

11234
11
29.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital General Centro Médico "LA RAZA"**

**Oclusión Venosa Retiniana,
Asociada con Anticuerpos
AntiFosfolípidos**

T E S I S

**Que Para Obtener el Diploma de:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA**

P R E S E N T A:

Dr. José Alberto Escarcega Arceola

A S E S O R:

Dr. Felipe Mata Flores



IMSS MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

~~1995~~

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

COLABORADORES.

Q.F.B. MA. DE LOURDES IRIGOYEN CORA @

Q.B.P. LILIA ALVARADO FELIX ~

SERVICIOS PARTICIPANTES.

OFTALMOLOGIA

LABORATORIO CENTRAL

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

LABORATORIO DE INMUNOLOGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.

~ Jefe de laboratorio de Inmunología. Hospital de Especialidades Centro Medico la Raza. IMSS.

~ Química de Laboratorio de Inmunología. Hospital de Especialidades Centro Medico la Raza. IMSS.

**OCLUSION VENOSA RETINIANA
ASOCIADA CON
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS.**

Irene Servin
por su amor y fortaleza

A Rocio
Con todo mi amor.

II

**A mi padre Jose Escarcega Hernandez.
A mi madre Ma. del Socorro Arreola.
Por su ejemplo, amor y apoyo.**

**A Rocio, Silvia, Miguel
y Estela.**

Al Dr. Luis F. Perera Quintero.
Por su enseñanza y gran ayuda.
Gracias.

A la Dra. Laura E. Campos C.
Por su apoyo y amistad.
Al Dr. Eduardo Mulh
Por su asesoría.
Gracias.

Al Dr. Felipe Mata Flores
Con gran respeto y admiracion
Gracias.

A todos los pacientes del
Hospital General CMR.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2-5
OBJETIVO	6
PACIENTES Y METODOS	7
METODO ESTADISTICO	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	10-11
CONCLUSIONES	12
CUADROS	13-20
GRAFICAS	21-26
BIBLIOGRAFIA	27-28

RESUMEN

Con el fin de evaluar la relación que existe entre la Oclusión venosa de la retina y Anticuerpos antifosfolípidos, se estudiaron 11 pacientes en el servicio de Oftalmología sin antecedente de factores de riesgo vascular y con diagnóstico de certeza de Oclusión venosa retiniana, por exploración oftalmológica y Fluorangiografía. Con un grupo control de once pacientes donadores de sangre. Efectuándose determinación de anticuerpos antifosfolípidos (IgG e IgM), leucocitos, plaquetas, TTP, VDRL, Anticuerpos antinúcleo y factor reumatoide. Se encontro anticoagulante lúpico elevado (IgM), trombocitopenia, leucopenia, TPT alargado y VDRL positivo en un paciente del grupo problema, con p no significativa. Complemento, anticuerpos antinúcleo y factor reumatoide negativo en todos los pacientes.

INTRODUCCION

La oclusión venosa de la retina es la alteración vascular más frecuentemente observada por los oftalmólogos, después de la retinopatía diabética. Por su frecuencia y limitaciones visuales que produce, se estudia la etiopatogenia desde 1905 y 1907 por Hammsy Verhoelf (1).

Se han establecido mecanismos de compresión externa y proliferación vasculo-endotelial; alteración en las paredes de los vasos y estancamiento, condiciones anatómicas, hipercoagulabilidad y viscosidad elevada (2).

Se ha postulado que en el sistema arterial-terminal de la retina, la oclusión venosa origina un ascenso de la presión venosa y capilar, con estancamiento de flujo sanguíneo, dando lugar a una hipoxia de la retina normalmente drenada por la vena obstruida, la hipoxia a su vez produce una lesión de las células endoteliales capilares, que da lugar a la extravasación de los constituyentes de la sangre hacia el espacio extracelular. La presión extracelular se incrementa, produciendo un posterior estancamiento de la circulación e hipoxia, por lo que se establece un círculo vicioso. (3,4,5).

