

Primer Antifosfolipid Sendromu

Cem ŞAHAN*, Kuddusi CENGİZ**

- ✓ Antifosfolipid sendromu (AFS), yükselmiş antifosfolipid antikor titrelerinin eşlik ettiği arteriyel ya da venöz tromboz ve tekrarlayan fetal kayıp kombinasyonu ile karakterize sistemik otoimmün bir bozukluktur. İki formu tanımlanmıştır: başka hiç bir hastalığın eşlik etmediği "primer sendrom" ve çoğunlukla SLE ile birlikte olan sekonder sendrom. 1998 yılında Sappora'da Uluslararası Uzmanlar Görüş panelinde AFS tanı kriterleri belirlenmiştir. Hasta plazmalarında antifosfolipid antikor varlığını göstermede iki ölçümden yararlanır; ELİSA ile gösterilen antikardiyolipin antikorları ve koagülasyon testleri ile taranan lupus antikoagülanı. Tedavi karar 4 ana grupta verilir: profilaksi, önleme, akut trombozun tedavisi ve antifosfolipid antikor ile birlikte olan gebeliğin tedavisi.

Anahtar kelimeler: antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülanı, antifosfolipid sendromu

✓ **Primary Anti-Phospholipid Syndrome**

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder characterized by a combination of arterial or venous thrombosis and recurrent fetal loss, accompanied by elevated titers of antiphospholipid antibodies (aPL). Two forms have been described: the "primary syndrome" where there is no evidence of an underlying disease, and the "secondary" syndrome, mainly in the setting of systemic lupus erythematosus. In 1998; an international panel of experts met in Sapporo to establish the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Two assays are available to demonstrate the presence of antiphospholipid antibodies in plasma of patients: ELİSA for the detection of anticardiolipin antibodies and coagulation assays for the detection of the lupus anticoagulants. Treatment decisions fall into four main areas. Prophylaxis, prevention, treatment of acute thrombosis, and management of pregnancy in association with antiphospholipid antibodies.

Key words: anticardiolipin antibody, lupus anticoagulan, antifosfolipid syndrome

Antifosfolipid sendromu (AFS), belirli klinik belirtilerin varlığı ve dolaşımda orta ve yüksek seviyede antifosfolipid antikorlarının varlığı ile karakterize otoimmün bir sendromdur. Daha çok arteriyel ve venöz trombozlar, otoimmün trombotopeni ve fetal kayıplar ile seyredir⁽¹⁻³⁾.

Antifosfolipid antikorlar (aFL) sistemik lupus eritematozus (SLE) başta olmak üzere çeşitli otoimmün ve konnektif doku hastalıklarında, malignansilerde görülmektedir. Testlerin

yaygın olarak yapılabildiği iki antifosfolipid antikorlu, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlarıdır. Antifosfolipid antikorlarının varlığı yaklaşık 55 yıldır bilinmektedir. Bazı lupuslu hastalarda VDRL sifiliz testlerinin yalancı pozitif çıkması ve in vitro şartlarda pıhtılaşma zamanının uzamasının gözlenmesi, 1952 yılında Lupus antikoagülanı (LA) isimli bir antikorun tanımlanmasına neden olmuştur⁽⁴⁾. 1983 yılında Hughes, antigen olarak fosfolipid yapıdaki kardioliipinin kullanıldığı solid faz *immünoassey* tekniğinden yararlanarak, SLE'li hasta serumlarında ilk kez aFL antikorlarının bir alt grubu

* Gazi Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, SAMSUN

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, SAMSUN

olan antikardiolipinin antikoru göstermiştir⁽⁵⁾. Aynı araştırmacılar 1987 yılında ise antifosfolipid sendromunu (AFS) tanımlamışlardır⁽⁶⁾.

AFS da primer, sekonder, Hughes sendromu, katastrofik antifosfolipid sendromu, Sneddon sendromunun eski raporlarda iyi tanımlanmaması terminoloji yanlışlarına yol açmaktadır. Bugün için bu terminolojik karmaşık giderilmiştir. Bir çok hastalık antifosfolipid anti-kor birlikteliği ile seyredebilir (Tablo I). Primer antifosfolipid sendromu (PAFS), bilinen başka hiç bir hastalığı olmayan hastalarda bulunan antifosfolipid sendromudur. Sekonder antifosfolipid sendromu tanısını koymak için, SLE gibi otoimmün başka bir hastalık olması gerekmektedir. Ancak romatologlar, SLE gibi otoimmün bağ dokusu hastalıkları ve kinidin, prokainamid, hidralazin gibi ilaçlara bağlı AFS olguları ile sekonder AFS tanımını sınırlamaktadırlar. Primer AFS sonuçta dışlama tanısıdır ve bunun için Piette ve ark.'nın 1992'de tanımladıkları dışlama kriterleri kullanılabilir (Tablo II)⁽⁷⁾. SLE klinik pratikte sekonder AFS'nun en sık nedenidir. SLE hastaların %50'sinde antikardiolipin antikoru tespit edilebilir.

Tablo I: Antifosfolipid Antikor Pozitifliği Görülebilen Hastalıklar.

Primer antifosfolipid sendromu
Sekonder antifosfolipid sendromu
SLE, Otoimmün hastalıklar, ilaç bağı
Malignansiler
Lösemi, lenfoproliferatif hastalıklar, solid tümörler, trombositoz
İnfeksiyonlar
Nörolojik hastalıklar
Valvüler kalp hastalığı
Periferiyal arteriyel hastalık
Kronik böbrek yetmezliği
Orak hücreli anemi

AFS seyri sırasında bir çok organ ve sistemde akut yaygın trombozlar, akselere ve malign hipertansiyonun eşlik ettiği ciddi renal yetmezlik, inme, livedo retikularis, iskemik deri ülserleri, sürrenal yetmezlik, miyokard infarktüsünün geliştiği ve prognozun oldukça kötü olduğu klinik antite, Katastrofik antifos-

Tablo II: Primer Antifosfolipid Sendromu İçin Dışlama Kriterleri⁽⁷⁾.

