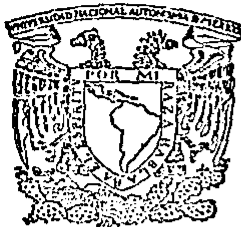


11227
29/65



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

SINDROME DE ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO

**T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A**

FRANCISCO JORGE SANCHEZ GUERRERO

*Roberto
Quintero*

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F., Mayo de 1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|---------------------------|----|
| INTRODUCCION ----- | 1 |
| OBJETIVOS ----- | 4 |
| METODOS Y PACIENTES ----- | 5 |
| FIGURA 1 ----- | 17 |
| FIGURA 2 ----- | 18 |
| FIGURA 3 ----- | 19 |
| FIGURA 4 ----- | 20 |
| FIGURA 5 ----- | 21 |
| FIGURA 6 ----- | 22 |
| RESULTADOS ----- | 23 |
| DISCUSION ----- | 24 |
| CONCLUSIONES ----- | 30 |
| BIBLIOGRAFIA ----- | 31 |

INTRODUCCION

En 1906, Wassermann describió lo que a la postre fueron los anticuerpos antifosfolípido (AAF), en pacientes con Sífilis (1). Más tarde se reconoció que dicha respuesta era inespecífica, pues se detectaron estos anticuerpos en otras Trepanomatosis y otras enfermedades infecciosas e inclusive en enfermedades de etiología no infecciosa. En todos estos casos se consideró la prueba como "falsa positiva".

En 1952, Moor y Mohr (2), clasificaron dicha respuesta como aguda y crónica, definiendo la primera como aquella que desaparecía en menos de 6 meses de haberse resuelto la enfermedad, y la segunda, cuando persistía más de ese tiempo. En este último grupo, las enfermedades más frecuentemente asociadas fueron las de origen autoinmune, encabezadas por el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). Sin embargo, los AAF podían estar presentes varios años antes de manifestarse estas enfermedades.

En el mismo año (3), se describieron dos pacientes con LEG, trastornos hemorrágicos, tiempos de coagulación prolongados por la presencia de un anticoagulante circulante, VDRL falso positivo y prueba de Coombs positiva en uno de ellos. Laurell y Nilsson (4) a su vez, reportaron dos pacientes con Enfermedades del Tejido Conjuntivo (ETC) y diátesis hemorrágica, que cursaban con VDRL falso positivo. Una de las pacientes tenía historia de abortos de repetición y presentaba trombocitopenia. En ambos casos, el defecto de la coagulación se debió a un anticoagulante circulante que contrarrestaba los efectos de la Tromboplastina. Al fraccionarlos por electroforesis, tanto la Reagina como la antitromboplastina se situaron en la curva de

las gamaglobulinas. Además pudieron absorberse tanto las Reaginas como el anticoagulante de la fracción gamaglobulina con el antígeno de Kahn y Cardiolipina. Con estos resultados, concluyeron que el suero contenía un componente anormal con dos grupos reactivos diferentes, uno que interfería con el mecanismo de la coagulación y el otro con propiedades relacionadas a las Reaginas.

Aunque originalmente se le asoció con sangrado, pronto se vió que las anomalías hemorrágicas eran raras (5) en los pacientes con Anticoagulante Lúpico (AL) y si ocurrían, eran debidas a Trombocitopenia o Hipoprotrombinemia (5-7). Paradojicamente, el AL con mayor frecuencia se asoció a trombosis (8-15). Más tarde se vió que otras manifestaciones clínicas y de laboratorio en pacientes con LEG (abortos de repetición, afección SNC, Trombocitopenia, VDRL falso positivo) también estaban relacionadas con el AL. Así mismo el AL se detectó en otras ETC e inclusive había pacientes quienes no reunían criterios suficientes para clasificarlos en alguna de estas enfermedades y en quienes sin embargo, la gama de manifestaciones clínicas eran dominadas por aquellas que antes se habían encontrado asociadas al AL, cursando además con Anticuerpos Antinucleares (AAN) en títulos bajos o negativos sin asociarse a anticuerpos antiDNA(16).

A su vez, se vió que el AL y la Reagina tenían reactividad cruzada con Fosfolípidos en placas de Ouchterlony (17), lo cual estimuló a realizar una prueba de ELISA para detectar anticuerpos anticardiolipina, demostrándose una relación estrecha entre los anticuerpos detectados por este método y el AL (18). Este nuevo método, facilitó el estudio de estos anticuerpos, superando la relativa inespecificidad de los ensayos utilizados para detectar el AL

y la insensibilidad de las pruebas de precipitación empleadas para detectar anticuerpos anticardiolipina en pacientes con pruebas biológicas falsas positivas para Sífilis.

Los reportes de la prevalencia y significado patogénico de estos anticuerpos no se hicieron esperar, iniciando nosotros en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" un estudio prospectivo de AAF en pacientes con LEG, evaluandose 500 casos. Dicho estudio, nos hizo conocer y familiarizarnos con las manifestaciones asociadas a los AAF, lo cual hizo posible identificar 10 pacientes que no reunían criterios para clasificarlos como LEG, tampoco tenían anticuerpos anti DNAN y solo uno de ellos tuvo AAN positivos en una ocasión que posteriormente se negativizaron. Al cabo de 2 años de seguimiento estrecho, las condiciones de estos pacientes no se han modificado, lo cual nos permite considerar que en ellos es manifiesta la expresión Primaria del síndrome.

El presente trabajo describe estos enfermos.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar la existencia de una forma primaria del Síndrome Antifosfolípido.
- 2.- Conocer las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia en el Síndrome Antifosfolípido Primario a diferencia del secundario.
- 3.- Conocer la mejor forma de tratamiento de estos pacientes.

