

Το ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Παναγιώτης Αθανασίου, Πηγελόπη Κωνσταντοπούλου
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) χαρακτηρίζεται από ένα ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων με ποικίλουσα βαρύτητα. Οι συνηθέστερες εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι οι αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι δυνατό να παρατηρηθούν αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και ποικιλία άλλων νευρολογικών συνδρόμων. Οι πιο συχνές δερματικές εκδηλώσεις είναι η δερματική πελίωση και τα δερματικά έλκη. Οι πιο σημαντικές καρδιακές εκδηλώσεις είναι η προσβολή των βαλβίδων, η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών και λιγότερο συχνά η μυοκαρδιοπάθεια και ο ενδοκαρδιακός θρόμβος. Η νεφρική προσβολή είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Θρομβωτικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε επίπεδο της νεφρικής αγγείωσης. Οι πνευμονικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ περιλαμβάνουν την πνευμονική εμβολή, το πνευμονικό έμφρακτο, τη θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση και την πνευμονική μικροαγγειακή θρόμβωση. Είναι δυνατό να παρατηρηθεί θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία. Από τους οφθαλμούς μπορεί να παρατηρηθεί προσβολή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς. Το ΑΦΣ σχετίζεται με νοσηρότητα και αποβολές κατά τη διάρκεια της κύησης. Υποτροπιάζουσες αποβολές, τυπικά στο δευτέρο τρίμηνο, είναι ένα από τα πιο σταθερά χαρακτηριστικά του ΑΦΣ.

Λέξις ευρετηρίου: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αρτηριακή θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, υποτροπιάζουσες αποβολές

Εισαγωγή

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) είναι μια μη φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος¹. Η πιο σημαντική παθολογική διεργασία είναι η θρόμβωση που καταλήγει στις περισσότερες από τις κλινικές εκδηλώσεις τις οποίες εμφανίζουν οι ασθενείς. Υποτροπιάζουσες θρομβώσεις μαζί με ιστορικό αποβολών και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ορίζει το σύνδρομο.

Οι αρτηριακές και οι φλεβικές θρομβώσεις μπορεί να παρατηρούνται στο ΑΦΣ, διαχωρίζοντας το από καταστάσεις που προδιαθέτουν σε θρόμβωση, όπως είναι η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, S ή αντιθρομβίνης III. Οποιοδήποτε οργανό ή αγγείο (μικρό, μέσο ή μεγάλο) μπορεί να προσβληθεί στη διαταραχή αυτή. Επομένως, τα εύρος των κλινικών εκδηλώσεων είναι πολύ μεγάλο.

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και ποικιλία άλλων νευρολογικών συνδρόμων. Η συσχέτιση μεταξύ των εκδηλώσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος και της παρουσίας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ποικίλει στις διάφορες μελέτες.

Τα ισχαιμικά θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια είναι η πιο συχνή εκδήλωση από το κεντρικό νευρικό σύστημα στο ΑΦΣ. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται σε 6.8% μη επιλεγμένων ασθενών με αρτηριακό θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο². Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια μπορεί να παρατηρηθούν σε οποιοδήποτε αγγειακό πεδίο και παρατηρούνται σε ηλικία μερικές δεκαετίες μικρότερη από την ηλικία που παρατηρούνται τα συνήθη ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια³. Λιγότερο συχνή ισχαιμική εγκεφαλική εκδήλωση είναι η θρόμβωση των φλεβώδων κόλπων του κρανίου. Εχουν επίσης περιγραφεί πολλαπλές θρομβώσεις μικρών αγγείων με δημιουργία εμφράκτων και έκπτωση νοητικών λειτουργιών ή και άνοια.

Η σχέση μεταξύ της ημικρανίας και του ΑΦΣ είναι αμφιεγόμενη. Εχει, ωστόσο, παρατηρηθεί ότι νεαρές γυναίκες με ΑΦΣ εμφάνισαν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μετά μερικά έτη ημικρανίας⁴.

Υπάρχουν αρκετές αναφορές εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, ήπια γνωστική δυσλειτουργία μέχρι σοβαρή άνοια, σε ασθενείς με ΑΦΣ. Ελειψίματα της λεκτικής μνήμης, ελαττωμένη ψυχοκινητική ταχύτητα και ελαττωμένη συνολική παραγωγικότητα έχουν συσχετισθεί με το ΑΦΣ.

