

Anticuerpos antifosfolípidos. Revisión.

María Díez-Ewald.

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A,
Venezuela.

Palabras claves: inhibidor lúpico, anticoagulante lúpico.

Resumen. Los anticuerpos antifosfolípidos, son inmunoglobulinas IgG, IgM o IgA que están dirigidas contra fosfolípidos aniónicos que al incubarse a 37° C, adquieren una configuración hexagonal. Pueden aparecer como un solo tipo de inmunoglobulina o en combinación de dos, generalmente IgG e IgM. Se caracterizan porque prolongan las pruebas de coagulación donde intervienen fosfolípidos aniónicos y paradójicamente "in vivo" se caracterizan por estar asociados a fenómenos trombóticos. Otras manifestaciones clínicas son trombocitopenia y muerte fetal recurrente. La frecuente asociación con lupus eritematoso sistémico y el hecho de alargar los tiempos de coagulación, hizo que estos anticuerpos se denominaran "anticoagulante lúpico"; sin embargo, se pueden encontrar asociados a muchas otras enfermedades, ya sean de origen inmunológico, viral, trastornos linfoproliferativos, embarazo (especialmente en la hipertensión inducida por el embarazo), etc. y aún en personas normales. El diagnóstico de laboratorio se basa en la prolongación de los tiempos de tromboplastina parcial, de protrombina, del tiempo de coagulación con caolín y del veneno de Russell diluido (este último el más usado). La identificación del o de los anticuerpos generalmente se hace por el método enzimático de ELISA. El tratamiento de estos pacientes depende de la clínica que presenten. Cuando no hay sintomatología generalmente no se tratan. En caso de intervenciones quirúrgicas o reposo prolongado se usa heparina profiláctica subcutánea. Las manifestaciones trombóticas se manejan con heparina y anticoagulantes orales. En el embarazo se han utilizado con relativo éxito combinaciones de esteroides y bajas dosis de aspirina, inmunoglobulina humana endovenosa y plasmaferesis.

Recibido: 13-10-93. Aceptado: 29-11-93.

Los anticuerpos antifosfolípidos son inhibidores adquiridos que interfieren con las pruebas de coagulación donde participan los fosfolípidos. Se trata de inmunoglobulinas G, M, y A que pueden aparecer por separado o en conjunto (generalmente IgG e IgM) (66), dirigidas contra epítopes de fosfolípidos aniónicos. Todas las pruebas de coagulación donde interviene este tipo de fosfolípidos, se alteran, por lo que es común observar prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (TTP), del tiempo de veneno de Russell diluido (TVRD) y con menos frecuencia del tiempo de protrombina (TP). También se pueden afectar otras pruebas biológicas donde participan fosfolípidos, como es el caso de la prueba para el diagnóstico de sífilis (VDRL), dado que en ella se utiliza la cardiolipina que es un fosfolípido cargado negativamente (67).

Originalmente, estos anticuerpos se denominaron "Anticoagulante Lúpico", por haber sido reportada su presencia por primera vez por Conley y Hartman (23), en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Curiosamente estos pacientes presentaban manifestaciones hemorrágicas cuando como se verá más adelante, las personas con esta afección son propensas a los fenómenos trombóticos (14,34,66, 67,80), por lo que la denominación de "anticoagulante" resulta inadecuada lo mismo que el adjetivo "lúpico", puesto que el fenómeno se observa en muchas otras entidades clínicas y aún en personas normales. El efecto anticoagulante que se aprecia en las pruebas "in vitro", no se corresponde con lo que sucede "in vivo", sin embargo aunque sea erróneo el uso ha

consagrado el término "anticoagulante lúpico" (AL).

No se conoce con precisión cual es el epítipo de los fosfolípidos con el cual reaccionan estos anticuerpos. Gris y col. (45), pudieron demostrar neutralización idiotipo-antiidiotipo entre los fragmentos IgG-F(ab')₂ del anticoagulante lúpico y los fragmentos IgG-F(ab')₂ del plasma de una paciente con AL que estaba en remisión. Pengo y col.(87) por su parte, pudieron demostrar que las IgG purificadas a partir de plasma de pacientes con AL, inhiben la unión de protrombina y factor X a superficies revestidas de fosfatidilserina o cardiolipina y que esta actividad inhibidora se encuentra en los fragmentos F(ab')₂, que tienen especificidad inmunológica contra fosfolípidos aniónicos de manera tal, que bloquean la unión de los factores dependientes de vitamina K a la superficie de los fosfolípidos que participan en la coagulación, unión que es mediada por Ca⁺⁺.

En general hay una buena correlación entre la presencia de AL y anticuerpos antifosfolípidos (27,33,81), pero puede hallarse uno u otro en forma aislada. Algunos anticuerpos monoclonales con actividad de AL, reaccionan en forma cruzada con cardiolipina y ADN (91), lo que hizo suponer que compartían el mismo epítipo y que éste era el grupo diéster que se encuentra tanto en la cardiolipina como en el ADN; sin embargo, los fosfolípidos neutros que también poseen este grupo, como la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, no reaccionan con el anticoagulante. También se ha sugerido que los fosfolípidos que reaccionan con el AL, asumen una configuración hexagonal in vitro y a

37º C. In vivo esto sucede cuando hay lesión de la membrana fosfolipídica secundaria a injurias ya sean virales, inducidas por drogas, por factor de necrosis tumoral, etc.(16).