MÉTODOS Y PACIENTES

Anticuerpos Antifosfolípido.- Estos fueron determinados en suero por Ensayo Inmunoenzimático de Fase Sólida (ELISA) con Cardiolipina como antígeno (Sigma Chemicals, St. Louis Mo.) como lo describió Loizou y cols. (19) y lo modificó Charavi y cols. (20) con algunas modificaciones nuestras (21). Controles positivos y negativos fueron amablemente proporcionados por los Dres. E.N. Harris y G.R.V. Hughes, Londres, para estandarización. Los valores normales se establecieron estudiando 100 individuos clínicamente sanos. Solo 4 de estos 100 controles tuvieron valores mayores a 2 desviaciones estándar por arriba de la media con alguno de los isotipos IgG o IgM. Ninguno tuvo valores superiores a 5 desviaciones estándar sobre la media. La media de 2 D.S. corresponde a 1.9 unidades arbitrarias (UA) para IgG y 2.4 para IgM del AAF. Estas unidades fueron determinadas como la proporción entre la densidad óptica de cada muestra y la del banco de 30 sueros de individuos normales utilizados como referencia estándar.

Otros estudios de laboratorio.- Los AAN fueron determinados por Inmunofluorescencia indirecta en cortes de riñón de ratón y células Hep-2. Los anticuerpos anti DNA fueron determinados por técnica de Farr (22), el límite superior de captación en nuestro laboratorio es 36%. Los componentes del Complemento (C3 y C4) se determinaron por Nefelometría. Los sueros fueron probados con la prueba de floculación con laminillas estándar de VDRL y prueba de absorción de FTA. Se consideró anormal el Tiempo Parcial de Tromboplastina activado si estaba prolongado más de 5 segundos sobre el control y no se corregía

con una mezcla de Plasma normal. Se utilizó el tiempo de coagulación con Kaolín para establecer la presencia de AL según fué descrito por Exner y cols (23).

Definición de Términos.- Los Criterios para Síndrome Antifosfolípido han sido definidos como sigue: Trombosis Venosa, cualquier episodio de trombosis venosa profunda que ocurrió sin otra causa aparente, con un cuadro clínico compatible y diagnosticada como tal por un médico, preferentemente con confirmación por flebografía, Doppler y/o estudios de isótopos. El embolismo pulmonar se incluyó como trombosis venosa pero cuenta como episodio independiente solo si no se asoció con tromboflebitis obvia al mismo tiempo. Debido a que hemos encontrado que la fuerza de la asociación del AAF es mucho mayor con trombosis venosas repetidas que con episodios únicos en nuestro grupo de pacientes con LEG (Alarcón-Segovia y cols. observaciones no publicadas), dimos importancia particular a ellas así como a HTAP trombooclusiva, la cual hemos encontrada asociada con AAF en pacientes con LEG. Trombocitopenia fué diagnosticada con cuentas plaquetarias menores a 100,000 x L en dos ocasiones separadas. Anemia Hemolítica fué considerada solo cuando había una caída en la cifra de hemoglobina de por lo menos 3 g/dL coincidiendo con un incremento de la bilirrubina indirecta de por lo menos 0.6 mg/dL y una cuenta de reticulocitos mayor al 5% corregida para los niveles de hemoglobina. Ulceras maleolares, cuando concurren con exacerbación de la enfermedad sin ser consecuencia de traumatismo ni éstasis venosa. Pérdida Fetal Recurrente fué considerada en mujeres que habían tenido 3 o más abortos espontáneos o muerte intrauterina, o dos si estos representaban 50% o más de sus embarazos. Los abortos fueron

considerados solo si el embarazo había durado 2 o más meses o habían sido confirmados por exámenes. Oclusiones arteriales se consideraron solo si ocurrieron en una arteria nominada o causaron un infarto bien delimitado. Fué necesaria su confirmación arteriográfica, ultrasonográfica, radiológica o con isótopos. Livedo reticularis fué considerado solo si había aparecido con la enfermedad, no había sido notado desde la infancia y no aparecía solo al exponerse al frío. Se excluyó la piel marmórea. Aunque la Mielitis Transversa es infrecuente en LEG, se encontró asociada con AAF en nuestro estudio. Hemos extendido poosteriormente nuestras observaciones colectando pacientes de otros hospitales y hemos confirmado la asociación en la mayoría de los pacientes (Lavallo C. y cols, observaciones no publicadas). Este criterio fué determinado solo en bases clínicas incluyendo el examen de un Neurólogo.

Paciente # 1.- Esta enferma de 28 años de edad, conocida en el INNSZ desde 1986 cuando ingresó para su estudio, tiene antecedentes de un hermano fallecido a causa de Púrpura Trombocitopénica, 2 abortos y 1 óbito en 5 gestaciones. Después de la última pérdida fetal, desarrolló hemiplejía izquierda secundaria a trombosis de la Arteria Cerebral Media Derecha demostrada por arteriografía, por lo cual recibió anticoagulantes orales (ACO) por un lapso corto, desarrollando tromboflebitis poco después de la suspensión del tratamiento. En 1986, cursó con síndrome anémico, diátesis hemorrágica y púrpura por lo cual se le prescribió Prednisona a la dosis de 75 mgs./día.

Al ingresar al INNSZ, refirió Migraña y a la exploración física se le encontró hemiparesia faciocorporal izquierda y livedo reticularis. De los exámenes de laboratorio sobresalió: TPT

prolongado, Trombocitopenia 96,000 x cc³, VDRL -, AL positivo, Anticuerpos anticardiolipina IgG 3.7 UA, IgM 0.7 UA, Células LE -, Factor Reumatoide -, Anti DNAN 10.5%, AAN por IFI negativos.

Con los datos anteriores, se le diagnosticó SAPP. Su evolución ha sido favorable, solo ha cursado con migraña; su tratamiento ha sido a base de Acido Acetil Salicilico 100 mgs./día y se suspendió la Prednisona. Los AAN y Anti DNAN continúan negativos, el TPT persiste prolongado, las plaquetas se normalizaron, los títulos de anticuerpos antifosfolípido persisten altos a expensas de IgG. No han aparecido datos de LEG ni otra ETC.

