

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ως επίκτητος θρομβοφιλικός παράγοντας: κλινικοεργαστηριακή και θεραπευτική προσέγγιση

A. Κουσουλάκου¹, Η. Κυριάκου¹, Ε. Μελισσάρη¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) οφείλεται στην παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APA), στα οποία ανήκουν το αντιπηκτικό του λύκου (LA) και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACL). Τα APA αντισώματα, σε ποσοστό $\approx 15\%$ των περιπτώσεων, διαταράσσουν την αιμόσταση και καταστρατηγούν τη θρομβοαντίσταση του αγγειακού ενδοθηλίου προκαλώντας αρτηριακή ή/και φλεβική θρόμβωση, θρομβοπενία, υποτροπιάζουσες αποβολές, καθώς και προσβολή του ΚΝΣ και δέρματος, δηλαδή προκαλούν το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS). Το APS χαρακτηρίζεται βασικά από την τριάδα: αποβολή, θρομβοεμβολική νόσο (αρτηριακή ή φλεβική) και/ή θρομβοπενία ανοσολογικού τύπου. Η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου τίθεται, όταν υφίσταται τουλάχιστον μια κλινική εκδήλωση της ανωτέρω τριάδας και ένα παθολογικό εργαστηριακό εύρημα που υποδεικνύει την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε μέτριο ή υψηλό τίτλο. Η διάγνωση εξασφαλίζεται απόλυτα εάν τα εργαστηριακά ευρήματα είναι μόνη και όχι παροδικά. Η πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου στους ασθενείς με APS γίνεται με έντονη αντιπηκτική αγωγή και διατήρηση του INR 3 – 3,5 με/ή χωρίς μικρή δόση (75mg) ασπιρίνης την ημέρα. Η από το στόμα αντιπηκτική αγωγή στις περιπτώσεις αυτές, δίδεται επί μακρόν, καθ' όσον ο κίνδυνος υποτροπής είναι πολύ υψηλός, ακόμα και εάν ο θρομβοεμβολισμός έχει συμβεί αρκετά χρόνια πριν.

Όροι ευρετηρίου: αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, θρόμβωση, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APA), τα δύο σημαντικότερα από κλινικής πλευράς είναι το αντιπηκτικό τύπου λύκου (Lupus anticoagulation, LA) και οι αντικαρδιολιπίνες (aCL). Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών συνοδεύεται σε περίπου

¹Ενιαίο Αιματολογικό
Τμήμα Ωνασείου
Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

15% των περιπτώσεων, από αρτηριακό και φλεβικό θρομβοεμβολισμό, θρομβοπενία, υποτροπιάζουσες αποβολές και προσβολή του ΚΝΣ και δέρματος¹.

Η σοβαρότητα των κλινικών αυτών εκδηλώσεων αυξάνει με την αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων LA ή/και aCL. Ο συνδυασμός των αντισωμάτων LA ή/και aCL, καθώς και των προαναφερόμενων κλινικών εκδηλώσεων, χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο αντιπηκτικού τύπου λύκου (LA syndrome) ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome ή APS). Σε λίγες περιπτώσεις, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο γίνεται καταστροφικό με οξεία και σοβαρού βαθμού πολυοργανική προσβολή (καταστροφικό APS, CAPS). Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, όταν δεν συνυπάρχει με αυτοάνοσο νόσημα, καλείται πρωτοπαθές (PAPS), ενώ σε αντίθετη περίπτωση δευτεροπαθές. Το 15% των ασθενών που πάσχουν από ερυθρηματώδη λύκο (SLE) παρουσιάζουν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Τα αντισώματα τύπου LA παρουσιάζουν ενίοτε διασταυρούμενη αντίδραση με το test VDRL (που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της σύφιλης)².