Μερικοί ασθενείς με ΑΦΣ έχουν χαρακτηριστικά που παραπορούνται συχνά στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Σπασμοί και χορεία έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Εγκάρσια μυελική συνδρομή αναφέρεται σε ασθενείς με το ΑΦΣ και θεωρείται ότι οφείλεται και σε ισχαιμικές βλάβες και σε δράση των αντισωμάτων καθώς αυτά συνδέονται με τα φωσφολιπίδια του νωτιαίου μυελού.

Οξεία νευροαισθητήρια βαρηκοΐα έχει παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς με ΑΦΣ.

Δερματικές εκδηλώσεις

Μεγάλη ποικιλία δερματικών εκδηλώσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με το ΑΦΣ. Στις εκδηλώσεις αυτές συμπεριλαμβάνονται η δικτυωτή πελίωση, τα δερματικά έλκη, η δερματική γάγγραινα, η νεκρωτική αγγειίτιδα, τα δερματικά οζίδια, οι ερυθηματώδεις κηλίδες, οι υπωνύχιες αιμορραγίες και η αγγειίτιδα δίκην δικτυωτής πελίωσης^{5,6}.

Οι πιο συχνές δερματικές εκδηλώσεις είναι η δικτυωτή πελίωση και τα δερματικά έλκη. Η σχέση μεταξύ της δικτυωτής πελίωσης και άλλων κλινικών εκδηλώσεων και η αξία της ως προγνωστικού δείκτου αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Η δικτυωτή πελίωση περιγράφεται συχνότερα στο δευτεροπαθές (35%) σε σύγκριση με το πρωτοπαθές ΑΦΣ (17%) και προσβάλλει κατά προτίμηση το γυναικείο φύλο σε σχέση με το ανδρικό (28% γυναίκες, 16% άνδρες).

Τα δερματικά έλκη είναι συχνά. Ιστολογική εξέταση των δερματικών βλαβών δείχνει θρόμβωση των μικρών αγγείων με υπερπλασία των αγγείων και ελάχιστες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις.

Ο επιπολασμός των υπωνύχιων αιμορραγιών είναι λιγότερο από 5% σε ασθενείς με ΑΦΣ. Γάγγραινα δακτύλων έχει επίσης περιγραφεί. Υπάρχουν αρκετές περιγραφές περιπτώσεων εκτεταμένης επιφανειακής νέκρωσης του δέρματος σε ασθενείς με το σύνδρομο.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Το ΑΦΣ έχει ποικιλία καρδιακών εκδηλώσεων. Οι πιο σημαντικές είναι η προσβολή των βαλβίδων, η προσβολή των στεφανιάων αρτηριών και λιγότερο συχνά η μυοκαρδιοπάθεια και ο ενδοκαρδιακός θρόμβος. Οι εκδηλώσεις αυτές παραπορούνται στο πρωτοπαθές και στο δευτεροπαθές ΑΦΣ που συνοδεύει συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Πολλές μελέτες έχουν πιστοποιήσει την παρουσία βαλβιδικής καρδιακής νόσου σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΑΦΣ και σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο

και δευτεροπαθές ΑΦΣ⁷. Βαλβιδική προσβολή παραπτείται σε περίπου 48% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και ΑΦΣ και μόνο σε 21% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο χωρίς αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Μελέτες έδειξαν βαλβιδοπάθεια σε 35% έως 75% ασθενών με ΑΦΣ. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι κλινικά ασυμπτωματικοί και η βαλβιδοπάθεια ανιχνεύεται μόνον με την ακρόαση και την ηχωκαρδιογραφία. Ηχωκαρδιογραφικά μπορεί να παραπρηθούν βαλβιδικές εκφύσεις και πάχυνση των βαλβίδων. Η κύρια λειτουργική διαταραχή είναι ανεπάρκεια, ενώ στένωση παρατηρείται σπάνια. Η μιτροειδής προσβάλλεται συχνότερα ακολουθούμενη από την αορτική βαλβίδα. Προσβολή της τριγλώχινος και της μιτροειδούς έχει επίσης περιγραφεί.

Στεφανιαία νόσος έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ΑΦΣ^{8,9,10}. Διάφορα αντισώματα συμμετέχουν στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς αυτούς. Ασυνήθεις καρδιακές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι ο ενδοκαρδιακός θρόμβος και η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία¹¹.