Paciente #2.- Se trata de una mujer de 34 años de edad con antecedentes personales de Hipertiroidismo en 1984 tratado con Metimazol y I131, actualmente con sustitución de hormonas tiroideas. En 1981, tuvo tromboflebitis del miembro inferior izquierdo y probable tromboembolismo pulmonar, recuperándose satisfactoriamente con tratamiento no especificado. En 1985 fué vista en otro hospital por insuficiencia cardiorrespiratoria secundaria a tromboembolismo pulmonar, documentado mediante Angiografía Pulmonar, Radiovenografía de miembros inferiores y centellograma pulmonar. Así mismo se detectó HTAP y obstrucción del 90% de la rama izquierda de la Arteria Pulmonar. A la exploración física se encontró perforación del septum nasal. Los exámenes de laboratorio de esa fecha mostraron: Plaquetas 83,000 x cc³, TP 17.5/12.5, TPT 39.2/29.3, Antitrombina III 0.329 (nl= 0.231-0.375 grs./L) y AAN negativos. En febrero de 1987 presentó un nuevo episodio de tromboembolia pulmonar por lo que fué nuevamente hospitalizada en el mismo hospital, encontrándose Trombocitopenia de

19,900 x cc3, AAN y células LE negativos, Coombs negativo, VDRL negativo y TPT 91/25.5 . Por los trastornos de la coagulación fué referida al INNSZ en febrero de 1987.

A su ingreso, se corroboraron los diagnósticos mencionados. A la EF se encontró deficiencia de cálculo, juicio y abstracción con conservación de la memoria reciente e hiporreflexia de miembros inferiores y miembro superior izquierdo así como hipocratismo digital. Una TAC de cráneo mostró múltiples infartos en ambos hemisferios cerebrales (figura 1) y la RX de Tórax, abombamiento del arco de la Arteria Pulmonar (figura 2) que se corroboró con Ecocardiografía. El gamagrama pulmonar de perfusión con Tc99 solo reveló el campo pulmonar derecho con múltiples zonas de hipoperfusión (figura 3). En los exámenes de laboratorio destacó el alargamiento del TP y TPT sin tratamiento anticoagulante, Trombocitopenia, VDRL negativo, AL positivo, Anti DNAn 8.6% y anti Sm negativo, anticuerpos anticardiolipina IgG 23.0 UA, IgM 2.5 UA. Con estos datos se estableció el diagnóstico de SAFP, iniciándose manejo a base de ACO. Durante su evolución, ha sido hospitalizada en dos ocasiones posteriores por tromboembolismo pulmonar; la primera se resolvió fácilmente, la segunda se complicó con déficit neurológico secundario a infartos cerebrales y trombocitopenia hasta 18,000 x cc3. Por tal motivo se le inició Prednisona a la dosis de 1 mg./k sin respuesta de la cuenta plaquetaria, por lo cual se descendieron rápidamente iniciándose 100 mgs. de AAS con lo cual la cuenta plaquetaria se recuperó hasta 100,000 x cc3. En este último internamiento, la paciente desarrolló una úlcera maleolar izquierda.

Los títulos de anticuerpos anticardiolipina han continuado elevados, no han aparecido signos de alguna ETC ni alteraciones inmunológicas compatibles.

Paciente # 3.- La madre y el primo de esta enferma de 27 años de edad tuvieron trombosis de la arteria central de la retina. Ella padecía de migraña desde los últimos 4 años y sus dos embarazos terminaron en abortos con infartos placentarios. En abril de 1986, tuvo un episodio de isquemia cerebral transitoria y en diciembre de ese año, oclusión de la arteria carótida interna izquierda, con afasia y hemiplejía derecha. Fue vista en otro hospital, donde se le detectó AL y deficiencia funcional de proteína C sin deficiencia antigénica. Por tal motivo nos fué referida.

A su ingreso se le encontró AAN con patrón moteado 1:20, Captación de DNA, C3, C4 y anti RNP normales o negativos. Las plaquetas fueron normales y los anticuerpos anticardiolipina IgG 2.3 UA e IgM 4.0 UA. Su tratamiento ha sido a base de ACO y no ha tenido otros episodios isquémicos. Estudios posteriores mostraron reversión a lo normal de la deficiencia funcional de proteína C.

Paciente # 4.- Esta enferma de 20 años de edad, tuvo un óbito fetal a los 18 años de edad y un año después un aborto. Tres meses más tarde, desarrolló inflamación de la pierna izquierda que se resolvió parcialmente en un mes, sin tratamiento específico. En ese momento, Al consultarnos se le encontró edema de ambos miembros inferiores así como livedo reticularis. Los exámenes de laboratorio mostraron 138,000 plaquetas x cc3, AAN negativos, Captación de DNA normal, TPT prolongado y anticuerpos antifosfolípido IgG 4.6 UA, IgM 2.7 UA. Mediante flebografía, se demostró obstrucción bilateral del sistema

venoso profundo. Su tratamiento ha sido desde entonces con ACO y 100 mgs. de AAS, permaneciendo asintomática. Los títulos de AAF han permanecido altos primordialmente a expensas de IgG. No han aparecido signos compatibles con ETC.

Paciente # 5.- El motivo de ingreso de esta paciente de 27 años de edad, obedeció a haber tenido dos óbitos fetales consecutivos en sus únicos embarazos en 1985 y 1986. El estudio de las placentas reveló que estas eran de tamaño pequeño y tenían múltiples trombosis. Al interrogatorio, refirió historia de migraña en 1983 de 2 años de duración y a la EF se le encontró livedo reticularis. No tenía evidencia de alguna ETC y los AAN, células LE y FR fueron negativos en 3 ocasiones, la captación de DNA fué 9.2%, VDRL 1:2 y los anticuerpos anticardiolipina IgG 5.0 UA e IgM 2.3 UA. En el departamento de Biología de la Reproducción se descartó alguna otra causa para la infertilidad.

Su evolución ha sido estable, no ha presentado ningún signo compatible con ETC ni otra manifestación asociada a los AAF. Otras dos determinaciones de anticuerpos anticardiolipina han sido altas. En la actualidad recibe manejo solo con 100 mgs. de AAS al día.