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΡΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Εργαστηριακά, η παρουσία των ΑΡΑ αντισωμάτων ανιχνεύεται με:

- Παράταση του aPTT ή PTT. Το αντιπηκτικό τύπου λύκου (LA) προκαλεί παράταση του χρόνου της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT, PTT) και η παράταση αυτή δε διορθώνεται εάν το πλάσμα του ασθενούς αναμειχθεί με πλάσμα υγιών ατόμων, όπως θα συνέβαινε σε έλλειψη παράγοντος της ενδογενούς οδού της πήξης ή σε παρουσία ηπαρίνης.
- Παράταση του Χρόνου Προθρομβίνης (PT), λόγω δέσμωσης του αντιφωσφολιπιδικού αντισώματος (LA) στα φωσφολιποειδή του προθρομβινικού συμπλέγματος (FXa + FVa + FII).
- Ανίχνευση με ELISA για την παρουσία των:
 - Αντικαρδιολιπινών (IgG, IgM).
 - Αντι-β2 GPI γλυκοπρωτεΐνης (IgG, IgM).
 - Αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών τύπου:
 - σερίνης,
 - ινοσιτόλης, και
 - φωσφατιδικού οξέος

Τα ΑΡΑ αντισώματα εκφράζονται σε διαφόρου βαθμού ένταση, η οποία χαρακτηρίζεται και ελέγχεται ως αντισωματικός τίτλος.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΡΑ

Σε κάκωση του αγγείου, η υπερβολική εξαγγείωση αίματος προλαμβάνεται, ως γνωστόν, με το μηχανισμό της ενεργοποίησης της πήξης, το σχηματισμό του θρόμβου και τελικά με τον επιπωματισμό του τραύματος.

Η ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξεως και γενικά της αιμόστασης (όλοι οι παράγοντες αυτοί είναι πρωτεΐνες), εξαρτάται από τη δέσμωση των παραγόντων της πήξεως στην επιφάνεια των φωσφολιποειδών των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, μονοκυττάρων κ.λπ. Τα ΑΡΑ αντισώματα δεσμεύονται επάνω σε αρνητικά φορτισμένα φωσφολιποειδή (τύπου φωσφατιδυλοσερίνης), αλλά και ουδέτερα (τύπου φωσφατιδυλοισθινολαμίνης), καθώς και σε πρωτεΐνες όπως η β2-γλυκοπρωτεΐνη Ι (β2-GPI). Η δέσμωση αυτή των ΑΡΑ παρακωλύει το μηχανισμό της πήξης³.

Σε ορισμένες, ωστόσο, περιπτώσεις, η παρουσία των ΑΡΑ είναι επιφανινόμοιο, όπως συμβαίνει σε:

- Παιδιά που συχνά πάσχουν από ιώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν είναι σπάνια η παρουσία αντιπηκτικού τύπου λύκου (LA), η δράση του οποίου ωστόσο είναι παροδική.
- Μεγάλη σειρά παθολογικών καταστάσεων, όπως νεοπλασίες^{4,5}, μακροσφαιριναιμία τύπου Waldenstrom και παθήσεις του ήπατος^{6,7}, AIDS⁸, λοίμωξη από T-λεμφοτροπικό ιό⁹, μεσογειακό πυρετό¹⁰, ελονοσία¹¹, δρεπανοκυτταρική αναιμία¹², παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και βλάβες των καρδιακών βαλβίδων¹³, διάφορα νευρολογικά νοσήματα¹⁴, νόσο Crohn¹⁵, καθώς και ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (ITP)¹⁶.
- Χορήγηση ορισμένων φαρμάκων, όπως φαινοθειαζίδες και κυρίως χλωροπρομαζίνη¹⁷, προκαϊναμίδη, κινίνη και κινιδίνη¹⁸, υδραλαζίνη και πενικιλίνη¹⁹.
- Μικρό ποσοστό (2%) υγιών ατόμων²⁰ και σε αρκετούς (46%), κατά τα άλλα υγιείς, ηλικιωμένους²¹. Στις περιπτώσεις αυτές, τα ΑΡΑ αντισώματα είναι παροδικά και σε χαμηλό τίτλο και ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβωσης είναι μικρός.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Παρά το γεγονός ότι τα αντιπηκτικά τύπου λύκου διαφέρουν ανοσολογικά από τα αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα, εντούτοις προκαλούν τις ίδιες κλινικές εκδηλώσεις, αν και τα LA - αντισώματα προκαλούν συνήθως φλεβοθρόμβωση, ενώ τα aCL - αντισώματα αρτηριακή θρόμβωση.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) χαρακτηρίζεται από την τριάδα: αποβολή, θρομβοεμβολική νόσο

(αρτηριακή ή φλεβική) ή/και ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία. Η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου τίθεται, όταν υφίσταται τουλάχιστον μια κλινική εκδήλωση της ανωτέρω τριάδας και ένα παθολογικό εργαστηριακό εύρημα που υποδεικνύει την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων IgG σε μέτριο ή υψηλό τίτλο. Η διάγνωση εξασφαλίζεται απόλυτα εάν τα εργαστηριακά ευρήματα είναι μόνιμα και όχι παροδικά.