El trastorno oclusivo de la circulación retiniana es un problema grave, debido a su rápido inicio, produce importantes efectos sobre la visión y su manifestación asociada con enfermedades sistémicas graves. (1,5).

La evolución de la oclusión venosa retiniana es muy variable, esta relacionada con el sitio de la oclusión, extensión de la retina afectada y severidad de la alteración vascular. (1,2,6).

El síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos es una entidad clínica bien establecida, actualmente con numerosas revisiones y estudios. Descrita por primera vez en 1952 por Conley y Horman. (7). Se define como la asociación de anticuerpos antifosfolípidos: inhibidor lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina con trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales y trombocitopenia. (7,8). El término anticagulante lúpico fue utilizado por primera vez en 1972 por Feinstein y

Rapaport. Este inhibidor es una inmunoglobulina (IgG, IgM o ambas), que interfiere con la función que los fosfolípidos ejercen en el proceso de la coagulación sanguínea, pero no neutraliza la actividad de ningún factor de coagulación en forma individual. (7,9). Se ha demostrado que los inhibidores lipídicos tienen especificidad inmunológica contra fosfolípidos aniónicos, y que en consecuencia bloquean la unión mediada por el calcio de factores vitamina K dependientes a superficies fosfolípidicas. Mas aun se ha evidenciado por estudios de coagulación e inmunológicos que las preparaciones de IgG de pacientes con inhibidor lipídico, purificadas por afinidad, pueden reaccionar con cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico. (10).

Se ha observado que al menos algunos inhibidores lipídicos están dirigidos contra el complejo formado por la protrombina humana con los fosfolípidos aniónicos y no contra los fosfolípidos mismos. Este punto de controversia no ha sido clarificado hasta el momento. (7).

Se divide el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, en primario sin enfermedad de base y secundario en presencia de lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmune. (10). En los mecanismos patogénicos existen anomalías en la generación de eicosanoides por las células endoteliales y las plaquetas, existiendo un efecto del inhibidor lipídico sobre la liberación de ácido araquidónico con la fosfolipasa A2 luego de la estimulación con trombina. Este incremento en la concentración citosólica de calcio inducida por trombina. Se ha demostrado que en pacientes con inhibidor lipídico la actividad plaquetaria y la generación de tromboxano B2 pueden ocurrir, en asociación con un defecto de la pared vascular, para producir un incremento compensatorio en la biosíntesis de PG12. Este es una anomalía peculiar de la generación de eicosanoides, que sería crucial en la génesis de las complicaciones clínicas relacionadas a los anticuerpos antifosfolípidos. En contraste la biosíntesis de PG12 está francamente aumentada en varias otras condiciones de sobrevida plaquetaria acortada, lo que sugiere que dicha síntesis representaría una respuesta

compensatoria a la activación plaquetaria con aumento en la interacción plaquetas-pared vascular.(11).

La inhibición de la vía de la Proteína C-Proteína S, en donde el inhibidor lipídico compromete la acción catalítica de la Proteína C activada, posiblemente evitando la formación del complejo esencial por la rápida proteólisis del factor Va, tanto sobre fosfolípidos como sobre la membrana plaquetaria. En consecuencia, la persistencia del factor Va en sangre, a pesar de niveles adecuados de PrC activada, crearía una condición de hipercoagulabilidad que podría generar un riesgo incrementado de trombosis. (10,11,12).

Se ha demostrado recientemente que los anticuerpos antifosfolípidos potencian la inducción de actividad de factor tisular, por células endoteliales estimuladas con factor de necrosis tisular en un sistema de perfusión. (10,13).

Los estudios del sistema fibrinolítico en sujetos con trombosis arterial o venosa han demostrado dos posibles mecanismos, de disminución de la actividad fibrinolítica: menor síntesis endotelial y/o liberación de activador tisular del plasminógeno y niveles aumentados de este inhibidor en plasma.(14).

El diagnóstico de laboratorio de los anticuerpos antifosfolípidos puede ser planteado de dos maneras, la primera utiliza técnicas de coagulación para detectar la presencia de inhibidor lipídico; la segunda emplea un método inmunológico el ensayo inmunoenzimático (ELISA), que pone en evidencia la presencia de anticuerpos contra cardioplipina y otros fosfolípidos aniónicos. (9,10).

