** Cardiac valve replacement in systemic lupus erythematosus. A review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; **85**: 718-726.
 104. **Myerowitz PA, Michaelis LI, McIntosh CL.** Mitral valve replacement for mitral regurgitation due to Libman-Sacks endocarditis. Report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; **67**: 869-874.
 105. **Burton JL.** Livedo reticularis, porcelain-white scars, and cerebral thromboses. *Lancet* 1988; **I**: 1263-1265.
 106. **Jonas J, Kolbe K, Volker HE, Kalden JR.** Central retinal artery occlusion in Sneddon's disease associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Ophthalmol* 1986; **102**: 37-40.
 107. **Levine SR, Langer SL, Albers JW, Welch KMA.** Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; **38**: 798-800.
 108. **Winstein C, Miller Mil, Axtens R, Buchanan R, Littlejohn GO.** Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987; **123**: 596-600.
 109. **McHugh NJ, Maymo J, Skinner RP, James I, Maddison PJ.** Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; **47**: 110-145.
 110. **Englert HJ, Hawkes CH, Boey ML, Derue ML, Loizou S, Harris EN, Gharavi AE, Hull RG, Hughes GRV.** Dego's disease: association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1984; **289**: 576.
 111. **Lubbe WF, Walker E.** Chorea gravidarum associated with circulating lupus anticoagulant: successful outcome of pregnancy with prednisone and aspirin therapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; **90**: 487-490.
 112. **Ichikawa K, Kim RC, Givelber H, Collins G.** Chorea gravidarum: report of a fatal case with neuropathological observations. *Arch Neurol* 1980; **37**: 429-432.
 113. **Harris EN, Gharavi AE, MackWorth-Young CG, Patel BM, Derue G, Hughes GRV.** Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for antiphospholipid antibodies. Case report. *Ann Rheum Dis* 1985; **44**: 281-283.
 114. **Gessain A, Vernant JC, Maurs L, Barin F, Gout O, Calender A, De The G.** Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patient with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **II**: 407-410.
 115. **Rodgers-Johnson P, Morgan OSC, Zaninovic V, Sarin PR, Graham DS.** HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **II**: 1247-1248.
 116. **Brandt KO, Lessell S.** Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1978; **21**: 7-16.
 117. **Harris EN, Englert H, Derue G, Hughes GRV, Gharavi A.** Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1983; **II**: 1361-2.
 118. **Inzelberg R, Korczyn AD.** The lupus anticoagulant and late epilepsy. *Neurology* 1987; **37**(suppl. 1): 304.
 119. **Wallace DJ.** Does hidroxicloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis and Rheum* 1987; **30**: 1435-1436.
 120. **Lubbe WF, Palmer SJ, Butler WS, Liggins GC.** Petal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983; **I**: 1361-1363.
 121. **Derksen RHWN, Biesma D, Bouma DM, Gmelig Meyling FHJ, Kater L.** Discordant effects of prednisone on anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Arthritis and Rheum* 1986; **29**: 1295-1296.