Paciente # 6.- En 1985, esta enferma de 22 años de edad tuvo un episodio de tromboembolismo pulmonar sin factor de riesgo aparente, documentado en base al cuadro clínico, radiografías, electrocardiograma y gamagrama pulmonar. Por tal motivo, recibió tratamiento en base a ACO por un año. Una determinación de VDRL en ese tiempo fué negativa, pero en enero de 1987 en sus exámenes prenupciales, este fué positivo con FTA negativo. En marzo de 1988, cuando cursaba el primer trimestre de embarazo, desarrolló

tromboflebitis ileofemoral izquierda por lo cual fué tratada con heparina subcutánea. Un mes después se le hizo el diagnóstico de muerte fetal. En ese momento se consideró la posibilidad de la presencia de anticuerpos antifosfolípido, por lo cual se nos envió una muestra de suero cuyo resultado fué positivo (IgG 0.5 UA, IgM 6.0 UA). En julio del mismo año presentó un nuevo episodio de tromboembolismo pulmonar por lo cual se reinició el tratamiento con ACO y fué referida al INNSZ para su estudio. A la EF el único hallazgo fué livedo reticularis. Sus exámenes de laboratorio mostraron VDRL 1:8, FTA negativo, TPT prolongado, Leucocitos 3,900 cc., Linfocitos 1,900 cc., Plaquetas normales, AAN y células LE negativas, Captación de DNA 15.3%, anticuerpos antifosfolípido IgG 2.0 UA, IgM 5.2 UA. Su tratamiento ha sido a base de ACO, su evolución ha sido estable, no ha desarrollado signos de ninguna ETC, los títulos de AAF han permanecido altos a expensas de IgM.

Paciente # 7.- Este enfermo de 18 años de edad, en 1984 presentó un episodio de tos con hemoptisis cuya causa no fué precisada. Un año después, desarrolló tromboflebitis del miembro inferior derecho por lo cual recibió anticoagulantes durante un año, teniendo un episodio de tromboembolia pulmonar poco después de suspender el tratamiento; en dicho internamiento se le encontró trombocitopenia. A su egreso fué estudiado en otro sitio donde se le diagnosticó deficiencia funcional de Proteína C (24) y se corroboró la trombocitopenia, encontrándose además VDRL +; los AAN y las células LE fueron negativos. En un ecocardiograma le encontraron hipertrofia y dilatación de cavidades derechas. En julio de 1987 nos fué referido para su estudio encontrándose edema del miembro inferior izquierdo y circulación

colateral en el abdomen. No había signos de alguna ETC y su historia familiar fué irrelevante. De los exámenes de laboratorio sobresalió TPT prolongado, trombocitopenia, AAN negativos, Captación de DNA 6t y AAF IgG 17.7 UA, IgM 2.2 UA. El electrocardiograma mostró hipertrofia de cavidades derechas, la Rx de Tórax prominencia del tronco de la Arteria Pulmonar, los hallazgos del Ecocardiograma fueron compatibles con HTAP y el gamagrama pulmonar mostró hipoperfusión focal bilateral (figura 4). Con estos datos se hizo el diagnóstico de SAPP, manejándose con ACO. Durante su evolución ha cursado con trombocitopenia entre 70 y 90,000 cc³, recibiendo 5 mgs. de Prednisona al día sin justificación. En noviembre de 1988 se acentuó la trombocitopenia hasta 36,000 cc³, incrementándose la dosis de Prednisona hasta 150 mgs./día y agregándose 6 mercaptopurina. Por el efecto mineralocorticoide del primero que condujo al deterioro hemodinámico, hubo necesidad de disminuir la dosis y suspenderse el segundo por hepatotoxicidad. De manera concomitante se agregó AAS 100 mgs./día como tratamiento de la trombocitopenia, habiendo una respuesta favorable en 3 días con incremento paulatino de la cuenta plaquetaria hasta 180,000 cc³. Los títulos de AAF han permanecido altos principalmente a expensas de IgG.

Paciente # 8.- Esta enferma de 45 años de edad, tiene antecedentes de Enf. de Weber Christian y artralgias en relación con infección de vías respiratorias altas. En 1982, se le realizó amputación infracondilea de la pierna derecha por obstrucción de la arteria tibial anterior. En esa ocasión, los AAN, anti ENA, FR, C3, C4, Células Le y AgsHB fueron normales o negativos, encontrándose vasculitis leucocitoclástica en una biopsia de piel. En julio de 1984,

posterior a una infección de vías respiratorias altas, presentó artritis de la muñeca y codo izquierdo además de lesiones papuloeritematosas en miembros inferiores así como insuficiencia arterial del miembro inferior izquierdo. Por tal motivo ingresó al INNSZ donde se encontró disminución de los pulsos Pedio, Tibial Posterior y Poplíteo, así como livedo reticularis. Se administraron 60 mgs. de Prednisona/día además de 150 mgs. de Ciclofosfamida I.V., revirtiendo la insuficiencia arterial. En sus exámenes de laboratorio los AAN por IFI y F'C, FR, C3, C4 y Captación de DNA fueron normales o negativos, el VDRL +, AL +, TPT prolongado y AAF IgG 23 UA, IgM 0.9 UA. Su evolución ha sido favorable, desde hace 2 años solo recibe ACO, no han aparecido datos clínicos de alguna ETC ni ninguno otro de SAF aún cuando persisten altos los títulos de AAF a expensas de IgG.

Paciente # 9.- El padre de esta paciente de 24 años de edad, falleció con IRCT secundaria a LEG. En 1981, sin causa aparente tuvo tromboflebitis del MII. Un año después tuvo un episodio de tromboembolia pulmonar. En 1985, desarrolló tromboflebitis del MID y una úlcera maleolar izquierda, en cuya biopsia solo se encontró trombosis vascular. Un año después presentó una úlcera isquémica en el 2º dedo del pie izquierdo además de claudicación intermitente, motivo por el cual fué estudiada en otro hospital, donde le encontraron AAN negativos, AL +, AAF IgG 19.0 UA, IgM 9.6 UA. Recibió manejo con Prednisona y Ciclofosfamida en dosis altas, plasmaféresis y colocación de un injerto de teflón en la arteria femoral izquierda con mejoría parcial. Una arteriografía mostró disminución de la luz de la parte distal de la pierna izquierda (figura 5) por lo cual se decidió trasladarla al INNSZ. A su ingreso los exámenes de laboratorio

mostraron TPT prolongado, VDRL -, AAF IgG 1.09 UA, IgM 0.4 UA, FR -, Coombs y Bromelina negativos, Captación de DNA 3.8%. Su evolución fué desfavorable por lo cual se le realizó amputación infracondilea. El estudio histopatológico mostró proliferación de la íntima y la media (25)(figura 6). Su evolución ha sido favorable, actualmente está asintomática, solo recibe ACO, no ha tenido signos de alguna ETC ni otras manifestaciones del SAF. Sus exámenes inmunológicos, incluyendo los AAF han sido normales o negativos, solo se le detectó deficiencia funcional de Proteína C.