Malar raş
Diskoid raş
Ağız/mukuzoda raş
Artrit
Plörit
Perikardit
Sürekli proteinüri
Lenfopeni
Anti-dsDNA pozitifliği
Anti-ENA pozitifliği
ANA pozitifliği (>1:320)
aFL antikor oluşturan ilaçların kullanımı

folipid sendromu olarak tanımlanmaktadır⁽⁸⁾. Sneddon sendromu, 1965 yılında Sneddon tarafından tanımlanan hipertansiyon, livedo retikularis ve serebrovasküler olay triadından oluşan klinik bir sendromdur⁽⁹⁾. Günümüzde bu tablonun primer antifosfolipid sendromu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARI İÇİN TESTLER

Kardiolipin, fosfatidilserin, fosfatidilinozitol anyonik, fosfatidiletanolamin ise nötral fosfolipidlerdir. Bu fosfolipidler antifosfolipid antikorumun hedef antijenleridir. Ancak aFL antikorumun, anyonik yapıdaki fosfolipidlere direkt olarak bağlanmadığı, bu bağlantı için kofaktörler gerekli olduğu bildirilmektedir. Son zamanlarda gerek kofaktör, gerekse primer antijenik hedef olarak bir çok antijen tanımlanmıştır (Tablo III).

Kofaktörler arasında en önemlisi Beta 2 glikoprotein I (B2GPI) dir. Normal plazmada

Tablo III: Antifosfolipid Antikorları İçin Hedef Antikorlar.

B2-glikoprotein I
İnsan protrombini
Aktive protein C
Protein S
Doku-tipi plasminojen aktivatörü
Trombomodülin
Okside LDL
Faktör XII
Yüksek ve düşük molekül ağırlıklı kininojenler
Faktör VII/VIIa
Komplement komponentleri H ve C4b

bulunan 50 kd ağırlığında, fosfolipidlere bağlanan proteinlerdir. Normal plazmada 200 mcq/ml konsantrasyonunda bulunur. Roubey ve ark. 1994 yılında, anti-kardioprotein antikörlerinin (AKA) bir kısmının, serumsuz ortamlarda kardioproteinine bağlanmadığını, söz konusu antikörlerin serum ilavesi ile kardioproteinine bağlandığını ve bu bağlanmanın serumdaki B2GPI sayesinde gerçekleştiğini göstermişlerdir⁽¹⁰⁾. B2GPI, *in vitro* olarak protrombinaz aktivitesini, temas yolu aktivasyonunu, ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonunu ve faktör X'un aktivasyonunu inhibe eder.

Antifosfolipid antikörlerin laboratuvar testleri, klinisyenler için bir miktar kaos içermektedir. Kaosun bir kısmı, bazı laboratuvarların antifosfolipid antikörleri için standardize edilmiş testler kullanması veya sonuçlar için yetersiz kalite kontrolü uygulamalarından kaynaklanmaktadır^(11,12). Klinisyenler, mümkün olduğunca, antifosfolipid testlerine özel ilgi duyan, güvenilir bir laboratuvar bularak onun sonuçlarını kullanmalıdır.

1- Biyolojik yalancı pozitif serolojik sifiliz testleri: AFS'lu hastalarda çeşitli oranda sifiliz testlerinin yalancı pozitifliği mevcuttur. Sifiliz serolojik tanısında pratik olması ve çabuk sonuç vermesi dolayısıyla ile çok kullanılan ve presipitasyon temeline dayanan VDRL testinin pozitifliği AFS'da tanımlanmaktadır. Bu teste fosfolipid antijen partikülleri normal serumla karşılaştırıldığında homojen bir süspansiyon şeklinde kaldıkları halde, aynı antijenler sifilitik veya AFS'lu hasta serumlarındaki reagentlerle birleşerek kümecikler yapmaktadır. AFS'da yalancı pozitifliğin esası, bu teste antijen olarak kullanılan karışımın fosfolipid içermesidir. AFS'da yalancı pozitifliği olan diğer sifiliz testi Wasserman testidir. Bu teste temel mekanizma kompleman birleşmesidir. Bu reaksiyonda ana öge reagent içeren hasta serumlarının kardioprotein antijenler yanında komplemanı bağlamalarıdır.

2- Lupus antikoagülanı tayini: 1952 yılında, Conley ve Hartmann, uzamış pıhtılaşma ve protrombin zamanı olan 2 SLE'li hastada lu-

pus antikoagülanını (LAK) tanımlamışlardır⁽⁴⁾. Fosfoditilserin gibi negatif yüklü fosfolipidlerle reaksiyona girerek pıhtılaşma reaksiyonlarını inhibe eden bir otoantikör olarak tanımlanmıştır. Bu terim, günlük pratikte yerleşmiş olmakla beraber, doğru bir terim değildir. Öncelikle SLE dışında bir çok hastalık ile birlikte görülebilir. Ayrıca, *in vitro* hemostaz testlerinde antikoagülan gibi davranan bu antikör, *in vivo* ortamda tromboza eğilim yaratmaktadır.

LAK, plazmada bir dizi fosfolipid bağımlı koagülasyon testi ile tesbit edilir. Laboratuvar da en sık aPTT de uzama ile karşımıza çıkar. LAK, normal plazma ile karıştırıldığında düzeltilmeyen aPTT'nin en sık görülen nedenlerinden birisidir. LAK tayini için, tarama testinde fosfolipid koagülasyonunun uzaması kullanılır. Bu testler fosfolipid miktarı azaltılmış aktive parsiyel tromboplastin zamanı, kaolin pıhtılaşma zamanı, Russel'in eugirik zehiri zamanı, dilue protrombin zamanıdır.

AFS tanısı için LAK en az 6 hafta arayla 2 ya da fazla sayıda Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin belirlenen kriterlere göre tespit edilmesi gerekmektedir⁽¹³⁾. Bu kriterler dört başlıkta toplanmaktadır. Birincisi, tarama testinde fosfolipid-bağımlı koagülasyonun uzamasıdır. İkincisi, tarama testinde tespit edilmiş uzamış koagülasyon zamanının normal trombosit sayısı az plazma ile karışım sonrasında düzelmemesidir. Üçüncüsü, tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının fazla miktarda fosfolipid eklenmesi sonrasında kısalması ya da düzelmesidir. Diğer koagülatörlerin ya da heparinin ayırıcı tanıda ekarte edilmesi dördüncü şarttır.