Recientemente se ha evidenciado en ratones, que para que se produzca la unión de anticuerpos al fosfolípido, se necesita un cofactor que se ha identificado como Beta2-glicoproteína I (B2GPI) (42), que es una apolipoproteína que se une a fosfolípidos aniónicos y es un inhibidor natural de la cascada de coagulación. La unión de los anticuerpos pudiera ser a esta apolipoproteína sola o al complejo fosfolípido-Beta2-glicoproteína I. Se ha podido demostrar que la unión de anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM provenientes de plasma de pacientes, aumentaba cuando se añadía esta glicoproteína a los fosfolípidos, ya sea antes o al mismo tiempo que los anticuerpos (44). Otros autores por el contrario, no hallaron aumento significativo de esta reacción (83). Hunt y col(55), encontraron que los anticuerpos anticardiolipinas (ACA), purificados de sangre de pacientes con procesos infecciosos, no requieren de B2-GPI para unirse a los fosfolípidos, mientras que los ACA de pacientes con problemas autoinmunes solo se unen a cardiolipina en presencia de esta proteína. De acuerdo a los hallazgos de Bevers y col. (12), el AL no solo se dirige a los fosfolípidos, sino que reconoce un epítipo que se expone al unirse la protrombina humana a los fosfolípidos, en una reacción mediada por Ca^{++} ; lo anterior es corroborado por los recientes resultados de Galli y col (42) quienes encuentran que los ACA en presencia de B2-GPI, interaccionan con la membrana de plaquetas activadas y

microvesículas derivadas de éstas, inhibiendo su actividad protrombínica. Similarmente el AL dependiendo de la dosis que se utilice inhibe la actividad coagulante de las plaquetas en presencia de protrombina.

Relación con entidades clínicas

El AL se ha encontrado en gran variedad de entidades clínicas, entre las que se destacan enfermedades autoinmunes como LES (57, 88, 92, 110), artritis reumatoide (89), púrpura trombocitopénica autoinmune (89), púrpura trombocitopénica trombótica (3,37,59), síndrome de Sjogren (8,59), espondilitis anquilosante (76), hepatitis crónica (89), enfermedad de Hunter (89), infarto del miocardio (48,59,99), valvulopatías cardíacas (62,108) etc. En estos casos generalmente se trata de anticuerpos tipo IgG; los anticuerpos tipo IgM se encuentran con más frecuencia en desórdenes linfoproliferativos y gammopatías monoclonales (11) y en algunos casos de exposición a drogas tales como hidralazina (53), procainamida (10,71), clorpromacina (109), penicilina (84) y haloperidol (80); infecciones agudas y crónicas de origen bacteriano o viral (69), en el embarazo, particularmente en la toxemia gravidica (90,100), etc..

Incidencia

La incidencia general de AL no se ha podido establecer, debido principalmente a que muchas veces este anticoagulante pasa desapercibido por el hecho de no producir en muchos casos, manifestaciones clínicas. Otras veces el laboratorista o el

clínico, ante un TTPa alargado, no piensan en la posibilidad de AL.

Donde más se ha estudiado el problema, es en las enfermedades de tipo autoinmune, muy especialmente en el LES entidad para la cual se han reportado incidencias que van desde el 21% hasta el 25% (50). Los resultados obtenidos en Maracaibo en los pacientes con LES muestran una incidencia del 15,6% (89).

Manifestaciones Clínicas

El anticoagulante lúpico puede ocurrir de manera espontánea, sin acompañarse en muchos casos de manifestaciones clínicas, sin embargo, con frecuencia está asociado a complicaciones tales como trombosis, trombocitopenia y muerte fetal recurrente.

Trombosis.- Los fenómenos trombóticos tanto venosos como arteriales, asociados a la presencia de AL, han sido ampliamente descritos en la literatura. Los primeros en comunicar esta complicación fueron Bowe y col. en 1963 (14) en pacientes con LES, posteriormente se han publicado numerosos reportes y se estima que alrededor del 30% de los pacientes con AL presenta o presentará en algún momento de su vida un accidente trombótico (32,68); estos accidentes pueden aparecer en cualquier sitio del árbol vascular, así se observan trombosis venosas profundas de los miembros inferiores con una frecuencia del 66% (80), además en el 25% de los casos puede haber accidentes cerebrovasculares (19,80), infartos del miocardio (61,96), trombosis de las venas subclavia (78) y cava (28,105), trombosis de arterias viscerales como renales y hepática(7,13), trombosis me-

sentéricas (6), trombosis pulmonares (80), necrosis de piel (1) trombosis de arterias periféricas de miembros superiores e inferiores (5), trombosis de la arteria central de la retina (47), etc.. Durante el posparto, algunas mujeres con AL, desarrollan un cuadro semejante a la nefroesclerosis maligna del posparto (63).

La patogénesis de los fenómenos trombóticos en pacientes con AL, está muy discutida; existen evidencias de inhibición de la liberación de prostaciclina de las células endoteliales(17,30,97). Esto condicionaría aumento de la agregación plaquetaria al no tener el efecto inhibitor del AMP-cíclico y al respecto Lellouche y col. (70) encontraron aumentado el 11-dehidrotromboxano B₂ (TBxB₂), metabolito urinario del tromboxano A₂, en cambio la producción de prostaciclina no se modificaba significativamente. Los fragmentos F (ab')₂ aislados del suero de pacientes con AL, aumentaban la generación de TBxB₂ y la liberación de serotonina de plaquetas normales lavadas. Otros autores encuentran resultados diferentes. Out y col. (85), no hallaron activación plaquetaria a pesar de demostrar la unión de anticuerpos antifosfolípidos a plaquetas circulantes, lo que concuerda con el hecho de que la externalización completa de los fosfolípidos aniónicos, se produce después de la activación con agonistas fuertes, tales como colágeno y trombina (111). Schorer y col (97), encontraron disminución de la liberación de prostaciclina y de la agregación plaquetaria inducidas por trombina. En la casuística de Diez-Ewald y col. (27), el 45,5% de las pacientes con AL que no tenía trombocitopenia, presentaba altera-

ción de la agregación plaquetaria con alguno de los inductores usados (epinefrina, ADP, colágeno) o todos y el plasma de 4 de estas pacientes, disminuyó la agregación de plaquetas normales lavadas. También se ha demostrado de manera experimental, mediante oclusión venosa en pacientes con LES y AL, disminución del activador de plasminógeno (4) y por lo tanto de la fibrinólisis, como resultado del daño de la célula endotelial causado por complejos inmunes y evidenciado por aumento de factor von Willebrand en el plasma. Otros autores han encontrado disminución de la actividad de precalicreína en 3 pacientes con AL (96).