Paciente # 10.- En 1982, esta enferma de 24 años de edad tuvo movimientos coreiformes que al cabo de 7 meses cedieron con tratamiento no especificado, reapareciendo al suspenderlo. En 1986 se le detectó HTA, motivo por el cual se refirió al INNSZ para su estudio. A su ingreso, salvo por TA 200/130 mmHg en 3 posiciones, todo fué normal. De los exámenes de laboratorio sobresalió un VDRL 1:2, FTA negativo, Células LE negativas, TPT normal, albuminuria en 24 hs. 845 mgs., Depuración de creatinina 49 ml/min., AAN IPI y F'C negativos, Captación de DNA 13.3%, C3 y C4 normales, AAF IgG 9.5 UA, IgM 4.7 UA. La Rx de Tórax mostró cambios de cardiopatía hipertensiva sistémica. La Urografía excretora cronometrada fué negativa para HTA renovascular, la biopsia renal mostró una GMN mesangial primaria. En abril de 1987, tuvo un episodio de confusión y disartria de 10 minutos de duración con livedo reticularis. En junio del mismo año tuvo disminución súbita de la agudeza visual del ojo derecho secundaria a trombosis de la vena central de la retina, por lo cual se iniciaron ACO. Nuevamente en septiembre de 1987, tuvo transitoriamente hemiparesia y confusión mental. En cada uno de estos episodios se han

detectado títulos altos de AAF. Su evolución desde entonces ha sido estable aún cuando persiste con títulos altos de AAF. Su tratamiento ha sido a base de ACO y antihipertensivos. No han aparecido datos de ETC y su función renal permanece estable.



Figura 1.- TAC de cráneo donde se muestran múltiples infartos cerebrales en ambos hemisferios. Con flechas se señalan los más grandes.



Figura 2.- Rx de tórax (PA) donde se aprecia crecimiento de cavidades derechas y abombamiento del arco de la Arteria Pulmonar.



Figura 3.- Gamagrama pulmonar por perfusión donde solo se visualizó el campo pulmonar derecho, el cual muestra múltiples defectos focales.



Figura 4.- Gamagrama pulmonar por perfusión donde se aprecian múltiples defectos focales en ambos campos pulmonares.



Figura 5.- Arteriografía de extremidades inferiores. En la A. poplítea derecha se aprecia disminución progresiva en la luz.



Figura 6.- El estudio histopatológico de la arteria de la extremidad amputada, mostró proliferación de la íntima y la media, cambios observados en la vasculopatía asociada a AAF.

RESULTADOS

Se presentan compendios de los datos clínicos y de laboratorio de los 10 pacientes en las tablas 1 y 2. La tabla 1 muestra como todos ellos cumplieron los criterios propuestos para Síndrome Antifosfolípido así como otros datos clínicos. La tabla 2, presenta los hallazgos de laboratorio. Todos los pacientes tuvieron dos o más años de seguimiento, sin que en este lapso reunieran criterios para clasificarlos dentro de alguna Enfermedad del Tejido Conjuntivo. Todos tuvieron Captación de DNA normal y solo uno linfopenia y otro AAN por IFI en títulos bajos.

Con una edad promedio de 26.9 años en nuestro grupo de pacientes, parecería que el SAFP ocurre principalmente en gente joven, particularmente, pero no exclusivamente en mujeres y que puede tener un fondo genético como lo sugiere la historia familiar de trombosis o LEG en una de las pacientes. Los niveles de AAF en estos pacientes fueron extremadamente altos, algunos de ellos arriba de 25 DS sobre el promedio de los controles normales. Todos los pacientes tuvieron elevación de la isotipo IgG, siete también tuvieron la clase IgM alta, pero solo en dos casos esta fué mayor que la IgG. Además 6 pacientes tuvieron VDRL positivo, 8 tuvieron TPT prolongado y los 5 que fueron estudiados, tuvieron AL +.

Tabla 1. Síndrome Antifosfolípido Primario.
Resumen de datos clínicos.

| PT | Edad | Sexo | Manifestaciones asociadas con Acs AF | | | | | | | | otras manifestaciones clínicas | Historia Familiar |
|----|------|------|--------------------------------------|-----|----|-----|----|----|----|----|--------------------------------------|-------------------------------|
| | | | TV | TCP | AH | PFR | UP | OA | LR | MT | | |
| 1 | 28 | F | + | + | | + | | + | + | | COOMBS + | Púrpura Trombocitopenica |
| 2 | 34 | F | + | + | | SR | | + | + | | H.T.A.P. Perforación Septum Nasal | |
| 3 | 27 | F | | | | | + | | + | | Migraña Infartos Placentaria | Trombosis vena central retina |
| 4 | 20 | F | + | | | | + | | | + | | |
| 5 | 27 | F | | | | | + | | | + | Migraña Trombosis Placentaria | |
| 6 | 22 | F | + | | | SR | | | | + | | |
| 7 | 18 | M | + | + | | SR | | | | | H.T.A.P. | |
| 8 | 45 | F | | | | SR | | | + | + | Vasculitis Cutanea | |
| 9 | 24 | F | + | + | | SR | | + | + | | | L.E.G. |
| 10 | 24 | F | + | | | | | | | + | + | Corea HTA GMN mesangial |

Abreviaturas: TV= Trombosis venosa; TCP= Trombocitopenia; AH= Anemia Hemolítica; PFR= Pérdida Fetal Repetida
UP= Úlceras Piernas; OA= Oclusión Arterial; LR= Livedo Reticularis; MT= Mielitís Transversa
SR= Sin Riesgo; HTAP= Hipertensión Arterial Pulmonar.

