

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLAR VE ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

Dr. Gülsan Türköz SUCAK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA

- ✓ Antifosfolipid sendromu (AFS), antifosfolipid antikorların; tromboz eğilimi, yineleyen fetal kayıp ve trombositopeni gibi klinik tablolardan bir veya birkaçı ile birlikte görülmesidir. Primer ve sekonder antifosfolipid sendromu olmak üzere aynı klinik tabloya yol açan iki ayrı formu vardır. Sekonder AFS başta SLE olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar zemininde gelişmekte iken, Primer AFS'da eşlik eden başka bir hastalık yoktur. Antifosfolipid antikorlar; lupus antikoagulanı, ve antikardiolipin antikorlar gibi birbiri ile yakın ilişkili ancak farklı otoantikorlardan oluşmaktadır. Antifosfolipid antikorların hastalığın fizyopatolojisindeki rolleri henüz kesinlik kazanmamışsa da birden fazla mekanizma var gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagulanı, antifosfolipid sendromu

- ✓ **Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome**
Antiphospholipid syndrome (AFS) is defined by the association of antiphospholipid antibodies with certain clinical manifestations such as thrombophilia, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. There are two forms of antiphospholipid syndrome with a common clinical presentation. The Primary antiphospholipid syndrome occurs without an underlying disease while secondary antiphospholipid syndrome develops in association with systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune diseases. There are also more than one type of antiphospholipid antibodies such as lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies which appears to be distinct forms, though closely related. Although several mechanisms are proposed to describe the pathogenesis of the syndrome, the exact mechanism is not known yet.

Key words: Antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome

Antifosfolipid antikorlar (AFA), anyonik fosfolipidlere, anyonik fosfolipid bağlayan proteinlere ya da anyonik fosfolipid-protein kompleksine karşı gelişen, kazanılmış otoantikorlardır⁽¹⁾.

Antifosfolipid sendromu (AFS), tekrarlayan arteriel ve/veya venöz trombozlar, tekrarlayan fetal kayıp ve trombositopeni durumlarından en az birinin antifosfolipid antikor (+)'liği ile birlikte olduğu bir klinik tablodur. AFA'ların, önceleri SLE'li hastaların bir kısmında (%25-50), romatoid artrit ve Sjögren gibi otoimmün hastalıklarda, ve bazı kanserlerde (+) olduğu bilinmekte idi. Daha sonraları AFA'ların lenfoma, enfeksiyöz

mononükleozis, HIV ve diğer bazı viral enfeksiyonlar ile birlikte, özellikle lupus benzeri tablolara yol açtıkları bilinen klorpromazin, hidralazin ve prokainamid gibi bazı ilaçların kullanımı sırasında da ve hatta (%1-2) oranında normal kişilerde de (+) olabileceği görülmüştür⁽²⁾. Bugün ise, inme, migren, kore, transvers myelit ve benzeri nöropsikiyatrik tabloların, livedo retikularis ve iskemik ülserler gibi cilt lezyonların, retinal tıkanıklık, endokardial ve kalp kapak lezyonları, reynaud sendromu ve Coombs (+) hemolitik anemi gibi klinik tabloların da sendromun bir parçası olabileceği bilinmektedir⁽³⁾.

Bu konudaki terminoloji oldukça karışık olup ne yazık ki konu ile ilgili bilimsel gelişmeleri yakalayamamıştır. Bu nedenle ana başlıklar halinde konu ile ilgili terimleri gözden geçirmekte fayda vardır.

VDRL (+)'liği: VDRL (venereal disease research laboratories) bir agglutinasyon testi olup sifilizli hastalarda kuvvetli pozitif bulunurken, AFS'da zayıf pozitif veya (-)'tir. Bu durum biyolojik bir yalancı pozitiflik olup, VDRL testinde kullanılan kardiolipin-lesitin-kolestrol substratı ile antifosfolipid antikorların çapraz reaksiyon vermesinin bir sonucudur.