Αναφέρεται ότι πολλοί ασθενείς με APA αντισώματα είναι ασυμπτωματικοί. Οι λοιποί ασθενείς θα παρουσιάσουν συστηματικό ερυθματώδη λύκο (SLE)²² ή άλλες παθήσεις, όπως:

- θρομβοεμβολισμό (φλεβικό ή αρτηριακό)²³⁻²⁷,
- οστεονέκρωση²⁸,
- αιματολογικές διαταραχές (θρομβοπενία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, ανεπάρκεια προθρομβίνης)¹⁶,
- νευρολογικές διαταραχές (οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκεφαλοπάθεια, επεισόδια σοβαρής ημικρανίας, πολλαπλά εγκεφαλικά έμφρακτα, σπασμούς, περιφερική νευροπάθεια, μυασθένεια gravis)²⁵⁻²⁷,
- δερματολογικές διαταραχές²⁹ (Livedo reticularis),
- ακροκυάνωση (περιφερική ισχαιμία, εξέλκωση, γάγγραινα), υποδόριες εκτεταμένες νεκρώσεις, πυόδερμα τύπου γάγγραινας δέρματος)^{27,28,30},
- καρδιοπνευμονικές διαταραχές (μαραντική ενδοκαρδίτιδα, ισχαιμία μυοκαρδίου και ενδοκαρδιακό θρόμβο, περιφερική αρτηριοπάθεια)³¹,
- θρομβοεμβολική και μη θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση^{31,32},
- μαιευτικές επιπλοκές (υποτροπιάζουσες αυτόματες αποβολές, καθυστέρηση ανάπτυξης εμβρύου, προεκλαμψία, μικρού βάρους νεογνά, chorea gravidarum)³³,
- καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: Σε λίγες περιπτώσεις, το σύνδρομο APS εξελίσσεται ταχέως με σοβαρού βαθμού πολυοργανική ανεπάρκεια με υψηλή θνησιμότητα [Catastrophic-APS].

Αναφορικά με τις θρομβοεμβολικές διαταραχές, η φλεβοθρόμβωση είναι κυρίως εν τω βάθει, αλλά ευκαιριακά εμφανίζεται και ως μασχαλιαία, οφθαλμική ή ηπατική φλεβική θρόμβωση, καθώς και θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου^{1,24,25}.

Η εγκεφαλική θρόμβωση, εκδηλούμενη ως υποτροπιάζοντα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, είναι η πλέον συνήθης εκδήλωση αρτηριακής θρόμβωσης / εμβολής²⁶. Εξ' άλλου, σε νεαρά άτομα, η εγκεφαλική θρόμβωση μπορεί να εκδηλωθεί με πολλαπλά ισχαιμικά ΑΕΕ συνοδευόμενα από πρώιμη άνοια, ενώ συχνά είναι και τα

έμφρακτα του μυοκαρδίου²⁷.

Σε αρκετές περιπτώσεις, τα εγκεφαλικά έμφρακτα συνοδεύονται από εκσεσημασμένη θρομβοπενία και αιμορραγικές εκδηλώσεις²⁶. Άλλες αρτηριακές εντοπίσεις είναι η απόφραξη της μεσεντερίου αρτηρίας, το έμφρακτο των επινεφριδίων, η γαστρεντερική ισχαιμία και η θρόμβωση της υποκλειδίου αρτηρίας (ή άσφυγμη νόσος).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (APS) – ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

Σε παρουσία των APA αντισωμάτων, η χειρουργική αποκατάσταση περιφερικής αγγειοπάθειας ενέχει υψηλό κίνδυνο άμεσης απόφραξης του μοσχεύματος^{28,30}. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να ελέγχονται προχειρουργικά για APA αντισώματα όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αγγειοχειρουργική αποκατάσταση περιφερικής αγγειοπάθειας³⁴.