Νεφρικές εκδηλώσεις

Η νεφρική προσβολή είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό του ΑΦΣ. Θρομβωτικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε επίπεδο της νεφρικής αγγειώσης, τη νεφρική αρτηρία και τους κλάδους της, τα αρτηριόλια, το σπείραμα ή τη νεφρική φλέβα¹²⁻¹⁶. Οι διάφοροι νεφρικής προσβολής συμπεριλαμβάνουν τη θρόμβωση του σπειραματικού τριχοειδούς, τη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, τη φλοιική νέκρωση, τη θρόμβωση ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας και τη θρόμβωση της νεφρικής φλέβας. Οι συνήθεις ιστολογικές βλάβες που παραπορούνται είναι θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, αποφράξεις αρτηριολίων, πάχυνση του έσω χιτώνα των μεσολοβιδών αρτηριών και εστιακή φλοιική ατροφία.

Η υπέρταση είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση και παρατηρείται σε περισσότερο από 70% των ασθενών. Μπορεί να είναι ήπια, σοβαρή ή ακόμη και κακοήθης υπέρταση. Παθογενετικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην εμφάνιση της συμπεριλαμβάνουν τη θρόμβωση του στελέχους της νεφρικής αρτηρίας και ενδονεφρικές αγγειακές βλάβες. Όλοι οι ασθενείς με ΑΦΣ και υπέρταση θα πρέπει να ερευνώνται για την πιθανή ύπαρξη νεφρικής προσβολής (ειδικά στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), καθώς η υπέρταση μπορεί να είναι η μόνη πρώιμη κλινική εκδήλωση. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι επίσης συχνή και μπορεί να σχετίζεται με πρωτεΐνουρία και αιματουρία¹⁷. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να παρατηρηθεί.

Η θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας – τα νεφρικά έμφρακτα και η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας είναι σπα-

νιότερες εκδηλώσεις. Οταν διαπιστώνεται νεφρικό έμφρακτο πέραν της *in situ* θρόμβωσης κλάδου της νεφρικής αρτηρίας πρέπει να διερευνάται τό ενδεχόμενο εμβόλου από βλάβες των βαλβίδων. Οι αγγειακές βλάβες συμπεριλαμβάνουν την αρτηριοσκλήρυνση, την ινώδη υπερτηλασία του έσω χιτώνα, την απόφραξη αρτηριών και αρτηριολίων, τη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και εστιακή φλοιώδη ατροφία¹⁷.

Πνευμονικές εκδηλώσεις

Οι πνευμονικές εκδηλώσεις του ΑΦΣ περιλαμβάνουν την πνευμονική εμβολή, το πνευμονικό έμφρακτο, τη θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση και την πνευμονική μικροαγγειακή θρόμβωση¹⁸.

Πνευμονική εμβολή παρατηρείται σε 30% ασθενών με ΑΦΣ. Υποτροπιάζουσα πνευμονική εμβολή μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση. Πνευμονική υπέρταση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί^{19,20}. Σπάνια οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζονται με διάχυτη κυψελιδική πνευμονική αιμορραγία²¹. Τα συμπτώματα της σπάνιας αυτής πνευμονικής εκδήλωσης είναι ο πυρετός, η δύσπνοια με ή χωρίς αιμόπτυση, η υποξαπία και τα διάχυτα πνευμονικά διηθήματα.

Αιματολογικές εκδηλώσεις

Η πιο συχνή αιματολογική εκδήλωση του ΑΦΣ είναι η θρομβοπενία²². Παρατηρείται σε 25% περίπου των ασθενών με το σύνδρομο και σπάνια είναι σοβαρή. Αιμολυτική αναιμία μπορεί επίσης να παρατηρηθεί^{23,24} και όταν συνδυάζεται με θρομβοπενία καλείται σύνδρομο Evans'. Αν και η παρουσία θετικής άμεσης δοκιμασίας Coombs' δεν είναι σπάνια, η παρουσία αιμολυτικής αναιμίας είναι ασυνήθης. Ο παθογενετικός μηχανισμός της αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς με ΑΦΣ δεν είναι σαφής. Τα αντιφασφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη του ερυθρού, αλλά και αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα ή ανοσοσυμπλέγματα που συνδέονται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να συμμετέχουν.