Existen otras hipótesis que tratan de explicar la tendencia trombótica de los pacientes con AL. Se ha hablado de alteración funcional de antitrombina III (24) y de inhibición de proteína C y del complejo proteína C/ proteína S, ya sea por inhibición de la trombomodulina o por acción directa de los anticuerpos sobre el complejo proteína C/trombomodulina (40,75,103). Al igual que otras sustancias como la interleucina I, el factor de necrosis tumoral y las endotoxinas (14), que pueden causar daño endotelial, con producción de factor tisular y activación de la vía extrínseca de la coagulación, los anticuerpos antifosfolípidos al lesionar la célula endotelial, pueden inducir también la producción de factor tisular (21).

Trombocitopenia.- La trombocitopenia es el hallazgo más frecuente en pacientes con LES y AL (13,66,101). En la casuística de Maracaibo (89) de 30 casos en estas condiciones, el 75% cursaba con trombocitopenia. Se ha sugerido

que los anticuerpos antifosfolípidos al unirse a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, la lesionan y la hacen susceptible a la captación y destrucción por el sistema reticuloendotelial (50), o sea que habría un imbalance entre la depuración de las plaquetas lesionadas y la trombogénesis, lo cual en algunos pacientes condicionaría manifestaciones hemorrágicas, especialmente si la cuenta plaquetaria es menor de 50×10^3 plaquetas/uL. Aunque es cierto que a menor número de plaquetas menor es el riesgo de trombosis, se han reportado trombosis en pacientes con menos de 50×10^3 plaquetas/uL (67).

Complicaciones obstétricas.-

Las mujeres embarazadas con AL, tienen un alto riesgo de sufrir abortos, pérdidas fetales y/o retardo en el desarrollo del producto de la concepción (18). Algunos autores encuentran anticuerpos antifosfolípidos hasta en el 69% de las abortadoras habituales que tienen LES (25, 72). Son más los que reportan que la mayoría de las abortadoras habituales no tienen LES ni AL (35,43). Taylor y col. (103) en un estudio de 189 parejas que habían sufrido abortos a repetición, sólo hallaron AL en el 3% de las madres y anticuerpos anticardiolipinas en el 15%; sin embargo la frecuencia de pérdida fetal y abortos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos es alta. En Venezuela (89), se han encontrado antecedentes de pérdida fetal y aborto en el 47% de las pacientes con LES y AL, mientras que en las mujeres con LES sin AL la frecuencia fue del 16%. Estos datos son semejantes a lo hallado por Howard y col. en 1987 (54). Las pérdidas fetales se han atribuido a infar-

tos placentarios (26) a disminución de la producción de prostaciclina por los tejidos placentario y materno (93) y a inhibición de la proteína anticoagulante placentaria I (PAP I) (95).

Otras complicaciones.- Otra manifestación que se suele observar en personas con AL, son lesiones cutáneas tales como úlceras, necrosis, gangrena, trombosis de vasos dérmicos, púrpura necrosante y lívido reticularis (1,9,46,77). Esta última manifestación cuando es generalizada y se acompaña de arteriopatía no inflamatoria diseminada recibe el nombre de síndrome de Sneddon (102), que frecuentemente está asociado a trombosis, valvulopatías, patología obstétrica y trombocitopenia. Una alta proporción de estos pacientes tiene anticuerpos anticardiolipinas presentes (2,60,77,108).

Es bien conocida la asociación de LES y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y recientemente se han descrito casos donde concurren además de estas dos afecciones anticuerpos antiplaquetarios y anticardiolipinas, hecho que sugiere la posibilidad de que en algunos pacientes la PTT sea una enfermedad de tipo inmunológico (56).

Se ha propuesto el término de "Síndrome antifosfolípido" en aquellos casos en que están presentes algunas de las complicaciones mencionadas y anticuerpos antifosfolípidos, aún cuando el AL sea negativo.

Pruebas de Laboratorio para la identificación de Anticoagulante Lúpico

La presencia de AL puede ser sospechada cuando las pruebas donde intervienen fosfolípidos están pro-

longadas y no se corrigen al mezclar el plasma del paciente con plasma normal; ello demuestra la presencia de un inhibidor y en este caso se necesita comprobar que el anticuerpo va dirigido contra fosfolípidos (107). El AL aunque raramente, puede coexistir con deficiencia de factores de la coagulación, especialmente de protrombina (102) o con anticuerpos dirigidos contra otros factores de la coagulación, aspecto que debe tomarse en cuenta, especialmente en los casos en que existen manifestaciones hemorrágicas.

Se han descrito varios métodos para detectar la presencia de AL, utilizando pruebas de coagulación. La prueba que con mayor frecuencia llama la atención sobre la posible existencia de AL, es el TTPa cuando aparece prolongado y que no se corrige cuando el plasma del paciente se mezcla 1:1 con plasma normal. A diferencia de otros inhibidores de la coagulación, no se requiere incubación previa para mostrar la actividad inhibitoria. Brandt y col.(15) han demostrado que en el 16% de los casos la mezcla 1:1 puede corregir el TTPa por el efecto de dilución, por lo que en caso de duda se debe repetir la prueba con menor proporción de plasma normal. Otras veces las mezclas de plasmas, pueden alargar aún más el TTPa u otras pruebas y se ha dicho que ello es debido a la presencia de un "cofactor Lúpico" (73), este efecto generalmente no se observa cuando se utiliza ácido elárgico como activador del sistema (59). Con menor frecuencia también se prolonga el TP (89) y muy raramente éste es el único tiempo de coagulación que se altera.