Golli ve ark., sistematik derlemelerinde, LAK varlığının tromboembolik komplikasyonlar için, AKA varlığından daha iyi korelasyon gösterdiğini rapor ettiler⁽¹⁴⁾. SLE hastalarının yaklaşık %10'unda LAK pozitifliği vardır. Bununla birlikte, malignensi, lenfoproliferatif hastalıklar ve özellikle HIV başta olmak üzere viral infeksiyonlarla birlikte LAK pozitifliği oluşabilir⁽¹⁵⁾. İlaç alımına bağlı LAK gelişimi mümkündür. Klorpromazin, prokainamid, ki-

nin, hidralazin, dilantin, interferon, kokain alımı LAK pozitifliğine neden olabilir⁽¹⁶⁾. Daha önceleri ilaca bağlı LAK pozitifliğinin, genellikle Ig M tipi olduğu ve tromboza neden olmadığına inanılırdı. Ancak bu hastalarda da trombotik hastalık riskinin arttığı bildirilmektedir⁽¹⁶⁾.

Purifiye lupus antikoagülanı, kalsiyum bağımlı protrombin, faktör Xa'yı inhibe ederek protrombinin trombine dönüşümünü bloke eder. Plasma anti-faktör VIII antikorları varlığı ve faktör IX eksikliği yanlış LAK pozitifliğine yol açabilir.

3- Antikardiolipin antikorlar: 1983 yılında Haris ve ark. antifosfolipid olarak kardiolipinin kullanıldığı yeni bir test geliştirdiler⁽¹⁷⁾. Bu test daha sonra modifiye edilerek AKA testi olarak anılmaya başlandı. Standart pozitif serum kalibratörleri, Atlanta'daki antifosfolid standartizasyon laboratuvarından elde edilir ve bu standart serum her testle beraber kullanılmalıdır. Sonuçlar GPL (IgG AKA), MPL (IgM AKA), APL (Ig A AKA) üniteleri ile ölçülüp, negatif, düşük-pozitif, orta derecede pozitif veya yüksek-pozitif şeklinde semikantitatif terimlerle rapor edilir⁽¹⁶⁾. AFS'lu hastaların çoğunda IgG tipinde orta veya yüksek derecede pozitif AKA mevcudiyeti vardır. İzole Ig A AKA sonuçlarının klinik önemi şüphelidir. Genelde o toplumda normal bireylerin ortalamasının 5 standart sapma üstü değer pozitif olarak kabul edilir. AKA pozitifliği olan trombozlu hastaların %36'sı Ig G, %17'si Ig M, %14'ü Ig A ve %33 mikst tiptedir.

4. Fosfolipid bağlayan diğer antikorlar: B2-glikoprotein I'e karşı oluşmuş antikorların (anti-B2 GPI) saptanması için yapılan testler henüz araştırma safhasındadır. Ancak klinik kullanım için onaylanmamıştır. Bugün için her ne kadar üzerinde tam bir fikir birliği olmasa da, bir çok yazar, anti - B2 GPI antikorlarının tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğuna inanırlar⁽¹⁹⁾. Galli ve ark., retrospektif çalışmalarında anti-B2 GPI antikorlarının tromboz için AKA'dan hafifçe daha iyi belirleyici olduğunu rapor etmişlerdir⁽²⁰⁾.

Antifosfolipid antikorları ile ilgili yapılan son Avrupa formunda anti-B2 GPI antikorlarının ELİSA ile belirlenmesinin, ölçümlerin standartizasyonu yapıldıktan sonra, tanı kriterleri içine alınabileceği belirtilmiştir⁽²¹⁾. B2 GPI antijenin 5 domaini mevcuttur. Tromboembolik olaylar direkt domain 1'e karşı antikor varlığı ile ilişkilidir⁽²²⁾.

Cugno ve ark., AFS'lu hasta serumlarında doku plasminojen aktivatör antikorlarının varlığını göstermişlerdir⁽²³⁾. Bu antikorlar direkt olarak tPA'nın katalitik kısmına bağlanırlar. Yasuda ve ark. ise B2 GPI'in fibrinolizis reaksiyonu üzerine negatif feedback etkisi olduğunu rapor etmişlerdir⁽²⁴⁾. Son zamanlarda Shi ve ark. B2 GPI'in faktör XI'e bağlanabileceğini göstermişlerdir (Tablo IV)^(25,26).

Tablo IV: Antifosfolipid Antikorların Koagulasyon Direnci Yaratma Mekanizmaları.

Endotel hücrelerinden prostosiklin üretiminin inhibisyonu
Aktive trombositlerden tromboksan üretiminin uyarılması
Protein C inhibisyonunun uyarılması
Protein C aktivasyonunun inhibisyonu
B2GPI doğal antikoagülasyonun inhibisyonu
Monositlerse doku faktör aktivasyonunun artışı
Trombosit aktivasyonu

KLİNİK BULGULAR

PAFS multidisipliner yaklaşım gerektiren bir çok klinik bulgu ve tablo ile karşımıza çıkabilecek bir sendromdur (Tablo V). Sekonder AFS'da mevcut hastalığın bulgu ve klinik özellikleri ön plandadır. Örneğin SLE'ye bağlı se-

Tablo V: AFS'nun Klinik Manifestasyonları.

Pulmoner (ARDS; Pulmoner embolizm, pulmoner hemoraji, pulmoner hipertansiyon)
Cilt (livedo retikülaris, purpura fulminans, deri ülserleri, digital nekroz)
Renal (Renal trombotik mikroanjiyopati)
Nörolojik (Serebrovasküler olay, ensefalopati, migren tipi baş ağrısı, korea, transvers myelit, epilepsi, Sneddon sendromu)
Kardiyak (Miyokard infarktüsü, kapak lezyonları, kardiyak mikrotromboz)
Periferiyal tromboz (DVT,Femoral arter, kaval trombozis, radial arter trombozis)
Diğer (Avasküler nekroz, amaurosis fugax)

konder AFS olgularında, antifosfolipid antikorlarına bağlı semptom ve bulgular yanında, SLE hastasının klinik özellikleri de dikkate çarpar.