Οφθαλμοί

Η οξεία ισχαιμία των οφθαλμικών αγγείων είναι μείζον χαρακτηριστικό του ΑΦΣ και προσβάλλονται συνήθως τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς²⁵⁻²⁹. Είναι δυνατό να παρατηρηθεί παροδική αμαύρωση, αγγειοαποφρακτική χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια και οπτική νευροπάθεια. Η θρόμβωση της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς είναι συχνότερη από αυτή της αρτηρίας. Ανεξήγητη αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, ιδιαίτερα σε νέα άτομα πρέπει να εγείρει την υπόνοια του ΑΦΣ.

Ενδοκρινείς αιδένες

Το ΑΦΣ συσχετίζεται με ελάχιστες περιπτώσεις νοσημάτων του ενδοκρινικού συστήματος. Από τις ελάχιστες αυτές περιπτώσεις η συχνότερη είναι η επινεφριδιακή ανεπάρκεια³⁰. Συνήθως η επινεφριδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε θρομβώσεις των επινεφριδιακών φλεβών άμφω που προκαλούν αιμορραγικά έμφρακτα και τελικά νέκρωση. Εχει περιγραφεί σαν πρώτη κλινική εκδήλωση σε πρωτοπαθές ΑΦΣ και σε γνωστό σύνδρομο μετά την απότομη διακοπή αντιπηκτικής αγωγής. Εχει επίσης περιγραφεί υποφυσιακή ανεπάρκεια μετά τοκετό – σύνδρομο Sheehan's – που αποδίδεται σε αγγειακή θρόμβωση λόγω της παρουσίας αντιφασφολιπιδικών αντισώμάτων.

Αντιφασφολιπιδικό σύνδρομο και κύηση

Το ΑΦΣ σχετίζεται με νοσηρότητα και αποβολές κατά τη διάρκεια της πρώιμης και όψιμης κύησης^{31,32}. Η απώλεια του κυήματος μπορεί να οφείλεται σε αποβολή, ενδομήτριο θάνατο, γέννηση θηνησιγενούς νεογονού η θάνατο νεογεννήτου. Η νοσηρότητα στην κύηση μπορεί να οφείλεται σε οξεία διηθήματα του πλακούντα.

Υποτροπιάζουσες αποβολές, τυπικά στο δεύτερο τρίμηνο, είναι ένα από τα πιο σταθερά χαρακτηριστικά του ΑΦΣ. Πολλές περιπτώσεις διαγνώσκονται μετά από έρευνα που γίνεται λόγω αποβολής. Οι αποβολές στο πρωτοπαθές ΑΦΣ ανέρχονται στο 50-75% των ασθενών. Μερικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η αναλογία αυτή μπορεί να ανέρχεται στο 90% ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και ΑΦΣ. Σε κυήσεις που δεν καταλήγουν σε αποβολή ή θάνατο του εμβρύου, αποκόλληση του πλακούντα και πρόωρος τοκετός παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome. Clinical manifestations

Panagiotis Athanassiou, Penelope Konstantopoulou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

The antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by a broad spectrum of clinical manifestations of varying severity. The most common clinical manifestations are arterial and venous thrombosis. Clinical manifestations associated with the central nervous system include arterial thrombotic events, psychiatric manifestations and a variety of other nonthrombotic neurologic syndromes. The most frequent skin lesions are livedo reticularis and skin ulcers. The most important cardiac manifestations are valve disease, coronary artery disease and less commonly