Lupus Antikoagülanı (LA): Fosfatidil serin gibi (-) yüklü fosfolipidlerle reaksiyona girerek bazı invitro pıhtılaşma reaksiyonlarını inhibe eden otoantikorlardır. Bu terim yerleşmiş bir terim olmakla beraber pek doğru değildir. Çünkü, SLE olmayan bireylerde de görülebildiği gibi, invitro hemostaz testlerinde antikoagülan gibi davranan bu antikorlar invivo ortamda tromboza eğilim yaratmaktadırlar. Bazı in vitro fosfolipid bağımlı koagülasyon reaksiyonlarını (testin yapılması sırasında fosfolipid kullanılan reaksiyonlar) örneğin protrombinden trombin oluşumunu inhibe eden antikorlardır. Laboratuarda en sık aPTT'de uzama ile karşımıza çıkarlar. Bu invitro aktiviteyi antikorun antijenik özellikleri ve fosfolipid miktarı belirler. Test ortamındaki fosfolipid miktarını azaltmakla, örneğin dilüe Russel viper venom testinde (DRVVT) olduğu gibi, bu antikorların aktivitesi artacaktır. Test ortamındaki fosfolipid miktarını arttırmak ile, örneğin platelet ilavesi ile, antikorların aktivitesini azaltacaktır. Hasta plazmasını normal plazma ile karşılaştırmak ile aPTT, PT gibi testler düzelmeyecektir. Bu test ile anyonik fosfolipidlere ya da β_2 glikoprotein 1 veya protrombin gibi fosfolipide bağlı proteinler ile reaksiyon veren otoantikorların

varlığı araştırılmaktadır. Faktör X ve protrombine karşı gelişen antifosfolipid antikorlar antikardiolipin antikor tayin edilen testler ile değil LA tayini ile tesbit edilirler. Lupus antikoagulanının söz konusu invitro antikoagulan etkiyi hangi mekanizma ile gösterdiği tam olarak bilinmemekle beraber protrombinaz kompleksinin (FV_a , FX_a , Ca^{++} , fosfolipid) biraraya gelmesini engellediğine inanılmaktadır⁽⁴⁾.

Antikardiolipin antikorlar (ACA): Kardiolipinin fosfolipid antijen olarak kullanıldığı, ELİSA gibi solid faz immunoasseyler ile tesbit edilen ve kardiolipin ile reaksiyona giren otoantikorlardır. İlk kez 1983 yılında kullanılmaya başlayan bu yöntem mevcut testler içerisinde en sensitif olanıdır. VDRL'ye göre 200-400 misli hassas olduğu bilinmektedir. Kardiolipinin yanısıra diğer (-) yüklü fosfolipidlere de bağlanma özelliği vardır. Kardiolipine bağlanan proteinler ile özellikle de β_2 GPI'e karşı gelişen anti β_2 GPI antikorlar da bu yöntem ile tesbit edilirler. Söz konusu antikorlar LA testi ile tesbit edilemeyebilir, bunların tesbit edilebilmesi için ACA testlerinin yapılması gerekmektedir. IgG, M, A tipinde ACA'lar vardır⁽¹⁾.

β_2 Glikoprotein 1 (β_2 GPI): Normal plazmada bulunan 50-kD ağırlığında fosfolipidlere bağlanan bir protein olup antikoagulan özelliğe sahiptir. 1990'lı yıllarda antikardiolipin antikorların bir kısmının serumuz ortamlarda kardiolipine bağlanmadığı, söz konusu otoantikorların serum ilavesi ile kardiolipine bağlandığı ve bu bağlanmanın serumdaki β_2 GPI sayesinde gerçekleştiği gösterilmiştir⁽¹⁾. Antifosfolipid antikorların bir kısmı fosfolipid ile değil ona bağlanan proteinlerle (ki bunların en önemlisi β_2 GPI'dir) reaksiyon vermektedir.

Antifosfolipid antikorlar (AFA): Çeşitli sifilis serolojilerinde, antikardiolipin testlerde veya lupus antikoagulanı testlerinde

varlığı tesbit edilen otoantikörlerin tümüne verilen addır. Bu antikörler fosfolipid ile değil de ona bağlı protein ile reaksiyon verebilirlerse de halen kullanılmakta olan terim budur.