Obstetrik bulgular: Fetal kayıplar, gebeliğin her döneminde olabilirse de 2. ve 3. trimesterlerde daha sıktır. Yineleyen gebelik kayıpları olan kadınların yaklaşık %20'sinde AKA Ig G ya da Ig M antikor pozitifliği bulunur⁽²⁷⁻²⁹⁾. Fakat bunların çoğu ya düşük pozitiflik ya da yalnızca Ig M tipi pozitifliği olduğu için AFS için tanısal değer taşımamaktadır. 10 hafta ve üzerindeki gebeliklerdeki fetal ölümler AFS için daha özgündür. Sporadik düşüklükler ya da erken fetal kayıplar AFS ile seyrek olarak ilişkilidir⁽³⁰⁾. Bununla birlikte, 20 hafta ve üzerindeki gebeliklerde fetal kayıp yaşayan kadınların %10-15'inde antifosfolipid antikorlar saptanır⁽³¹⁾. Fetal kayıpların ana mekanizması plesantal dolaşımı etkileyen mikrotrombozların olduğu düşünülmektedir. Desiduada saptanan spiral arteriollerde daralma, intima da kalınlaşma, akut ateros ve fibrinöz nekroz gibi patolojilerin, fetal kayıplarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Plasental villüslerin yüzeyindeki annexin miktarının düşmesi fetal kayıplara neden olabilir.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH), uteroplesantal yetmezlik ve preterm doğum AFS'nin diğer obstetrik bulgularıdır. İyi tanımlanmış AFS'lu gebe kadınlardan oluşan 2 seride, olguların sırasıyla %48 ve %18'inde PIH gelişmiştir^(32,33). Eldeki kanıtlara göre, erken başlangıçlı (<34 gebelik hastası), şiddetli gebeliğe bağlı hipertansiyonu olan kadınlar AFS antikorları yönünden araştırılmalıdır.

AFS'daki fetal riskler, fetüs ölümü ve intrauterin gelişme geriliğidir. İyi tanımlanmış AFS'lu kadınlarda fetal gelişme geriliği yaklaşık %30 oranında görülür^(32,33). Yasuda ve ark.'nın prospektif çalışmalarında, Ig G AKA pozitif çıkan kadınların %12'sinin bebeklerinde fetal gelişme geriliği varken, bu oranı, antikor negatif olan kadınlarda %2 olarak rapor etmişlerdir⁽³⁴⁾. Bugünkü bilgiler ışığında fetal gelişme geriliği olan kadınlarda rutin AFS taraması önerilmez. Bunun yerine şiddetli fetal

gelişme geriliği ya da ikinci veya erken üçüncü trimesterde uteroplesantal yetmezlik bulgusu ortaya çıkan kadınlar taranmalıdır.

Tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz tromboz: Venöz tromboz, özellikle bacaklarda görülen derin ven trombozu AFS'un en sık klinik bulgusudur. En az ortalama 6 yıllık çalışmalarında hastaların %29 ile %55'inde oluşturduğu rapor edilmiştir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Bu hastaların yarısından fazlasında pulmoner emboli geliştiği gösterilmiştir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Arteriyel tromboz venöz trombozdan daha az sıklıkta gözlenir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Çoğunlukla kendini iskemi ve infarktüsle gösterir. AFS teorik olarak tüm boy arter ve veni tutabilir. PAFS bir çok klinik bulgusundan organa özgü arteriyel ve venöz trombozlar sorumludur. PAFS'da görülen tromboz 6 alt gruba ayrılır (Tablo VI). Bu 6 subgrup tedavi modelleri içinde yararlı olmaktadır.

Tablo VI: Antifosfolid Antikorlarına Bağlı Trombozis Sendromları.

Tip I sendrom	Derin venöz tromboz (Pulmoner emboli ile veya değil)
Tip II sendrom	Koroner arter trombozu Periferik arter trombozu Aortik tromboz Kerotis arter trombozu
Tip III sendrom	Retinal arter trombozu Retinal ven trombozu Serebrovasküler tromboz Geçici iskemik atak
Tip IV sendrom	Mikst tip (Tip I, II, III)
Tip V sendrom	Fetal kayıp sendromu
Tip VI sendrom	Klinik bulgu olmaksızın antifosfolipid antikor pozitifliği

Tip I antifosfolipid tromboz sendromu, derin ven trombozu ile ilişkili diğer durumların olmadığı durumlarda düşünülebilir. Travma sonucu oluşmayan venöz trombozlu hastaların yaklaşık %2'sinde AFS saptanır⁽³⁸⁾. Bu oran anti-trombin III ve protein C eksikliği gibi çeşitli kalıtsal hiperkoagulopatilerinkine

benzerdir. Tip I antifosfolipid tromboz sendromu daha çok AKA ile ilişkili gibi görünmektedir. Özellikle Ig G tipi AKA antikorlarının pozitifliği ile derin ven trombozu sıklığı artışı arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur.

Tip II antifosfolipid tromboz sendromu bulunan hastalarda genelde katastrofik hastalık mevcuttur. Genç yaşta, tekrarlayan miyokard infarktüsü ve erken graft okluzyonu tipiktir. Aort, subklaviyen, mezenterik ve femoral arterlerde tromboza bağlı okluzyon ve akut iskemik semptomlar görülebilir. Katastrofik AFS'unda bir çok doku ve organı ilgilendiren, geniş okluzyonlar mevcuttur. Akselere veya malign hipertansiyonun eşlik ettiği ciddi bir renal yetmezlik, inme, livedo retikularis, akrosiyonaz, iskemik deri ülserleri, gangrenler, miyokard infarktüsü ve sürrenal yetmezliği görülebilir. Klasik AFS'den multiorgan tutulumunun eş zamanlı ve hızlı olması ile ayrılabilir. Katastrofik AFS, yaygın damar içi pıhtılaşma ile birlikte olabilir.