Con referencia a las complicaciones clínicas, estos pacientes usualmente permanecen libres de manifestaciones hemorrágicas, solo cuando existe un segundo defecto hemostático tal como trombocitopenia o deficiencia de protrombina.

En 1963 Bowie y Col. fueron los primeros en comunicar cuadros trombóticos vasculares arterial y venoso. Complicaciones obstétricas, pérdidas fetales, alteraciones neurológicas, y complicaciones oculares, manifestado como amaurosis fugas y neuropatía isquémica óptica. (10,15).

El tratamiento asociado a complicaciones no esta definido. Para eventos tromboembólicos recurrentes se puede dar anticoagulante como aspirina, heparina y warfarina, cumarínicos y antiplaquetarios.

La trombosis fulminante incluye gangrena y trombosis cerebro-vascular, en donde se podria dar terapia inmunosupresora y plasmaféresis para efecto de supresion en la produccion de anticuerpos. Sin embargo la respuesta no es predecible.(10,11,15).

El objetivo del estudio, fue determinar la proporción de pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos positivos en asociación con trombosis venosa de la retina.

Así en caso de encontrar alteraciones en las pruebas de laboratorio que demuestran anticuerpos antifosfolípidos, de manera precoz se iniciaran medidas terapéuticas específicas.

La hipótesis para el estudio fue la determinación positiva de anticuerpos antifosfolípidos, mediante detección de anticuagulante lúpico (IgG e IgM) en pacientes con oclusión venosa retiniana es mayor que la población en general.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron a los pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Oftalmología del Hospital General Centro Medico la Raza, mediante estudio inicial, otorgando cita al departamento de Retina en el periodo comprendido del 1o. de febrero de 1993 al 15 de febrero de 1994.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que se les corroboró el diagnóstico de Oclusión venosa de la retina, por clínica y fluorangiografía. Excluyéndose a los que salieron voluntariamente del estudio o con enfermedad sistémica ya diagnósticada.

METODOS.

El paciente al ser valorado por el departamento de Retina, se solicitaron estudios de laboratorio, previos a cualquier inicio de tratamiento, siendo estos: Biometría hemática completa con plaquetas, VDRL, factor reumatoide, Anticuerpos antinúcleo, complemento y Anticuerpos antifosfolípidos. Anexando resultados a la historia clínica del paciente, elaborada el día de su estudio inicial.

Se procedio a integrar un grupo testigo integrado con pacientes sanos (donadores de sangre), realizandoles los mismos exámenes de laboratorio.

La determinacion de Anticuerpos Antifosfolípidos en ambos grupos fue por deteccion de inhibidor lúpico IgG e IgM.

METODOS ESTADISTICOS

Se utilizo T Student pareada o emparejada, para comparar diferencias entre medidas con nivel alfa 0.01.

RESULTADOS

Se estudiaron 13 pacientes en el grupo problema, excluidos dos por criterios antes mencionados, quedando un total de 11 pacientes, de los cuales fueron 5 mujeres (45.45%) y 6 hombres (54.55%), con edad promedio de 59.5 años \pm 7.2 años con límites entre 50 a 72 años con Diagnóstico de certeza de Oclusión Venosa de la Retina. Y 11 pacientes en el grupo testigo, 4 mujeres (36.3%), 7 hombres (63.6%) con edad promedio de 28.7 años \pm 3.9 años, límites entre 20 a 33 años, donadores de sangre. Cuadro 1, Gráfica (1 y 2).

En los estudios realizados se encontró anticuerpos entifosfolípidos IgG 0.76 \pm 0.217 UA en el grupo problema y 0.82 \pm 0.25 UA en el grupo testigo sin diferencia significativa. Cuadro 2, Gráfica 3. IgM 1.28 UA \pm 0.95 UA en el grupo problema, y 0.99 UA \pm 0.36 UA en el grupo testigo, con PNS. Cuadro 3 y 4.