Antifosfolipid sendrom (AFS): En az 12 hafta ara ile iki kez varlığı teyid edilmek kaydı ile, antifosfolipid antikörlerin, arteriel veya venöz tromboz, fetal kayıp veya trombotopeni tablolarından en az biri ile birlikteliğidir. SLE ve benzeri otoimmün hastalıkların varlığında siktir. Bu hastalıklara eşlik etmiyor ise Primer AFS adını alır. Primer antifosfolipid sendromu da otoimmün bir hastalıktır. Sifilize eşlik eden AFA (+)'liği ise antifosfolipid sendromu kapsamında olmayıp tromboz başta olmak üzere yukarıda adı geçen klinik tablolara yol açmazlar.

Fosfolipid bağlayan plazma proteinlerine karşı gelişen otoantikörler: LA, ACA testleri ile tesbit edilemeyen otoantikörleri de kapsar. Örneğin, Protein S veya protein C'ye karşı gelişen oto antikörler söz konusu iki yöntem ile tayin edilemeyebilirler. Söz konusu otoantikörlerin tümü tesbit edebilen standart bir yöntem ne yazık ki mevcut değildir.

Antifosfolipid antikörlerin varlığı yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. İlk kez 1948'de Conley, sifiliz testi pozitif olan SLE'li bir hastada dolaşan bir antikoagulanın varlığını tanımlamış. Daha sonra SLE olmayan hastalarda da bu dolaşan antikoagulanın varlığı tesbit edilmiştir. 1961'de Margolius antifosfolipid antikörlerin kanamaya yol açmadığına dikkati çekmiş, 1972'de Feinstein ve Rappaport ise fosfolipidlerin inhibisyonu sonucu gelişen bu invitro antikoagulan aktivite için ilk kez **Lupus Antikoagulanı** terimini kullanmışlardır. 1963'de Bowie Lupus antikoagulanının klinik önemine ve LA-tromboz ilişkisine dikkati çekmiş ve LA (+) olan 8 hastasından 4'ünde tromboz olduğunu bildirmiştir. 1985'de

Gestineau yaptığı bir retrospektif araştırmada SLE ve otoimmün başka bir hastalığı olup da LA (+) olan hastaların %25'inde tromboz(lar) görüldüğüne dikkati çekmiştir. 1980'de Thiagarajan makroglobulinemili bir olgusunda, paraproteinin kuvvetli bir LA olduğunu tesbit etmiş ve bu M λ proteinin fosfatidilserin, fosfatidilinositol ve fosfatidik asit gibi (-) yüklü fosfolipidler ile reaksiyon verdiğini, fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin gibi nötral fosfolipidler ile reaksiyon vermediğini tesbit etmiştir⁽²⁾.

Klinik Bulgular:

Tromboz: Tüm boyutlardaki damarlarda hem arteriel hem de venöz dolaşımda gözlenebilir. Primer antifosfolipid sendromu olan olguların %34-54'ünde derin ven trombozu, %25-44'ünde ise arteriel trombozlar görülebilmektedir. Hastalar antikardiolipin antikör izotipi düzeylerine göre gruplandırıldığında, IgG antikörlerin, IgM antikörlere göre tromboz ile birlikteliğinin daha belirgin olduğu⁽⁵⁾, orta ve yüksek düzeylerdeki IgG antikörlerin varlığında tromboz sıklığının %50'lerin üzerine çıkabildiği bildirilmektedir. Venöz sistemde en sık alt ekstremitenin yüzeysel ve derin venlerinde trombozlar görülmektedir, bunun yanısıra aksiller, renal, hepatik venler ve inferior vena kavada tromboz gelişebilir. Bazı hastalarda tekrarlayan pulmoner embolilere bağlı pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Arteriel sistemde ise en sık intrakranial arterler tutulmakta olup kliniğe sıklıkla inme olarak yansır, tekrarlayan kronik infarktlara bağlı demans, geçici görme kayıpları gibi tablolara da rastlanmaktadır. Koroner, retinal ve mezenterik arterler, bunun yanısıra plasental arterler de tutulabilir. Tekrarlayan fetal kayıplardan plasental arterlerdeki trombozların sorumlu olduğu iddia edilmektedir. Trombotik ataklar genellikle spontan gelişir ve tekrarlama