Hematolojik tutulum: Primer AFS'u olan olguların %20-40'ında trombositopeni gözlenmektedir. Trombositopeni genellikle 100.000-150.000/ul civarındadır. Primer ve sekonder AFS'LU hastalarda trombositopeni riski ise benzerlik gösterir^(39,40). AFS'daki trombositopeni genellikle hemoraji nedeni olmaz. AFS ile ilişkili trombositopeninin diğer nedenlere bağlı olanlardan ayırımı zordur. Bu bozukluk ile ITP arasındaki sınır belirsizdir. ITP'li hastaların serumlarında antifosfolipid antikor tespiti ayrıntı tanıyı daha da güçleştirir. Ancak trombositopeni ve AFS ile ilişkili platelet antijenlerinin, ITP de bulunanlarda farklı olduğu bilinmektedir.

Hemolitik anemi bazen AFS'lu hastalarda gözlenebilir. Trombositopeni varlığında Evans sendromu olarak adlandırılır. Direkt coombs testi pozitifliği PAFS'lu hastalarda %12, sekonder AFS'li hastalarda %40'dır.

Solunum sistemi tutulumu: Gerek primer gerekse sekonder AFS'da bir çok akciğer komplikasyonu olduğu bildirilmiştir. Akciğer tutulumu arasında pulmoner emboli ve infarktüs, pulmoner hipertansiyon, pulmoner arter-

yel tromboz, pulmoner mikrotromboz, erişkin respiratuvar distress sendromu (ARDS), intra-alveoler pulmoner hemoraji, postpartum sendrom ve fibrose edici alveolitis en sık bildirilenlerdir. AFS'da en sık görülen bulgu tekrarlayan derin ven trombozudur. Derin ven trombozlarının %50'sine pulmoner emboli eşlik eder. Pulmoner emboli AFS'te ilk klinik manifestasyonu olabilir. Pulmoner emboli AFS'li hastaların %30'unda oluşabilir⁽⁴¹⁾. Weber ve ark. takip ettikleri 108 AFS'lu hastada pulmoner tromboemboli sıklığının primer AFS'lulara daha sık görüldüğü rapor etmişlerdir⁽⁴²⁾.

AFS'lu hastalarda pulmoner hipertansiyon prevalansı, primer AFS'sa %3,5 ile %5 arasında, sekonder AFS'da %2 civarındadır^(43,44). Pulmoner hipertansiyon embolilerin bir sonucu olabileceği gibi in situ trombozisten de kaynaklanabilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hastalarda aPL prevalansı %10 ile %20 arasındadır⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Artan sayıda primer pulmoner hipertansiyon vakaları da PAFS'lu olgularda rapor edilmektedir⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Küçük pulmoner arterler ve alveolar kapiller lümeni etkileyen, pulmoner mikrotromboz vakaları tanımlanmaktadır⁽⁵²⁾.

ARDS, APS'lu hastalarda yaygın değildir. Genellikle akut başlangıçla oksijen tedavisine cevap vermeyen hipoksemi ile karakterizedir. Genellikle katastrofik APS olgularında görülür. Asherson ve ark.'nın rapor ettikleri 50 katastrofik AFS'lu hastada mortalite oranları %50 olup, ölümlerin çoğu ARDS ve diffüz alveolar hemoariye bağlı solunum yetmezliğinden gerçekleşir⁽⁵³⁾. Maggiorini ve ark.'nın rapor ettikleri PAFS ve ARDS'li hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile düzelmiştir⁽⁵⁴⁾. AFS'daki ARDS'nin mekanizması belli değildir. Pulmoner mikroembolizm vasküler hasara neden olabilir ve bu da pulmoner vasküler bariyeri bozabilir.

İntrapulmoner hemoraji potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Nadiren AFS'un ilk bulgusu olabilir. Alveoler hemorajili hastalar genellikle orta yaşlı erkeklerdir. Gertner, alveoler hemoraji ile seyreden AFS'lu

beş hastanın takibinde yedi kez hemoraji atağı saptadılar ve bu olguların hepside steroid tedavisine iyi yanıt vermişlerdir⁽⁵⁵⁾. Akciğer grafilerinde yaygın alveoler dolma defektleri izlenir. Hipoksemi ve anemi ortak laboratuvar bulgularıdır. Histolojik olarak en belirgin bulgu, yaygın in situ trombozu düşündürülen mikrovasküler trombüslerdir. Pulmoner kapillerit tesbit edilebilir. Tedavide çoğu kez steroid yeterlidir.

Nörolojik bulgular: AFS ile bağlantılı bir çok nörolojik bulgu vardır. En sıklıkla tanımlanan birliktelik serebrovasküler inmedir. Geçici iskemik ataklar, amaroşis fugaks, korea, korea gravidarum, migren, multienfark demans, transvers miyelit, verbal hafıza defektleri ile ilişkili bulunmuştur. Montalban seçilmemiş inmeli hastalarda %6.8 oranında aPL pozitifliği rapor etmişlerdir⁽⁵⁶⁾. Brey ve ark.'nın 50 yaş altındaki inme serilerinde bu oran %46'ya yükselmiştir⁽⁵⁷⁾.

Son zamanlarda Sneddon sendromu, Degos hastalığı, Gullian-Barre sendromu ile de ilişkisi rapor edilmektedir^(58,59).

Migren ve aPL antikör ilişkisi tartışmalıdır. Tietjen ve ark. büyük bir popülasyonda yaptıkları çalışmada böyle bir ilişki gözlememişlerdir⁽⁶⁰⁾.

Kardiyolojik bulgular: Akut ve kronik kardiyomiyopati, segmental ventrikül disfonksiyonu, kapak lezyonları, intrakardiyak kitle, kapak obstrüksiyonu, psödoinfektif endokardit AFS ile ilişkili kardiyak durumlarıdır.

SLE'ye bağlı sekonder AFS olgularında perikardit en sık rastlanan klinik bulgu iken, PAFS'da daha çok kapak lezyonları ve intrakardiyak trombozlar önem kazanmaktadır.