Έως σήμερα, δεν έχει εντοπισθεί η ιδανική θεραπεία για το σύνδρομο APS³⁵. Οι ασθενείς με κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου τίθενται σε αντιπηκτική ή/και ανοσοκατασταλτική αγωγή. Είναι γεγονός ότι μόνο το 10% - 15% των ασθενών που παρουσιάζουν APA αντισώματα θα εμφανίζουν κλινικό σύνδρομο APS. Συνεπώς, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που εμφανίζουν APA αντισώματα (aCL ή και LA) δε θεραπεύονται, αλλά τους χορηγείται σύντομη προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή όταν συνυπάρχουν επιπρόσθετοι θρομβοφιλικό κίνδυνοι, όπως: μεγάλο χειρουργείο, παρατεταμένη ακινησία, κύηση κλπ³⁵.

Αντίθετα, στους ασθενείς που πάσχουν από θρομβωτικές επιπλοκές (όπως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, αρτηριακή ισχαιμία, αποβολή), χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή.

Στους ασθενείς αυτούς, η αντιμετώπιση της οξείας φάσεως γίνεται με κλασσική ηπαρίνη (UFH) με θεραπευτικά όρια: 2,5 φορές παράταση του aPTT συγκριτικά με εκείνο πριν της χορήγησης της ηπαρίνης καθ' όλο το 24ωρο, και με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) με θεραπευτικά όρια: 0,4 - 0,7 anti - Xa U/ml καθ' όλο το 24ωρο³⁶.

Παράλληλα, γίνεται «εφίπνευση» με per os αντιπηκτικά φάρμακα (Sintrom, Warfarin, Parwarfin), με επιδιωκόμενο INR 3,3 - 3,8 37. Οποσδήποτε, η αλληλοκάλυψη UFH ή LMWH με την per os αντιπηκτική θα διαρκέσει τουλάχιστον 5 ημέρες και αφού το INR έχει ανέλθει στα 2,5 για 2 συνεχόμενες ημέρες πριν γίνει διακοπή της UFH ή LMWH.

Η χορήγηση της per os αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να είναι εφ' όρου ζωής εάν έχουν προηγηθεί φλεβι-

κή ή αρτηριακή θρόμβωση. Τούτο, διότι ο κίνδυνος υποτροπής των θρομβοεμβολικών επιπλοκών είναι μεγάλος³⁸. Οι ασθενείς στους οποίους διακόπεται η αντιπηκτική αγωγή, έχουν 50% πιθανότητα υποτροπής του θρομβοεμβολισμού στα επόμενα 2 χρόνια και 80% πιθανότητα υποτροπής στα επόμενα 8 χρόνια³⁹.

Παράλληλα, μπορεί να χορηγηθεί και ασπιρίνη σε μικρή ημερήσια δοσολογία (75 - 80mg). Δεν είναι αποτελεσματική η αντιθρομβωτική αγωγή που στηρίζεται σε χαμηλό INR (<3) ή όταν γίνεται μόνο με ασπιρίνη ή ακόμα και όταν γίνεται με συνδυασμό ασπιρίνης και χαμηλής δοσολογίας Sintrom (INR <3). Παρά τον κίνδυνο της αιμορραγίας που προκαλεί το υψηλό INR (3,3 - 3,8), συνιστάται αυτού του βαθμού αντιπηξία για τη θεραπεία, αλλά και την πρόληψη του θρομβοεμβολισμού³⁷.

Σε ασθενείς με οξεία θρόμβωση και παρουσία υποπροθρομβιναιμίας λόγω παρουσίας αντισώματος LA, το INR δεν μπορεί να ρυθμιστεί. Συνεπώς, στους ασθενείς αυτούς χορηγείται ως αντιπηξία LMWH⁴⁰.

Στο σύνδρομο APS, τα κορτικοειδή συχνά μειώνουν ή καταστέλλουν τις διαταραχές της πήξης και την ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία σε σύντομο χρονικό διάστημα. Στους περισσότερους ασθενείς, ο ρόλος των στεροειδών (Prednisolone p.os. 1-1,5mg/kg ΒΣ/ημέρα), έτερης ανοσοκαταστολής ή της ασπιρίνης είναι αβέβαιος. Η ανοσοκαταστολή με κυκλοφωσφαμίδη (Endoxan 2-3 mg/kg ΒΣ/ημέρα), αν και είναι αποτελεσματική στη μείωση του αυξανόμενου τίτλου των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων, ωστόσο, με τη διακοπή της συχνά ο τίτλος των αντισωμάτων αυξάνει εκ νέου, ανερχόμενος στα αρχικά επίπεδα. Συνεπώς, επιπρόσθετη αγωγή με ασπιρίνη, κορτικοειδή ή πιο επιθετική ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγείται σε υποτροπή θρομβωτικών ή ισχαιμικών επιπλοκών παρά τη χορήγηση ικανής per os αντιπηκτικής αγωγής (INR \approx 4 σταθερά).