eğilimindedir. Trombozlar vaskülitte bağlı değildir, sellüler infiltrasyon görülmez. AF antikorları tromboz patogenezindeki rolleri henüz kesinlik kazanmamıştır. Söz konusu antikorların trombomodulin, Protein C, Protein S, Antitrombin III, prekallikrein ve protasiklin gibi endojen antikoagulan maddeleri inhibe ettiği, engellediği, endotel hücresinde zedelenme ve uyarıya yol açtığı ve bu şekilde tromboz eğilimi yarattığı öne sürülmektedir⁽⁴⁾. Otoantikorlar tarafından plateletlerin aktive edilmesi, plasental antikoagulan protein (PAP-1)'in fonksiyonlarının otoantikorlar tarafından engellenmesi ve azalmış fibrinolitik aktivite öne sürülen diğer fizyopatolojik mekanizmalardır⁽⁴⁾. Bu mekanizmalardan hiçbiri tam anlamı ile kabul görmüş değildir⁽⁶⁾. Ginsberg ve arkadaşları SLE ve AFA (+)'liği olan olgularda protrombin fragman (1+2) miktarının arttığını yani bu hastaların **protrombotik** bir durumda olduklarını göstermişlerdir. Bu hastaların bir kısmında AFA'nın heparin fonksiyonlarını engellediği yani bu antikorların anti heparin etki gösterdiği ve dolayısı ile heparin bağımlı bir reaksiyon olan trombinin antitrombin III tarafından inhibe edilmesinin önlediği gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Trombositopeni: Primer AFS'u olan olguların %20-40'ında trombositopeni gözlenmekte ve bazı durumlarda tromboz ya da fetal kayıp olmaksızın da görülebilmektedir. Kronik idiyopatik trombositopenik purpura (İTP)'li hastalarda antikardiolipin antikor prevelansının yüksek olduğu gösterilmiş ve trombositopeniden söz konusu antikorların sorumlu olduğu öne sürülmüştür⁽⁸⁾. Trombositopeni genellikle 100-150,000/ μ l civarında olmakla beraber çok daha düşük trombosit sayılarına da rastlanabilmektedir. Tüm hücre membranlarında olduğu gibi trombosit membranında da anyonik fosfolipidler bulunmaktadır ancak bunlar istirahat halindeki hücrelerde

membranın iç kısmına yerleşmişlerdir. Dolayısı ile bu koşullarda antifosfolipid antikorlarla reaksiyon vermemeleri beklenirse de fizyolojik koşullarda bu asimetrik yerleşimin değişerek anyonik fosfolipidlerin açığa çıkmasına ve antikorlara bağlanmasına sebep olabileceği ve hatta bazı durumlarda platelet aktivasyonu olmaksızın da AFA-platelet bağlanması gerçekleşebileceği belirtilmektedir⁽²⁾. AFA-platelet birlikteliğinde, plateletlerin retikuloendotelial sistem tarafından hızla ortadan kaldırıldığı ve bu nedenle de trombositopeni geliştiği öne sürülmektedir. Sonuç olarak AFS'lu olgularda aktive olmuş plateletlerin dolaşımında var olduğu ve antifosfolipid antikorlara bağlandığı bilinmektedir. Platelet aktivasyonunda antifosfolipid antikorların rolü kesin olmamakla beraber, artmış platelet aktivasyonunun tromboz patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bazı olgularda çok düşük trombosit değerleri olabilmekte ve bu olguların antikoagulan tedavinin kesilmesi ve İTP'li olgular gibi tedavi edilmesi gerekmektedir⁽⁸⁾. Bunun dışındaki durumlarda trombositopeniye yönelik spesifik bir tedavi gerekmemektedir. AFS olan olguların %40'ında ayrıca trombosit fonksiyonlarında da bozukluk tesbit edilmektedir.

Tekrarlayan fetal kayıp: 1970'li yılların ortalarında ve 1980'li yıllarda tekrarlayan gebelik kaybı olan ve altta yatan sistemik bir hastalık tesbit edilemeyen kadınlarda LA (+)'liği olduğu tesbit edilmiştir. Bugün AFA varlığının yüksek riskli gebelik grubunu oluşturduğu, bu hastalarda tekrarlayan fetal kayıpların yanısıra erken doğum, intrauterin gelişme geriliği de olabileceği bilinmektedir. Üç ya da daha fazla düşüğü olan ve SLE'si olmayan kadınların %10'unda ACA (+) bulunmaktadır. İlk trimesterde en az 2, birinci trimestirden sonra ise en az bir fetal kayıp olan kadınlarda mutlaka ACA bakılması önerilmektedir. SLE'li olgularda fetal kayıp