La prueba de **Inhibición de tromboplastina**, consiste en medir

el TP usando diluciones seriadas de tromboplastina y plasma del paciente o del control, que se ha diluido 1:100 o 1:1000, en caso de haber un inhibidor, se produce mayor prolongación del tiempo de coagulación del plasma del paciente que el del control. Esta prueba tiene el inconveniente de no diferenciar el AL de inhibidores específicos de los factores de la coagulación (106).

Otra prueba ampliamente usada descrita por Exner (32) es el **Tiempo de coagulación con caolín**, que consiste en incubar plasma y caolín durante 3 minutos y seguidamente medir el tiempo de calcificación. Este método, aunque útil, es menos sensible que el TTPa (36). **El Tiempo de coagulación con veneno de víbora de Russell diluido (TVRD)**, descrito por Thiagarajan y col. (104) es un método de alta sensibilidad (36) y muy usado en el diagnóstico de AL, su sensibilidad se pone especialmente de manifiesto en pacientes que reciben inmunosupresores, en quienes es frecuente que se normalice el TTPa, mientras que el TVRD permanece alterado.

Pruebas confirmatorias de neutralización

Estas pruebas están basadas en la neutralización del inhibidor por fosfolípidos aniónicos. Existen diferentes modalidades: La **neutralización por plaquetas**, procedimiento descrito por Triplett y col (106), consiste en añadir un concentrado de plaquetas al sistema de TTPa y compararlo con los resultados cuando en lugar de plaquetas se añade una solución salina. Se considera positivo cuando las plaquetas son capaces de acortar el TTPa en más de 7 se-

gundos. Anteriormente las plaquetas se activaban previamente con colágeno, ADP o el ionoforo A2318. El mismo procedimiento se puede aplicar en la prueba del TVRD, sustituyendo el fosfolípido por plaquetas o añadiendo altas concentraciones de fosfolípidos (22), puede usarse cerebro de conejo (94), liposomas con fosfatidilserina o fosfolípidos que han asumido la forma hexagonal después de incubación a 37°C (91).

Detección de anticuerpos antifosfolípidos

Harris y col. (48,50), fueron los primeros en desarrollar un método de radioinmunoensayo en fase sólida, para la detección de anticuerpos anticardiolipinas. Actualmente los análisis mediante inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), permiten detectar no sólo anticuerpos anticardiolipinas, sino también anticuerpos dirigidos contra otros fosfolípidos aniónicos, como fosfatidilinositol, fosfatidilserina y ácido fosfatídico. El método más utilizado es el desarrollado por el taller internacional llevado a cabo en 1986 (51), que utiliza fosfatasa alcalina conjugada con fragmentos F(ab')² anti-humanos de IgG, IgM e IgA inducidos en chivos.

Tratamiento

Como regla general el tratamiento de las personas con AL o anticuerpos antifosfolípidos depende de las manifestaciones clínicas presentes. Si el paciente está asintomático y no precisa de intervención quirúrgica a corto plazo, se puede dejar sin medicación; sin embargo, teniendo en

cuenta que la presencia de AL o de AAFL o ambos, constituye un factor de riesgo trombótico, en aquellas personas que tienen altos títulos de anticuerpos o poseen otros factores de riesgo trombótico, es recomendable la administración de aspirina a bajas dosis (50 a 100 mg/día). En caso de intervención quirúrgica o encamamiento prolongado, se debe utilizar heparina subcutánea a razón de 5000 U cada 12 horas. Los pacientes que presentan trombosis ya sea venosa o arterial, se tratan de la manera usual en otros casos de trombosis, es decir, con heparina y anticoagulantes orales.

Como se expuso anteriormente, la presencia de AL o de AAFL durante la gestación, constituye un grave riesgo de pérdida del producto, y por ello se han ensayado diversos esquemas de tratamiento que han tenido resultados variables. Mientras Lubbe (74) encontró que altas dosis diarias de prednisolona (40 a 60mg) y 75 mg de aspirina mejoraban el pronóstico del feto, puesto que de 6 embarazos logró 5 niños vivos, Englert y col (31), no pudieron demostrar que la supresión del título de anticuerpos fuera efectiva en la prevención de la pérdida fetal. Morales y col.(79), reportaron el caso de una paciente con diagnóstico de LES y AL, que tenía historia de múltiples pérdidas fetales y trombosis de venas profundas, que fue tratada con el esquema de Lubbe, logrando llevar a feliz término dos embarazos sucesivos. Parke y col.(86), utilizaron en una paciente una combinación de heparina subcutánea, 5000 U cada 12 horas, prednisona en dosis de 20 a 60 mg y bajas dosis de aspirina y aunque la paciente desarrolló preeclampsia, logró un niño

normal. La misma paciente fue tratada en forma mensual, durante 6 meses previos a una nueva concepción, con 300mg/Kg de peso corporal de inmunoglobulina endovenosa, de esta manera lograron negativizar el AL durante el embarazo. Para negativizar la anticardiolipina, fueron necesarios 400mg/kg de peso, de inmunoglobulina endovenosa por día, durante 4 días y 600mg/Kg por mes, con el resultado de un niño normal. Carreras y col. (20), lograron una neutralización parcial pero significativa del AL, en una paciente con historia de 2 abortos espontáneos y 2 pérdidas fetales. Para ello la paciente fue tratada con inmunoglobulina humana endovenosa a razón de 400mg/Kg de peso y por día durante 5 días, así el acortamiento del TTPa se mantuvo durante 6 meses.

Por último, está el recurso de la plasmaferesis, que ha sido utilizado con buenos resultados (38,39,64).

ABSTRACT

Antiphospholipid antibodies.

Review. Diez-Ewald, M. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela). *Invest Clin* 34(3):143-158, 1993.