Σε παρουσία καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου χορηγούνται υψηλές δόσεις κορτικοειδών, ανοσοκαταστολής και εφαρμόζεται πλασμαφαίρεση, ωστόσο με μέτρια έως πτωχά αποτελέσματα⁴¹. Η αντιμετώπιση παρούσας αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας (AAA) ή ανοσολογικού τύπου θρομβοπενίας (ΑΘΠ) σε ασθενείς με APA αντισώματα είναι η συνήθης για την AAA και την ΑΘΠ, αντίστοιχα.

Για τις υποτροπιάζουσες αποβολές λόγω αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου, συνιστάται παρεντερική αντιπηκτική αγωγή (LMWH) μαζί με μέτρια ημερήσια δόση Prednisone (15 - 30mg), σε συνδυασμό με υψηλή δόση iv ανοσοσφαιρίνης IgG (400mg /kg x 5 συνεχείς ημέρες κάθε μήνα)⁴² καθώς και ασπιρίνη (80

mg/ημερησίως)⁴³.

Η χορήγηση ιχθυέλαιου, ενδεχομένως, να προστατεύει έναντι των υποτροπιάζουσών αποβολών⁴⁴.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome as an acquired thrombophilic factor: clinical, laboratory and therapeutic approach

Kousoulakou A.¹, Kiriakou H.¹, Melissari E.¹

¹Departement of Hematology, "Onasio" Cardio - Surgery Centre

Lupus anticoagulant (LA) and anticardiolipin (aCL) antibodies are the two most important clinical types of antiphospholipid protein - antibodies (APA). These antibodies are associated in approximately 15% of cases with arterial or venous thromboembolic disease, thrombocytopenia, recurrent pregnancy loss, neurologic and skin abnormalities, consisting the LA syndrome or antiphospholipid protein syndrome (APS).

Rarely patients with APA develop an acute severe multiple - organ APS illness named Catastrophic APS (CAPS). High - intensity warfarin therapy achieving an INR value at least equal to 3, with or without a low dose (75mg) of aspirin daily for secondary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome, is recommended. Long - term treatment with anticoagulation therapy is advised because of the high rate of recurrence, even if the venous or arterial occlusion occurred many years previously.

Key words: lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, thrombosis, antiphospholipid syndrome

Διεύθυνση Αλληλογραφίας

Ευθυμία Μελισσάρη, MD, Παθολόγος - Αιματολόγος
Δ/ντρια Ενιαιίου Αιματολογικού Τμήματος, Πήξης - Αιμόστασης και Σταθμού Αιμοδοσίας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο
Δ/νση: Συγγρού 356, Τ.Κ. 17674, Καλλιθέα, Αθήνα
Tel: +30-210-9493851, Fax: +30-210-9493386
e-mail: elisari@ocsc.gr