Plaquetas 270 000 \pm 9513 en el grupo problema y 277 000 \pm 2693 en el grupo testigo. Leucocitos 7881 \pm 1492 problema y 7727 \pm 1052 en testigo, sin diferencia significativa. Cuadro 5. VDRL negativo 91% grupo problema y 100% negativo en grupo testigo. Tiempo parcial de tromboplastina alargado en el 9% del grupo testigo y 100% normales en el grupo problema. Anticuerpos antinúcleo negativo el 100% en ambos grupos. Factor reumatoide negativo en el 100% de ambos grupos.

DISCUSION

La oclusión venosa de la retina ocupa dentro de las vasculopatías oculares, el segundo lugar de frecuencia después de la retinopatía diabética. Las oclusiones venosas de la retina ya sea de la vena central o de sus ramas condiciona limitaciones importantes de la agudeza visual, y algunas complicaciones, como el edema macular o progresar al glaucoma neovascular. En cuanto a su etiopatogenia se asocia con hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y arterioesclerosis entre otros. Sin embargo se puede observar en pacientes aparentemente sanos sin enfermedad de base. Recientemente se establece una entidad clínica caracterizada por trombosis vascular recurrente conocida como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

El presente estudio detecto inhibidor lúpico (IgM) en un paciente con oclusión venosa de la retina de un grupo problema de 11 pacientes, trombocitopenia, VDRL positivo y tiempo de tromboplastina alargado. Con manifestación clínica de disminución de agudeza visual; en ojo derecho percibía luz, y ojo izquierdo no percibe luz. Observandose por oftalmoscopia en OD: Abundantes hemorragias en flama peripapilares y tortuosidad venosa. En O.I. atrofia óptica y neovasos peripapilares; sin otra enfermedad sistémica de fondo. En este paciente la trombocitopenia puede ser explicada por interacción de las plaquetas en la pared vascular, con inhibidor de la producción de PG12 por las células endoteliales, así como efecto activador de los anticuerpos antifosfolípidos sobre la agregación, liberación y síntesis de tromboxano B2 por plaquetas normales y desequilibrio en la biosíntesis de eicosanoides. (10,11). Así como VDRL con falso positivo por la presencia de anticuerpos contra el antígeno cardiolipina en las membranas de las mitocondrias, no siendo específico para sífilis.(16).

Y los tiempos de tromboplastina prolongados por la presencia de la sustancia anticoagulante. Encontrándose la asociación de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis venosa retiniana. Sin embargo con una p no significativa. Además es

conveniente hacer notar la edad promedio del grupo problema (59.5 años), lo cual puede considerarse un factor de riesgo por la predisposición a la arterioesclerosis y secundariamente formación de trombos.

De acuerdo con Caletta y cols. quienes concluyen que la relación entre anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina e isquemia cerebral y ocular es incierta, habiendo encontrado pacientes con Lupus eritematoso sistémico.(16), incrementando los factores de riesgo vascular.

Hay reportes sobre la inhibición de la síntesis de tromboxano B2 con bajas dosis de aspirina demostrada en estos pacientes (17), daría una base racional para el empleo de los agentes antiplaquetarios. En particular, inhibidores de la ciclooxigenasa en la profilaxis de las trombosis, en pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Teniendo presente que los anticuerpos antifosfolípidos son heterogéneos; y diferentes mecanismos podrían estar implicados en la patogénesis de las complicaciones clínicas de cada paciente en particular, por medio de métodos de laboratorio selectivos como los descritos, todo paciente con Síndrome isquémico ocular sin factores de riesgo vascular, tendrá que tenerse un cuidadoso monitoreo para poder detectar en forma oportuna la alteración existente, dar manejo adecuado y disminuir en lo posible complicaciones por Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

CONCLUSIONES

* En el estudio de los pacientes con Oclusión venosa de la retina, se pudo demostrar la presencia de Inhibidor lúpico positivo, sin enfermedad sistémica agregada, es necesario aun cuando no se obtuvo una diferencia significativa, tener presente como diagnóstico de probabilidad, el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, para establecer en etapas tempranas diagnóstico de certeza, tratamiento oportuno y disminución de complicaciones, tanto a nivel ocular como sistémico en general.