The antiphospholipid antibodies (APA), are immunoglobulins directed against anionic phospholipids that adopt a hexagonal configuration after incubation at 37°C. They are usually IgG, IgM, IgA or a combination of them. Initially these antibodies were designated as "lupus anticoagulant", because they were found in patients with systemic lupus erythematosus, and because they prolong coagulation tests that

need phospholipids in the system. The APA antibodies can be found associated with a variety of diseases, immunological, infectious, malignant disorders etc. They can also be drug related, can be found during pregnancy and even in non pregnant normal persons. The main clinical manifestations are thrombosis, thrombocytopenia and recurrent fetal losses. The diagnosis of APA is usually made, in the absence of antibodies against clotting factors, when a prolonged partial thromboplastin time can not be corrected with normal plasma. Prothrombin time, plasma recalcification time or the diluted Russell viper venom clotting time, are also used for the diagnosis. The antibodies and the specific phospholipid or phospholipids involved are usually demonstrated by enzymatic methods (ELISA). Depending on the clinical symptoms, the presence of APA can go without treatment or need anticoagulant or immunosuppressive therapy. Human endovenous immunoglobulin and plasmapheresis have also been used, especially during pregnancy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ALEGRE V.A., GASTINEAU D.A., WINKELMAN R.K.: Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Brit J Dermatol* 120:419-429, 1989.
- 2- ALEGRE V.A., WILKELMAN R.K., GASTINEAU D.A.: Cutaneous thrombosis, cerebrovascular thrombosis and lupus anticoagulant: the Sneddon syndrome. Report of 10 cases. *Int J Dermatol* 29:45-49, 1990.
- 3- ALPERT L.I.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus: report of a case with immunofluorescence investigation of vascular lesions. *Mount Sinai J. Med.(N.Y.)*. 35:165-0173, 1968.
- 4- ANGLES-CANO E., SULTAN Y., CHAUVEL J.P.: Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 2:312-323, 1979.
- 5- ASHERSON R.A., HARRIS E.N., GHARAVI A.E., ENGLERT H., HUGHES G.R.V.: Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Arthritis and Rheumat* 28:594, 1965.
- 6- ASHERSON R.A., MORGAN S.H., HARRIS E.N.: Arterial occlusion causing large bowel infarction in SLE? Reflection of clotting diathesis. *Clin Rheum* 5:102-106, 1986.
- 7- ASHERSON R.A., THOMPSON R.P.H., Mc LACHLAN N., BAGULEY E., HICKS P., HUGHES G.R.V.: Bud-Chiari Syndrome, visceral arterial occlusions, recurrent fetal loss and the "Lupus anticoagulant" in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 16:219-224, 1989.
- 8- ASHERSON R.A., FEI H.M., STAUB H.L., KHAMASHTA M.A., HUGHES, G.R.V., FOX R.I.: Anti-phospholipid antibodies and HLA association in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 4:495-498, 1992.
- 9- BAZEX A., BAZEX J., BONEU B.: Ulcere de jambe, anticoagulant circulant: Lupus érythémateux aigu disseminé. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 83:350-352, 1976.
- 10- BELL W.R., BOSS G.R., WOLFSON J.S.: Circulating anticoagulant in the procainamide induced lupus syndrome. *Arch Int Med* 137:1471-1473, 1977.
- 11- BELLOTTI V., GAMBA G., MERLINI G., MONTANI N., BUCCIARELLI E., STOPPINI N., ASCARI E.: Study of three patients

- with monoclonal gammopathies and "Lupus Like" anticoagulants. *Brit J Haematol* 73:221-227, 1989.
- 12- BEVERSE E.M., GALLI M., BARBUI T., COMFURIOUS P., ZWAAL R.F.A.: Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 66:629-632, 1991.
 - 13- BOEY M.L., COLACO C.B., GHARAVI A.E.: Thrombosis in SLE: striking association with the presence of circulating "lupus anticoagulant". *Brit Med J* 287:1021-1023, 1983.
 - 14- BOWE E.W., THOMPSON J.H., PASCUZZI C.A., OWEN G.A.: Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants. *J Lab. Clin Med* 62:416-430, 1963.
 - 15- BRANDT J.T., TRIPLETT D.A., MUSGRAVE K., ORR C.: The sensitivity of different coagulation reagents to the presence of lupus anticoagulants. *Arch Path Lab Med* 111:120-124, 1987.
 - 16- BUCHHEIM L.O., DRENCKHAHN D., LULLMAM-RAUCH R.: Freeze fracture studies of cytoplasmic inclusions occurring in experimental lipidosis as induced by amphiphilic cationic drugs. *Biochem Biophys Acta* 575:71-80, 1979.
 - 17- CARRERAS L.O., MACHIN S.J., DEMAN R., DEFREYN G., VERMYLEN J., SPITZ B., VAN ASSCHE A.: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus anticoagulant": detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1:244-246, 1981.
 - 18- CARRERAS L.O., SPITZ B., VERMYLEN J., VAN ASSCHE A.: Lupus anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion; intrauterine growth retardation and intrauterine death. *Brit J Obstet Gynaecol* 88:890-894, 1981.
 - 19- CARRERAS L.O., VERMYLEN J.G.: "Lupus anticoagulant and thrombosis, possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 48:28-40, 1982.
 - 20- CARRERAS L.O., PEREZ G.N., MARTINUZZO M.E., MALANBOREL I., MALBRAN A., SAID P.B.: Partial neutralization of a lupus anticoagulant by human immunoglobulin. *Thromb Haemost* 64:32-37, 1990.
 - 21- CINES D.B., TOMASKY A., TANENBAUN S.: Immune endothelial cell injury in heparine associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 316:581-589, 1987.
 - 22- CLYNE L.P., DAINIAK N., HOFFMAN R., HARDIN J.: In vitro correction of anticoagulant activity and specific clotting factor assays in S.L.E. *Thromb Res* 18:643-655, 1980.
 - 23- CONLEY C.L., HARTMAN R.C.: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 31:621-622, 1952.
 - 24- COSGRIFF T.M., MARTIN B.A.: Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheum* 24:94-96, 1981.
 - 25- DERNE G., ENGET H.J., HARRIS E.N., GHARAVI A.E., MORGAN S.H., HULL R.G., ELDEN M.G., HAWKINS D.F., HUGHES G.R.V.: Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynaecol* 5:207-209, 1985.
 - 26- DE WOLF F., CARRERAS L.O., MOERMAN P., VERMYLEN J., VAN ASSCHE A., RANAER M.: Decidual vasculopathy and extense

- placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidentes, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 142:829-834, 1982.
- 27- DIEZ-EWALD M., VIZCAINO G., ARTEAGA-VIZCAINO M.: Presencia de anticoagulante lúpico en diversas entidades clínicas. XII Congreso Internacional de hemostasia. Grupo CLAHT. memorias p. 86. Buenos Aires. Argentina. 1991.
- 28- DISNEY T.F., SULLIVAN F.N., HADDAD R.G., LOWE D., GOLDBACH M.M.: Bud-Chiari Syndrome with inferior vena cava obstruction associated with sythemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroent* 6:253-256, 1984.
- 29- DODD H.J., SARCANY I., O'SHAUGHNESSY D.: Widespread cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Clin Exp Dermatol* 10:581-586, 1985.
- 30- ELDOR A., ELIAS M.: Thromboembolic events in patients with "Lupus" type anticoagulant. *Thromb Haemost* 50:345, 1983.
- 31- ENGLERT N.J., BUTLER W.S., PALMER S.J. LIGGINS G.C.: Lupus anticoagulant in pregnancy. *Brit J Obstet Gynecol* 91:357-363, 1984.
- 32- EXNER T., RICKARD K.A., KRONENBERG H.: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. *Brit J Haematol* 40:143-151, 1978.
- 33- FALCON C.R., HOFFER A.M., FORASTIERO R.R., CARRERAS L.O.: Clinical significance of various ELISA assays for detecting antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 64:21-25, 1990.
- 34- FEINSTEIN D.I., RAPAPORT S.I.: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Haemost Thromb* 1:75-95, 1972.
- 35- FIRKIN B.G., HOWARD M.A., RADFORD N.: Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* II:366, 1980.
- 36- FORASTIERO R.R., FALCON C.R., CARRERAS L.O.: Comparison of various screening and confirmatory tests for the detection of the lupus anticoagulant. *Haemostasis* 20:208-214, 1990.
- 37- FOX D.A., FAIX J.D., COBBLYN J., FRASER P., SMITH B., WEINBLATT M.E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 45:319-322, 1986.
- 38- FRAMPTON G., CAMERON J.S., THOM M., JONES S., RAFTERI M.: Successful removal of antiphospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low dosis prednisolone. *Lancet* 2:1023-1024, 1987.
- 39- FRANCOIS A., FREUND M., DAFFOS S., REMY P., AIACH A., JACQUOT C.: Repeated fetal losses and the lupus anticoagulant. *Am J Int Med* 993-994, 1988.
- 40- FREYSSINET, J.M., CAZENAVE, J.P.: Lupus like anticoagulants modulations of the protein C pathway and thrombosis. *Thromb Haemostat* 58:679-681, 1987.
- 41- GALLI M., COMFURIUS P., MAASSEN C., HEMKER H.C., DE BAETS M.H.: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed no to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 335:1544-1546, 1990.
- 42- GALLI M., BEVERS E.M., COMFURIUS P., BARBUI T., ZWAAL R.F.: Effect of antiphospholipid antibodies on procoagulant activity of activated platelets and platelet derived

- microvesicles. *Brit J Haematol* 83:466-472, 1993
- 43- GARLAND B.: The lupus inhibitor in thromboembolic disease and intra-uterine death in the absence of lupus. *Acta Med Scand.* 215:293-298, 1984.
 - 44- GHARAVI, A.E.: Antiphospholipid cofactor. *Stroke* 23 (2 suppl.) 7-10, 1992.
 - 45- GRIS J.C., SCHVED J.F., TOUSCH D., HEREIL S., FEUGEAS O.: Anti-idiotypic antibodies against antiphospholipid autoantibodies which suppress lupus-like anticoagulant activity. *Nouv Rev Fr Hematol* 30:143-147, 1988.
 - 46- GROB J.J., BONERAUDI J.J.: Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. A report of two cases and a review of the literature. *J Ann Acad Dermatol* 15:211-219, 1986.
 - 47- GUTRECHT J.A., KATTWINKEL N., STILLMAN M.J.: Retinal migraine, chorea, and retinal artery thrombosis in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Neurol* 238:55-56, 1991.
 - 48- HAMSTEIN A., BJORKHOLM M., NORBERG R., DE FAIRE U., HOLIN G.: Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* I:113-116, 1986.
 - 49- HARRIS E.N., GHARAVI A.E., BOEY M.L.: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 3:1211-1214, 1983.
 - 50- HARRIS E.N., GHARAVI A.E., HUGHES G.R.V.: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 11:591-609, 1985.
 - 51- HARRIS E.N., GHARAVI A.E., PATEL S.P., HUGHES G.R.V.: Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 april, 1986. *Clin Exp Immunol* 68:214-222, 1987.
 - 52- HARRIS E.N.: Syndrome of the black swan. *Brit J Rheumatol* 26: 324-326, 1987.
 - 53- HOMBERG J.C., ABUAF N., PLONIN P.F., MENARD J., FILLASTRE J.P.: Anticorps antinucléaires et lupus induits au cours du traitement de l'hypertension artérielle (role des beta-bloqueants et de l'alpha-méthylidopa). *J Pharmacol* 14: suppl. II, 61-66, 1983.
 - 54- HOWARD M.A., FIRKIN B.G., HEALY D.L., CHOONG S.C.C.: Lupus anticoagulant in women with multiple spontaneous miscarriage. *Am J Hematol* 26:175-178, 1987.
 - 55- HUNT J.E., McNEIL H.P., MORGAN G.J., CRAMER R.M., KRILIS S.A.: A phospholipid beta₂-Glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* I:75-81, 1992.
 - 56- TOH Y., SEKINE H., HOSONO O., TAKEUCHI T., KOIDE J., TALSANO M., ABE T.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus: clinical significance of antiplatelet antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 57:125-136, 1990.
 - 57- JEDRYCA-GORAL H., JAGIELLO P., D'CRUZ D.P., MALDIKOWA H., KAMASHTA M.A., HUGHES G.R., SWAN G.T., LUFT S.: Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 51:889-891, 1992.
 - 58- JONSSON O.G., FINK C.W.: Systemic lupus erythematosus presenting