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic

- lupus erythematosus (SLE) and in non – SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682 – 698.
2. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis. *JAMA* 1952; 150: 467 – 473.
 3. Ghavani AE, Aron AL. Experimental models for antiphospholipid studies. *Haemostasis* 1994; 24: 204 – 207.
 4. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical significance and correlation to cytokine levels in acute myeloid leukemia and non – Hodgkin's lymphoma. *Thromb Haemost* 1993; 70: 568 – 572.
 5. Ruffatti A, Aversa S, Del Ross T, et al. Antiphospholipid antibody syndrome associated with ovarian cancer. A new paraneoplastic syndrome? *J Rheumatol* 1994; 21: 2162 – 2163.
 6. Quintarelli C, Ferro D, Valesini G, et al. Prevalence of lupus anticoagulant in patients with cirrhosis: Relationship with β 2 – glycoprotein I plasma levels. *J Hepatol* 1994; 21: 1086 – 1091.
 7. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: Implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 199 – 204.
 8. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986; 256: 491 – 493.
 9. Wilson WA, Morgan OS, Barton EN, et al. IgA antiphospholipid antibodies in HTLV – 1 – associated tropical spastic paraparesis. *Lupus* 1995; 4: 138 – 141.
 10. Ordi – Ros J, Selva – O' Callaghan A, Monegal – Ferran F, et al. Prevalence, significance and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 213 – 218.
 11. Facer CA, Agiostratidou G. High levels of anti – phospholipid antibodies in complicated and severe *Plasmodium falciparum* and in *P. vivax* malaria. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 304 – 309.
 12. Kucuk O, Gilman – Sachs A, Beaman K, Lis LJ, Westerman MP. Antiphospholipid antibodies in sickle cell disease. *Am J Hematol* 1993; 42: 380 – 383.
 13. Ford SE, Kennedy L, Ford PM. Clinicopathologic correlation of antiphospholipid antibodies. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 491 – 495.
 14. Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; 44: 876 – 883.
 15. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel M – L, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1501 – 1504.
 16. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84: 4203 – 4208.
 17. Canoso RT, Sise HS. Chlorpromazine – induced lupus anticoagulant and associated immunologic abnormalities. *Am J Hematol* 1982; 13: 121 – 129.
 18. Bird MR, O' Neill AI, Buchanan RR, Ibrahim KMA, Parkin JB. Lupus anticoagulant in the elderly may be associated with both quinine and quinidine usage. *Pathology* 1995; 27: 136 – 139.
 19. Orris DJ, Lewis JH, Spero JA, Hasiba U. Blocking coagulation inhibitors in children taking penicillin. *J Pediatr* 1980; 97: 426 – 429.
 20. Vila P, Hernandez MC, Lopez – Fernandez MF, Batlle J. Prevalence, follow – up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 209 – 213.
 21. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, et al. High prevalence of anti – cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557 – 565.
 22. Derksen RHW, Gmelig – Meijling FH, de Groot PG. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 77 – 80.
 23. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants and thromboembolic disease. *Hematologica* 1995; 80: (Suppl 2): 122 – 126.
 24. Elias M, Eldor A. Thromboembolism in patients with the "lupus" – type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; 144: 510 – 515.
 25. Boggild MD, Sedhev RV, Fraser D, Heron JR. Cerebral venous sinus thrombosis and antiphospholipid antibodies. *Postgrad Med J* 1995; 71: 487 – 489.
 26. Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clinics* 1992; 10: 125 – 143.
 27. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al. Recurrent stroke and thrombo – occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995; 38: 119 – 124.
 28. Fligelstone LJ, Cachia PG, Ralis H, et al. Lupus anticoagulant in patients with peripheral vascular disease: A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 277 – 283.
 29. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin Lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol* 1989; 120: 419 – 429.
 30. Taylor LM, Chitwood RW, Dalman RL, et al. Antiphospholipid antibodies in vascular surgery patients: A cross – sectional study. *Ann Surg* 1994; 220: 544 – 551.
 31. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508 – 512.
 32. Asherson RA, Mackworth – Young CG, Boey ML, et al. Pulmonary – hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1983; 287: 1024 – 1025.
 33. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershegold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313: 1322 – 1326.
 34. Grosset ABM and Rodgers GM. Acquired coagulation disorders. 10th Ed, Vol 2 : 1763 – 1764.
 35. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis North Am* 1993; 19: 235 – 247.
 36. Hirsh J. Heparin. *N Eng J Med* 1991; 324: 1565 – 1574.
 37. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid – antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993 – 997.
 38. Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 389 – 394.
 39. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients

- with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689 – 692.
40. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177 – 185.
41. Kupfermanc MJ, Lee MJ, Green D, Peaceman AM. Severe postpartum pulmonary, cardiac and renal syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 806 – 807.
42. Arnout J, Spitz B, Wittevrongel C et al. High – dose intravenous immunoglobulin treatment of a pregnant patient with an antiphospholipid syndrome: Immunological changes associated with a successful outcome. *Thromb Haemost* 1994; 71: 741 – 747.
43. Balasch J, Carmona F, Lopez – Soto A, et al. Low – dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 2234 – 2239.
44. Rossi E, Costa M. Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. *Lupus* 1993; 2: 319 – 323.



*Ο «Ευαγγελισμός»
το 1884, κατά
την έναρξη της
λειτουργίας του*