Dermatolojik bulgular: Yaklaşık %40'lara varan oranlarda cilt lezyonları bildirilmektedir. Livedo retikülaris, kutanöz ülserasyon, kutanöz gangren, nekrotizan vaskülit, deri nodülleri, eritromatöz makül, sublingual hemoraji ve livedoid vaskülit en sık rastlanan cilt lezyonlarıdır. Frances ve ark.'nın çalışmasında 200 AFS'lu hastanın %49'unda dermatolojik manifestasyonlar rapor edildi⁽⁶¹⁾. Bu çalışmaya göre livedo retikülaris tüm hastalarda (%25.5)

en sık dermatolojik işarettir. Livedo retikülaris, serebral ve arteriyel olaylar, epilepsi, kardiyak kapak anomalisi ve sistemik arteriyel hipertansiyon ile birlikte görülür⁽⁶¹⁾. Diogenes ve ark.'nın 60 AFS'lu hasta serisinde, %40 hastada dermatolojik bulgular bildirilmiştir⁽⁶²⁾. 15 hastada dermografizm, 13 hastada akrosiyanoz, 9 hastada ürtiker, 9 hastada diffüz alopesi, 7 hastada livedo retikülaris, 3 hastada Raynaud fenomeni, 4 hastada cilt ülseri ve nekrozu, 2 hastada purpura, 1 hastada subungual hemoraji saptamışlardır⁽⁶²⁾. Özellikle livedo retikülaris, saptandığı zaman aFL antikör bakılması uygun olacaktır.

TANI KRİTERLERİ

Antifosfolipid sendromu için tanı kriterleri ilk olarak 1987 yılında Harris ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Tablo VII). Bu kriterlerde klinik ve laboratuvar olarak 2 ana grup vardı. Daha sonra 1992'de Alarcón-Segovia ve ark. bu kriterleri geliştirerek Alarcón-Segovia tanı kriterlerini tanımladılar⁽³⁶⁾ (Tablo VIII). Bu tanı kriterlerinde kesin AFS tanısı, olası AFS tanısı ve kuşku AFS tanısı olarak tanımlar yapılmıştır. AKA pozitifliğide sağlıklı kontrollerin AKA değerlerinin ortalamasının, 5 standart sapma üstü değerler olarak kabul edilmektedir⁽³⁶⁾. En az bir klinik ve bir laboratuvar bulgusu varsa ve serolojik testler en az 8-12 hafta arayla iki kez pozitif bulunursa, AFS tanısı konulabilir. Bir kez fetal kaybı olanlara veya klinik bulgu olarak yalnızca trombositopenisi olanlara, AFS tanısı konulmaz. 1999 Yılında Uluslararası görüş birliği bildirgesinde bu kriterler daha da geliştirilmiştir (Tablo IX).

Tablo VII: 1987 Harris Antifosfolipid Sendromu Tanı Kriterleri.

Klinik
Venöz tromboz
Arteriyel tromboz
Tekrarlayan fetal kayıp
Trombositopeni
Laboratuvar
IgG AKA (orta-kuvvetli pozitif)
IgM AKA (orta-kuvvetli)
Lupus antikoagülanı

Tablo VIII: 1992 Alarcon-Segovia Antifosfolipid Sendromu Tanı Kriterleri⁽³⁶⁾.

AFS bulguları;
Tekrarlayan fetal kayıplar
Venöz tromboz
Bacak ülserleri
Livedo retikülaris
Hemolitik anemi
Trombositopeni
Arteriyel tromboz
Kesin AFS Tanısı : >5 SD AKA*+ 2 klinik bulgu
Olası AFS tanısı : >5 SD AKA*+ 1 klinik bulgu >2 SD AKA** + 2 klinik bulgu
Kuşkulu AFS tanısı: >5 SD AKA*+ Klinik bulgu yok >2 SD AKA** + 1 klinik bulgu Negatif AKA + En az 2 klinik bulgu

*>5 SD AKA : Sağlıklı kontrollerin AKA ortalamasının, 5 standart sapma üstü değerler

**>2 SD AKA : Sağlıklı kontrollerin AKA değerlerinin ortalamasının, 2 ile 5 standart sapmasının arasındaki değerler

Tablo IX: AFS Sınıflandırmasındaki Kriterler Üzerine Uluslararası Görüş Birliği Bildirisi.

KLİNİK KRİTERLER
1- Vasküler tromboz: Herhangi doku ya da organda meydana gelen 1 ya da daha fazla sayıda arteriyel, venöz ya da kapiller tromboz oluşumudur. Yüzeysel venöz tromboz dışında tromboz, radyoloji, doppler ya da histopatoloji ile doğrulanmış olmalıdır. Histopatolojik olarak damar duvarında ciddi bir inflamasyon bulgusu olmaksızın tromboz varlığı gösterilmelidir.
2- Gebelik morbiditesi:
A) 10. gebelik haftası ya da sonrasında 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal fetüs kaybı.
B) 34. gebelik haftası ya da öncesinde 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal prematür yenidoğan
C) 10. gebelik haftası öncesinde 3 ya da daha fazla sayıda açıklanamayan ardışık spontan abortus
LABORATUVAR KRİTERLERİ
1. Antikardiolipin antikorları: Kanda Ig M ya da IgG tipi antikardiolipin antikorlarının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda orta ya da yüksek titrede tesbit edilmesi
2. Lupus antikoagülan antikorları: Plasmada lupus antikoagülanının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin kriterlerine göre tespit edilmesi

TEDAVİ

Tedavide temel amaç, hastanın kliniği ve semptomlarını kontrol etmektir. Asemptomatik aPL antikör pozitifliğinden, katastrofik AFS kadar geniş bir yelpazede izlenebilen hastalar nedeniyle tedavi sınırları ve standartizasyonu

Tablo X: Gebelikte AFS İçin Önerilen Heparin Dozları.