özellikle hastalığın aktif evrelerinde yüksektir. SLE'ye özgü olan bir takım diğer serolojik değişiklikler de gebelik için riskli olabilirse de bunlar daha çok perinatal fetus sağlığı ile ilişkilidir. ACA ise gebeliğin gelişimi ile yakından ilgilidir. SLE'li kadınlarda ACA (+) olanlarda %77'lere varan fetal kayıp olurken, ACA (-) SLE olgularında bu oran %5'lerde bulunmuştur. Özellikle Ig G tipi antikorların fetal kayıpla ilişkisi olduğunu hatta bunların da bazı subtiplerinin fetal kayıpla ilişkili bulunduğunu öne süren raporlar da vardır. Olayın fizyopatolojik açıklaması plasental damarların trombozu şeklinde yapılmaktadır. IgG antikorların plasental damarlarda prostasiklin salınımını engellediği de öne sürülen mekanizmalar arasındadır. AFS'lu sıçanlarda IL-3 eksikliği tesbit edilerek IL-3 tedavisi ile fetal kaybın önlendiğini bildiren araştırmalar vardır. Tedavide düşük doz (60-80 mg) aspirin ±40-60 mg prednisone ile %60-80 olguda gebeliğin sağlıklı bir şekilde sonuçlandığı bildirilmektedir. Subkütan heparin ve intravenöz Ig (IVIG)'da önerilen tedaviler arasındadır.

Primer veya SLE'ye sekonder AFS olgularında kalp kapak lezyonu insidansı belirgin olarak artmıştır. İlk kez SLE'de Libman ve Sacks tarafından tanımlanan bu endokardial lezyonlar platelet, lökosit, plazma hücreleri fibrin ve fibröz dokudan oluşan trombüslerdir. Trombüsler intramural yerleşimli de olabilirlerse de, genellikle aort ve mitral kapaklarda, 3 mm ve daha küçük çaplı vejetasyonlar ya da tek başına kapak kalınlaşması ile ortaya çıkarlar. Kapak lezyonları sıklıkla mitral ve aort kapağı gibi kalbin sol tarafındaki kapakları tutma eğilimindedir, lezyonlar söz konusu kapaklarda yetmezlik tablosuna ya da intramural trombüs ya da kapak vejetasyonlarının kopması sonucunda serebro vasküler olaylara (SVO) yol açabilmektedir. Bu nedenle SVO öyküsü olan

hastalarda antikoagülasyon ve endokardit profilaksisi, olmayanlarda ise sadece endokardit profilaksisi önerilmektedir^(2,9,10). AFS tanısı alan hastalarda kardiyak bir yakınma ya da bulguları olmasa bile mutlaka ekokardiyografik inceleme yapılması gerekmektedir.

Bunların dışında AFS'unun sebep olduğu çeşitli klinik tablolar vardır (Tablo I). Bu durumların hemen hepsi tromboz eğilimi ile

Tablo I. Antifosfolipid Sendromunda Tromboza Eşlik Edebilen Tablolar⁽³⁾.

HEPATİK	Budd -Chiari Sendromu Hepatik infarktüs Hepatomegali, karaciğer enzimlerinde yükseklik Nodüler rejeneratif hiperplazi
ADRENAL	Hipoadrenalizm Addison hastalığı
PULMONER	Tromboembolik pulmoner hipertansiyon
SEREBRAL	Sneddon Sendromu* Multiinfarkt demans Lupus ensefalopatisi
KARDİYAK	Akut-kronik kardiomyopati Segmental ventrikül disfonksiyonu Kapak lezyonları (ve bunlara bağlı serebrovasküler olaylar) İntrakardiyak kitle Kapak obstrüksiyonu Psödoinfektif endokardit
RENAL	Trombotik mikroanjiyopati Renal arter stenozu

* Sneddon 1965'lerde hipertansiyon, serebrovasküler olay ve livedo retikularis birlikteliğine dikkat çeken hekimdir. Daha sonraları benzer tabloların antifosfolipid sendromunda görüldüğü bildirilmiştir.