* En la valoración clínica de pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, la disminución de agudeza visual por oclusión venosa de la retina fue más importante en el paciente con anticuagulante lúpico elevado, que el resto de los pacientes estudiados.

* En trabajos posteriores, se sugiere seleccionar pacientes jóvenes con Oclusión venosa de la retina, debido a que en el presente estudio nuestro grupo problema fue de pacientes con edad promedio de 59.5 años, constituyendo el factor edad una predisposición para la arterioesclerosis y secundariamente formación de trombos.

CUADRO No. 1

PACIENTES POR EDAD

GRUPO	PROBLEMA	TESTIGO
1	50 años.	20 años.
2	72 años.	25 años.
3	53 años.	28 años.
4	50 años.	30 años.
5	57 años.	32 años.
6	64 años.	27 años.
7	62 años.	33 años.
8	64 años.	28 años.
9	68 años.	31 años.
10	63 años.	35 años.
11	52 años.	27 años.
X =	59.5 años.	X = 28.7 años.
SD =	+7.2 años	SD = +3.9 años.

CUADRO No. 2
AGUDEZA VISUAL

GRUPO PROBLEMA		
PACIENTE	O.D.	O.I.
1	CD2m.	20/25
2	20/400	20/400
3	CD1m.	20/80
4	CD2m.	20/30
5	PL	20/40
6	20/60	20/100
7	20/200	20/400
8	20/400	NPL
9	20/100	CD1m.
10	PL	NPL
11	20/20	CD30cm.

Fuente: Expediente clínico.

O.D. ojo derecho.

O.I. ojo izquierdo.

C.D. cuenta dedos.

P.L. percibe luz.

N.P.L. no percibe luz.

CUADRO 3

PRESION INTRAOCULAR
GRUPO PROBLEMA

PACIENTE	O.D.	O.I.
1	22mmHg	14mmHg.
2	21mmHg	17mmHg.
3	12mmHg	10mmHg.
4	16mmHg	14mmHg.
5	36mmHg	12mmHg.
6	12mmHg	12mmHg.
7	20mmHg	18mmHg.
8	16mmHg	23mmHg.
9	12mmHg	10mmHg.
10	22mmHg	24mmHg.
11	12mmHg	14mmHg.
	X = 18.2mmHg	X = 15.2mmHg
	SD = +6.8mmHg	SD = +4.5mmHg

CUADRO 4

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS
(INHIBIDOR LUPICO)

IgM

GRUPO PROBLEMA	TESTIGO
1.28 UA	.99 UA
SD+ .95 UA	SD+0.36 UA

Fuente: Expediente clínico.
PNS

CUADRO 5**ANTICUERPOS ANTIPOSLIPIDOS
(INHIBIDOR LUPICO)
IgG**

GRUPO PROBLEMA	TESTIGO
X = 0.76 UA	X = 0.82 UA
SD = +0.217UA	SD = +0.25UA

**Fuente: Expediente clínico.
PNS**

CUADRO 6

RECUENTO PLAQUETARIO

GRUPO PROBLEMA TESTIGO

X= 270,000 plaq.	X=277,000 plaq.
SD=+-9513	SD=+-2693

Fuente: Expediente clínico.

PNS

CUADRO 7
RECuento LEUCOCITARIO
GRUPO PROBLEMA TESTIGO

X-7881	X-7727
SD +2492	SD+-1052

Fuente: Expediente clínico

PNS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO 8

VDRL

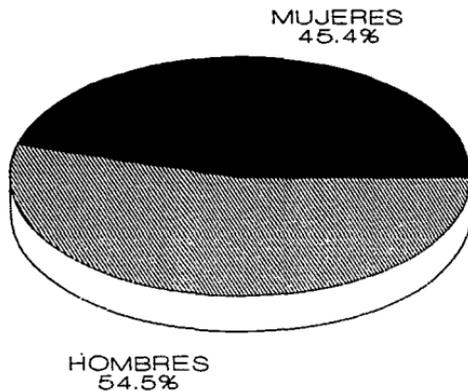
GRUPO PROBLEMA GRUPO TESTIGO

POSITIVOS: 1
(9%)**POSITIVOS: 0**
(0%)**NEGATIVOS: 10**
(91%)**NEGATIVOS: 11**
(100%)

Fuente: Expediente clínico.