PROFİLAKSİ REJİMLERİ

Tromboz hikayesi olmayan, tekrarlayan embriyo ya da fetüs kayıpları, preeklampsi ya da plasenta yetmezliğine bağlı preterm doğum yapan kadınlarda

Standart heparin

1. 7500-10000 U gebeliğin ilk 3 ayında 2x1, 2. ve 3. trimesterde 10.000 U 2x1

Düşük molekül ağırlıklı heparin

2. Enoxoparin 40 mg 1x1 veya dalteparin 5000 U 1x1 ya da 3. Enoxoparin 30 mg 2x1 veya dalteparin 5.000 U 2x1

ANTİKOAGÜLASYON REJİMLERİ

Tromboz hikayesi olan kadınlarda

Standart heparin

1. aPTT izlemine tedavi aralığında her 8-12 saatte bir

Düşük molekül ağırlıklı heparin

2. Ağırlığına göre
3. Ortalama dozlar

tam olarak belli değildir. Tedavide genel yaklaşım, primer profilaksi, sekonder profilaksi, gebelikte tedavi ve katastrofik AFS'unda tedavi şeklindedir.

Primer profilaksi değerlendirilmesi için, öncelikle tromboz için genetik ve edinsel risk faktörleri araştırılır. Obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi risk faktörlerinin tedavisi yapılır. Özellikle sigaradan ve kadınlarda oral kontraseptif kullanımından kaçınılmalıdır. Asemptomatik aPL antikör varlığında, oral antikoagülan ve ya düşük doz aspirin (DDA) tedavisi tartışmalıdır⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Ig G tipinde yüksek titrede AKA pozitifliği ve/veya inatçı LAK aktivitesi olan, asemptomatik hastalarda, DDA ve yakın izlem önerilmektedir. Hopkins Lupus kohort çalışmasında, hidroksiklorokin aPL titresini azaltarak, tromboza karşı koruyucu olabileceği rapor edilmiştir⁽⁶⁶⁾.

Sekonder profilaksi tromboz gelişen hastaları kapsar. Özellikle serebral damar trombozunda tedaviye heparin ile başlanır ve warfarin ile devam edilir. Bu grupta ömür boyu antikoagülan önerilmektedir. Yüksek doz warfarin tedavisi, INR'nin 3'ün üstünde olması için gerekli warfarin dozu şeklinde tanımlanır. Crowther ve ark.'nın son randomize çalışmalarında, INR'nin 3 ile 4 arasında tutulmasının, 2 ile 3 arasında tutulmasına, AFS'lu hastala-

rın tromboz profilaksisinde bir üstünlüğü yoktur⁽⁶⁷⁾.

Gebelikte AFS tedavisi için multidisipliner yaklaşım ve gebelik öncesi yeterli bilgilendirme gerekmektedir. Yakın gebe takibi çok önemlidir. Normal gebelerin %2'sinde düşük titrede aFL antikor pozitifliği mevcuttur. aFL antikorları pozitif olan ve fetal kayıp öyküsü olmayan gebelerde tedavi gereksizdir. Ancak aPL antikor titresi yüksek olan hastalara DDA tedavisi verilebilir. Hasta primipar ve yüksek AKA titresi mevcut ise, DDA verilmelidir. Bu hastalarda haftalık gebe izlemi şarttır. Bir fetal kayıp öyküsü var ve AKA yüksek titrede pozitif ise, mutlaka DDA verilmelidir.

Tekrarlayan gebelik kayıpları ve düşük titrede aFL antikor pozitifliği dışında yakınması olmayan gebelerde, DDA ile plesabo arasında canlı doğum oranı yönünden fark rapor edilmemiştir⁽⁶⁸⁾. Tekrarlayan fetüs kaybı, tromboz hikayesi olan gebelerde heparin ve DDA tedavisi önerilmektedir. Branch ve ark.'nın gebelikte önerilen heparin doz şeması genellikle kabul görmekte ve kullanılmaktadır (Tablo X)⁽⁶⁹⁾. Yüksek risk taşıyan gebeler için, Lockshin protokolü uygulanabilir⁽⁷⁰⁾. Bu protokole göre, gebeliğin ilk 12 haftasında DDA, 12-32. haftalar arasında günde 10.000-20.000 ünite subkutan heparin ve 33. haftadan sonra tekrar DDA tedavisi verilir.

Yüksek doz immunglobulin tedavisi gebelikte kullanılabilir, fakat bir üstünlüğü bulunmamıştır^(71,72). Triolo ve ark., DDA ve heparin tedavisi verilen grupta canlı doğum oranının, immunglobulin verilen gruba göre daha yüksek bulmuşlardır⁽⁷²⁾. Gebenin heparinin yan etkileri konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Ağır osteoporozu önlemek için heparin tedavisi alan kadınlarda destek olarak kalsiyum ve vitamin D önerilmektedir.

Mortalite oranı %50'nin üzerinde olan Katastrofik AFS'da multisistemik yaklaşım gerekmektedir. Antikoagülan ve immunosüpresif tedavi birlikte yapılır. Plazmaferez denenebilir. Böbrek tutulumu olan hastalarda genellikle malign hipertansiyon görülür ve bu has-

maların %25'inde hemodiyaliz gerekebilir. 1998'de Asherson ve ark., 20 katastrofik AFS'lu hastanın, antikoagülan ve steroid kombinasyonuna plazmaferez ya da iv Ig ekleyerek 14'ünde başarı rapor etmişlerdir⁽⁷³⁾.

Geliş Tarihi : 28/02/2006

Yayına kabul tarihi : 09/10/2006

Yazışma adresi :

Cem ŞAHAN

Mimar Sinan Mah. 76. Sk.

Ataşehir Sitesi A Blok

Kat: 10, Daire: 20

ATAKUM / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *NEJM* 2002; 346: 752-763.
2. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-1353.
3. de Groot PG, Derksen RH: Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1854-1860.
4. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-622.
5. Hughes GVR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
6. Hughes GRV, Haris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489
7. Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1802-1804.
8. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
9. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965; 77: 180-185.
10. Roubey ASR: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" proteins. *Blood* 1994; 84: 2854-2867.
11. Coulam CB, Mc Intyre JA, Wagenknecht D, et al. Inter-laboratory in consistencies in detection of anticardiolipin antibodies. *Lancet* 1990; 335: 865.