ilişkili olup tutulan damarın arter ya da ven olmasına ve büyüklüğüne ve damar tıkanıklığının derecesine göre gelişen tabloda değişiklikler olabilir⁽³⁾. Ayrıca, non-tromboembolik idiyopatik pulmoner hipertansiyon, transvers myelit, Guillain-Barré sendromu, kore, aseptik femur başı nekrozu gibi bazı durumlarda da tromboza bağlı olmaksızın antifosfolipid antikorların varlığı bildirilmişse de bu birlikteliğin kanıtlanmış bir klinik anlamı yoktur. AFS ile izlenen olgularda daha sonraki yıllarda başta Hodgkin dışı lenfoma olmak üzere, malign hastalıkların görülme sıklığının arttığı da bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Tedavi: Enfeksiyon ve ilaçlara bağlı olarak gelişen antifosfolipid antikorlar tromboza yol açmaz ve tedavi gerektirmezler. Tromboembolik olaylar warfarin ile başarı ile tedavi edilmekte, ömür boyu antikoagülasyon ise ACA titresi yüksek (20 GPLU/ml'nin üzerindeki değerler orta derecede, 100 GPLU/ml'nin üzerindeki değerler ise yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir) ve tekrarlayan tromboembolik atak geçiren riskli grup hastalarda ömür boyu ve İNR 2.0'ın üzerinde olacak şekilde yoğun antikoagülasyon gerekmektedir.

Fetal kayıplarla seyreden AFS'da düşük doz (75-80 mg) aspirinin tek başına ya da 40-60 mg prednisolon ile birlikte verilmesinin %60-80'lere varan başarılı sonuçlar verdiği öne sürülmekte ise de bu tedavi şekillerinin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi komplikasyonlarının da olabileceğini gösteren araştırmalar vardır. Subkutan heparin ve IVIG tedavisi ile ümit verici sonuçlar bildirilmektedir.

Sonuç olarak AFA'ların heterojen özellikler göstermeleri nedeniyle tek bir test yöntemi ile tesbit edilmeleri şu an için mümkün görünmemektedir. Bu nedenle uzamış aPTT'si, tekrarlayan trombozları, trombositopeni ya da kötü obstetrik öyküsü nedeni ile AFS

düşündüren olgularda söz konusu testlerin sıra ile hatta gerektiği takdirde tümünün yapılması gerekebilmektedir. AFS'unun patogenezi bilinmemekte, ancak birden farklı mekanizmanın tablonun gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklara eşlik eden sekonder AFS dışındaki hastalıklar örneğin enfeksiyonlara eşlik eden AFA'lar tedavi gerektirmezler. Primer ve otoimmün hastalıklara eşlik eden AFA'lar ise yol açtıkları klinik tabloya göre tedavi edilirler.

Geliş tarihi: 17.11.1997

Yayına kabul tarihi: 26.11.1997

Yazışma adresi:

Dr. Gülsan Türköz SUCAK

Kader Sok. 4/5

06700 Gaziosmanpaşa/ANKARA

KAYNAKLAR

1. Roubey ASR. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" proteins. *Blood* 1994; 84: 2854-2867.
2. Alving BM. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and the antiphospholipid syndrome. In: Loscalzo J & Schafer AI (ed.) *Thrombosis and Hemorrhage* (1st ed.) Blackwell Scientific Publications. Inc. 1994; 749-766.
3. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Annals of the Rheumatic Disease* 1992; 51: 147-150.
4. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 682-698.
5. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid antibodies and disease. *British Journal of Rheumatology* 1995; 34: 1009-1030.
6. Santoro SA. Antiphospholipid antibodies and

- thrombotic predisposition: Underlying pathogenetic mechanisms. *Blood* 1994; 83: 2389-2391.
7. Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism for thrombosis. *Thrombosis Res* 1993; 91: 103-111.
 8. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *British Journal Of Haematology* 1996; 93: 1-5.
 9. Ducceschi V, Sarubbi, Iacano A. Primary antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. *European Heart Journal* 1995; 16: 441-445.
 10. Joffe II, Jacobs LE, Owen NA et al. Noninfective valvular masses: Review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *American Heart Journal* 1996; 131: 1175-1183.
 11. Finnazi G. The Italian registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica* 1997; 82: 101-105.