GRAFICA NUMERO 1

GRUPO PROBLEMA

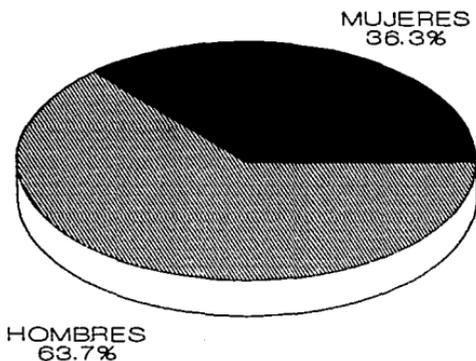


SEXO

Fuente: Expediente Clinico

GRAFICA NUMERO 2

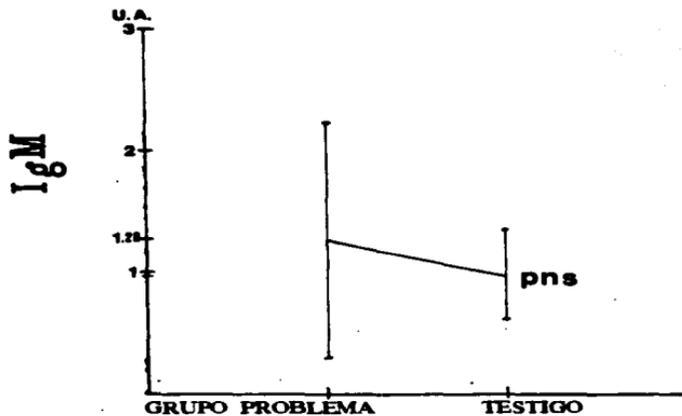
GRUPO TESTIGO



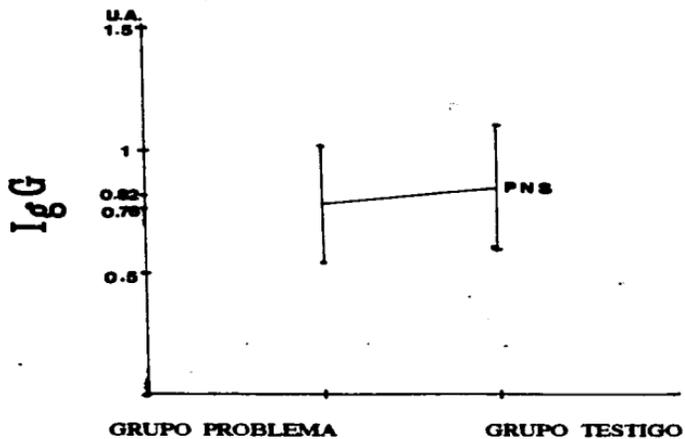
SEXO

Fuente: Expediente Clinico

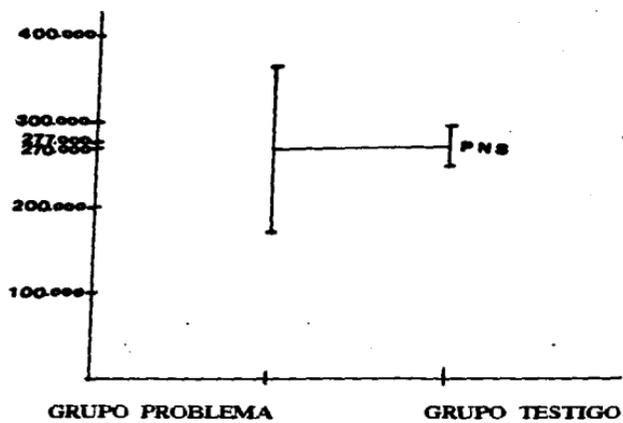
GRAFICA 3
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS
(INHIBIDOR LUPICO)