12. Peaceman AM, Silver RK, Mac Gregor SN, et al. Interlaboratory variation in antiphospholipid antibody testing. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1780-1787.
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
14. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome. a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-1832.
15. Bick RL. The antiphospholipid thrombosis syndrome : a common multidisciplinary medical problem. *J Clin Appl Thromb Haemost* 1997; 3: 270-283.
16. Bick RL: The antiphospholipid thrombosis syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:115-147.
17. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML: Anticardiolipin antibodies. detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet* 1983; 11: 1211-1214.
18. Harris EN: The second international anti-cardiolipin standardization workshop/The Kingston antiphospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990; 91: 476-484.
19. Reber G, de Moerloose P. Anti-beta-2-glycoprotein I antibodies. When and how should they be measured? *Thromb Res* 2004; 114: 527-531.
20. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Anti-beta-2-glycoprotein I antibodies, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-2723.
21. Reber G, Tincani A, Sanmarca M, et al. Proposals for the measurement of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies: atandardization group of the European forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb haemost* 2004; 2: 1860-1862.
22. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, et al. Ig G antibodies that recognize epitope Gly 40 – Arg 43 in domain 1 of beta-2-glycoproteinI cause LAC and their presence correlates strongly with thrombosis *Blood* 2005; 105: 1540-1547.
23. Cugno M, Cabibbe M, Galli M, et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome : evidence of interaction between the antibodies and catalytic domain of tPA in 2 patients. *Blood* 2004; 103: 2121-2126.
24. Yasuda S, Atsumi T, Ieka M, et al. Nicked beta-2-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood* 2004; 103: 3766-3772.
25. Shi T, Iverson GM, Di JC, et al. Beta-2-glycoprotein I bind factor XI and inhibits its activation by thrombin and factor XII a: loss of inhibition by clipped beta-2-glycoprotein I. *Proct Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3939-3944.
26. Shi T, Giannakopoulos B, Iverson GM, et al. Domain V of beta-2-glycoprotein I binds factor XI/XIa and cleaved at Lys317-Thr318. *J Biol Chem* 2005; 280: 907-912.
27. Out HJ, Bruinse HW, Christians GCML, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 553-557.
28. Parazzini F, Acala B, Faden D, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 854-858.
29. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies *Fertil Steril* 1996; 66: 540-546.
30. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, et al. Lupus anti-coagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case control study. *NEJM* 1991; 325: 1063-1066.
31. Bociolone L, Meromi P, Parazzini F, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of intrauterine late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 389-392.
32. Branc DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome : a update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 614-620.
33. Lima F, Khamashia MA, Buchanan NMN, et al. a study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131-136.
34. Yasuda M, Takalcuwa K, Takunago A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555-559.
35. Asherson RA, Khamostho MA, ordi-Ros J, et al. The

- primary antiphospholipid syndrome: a major clinical and serological features. *Medicine(Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
36. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME; Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus: *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-286.
37. Vianna JL, Khamastha MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
38. Malm J, Laurell M, Nilsson IM, et al. Thromboembolic disease critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992; 68: 7-13
39. Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: a historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 372-77.
40. Italian Registry of antiphospholipid antibodies. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. : first report from the Italian Registry. *Haematologica* 1993; 78: 313-318.
41. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995; 22: 62-66.
42. Weber M, Hayem G, De bandt M, et al. The family history of patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000; 9: 258-263.
43. Koike T, Tsutsumi A. Pulmonary hypertension and the antiphospholipid syndrome. *Intern Med* 1995; 34: 938-940.
44. Cuadrado M, Hughes GRV. Hughes (antiphospholipid) syndrome. *Rheum Dis Clin* 2001; 27: 507-524.
45. Maser KM, Auger WR, Fedolo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.
46. Jamieson SW, Auger WR, Fedollo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendartectomy operations over a 29 month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-127.
47. Sandoval J, Amigo ML, Barragon R, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension treatment with thromboendartectomy. *J Rheumatol* 1996; 23: 772-775.
48. Hillerdal G. The lung physician and the antiphospholipid syndrome. *Eur Respir J.* 1997; 10: 511-512.
49. Luchi ME, Asherson RA, Lahita RG. Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis. Association with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 700-705.
50. Nagai H, Yosuma K, Katsuki T, et al. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report. *Angiology* 1997; 48: 183-187.
51. de la Mata J, Gomez-Sanchez MA, Aranzzone M, et al. Long term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1528-1532
52. Brucato A, Baudo F; Barberis M, et al. Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 942-944.
53. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine(Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
54. Magiarini M, Knoblauch A, Schneider J, et al. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *EUr Respir J.* 1997; 10: 727-730.
55. Gertner E. Diffuse alveolar haemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment *J Rheumatol* 1999; 26: 805-807.
56. Montalban J, Codine A, Ordi J, et al. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22: 750-753.
57. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-1196.
58. Levine SR, Langer SL, Albers JW. Sneddon syndrome: a antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; 38: 798-800.
59. Levine SR, Welch K. The spectrum of neurologic disease associated with anticardiolipin antibody. *Arch Neurol* 1987;44:876-890.
60. Tietjen GE, Day M, Narris L, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. *Neurology* 1998; 50: 1433-1440.
61. Frances C, Niang S, Laffitte E, et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two

- hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1785-1793.
62. Diogenes MJ, Diogenes PC, de Morais Carnerio RM, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004; 43: 623-627.
63. Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5:463-466
64. Ginsburg KS, Liang MH, Newcower L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002.
65. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome. Effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466-1467.
66. Petri M. Hydroxychloroquine use in Baltimore Lupus Cohort: Effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5(Supp1): 516-522.
67. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *NEJM* 2003; 349: 1133-1138.
68. Pattison NS, Chamley IW, Birdsall M, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008-1012.
69. Branch DW; Khamashta MA: Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet gynecol.* 2003; 101: 1333-1344.
70. Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin Of North Am* 1994; 20: 45-59.
71. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immunoglobulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 122-127.
72. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 728-731.
73. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine(Baltimore)* 1998; 77: 195-207.