- as thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Rheumatol* 7:973-974, 1990.
- 59- JUDE B., GOUDEMAND J., DOLLE I., CARON C., WATEL A., TIRY C., CASSON A.: Lupus anticoagulant: a clinical and laboratory study of 100 cases. *Clin Lab Hematol* 10:41-51, 1988.
- 60- KALASHNIKOVA L.A., NASONOV E.L., KUSHEKBAEVA A.E., GRACHEVA L.A.: Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 40:464-467, 1990.
- 61- KATTWINKEL N.V., VILLANUEVA A.G., LABIB S.B., ARETZ H.T., WALEK J.W., BURNS J.W., KLENTZ J.I.: Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Int Med* 116:974-976, 1992.
- 62- KHAMASHTA M.A., CERVERA R., ASHERSON R.A., FOPNT J., GOL A., COLTART D.J., VAZQUEZ J.J.: Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 335:1541-1543, 1990.
- 63- KINKAID-SMITH P., NICHOLLS K.: Renal thrombotic microvascular disease associated with lupus anticoagulant. *Nephron* 54:285-288, 1990.
- 64- KOBAYASHI S., TAMURA N., TSUDA H., MOCUNO C., HASHIMOTO H., HIROSE S.: Immunoadsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 51:399-401, 1992.
- 65- LAURELL A.B., NILSSON I.N.: Hypergamma-globulinemia, circulating anticoagulant, and biological false positive Wasserman reaction: a study of 2 cases. *J Lab Clin Med* 49:694-707, 1957.
- 66- LECHNER K.: Acquired inhibitors in non-hemophilic patients. *Haemostasis* 3:65-93, 1974.
- 67- LECHNER K., PABINGER-FASCHING I.: Lupus anticoagulant and thrombosis. *Haemostasis* 15:254-262, 1985.
- 68- LECHNER K.: Lupus anticoagulant and thrombosis. In *Thrombosis and Haemostasis*. Verstrate M., Vermynen J., Lijnen R., Arnout J. (eds.). Leuven University press. Leuven, Belgium pp 525-547, 1987.
- 69- LE FRERE J.I., GOZIN D., MODAI J., VITELOGG D.: Circulating anticoagulants in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 107:429-430, 1987.
- 70- LELLOUCHE F., MARTINUZZO M., SAID P., MASLOUF J., CARRERAS L.O.: Imbalance of thromboxane/ prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 78:2894-2899, 1991.
- 71- LIST A.F., DOLL D.C.: Thrombosis associated with procainamide induced lupus anticoagulant. *Acta Hematol Basel* 82:50-52, 1989.
- 72- LOCKSHIN M.D., DRUŽIN M.L., GOEI S., QAMAR T., MAGID M.S., JAVANOVIC L., FERENE M.: Antibody to cardiolipin as predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 313:152-156, 1985.
- 73- LOELIGER E.A.: Prothrombin as cofactor of circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Thromb Diat Haemorrh* 3:237-256, 1956.
- 74- LUBBE W.F., BUTLER W.S., PALMER S.J., LIGGINS G.C.: Lupus anticoagulant in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 91:357-363, 1984.
- 75- MALIA R.G., KITCHEN S., GREAVES M., PRESTON F.E.: Inhibition of activated protein C and its

- cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Brit J Haematol* 76:101-107, 1990.
- 76- MATEO L., JUANDA X., NOLLA J.M., DEL BLANCO J., RUBIO F., ROIG-ESCOBET D.: Anti-phospholipid syndrome in patients with ankylosing spondylitis (Presentation of two cases). *Med Clin Bar* 98:381-383, 1992.
 - 77- MARTINEZ-ARRAUZ P.C., LOPEZ-GUZMAN A., ESPINOSA-ARRAUZ E., MONEREO-ALONSO A., ARNALICHA-FERNANDEZ F.: Sneddon syndrome: diagnostic value of antiphospholipid antibodies. *Rev Clin Esp* 189:272-274, 1991.
 - 78- MATSUKI Y., SUZUKI K., HARA M., KITANIA., HIRON T., HARIGAI M., KAWAKANI M., TANAKA N., KAWAGOE M., NAKAMURA H.: A case of antiphospholipid syndrome associated with left subclavian artery thrombosis and left external iliac vein thrombosis. *Ryomachi* 32:154-159, 1992.
 - 79- MORALES R., GAYLORD W., O'BRIEN W., ESPINOZA C.: The pregnant lupus patient who lost four fetuses. *Hosp Prac* 30, 1988.
 - 80- MUEH J.R., HERBST K.D., RAPAPORT S.I.: Thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Ann Int Med* 92:156-159, 1980.
 - 81- NINOMIYA C., TANIGUDU O., KATO T., HIRONO T., HASHIMOTO H., HIROSE S.: Distribution and clinical significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in 349 patients with systemic lupus erythematosus. *Int Med* 31:194-199, 1992.
 - 82- OEN K., PETTY R.E., SCHRODER M.L., BIGGS E.J.N., BISHOP A.J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a girl with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 7:727-729, 1980.
 - 83- OOSTING J.D., DERKSEN R.H., HACKENG T.M., VAN VLIET M., PREISSNER K.T., BOUMA B.N., DE GROOT P.G.: In Vitro studies of antiphospholipid antibodies and its cofactor, beta 2-glycoprotein I, show negligible effects on endothelial cell mediated protein C activation. *Thromb Haemost* 66:666-671, 1991.
 - 84- ORRIS D.J., LEWIS J.A., SPERO J.A., HASIBA U.: Blocking coagulation inhibitors in children taking penicillin. *J Pediatr* 97:426-429, 1980.
 - 85- OUT H.J., DE GROOT P.G., VAN VLIET M., DE GAST G.C., NIEUWENHUIS H.K., DERKSEN R.H.W.M.: Antibodies to platelets in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood* 77:2655-2659, 1991.
 - 86- PARKE A., MAIER D., WILSON D., ANDREOLI J., BALLOW M.: Intravenous gamma globulin, phospholipid antibodies and pregnancy. *Ann Int Med* 110:495-496, 1989.
 - 87- PENGU U., THIAGARAJAN P., SHAPIRO S.S., HEINE M.J.: Immunological specificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 70:69-76, 1987.
 - 88- PETRI M., RHEINSCHMIDT M., WHITING-O'KEEFE A., HELLMANN D., CORASH L.: The frequency of lupus anticoagulants in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 106: 524-531, 1987.
 - 89- RALEIGH-ROSENDO R., DIEZ-EWALD M., VIZCAINO G.: Presencia de anticoagulante lúpico en lupus eritematoso sistémico y otras entidades clínicas. *Invest Clin* 31:45-55, 1990.
 - 90- RAO A.A., ANANTAKIRSHNA N.C.: Anticardiolipin antibodies in eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 38:37-40, 1992.

- 91- RAUCH J., TANNENBAUM M., TANNENBAUM H., RAMELSON H., CULLIS P.R., TILCOK C.P.S., HOPE M.J., JANOFF A.S.: Human hybridoma lupus anticoagulant distinguish between lamellar and hexagonal phase lipid systems. *J Biol Chem* 267:9672-9677, 1986.
- 92- REGAN M.G., LACKNER H., KARPATKIN S.: Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus; studies in 50 patients. *Ann Int Med* 81:462-468, 1974.
- 93- REMUZZI G., MARCHESSI D., MECCA G.: Reduction of fetal vascular prostacyclin activity in preeclampsia. *Lancet* 2:310, 1980.
- 94- ROSSOVE M.N., INNAIL M., KOZIOL B.J., RUNG A., KASPER, C.K.: Lupus anticoagulants: improved diagnosis with kaolin clotting time using rabbit brain phospholipid in standard and high concentrations. *Blood* 68:472-478, 1986.
- 95- SAMMARITANO L.R., GHARAVI A.E., SOBERANO C., LEVY R.A., LOCKSHIN M.D.: Phospholipid binding to antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant protein. *J Clin Imm* 12:27-35, 1992.
- 96- SANFELIPPO M.J., DRAYNA C.J.: Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am J Clin Path* 77:275-279, 1982.
- 97- SCHORER A.E., WICKHAM N.W.R., WATSON K.V.: Lupus anticoagulant induces a selective defect in thrombin-mediated endothelial prostacyclin release and platelet aggregation. *Brit J Hematol* 71:399-407, 1989.
- 98- SIMEL D.L., ST CLAIR E.W., ADAMS J., GRRENBERRY C.S.: Correction of hypoprothrombinemia by immunosuppressive treatment of the lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome. *Am J Med* 83:563-566, 1987.
- 99- SLETNES K.E., WIJK-LARSEN E., STOKLAND O., WISLOFF F.: Antiphospholipid antibodies detected as anticephalin and anticardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction: Immunological response to myocardial necrosis?. *Thromb Res* 59:675-680, 1990.
- 100- SLETNES K.E., WISLOFF F., MOE N., DALE P.O.: Antiphospholipid antibodies in preeclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:112-117, 1992.
- 101- SCHLEIDER M.A., NACHMAN R.L., JAFFE E.A., COLEMAN M.: A clinical study of lupus anticoagulant. *Blood* 48: 499-509, 1976.
- 102- SNEDDON I.O.: Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Brit J Derm* 77:180-185, 1965.
- 103- TAYLOR M., CAUCHI M.N., BUCHMAN R.R.: The lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 23:33-36, 1990.
- 104- THIAGARAJAM P., PENG V., SHAPIRO S.S.: The use of the diluted Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 68:869-874, 1986.
- 105- TOMER Y., KESSLER A., EYAL A., MANY A., SHOENFELD Y.: Superior vena cava occlusion in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *J. Rheumatol.* 18:95-97, 1991.
- 106- TRIPLETT D.A., BRANDT J.T., KACZOR D., SCHAEFFER J.: Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: a comparison of the tissue thromboplastin inhibitor procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Path* 79:678-682, 1983.

-
- 107- TRIPLET D.A., BRANDT J.T.: Lupus anticoagulant misnomer, paradox, riddle epiphenomenon. *Hemat Path* 1988.
- 108- TSANKOV N., KRASTERA M., MATEEV G., NIKOLOV K.: Sneddon's syndrome and heart valve disease. *Ann Dermatol Venereol* 119:47, 1992.
- 109- ZARRABI M.H., ZUCKER S., MILLER F.: Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. *Ann Int Med* 91:194-199, 1979.
- 110- ZETTERSTROM R., BERGLUND G.: Systemic lupus erythematosus in childhood: a clinical study. *Acta Pediat* 45:189-204, 1956.
- 111- ZWAAL R.F.A.: Membrane and lipid involvement in blood coagulation. *Biochim Biophys Acta* 515:163-205, 1978.