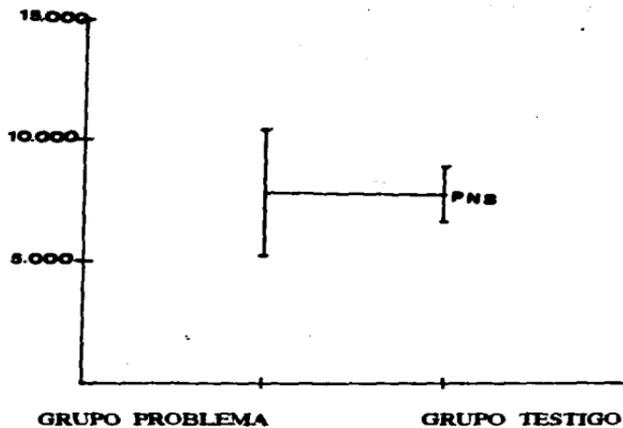
GRAFICA 4
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS
(INHIBIDOR LUPICO)



GRAFICA 5
PLAQUETAS



GRAFICA 6
LEUCOCITOS



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hayreh, SS. Pathogenesis of occlusion of the central retinal vessels. *Am. J. Ophth.* 1971; 72:998.
- 2.- Yanoff, MY. *Capítulo 11 Retina. Ocular Pathology.* Lippincott Company Philadelphia 1989: 383-397.
- 3.- Schatz, H. Chang, LF. Central Retinal vein occlusion associated with retinal arteriovenous malformation. *Ophthalmology* 1993;100:24-30.
- 4.- Allison, RW. Central Retinal vein occlusion. *Annals of Ophthalmology* 1993; 100:24-30.
- 5.- Priluck, IA. Impending central retinal vein occlusion associated with increased platelet aggregability. *Ann Ophthalmol.* 1979;11:79-84.
- 6.- Hayreh, SS. Hayreh, MS. Hemi-central retinal vein occlusion: Pathogenesis, clinical features and natural history. *Arch. Ophthalmol* 1980;98:1600-1609.
- 7.- Sammaritano, LI. Azzudin, E. Antiphospholipid antibody syndrome immunologic and clinical aspects. *Seminars in Arthritis and Rheumatis*: 1990;20:81-96.
- 8.- Asherson, RA; Cervera, R. Syndrome antiphospholipid. *Journal Invest Dermatol.* 1993; 100: 219-278.
- 9.- Gilman, S. Lubisnski, J. Patterns of anti-phospholipid antibody specificities. *J. Clin. Lab. Immunology* 1991; 35: 83-88.
- 10.- Said, PB. Martinez, ME. Carreras, LO. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido. *Sangre* 1993;38: 131-138.
- 11.- Perez, R. Clendon, MC. Primary antiphospholipid syndrome with organ arterial and venous thromses. *J. Rheumatology* 1992;19:1289-92.
- 12.- Fong, K. Boey, M. The antyphospholipid syndrome. *S. Med. Journal* 1992; 33:514-516.

- 13.- Galena, SL. Plock, GL. Ocular Thrombosis Associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Ophthalmology* 1991; 23:207-212.
- 14.- Cronin, ME. Biswas, RM. Van der straeten C, et al: IgG and IgM anticardiolipin antibody associated clinical syndrome. *J Rheum.* 1988; 15: 795-798.
- 15.- Triplett, DA. Brandt, JT. Musgrave, KA. et al: The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipids. *JAMA* 1988;259:550-54
- 16.- Costello, PB. Green, FA. Binding affinity of serum immunoglobulin G to cardiolipin and other phospholipids in patients with systemic lupus erythematosus and syphilis. *Infection Immun.* 1988;56:1738-1742.
- 17.- Merry, P. Acheson, JF. Asherson, RA. Management of retinal vein occlusion *Br. Med J.* 1988; 13: 294-296.