Tabla 2. Síndrome Antifosfolípido Primario
Resumen de hallazgos de laboratorio.

| Paciente | Acs AF, U.A. | | VDRL | TPT (control) | Anticoagulante lúpico |
|----------|--------------|-----|------|------------------------|--------------------------|
| | IgG | IgM | | | |
| 1 | 3.7 | 0.7 | Neg. | 50.9 (24.5 - 42.0) | + |
| 2 | 23.0 | 2.5 | Neg. | 105.6 (24.5 - 42.0) | + |
| 3 | 2.7 | 6.6 | NR | 53.4 | + |
| 4 | 4.6 | 2.7 | NR | 08.6 (40.1) | NR |
| 5 | 5.0 | 2.3 | + | NR | NR |
| 6 | 2.0 | 5.2 | + | 51.3 (24.5 - 42.0) | NR |
| 7 | 17.7 | 2.2 | + | 70.5 (24.5 - 42.0) | NR |
| 8 | 29.5 | 7.6 | + | 106.1 (24.5 - 42.0) | + |
| 9 | 19.0 | 9.6 | + | 86 (24.5 - 42.0) | + |
| 10 | 9.5 | 4.7 | + | 42.9 (24.5 - 42.0) | NR |

Abreviaturas: TPT= Tiempo parcial de tromboplastina
NR= No realizado.

DISCUSION

Los 10 pacientes tuvieron dos o más de las manifestaciones relacionadas con la presencia de AAF en un grupo grande de pacientes con LEG. Estas incluyen Tromboflebitis y/o embolismo pulmonar, Oclusión Arterial, Pérdida Fetal Repetida, Ulceras en Piernas, Livedo Reticularis y Trombocitopenia. Aunque un paciente tuvo una prueba de Coombs positiva, la Anemia Hemolítica que también ha sido encontrada asociada a AAF en pacientes con LEG (24), solo se encontró en este grupo de pacientes con SAFP. Esto pudiera ser debido a la asociación de Anemia Hemolítica con AAF de clase IgM más que con IgG (24), que fué el principal isotipo de AAF encontrado alto en nuestros pacientes con SAFP.

Al requerir dos de los criterios clínicos para la clasificación y diagnóstico de SAFP, pudimos haber excluido pacientes con solo una manifestación que pudieron haber tenido SAFP, sin embargo, porque previamente encontramos que la fuerza de la asociación del AAF con dos o más manifestaciones, incrementa marcadamente la especificidad, decidimos que se reunieran por lo menos dos de ellas. También la inclusión de pacientes con un solo criterio clínico pudiera haber conducido a la selección de mujeres con pérdida fetal repetida o pacientes con trombosis venosa en quienes ocurriera el AAF. Esto debe evitarse por el momento, sin embargo, estos criterios deben considerarse preliminares y sujetos a cambio a medida que se dispongan de conocimientos nuevos.

Las oclusiones venosas y arteriales tienen diferente significado clinico. Una oclusión arterial en una persona joven, obliga a una investigación intensa, mientras que una oclusión venosa en una mujer joven pudiera ser considerada menos ominosa y es explicable por el trabajo de parto o reposo en cama. Por tal razón, consideramos cada una de ellas como criterio independiente. También encontramos que las lesiones arteriales que ocurren en pacientes con AAF pueden ser debidas a algo más que una simple trombosis (25). Estos criterios pudieran también ser aplicados a la clasificación de pacientes con SAF secundario a LEG u otras ETC.

Con un seguimiento de 2-8 años (promedio 5.5 años), podemos estar razonablemente ciertos que estos pacientes no tienen LEG ni otra ETC. En ninguno de ellos encontramos títulos altos de AAN y ninguno de los 7 estudiados tuvieron células IE. Al contrario de los pacientes con LE, la mayoría de los cuales tuvieron linfopenia en el curso de su enfermedad (27), solo uno de estos enfermos la tuvo. Uno de nuestros pacientes con SAFP se le encontró sinovitis y otro solo tuvo artralgias. No creemos que esto indique que ellos tengan una enfermedad reumática primaria, sino que el AAF ocasionalmente pudiera causar artritis, quizás mediante complejos inmunes de AAF y Fosfolípido, cuya formación ha sido postulada (28). Tampoco creemos que estos enfermos tengan LEG seronegativo. Ninguno de ellos tuvo LEG subagudo y ya que los AAN fueron probados con células Hep-2, también pudimos descartar la presencia de anticuerpos citoplásmicos (29).

En conjunto, ninguno de los pacientes reunieron criterios suficientes para clasificarlos como LEG en ninguna de las dos versiones (30,31). Tampoco tuvieron alguna manifestación alterna a las

asociadas a AAF, excepto en la paciente con nefropatía, de aquellos que no se incluyen en los criterios de LEG por su baja frecuencia. Ninguno tuvo evidencia de Sd. de Sjögren, el cual recientemente se ha encontrado asociado con livedo reticularis y AAF (32).

Estos pacientes jóvenes, casi exclusivamente han tenido manifestaciones atribuidas a la presencia de AAF. Estas son principalmente las atribuidas a oclusiones vasculares que pueden ser venosas, arteriales o ambas y que incluyen los vasos placentarios lo cual posiblemente explica la pérdida fetal recurrente que sufren (33). El otro grupo de manifestaciones asociadas a AAF son hemocitopenias, las cuales en este grupo de pacientes, solo involucró a las plaquetas.