9. Väistölä O, Mänttäri M, Manninen V, Tenkanen L, 1997, 17: 3159-3163
10. Zukerman E, Toubi E, Shiran A, Sabo E, Shmuel Z, 1995, 91: 23-27
11. Nakae V, Kotake S, Shimamoto K, Fukasawa C, Hara M, Kamataki N. Systemic lupus erythematosus with myocardial dysfunction due to microvasculopathy. Lupus 2000, 9: 446-447
12. Asherson RA, Noble GE, Hughes GRV. Hypertension, antiarrhythmic antibodies and the "primary" antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 1992, 51: 1180-1181
13. Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies and renal artery stenosis. Q J Med 2000, 93: 127-129
14. Rossi E, Sami C, Zini M, Casoli MC, Restori G, 1992, 51: 1180-1181
15. Asherson RA, Buchanan N, Baguley E, Hughes GR. Postpartum bilateral renal vein thromboses in the primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1993, 20: 874-876
16. Morgan RJ, Fenley CL. Renal vein thromboses caused by primary antiphospholipid syndrome. Br J Urol 1994, 74: 807-808
17. Nocky D, Daugas E, Drroz D, Beauffis H, Grunfeld JP, Pilette JC, Barilety J, Hilli G. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid antibodies. J Am Soc Nephrol 1999, 10: 507-518
18. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung. J Rheumatol 1995, 22: 62-66
19. Koike T, Tsutsumi A. Pulmonary hypertension and the antiphospholipid syndrome. Intern Med 1995, 34: 938-940
20. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. Am J Med 1994, 96: 3-9
21. Cervera R. Recent advances in antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
22. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. J Am Acad Dermatol 1999, 40: 1190-1196
23. Brey RL, Hart RG, Scherman DG, Tegeleir CH. Occlusive events and death. Neurology 1990, 48: 91-94
24. Chang CL, Donaghy M, Poulter N, and World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migration and stroke in young women: Case-control study. BMJ 1999, 318: 13-18
25. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
26. Levert AK. Antibodies against cardiolipin and antiphospholipid antibodies. Autoimmun 2000, 15: 199-204
27. Cervera R. Recent advances in antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
28. Galli M, Brevi A, Cainelli T, Barbui T. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies in patients with suspected primary antiphospholipid syndrome: a case control study. Ann Rheum Dis 1993, 52: 219-222
29. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
30. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
31. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
32. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
33. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
34. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
35. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
36. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125
- BIBLIOGRAFIA**
- Key words:** antiphospholipid syndrome, arterial thromboses, venous thromboses, recurrent pregnancy loss.

the most prominent features of the antiphospholipid syndrome (APS). Br J Rheumatol 1987, 26 (suppl 2): 19-23.

1. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). Br J Rheumatol 1987, 26 (suppl 2): 19-23.

2. Antiphospholipid Antibody in Stroke Study Group. Antiphospholipid Antibody in Stroke Study Group. 1990, 40: 1190-1196

3. Brey RL, Hart RG, Scherman DG, Tegeleir CH. Occlusive events and death. Neurology 1990, 48: 91-94

4. Chang CL, Donaghy M, Poulter N, and World Health Organization Collaboration on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migration and stroke in young people. Neurology 1990, 40: 1190-1196

5. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125

6. Naldi L, Locati F, Marchesi L, Cotrelazzo S, Finazzi G, Galli M, Brevi A, Cainelli T, Barbui T. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies in patients with suspected primary antiphospholipid syndrome: a case control study. Ann Rheum Dis 1993, 52: 219-222

7. Cervera R. Recent advances in antiphospholipid antibodies and the skin. J Am Acad Dermatol 1997, 36: 123-125

8. Wu R, Nitayananand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Levert AK. Antibodies against cardiolipin and antiphospholipid antibodies related valvulopathies. J Autoimmun 2000, 15: 199-204

21. Gertner E. Diffuse alveolar haemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol* 1999, 26: 805-807
22. Davies KA, Athanassiou P, Loizou SA. Thrombocytopenia and other haematological abnormalities in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y (eds) *The antiphospholipid syndrome*, CRC Press, Inc., New York, 1996: 219-234.
23. Kokori S, Ioannidis J, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000, 108: 198-204
24. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996, 101: 576-583
25. Asherson RA, Khamastha MA, Ordi-Ros J, Derkzen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989, 68: 366-374
26. Castanon C, Amigo MC, Banales JL, Nava E, Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology* 1995, 102: 256-262
27. Dunn JP, Noorily SW, Petri M, Finkelstein D, Rosenbaum JT, Jabs DA. Antiphospholipid antibodies and retinal vascular disease. *Lupus* 1996, 5: 313-322
28. Kleiner RC, Najarian LV, Schatten S, Jabs DA, Patz A, Kaplan HJ. Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 1989, 96: 896-904
29. Wiechens B, Schroder JO, Potzschi B, Rochels R. Primary antiphospholipid antibody syndrome and retinal occlusive vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997, 123: 848-850
30. Arnason JA. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995, 25: 109-116
31. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, 106: 102-107
32. Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1991, 34:17-26