El mecanismo por el cual los AAF pueden causar estas manifestaciones aparentemente discordantes, está empezando a entenderse (34). Los fosfolípidos son constituyentes de las paredes celulares, incluyendo a las plaquetas, eritrocitos y células endoteliales, y participan en varias fases del proceso de la coagulación. Aunque los fosfolípidos cargados negativamente (ej. Fosfatidilserina) que reaccionan en forma cruzada con Cardiolipina (35), que no es un componente de las paredes celulares, no están localizados en la parte externa de la membrana celular, se expresan al ocurrir daño celular o en el caso de las plaquetas, al activarse o agregarse (36-38). Por lo tanto, son capaces de reaccionar con los AAF. Esto pudiera producir Trombocitopenia, Anemia Hemolítica y quizás iniciar el daño a las células endoteliales. A la vez, al actuar sobre los fosfolípidos de la pared de las plaquetas (factor III plaquetario) que interactúa con el factor X y el factor V en presencia de iones de Ca^{++} (17), el AAF puede prolongar el TP y TPT dependiente de

fosfolípidos. Esto causa el AL que no se corrige con el plasma normal porque depende de la presencia de AAF y no de la falta de un factor de la coagulación. Este anticoagulante, sin embargo, raramente causa sangrado, sino que paradójicamente ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis (8-16), probablemente debido al predominio in vivo de su efecto, en otros mecanismos donde participan los fosfolípidos. Un sitio de acción importante del AAF pudiera ser en el incremento de la actividad de la Trombomodulina por los fosfolípidos (39). La interacción del AAF ahí, causa inhibición en la activación de la Proteína C en las células endoteliales (39,40). Hasta la actualidad, se ha demostrado in vitro que esta inhibición causada por AAF ocurre solo en presencia de células endoteliales (40). Así, uno esperaría tener deficiencia funcional de proteína C con cantidades antigénicas normales de ella (39). A tres de nuestros pacientes se les ha encontrado este fenómeno.

Otro mecanismo de acción postulado del AAF es por la inhibición de la formación de Prostaciclina, quizás por la interferencia con la síntesis de Acido Araquidónico a partir de los fosfolípidos en la membrana celular (11,12,41). Es interesante que uno de los pacientes en quienes fué descrito este posible mecanismo, probablemente tuvo SAPP (12). Otros pacientes con SAPP pueden ser encontrados en la literatura, donde se describen pacientes con AL o AAF (42-44). Algunos pueden estar incluidos con pacientes con LEG o se dice que tienen síntomas parecidos a LEG (42). Nosotros intentamos en este trabajo que dichos pacientes sean reconocidos, enfatizando que no tienen LEG y que todas o al menos las manifestaciones principales puedan ser debidas a la acción del AAF en diferentes sitios. Creemos que el término "Lupus

like", dado a estos pacientes, debe ser evitado ya que causa mucha confusión. El reconocimiento de la naturaleza primaria de este síndrome también puede ser importante para evitar un tratamiento agresivo innecesario, pues como puede verse en nuestros pacientes, las manifestaciones vasculares se controlaron satisfactoriamente con el uso de anticoagulantes orales y/o salicilatos 80-100 mg./día. De la misma manera, el empleo de AAS en esta dosis, fué útil en los dos pacientes con Trombocitopenia grave, la cual no había respondido a la forma de tratamiento "convencional", lo cual refuerza la posibilidad de que el mecanismo de Trombocitopenia asociado a AAP, sea diferente al de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática. En pacientes con LEG, pueden verse ambos mecanismos como productores de trombocitopenia, por lo cual es razonable iniciar en estos casos salicilatos en dosis adecuadas, pues en caso de respuesta, se evitará emplear altas dosis de esteroides. Estos hallazgos concuerdan con lo informado en otros reportes (45,46). Aún no se resuelve cual es el mejor tratamiento durante el embarazo para disminuir la pérdida fetal repetida, aunque el empleo de heparina subcutánea, esteroides y/o plasmaféresis han sido consideradas. Si bien el tratamiento definitivo aún no se ha establecido, el objetivo del tratamiento no debe ser el descenso, normalización o negativización del anticuerpo, pues esto requeriría un tratamiento agresivo con la iatrogenia conocida, sin que ello garantice el bienestar del enfermo, pues hay casos donde a pesar del descenso del título de AAP, continúan las manifestaciones clínicas (47) y como puede verse en el grupo de pacientes presentado, la mayoría de ellos continuaron con títulos elevados del anticuerpo sin que esto tuviera traducción clínica, gracias al uso de formas alternas

de tratamiento.

Este síndrome pudiera tener un fondo genético, posiblemente relacionado a LEG y otras ETC, lo cual es sugerido por uno de nuestros pacientes. En un estudio reciente de 46 familias con al menos un paciente con LEG, se encontró que 22% de sus familiares aparentemente sanos, tuvieron AAF (48). Ocho de las 50 familiares con AAF, tuvieron títulos en niveles parecidos a los de nuestros pacientes con SAFF. Se encontraron diferencias en los genotipos del Complemento entre pacientes con LEG y AAF y sus familiares con AAF. Los estudios inmunogenéticos de familias de pacientes con SAFF pueden ser importantes para entender su relación con LEG y determinar si esos familiares de pacientes con LEG que tienen títulos elevados de AAF, están en riesgo de desarrollar SAFF.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

1.- En base a lo reportado previamente, pensamos que existe la forma primaria del Síndrome Antifosfolípido.

2.- Las manifestaciones clínicas son semejantes a las presentadas en la forma secundaria, excepto la Anemia Hemolítica.

3.- El empleo de esteroides no es indispensable en el tratamiento de la mayoría de los pacientes.

4.- Al momento actual, la modificación del título de anticuerpos antifosfolípido no tiene implicaciones prácticas reales y por lo tanto no debe ser un objetivo fundamental del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wassermann A: Über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik gegenüber Syphilis, Berl. klin. Wchnschr. 44: 1599-1634, 1907.
- 2.- Moore JE, Mohr Ch F: Biologically False Positive Serologic Tests for Syphilis. Type, incidence and cause. J.A.M.A. 150: 467-473, 1952.
- 3.- Conley CL, Hartmann RC: A Hemorrhagic Disorder Caused by Circulating Anticoagulant in Patients with Disseminated Lupus Erythematosus. J Clin Invest 31: 621-622, 1952.
- 4.- Laurell AB, Nilsson IM: Hypergammaglobulinemia, Circulating Anticoagulant and Biologic False Positive Wassermann Reaction. A Study in two cases. J Lab Clin Med 49: 694-707, 1957.
- 5.- Margolius A, Jackson DP, Ratnoff OD: Circulating anticoagulants: A study of 40 cases and a review of the literature. Medicine 40: 145-202, 1961.
- 6.- Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA et al: A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood 48: 499-509, 1976.
- 7.- Shapiro S, Thigarajan P: Lupus anticoagulant. Prog Hemost & Thromb 6: 263-285, 1982.
- 8.- Bowie WEJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Clin Invest 62: 416-430, 1963.
- 9.- Muhe JR, Herbst KD, Rappaport SI: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. Ann Intern Med 92: 156-159, 1980.

- 10.- Williams H, Laurent R, Gibson T: The lupus coagulation inhibitor and venous thrombosis: a report of four cases. Clin & Lab Haemat 2: 139-144, 1980.
- 11.- Carreras LO, Vermeijlen JG: "Lupus" anticoagulant and thrombosis-possible role of inhibition of prostacyclin formation-. Thromb & Haemost 48: 28-40, 1982.
- 12.- Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet i:244-246, 1981.
- 13.- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, et al: Thrombosis in SLE: striking association with the presence of circulating "lupus anticoagulant". Br Med J 287: 1021-1023, 1983.
- 14.- Elias M, Eldor A: Thromboembolism in patients with the "lupus" like circulating anticoagulant. Arch Intern Med 144: 510-515, 1984.
- 15.- Alarcón-Segovia D, Osmundson PJ: Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 62: 907-919, 1965.
- 16.- Hughes GRV: Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 287: 1088-1089, 1983.
- 17.- Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L: Monoclonal immunoglobulin M coagulation inhibitor with phospholipid specificity -mechanism of a lupus anticoagulant-. J Clin Invest 66: 397-405, 1980.

18.- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al: Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* iii: 1211-1214, 1983.

19.- Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, et al: Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 62: 738-745, 1985.

20.- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, et al: Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 46: 1-6, 1987.

21.- Delezé M, Oria CV, Alarcón-Segovia D: Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 15: 611-615, 1988.

22.- Leukonia RM, Barth PT, Hale GM, et al: Specificity and clinical relevance of antibodies to double stranded DNA. *Ann Rheum Dis* 36: (suppl 1) 114-118, 1977.

23.- Exner T, Richard KA, Kroenberg H: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. *Br J Haematol* 40: 143-151, 1978.

24.- Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Argüelles A, Delezé M, et al: Acquired protein C deficiency in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Relationship to reactivity of the anticardiolipin antibody with thrombomodulin. *J Rheumatol* 16: 381-383, 1989.

25.- Alarcón-Segovia D, Cardiel M, Reyes E: Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* (en prensa).

26.- Delezé M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, et al: Hemocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. J Rheumatol (en prensa)

27.- Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D: Lymphopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Clinical, diagnostic and prognostic significance. Arth & Rheum 21: 295-305, 1978.

28.- Pankewickz OG, Migliorini P, Madaio MP: Polyreactive autoantibodies are nephritogenic in murine lupus nephritis. J Immunol 139: 3287-3294, 1987.

29.- Maddison PJ: ANA negative SLE. Clin Rheum Dis 8: 105-119, 1982.

30.- Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 21: 643-648, 1971.

31.- Tan EM, Cohen AS, Fries JP, et al: Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arth & Rheum 30: 1167-1172, 1987.

32.- Ingram SB, Goodnight SH, Bennett RM: An unusual syndrome of devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. Report of two cases. Arth & Rheum 30: 1167-1172, 1987.

33.- De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, et al: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. Am J Obst Gynecol 423: 829-834, 1982.

34.- Alarcón-Segovia D: Pathogenic potential of antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 15: 890-893, 1988.

- 35.- Harris EN, Gharavi AE, Loizou S, et al: Crossreactivity of antiphospholipid antibodies, Clin Lab Immunol 16: 1-6, 1985.
- 36.- Gordesky SE, Martinetti GV: The asymmetric arrangement of phospholipids in the human erythrocyte membrane. Biochem Biophys Res Commun 50: 1027-1031, 1973.
- 37.- Schick PK, Kurika KB, Chacko GK: Location of Phosphatidylethanolamine and Phosphatidylserine in the human platelet plasma membrane. J Clin Invest 57: 1221-1226, 1976.
- 38.- Zwaal RFA, Comfurius P, Van Deaven LLM: Membrane asymetry and blood coagulation. Nature 268: 358-360, 1977.
- 39.- Freyssinet JM, Wiesel ML, Gauchy J, et al: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity. A mechanism for thrombosis. Thromb & Haemost 55: 309-313, 1986.
- 40.- Carion R, Tobelem G, Soria C, et al: Inhibition of protein C coactivation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. New Engl J Med 314: 1193-1194, 1986.
- 41.- McVerry BA, Machin SJ, Parry H, et al: Reduced prostacyclin activity in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 39: 524-525, 1980.
- 42.- Souher JP, Boffa MC: Avortments a repetition, thrombose et anticoagulant circulant anti-thromboplastine. Nouv Presse Med 9: 859-864, 1980.
- 43.- Manoharan A, Gibson L, Rush B, et al: Recurrent venous thrombosis with a "lupus" coagulation inhibitor in the absence of systemic lupus. Aust NZ J Med 7: 638-641, 1977.

44.- Bingley PJ, Hoffbrand BI: Antiphospholipid antibody syndrome: a review. *J Royal Soc Med* 80: 445-448, 1987.

45.- Goodlin RC: Correction of Pregnancy related thrombocytopenia with aspirin without improvement in fetal outcome. *Am J Obstet & Gyn* 146: 862-864, 1983.

46.- Lockshin MD, Qamar T, Druzin ML: Hazards of Lupus Pregnancy. *J Rheumatol (Suppl 13)* 14: 214-217, 1987.

47.- Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D: Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol (en prensa)*.

48.- Granados J, Alarcón-Segovia D, Oria CV, et al: Anticardiolipin antibodies (ACLA) in families of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Relationship to complement genotypes (abstr) *Arth & Rheum* 30 (Suppl): S22, 1987.