

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y accidente cerebrovascular

E. FELDMAN

Department of Clinical Neurosciences, Brown University School of Medicine and Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA

Trabajo recibido para su publicación: 10/94 Aceptado: 10/94

Dirección para separatas: Edward Feldman, MD, Associate Professor of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, Brown University School of Medicine and Rhode Island Hospital, 110 Lockwood Street, Suite 324, Providence, Rhode Island 02903, USA

Recientemente ha surgido interés en estudiar la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con la enfermedad isquémica focal cerebrovascular. Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia heterogénea de anticuerpos. Los ensayos de coagulación detectan al anticoagulante lúpico, mientras que los ensayos de inmunoanálisis en fase sólida permiten medir los anticuerpos anticardiolipinas. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos tienen un riesgo alto de eventos trombóticos recurrentes, que incluyen el ictus, la trombosis venosa profunda y el aborto espontáneo. Como los datos prospectivos controlados con que se cuenta son limitados, la terapéutica actual se mantiene a nivel empírico. Se revisarán las numerosas vinculaciones entre los anticuerpos antifosfolípidos y los trastornos de la coagulación. Aunque el mecanismo específico de la coagulopatía relacionada con dichos anticuerpos es desconocido, se sabe que promueven un estado protrombótico mediado por inmunidad. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63 (5): 479-488.

Palabras clave Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos - Antifosfolípidos y accidente cerebrovascular - Factores de riesgo - Accidente cerebrovascular

HISTORIA

El interés en los estudios clínicos y experiencias de los anticuerpos que se fijan a los fosfolípidos (aFL) ha sido explosivo durante la última década. La asociación entre los aFL y la trombocitopenia, el aborto espontáneo y el infarto cerebral en los pacientes sin lupus eritematoso sistémico (LES) ha sido reconocida y confirmada. La actividad del anticoagulante lúpico (AL) y la de los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) son actividades separadas que se superponen sólo parcialmente, y la mayoría de las personas que tienen AL no tienen LES. Una persona con aFL tiene una probabilidad de 1/3 de experimentar un episodio tromboembólico durante algún momento de su vida.

DEFINICIONES

Los aFL son identificables en varias poblaciones diferentes. Se desconoce su importancia clínica en la población general. En general son raros los síntomas trombóticos secundarios a aFL asociados a uso de drogas (fenotiazinas, fentoinas, valproatos), subsecuentes a infecciones (sífilis, HIV) y a patologías malignas. Pero los pacientes con LES y aFL, o aque-

llos con síndrome aFL primario, tienen un riesgo alto de desarrollar eventos trombóticos.

Se define como pacientes con síndrome antifosfolípido primario a aquellos con evento clínico (trombosis venosa, trombosis arterial, pérdidas fetales recurrentes o trombocitopenia) y con una prueba serológica positiva (aCL, IgG > 20 unidades GPL o AL positivo).

Como los resultados de las pruebas serológicas pueden fluctuar de un modo significativo, los pacientes no deberían ser rotulados como aFL positivos o negativos sobre la base de una sola determinación, en particular si el índice de sospecha clínica de la afección es alto.

DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO EN EL SINDROME aFL PRIMARIO (S. aFL)

El paciente típico que padece este síndrome es de 45 años de edad y más probablemente mujer. Una minoría de estos pacientes tiene LES. El síndrome implica eventos trombóticos previos que pueden ser arteriales (cerebro, ojos, miembros inferiores, corazón, piel, pulmón o aparato gastrointestinal) o veno-

sos (piernas, ojos, cerebro, glándulas adrenales). Puede haber antecedentes de abortos espontáneos. Otros hallazgos incluyen alguno de los siguientes: migraña, corea, soplos cardíacos, hipertensión, enfermedad valvular cardíaca (endocarditis verrugosa, enfermedad valvular mixomatosa, trombos intracardíacos). Menos de la mitad de los pacientes tendrá anticuerpos antinucleares (AAN), trombocitopenia o KPTT prolongado, y algunos presentarán VDRL falso positivo, anemia hemolítica, C4 bajo y fracción SC5b-9 del complemento elevada.

En los pacientes aFL positivos que se presentan con accidente cerebrovascular (ACV) los eventos trombóticos previos son comunes. Cerca de un tercio habrá tenido trombosis venosas previas y un tercio habrá tenido trombosis arteriales. La trombosis venosa profunda es el evento primario más frecuente, y en las mujeres cerca de un quinto habrá presentado un aborto espontáneo. En cerca de la mitad de los pacientes habrá antecedentes de un infarto neurológico previo.

Los síntomas visuales relacionados con isquemias retinianas u ópticas son también comunes en estos pacientes. Pueden ser transitorios o permanentes y reflejan oclusión de la arteria central de la retina o de sus ramas, neuropatía óptica isquémica o trombosis venosa retiniana.

En esta población son comunes las cefaleas migrañosas y sus acompañantes neurológicos asociados.

La corea ha sido mencionada en uno de cada siete pacientes con aFL y ACV; y los pacientes con corea y LES suelen presentar títulos anormalmente altos de aCL.

La livedo reticularis es considerada por algunos autores como un marcador del síndrome aFL. También la acrocianosis y las capilaritis.

El análisis de laboratorio de los pacientes con sintomatología relacionada con los aFL sigue un patrón típico. Cerca del 70% de aquellos que se presentan con un evento tromboembólico tendrá aCL; 64%, AL; 26%, una VDRL falsa positiva; 17%, trombocitopenia; 73%, síndrome antifosfolípido primario; 20%, LES, y 7%, púrpura trombocitopénica idiopática. Es infrecuente encontrar LES en aquellos que se presentan con un infarto cerebral. Son comunes títulos bajos de AAN y sólo una minoría tendrá anticuerpos anti-DNA. Sólo la mitad tendrá KPTT prolongado.

La tomografía computada típica de un paciente con ACV asociado con aFL revelará lesiones isquémicas en el territorio superficial y profundo de las arterias cerebrales mayores. Los infartos serán corticales, subcorticales o profundos; estos últimos más en la distribución de los vasos piales que en la forma típicamente "lacunar". La mayoría de las lesiones serán infartos arteriales, pero también se presentan trombosis venosas asociadas a infartos.

La angiografía cerebral en los pacientes con ACV

asociado a aFL será normal en el 40% de los casos. El hallazgo patognomónico es la oclusión de una rama grande arterial intracraneana. En un estudio retrospectivo de pacientes con ACV asociado a aFL, el 50% de los pacientes tenía oclusiones de ramas intracraneanas, frecuentemente ramas de la arteria cerebral media, y un 22% tenía estenosis y oclusiones extracraneanas.

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con S.aFL no asociado a LES no se encuentran anomalías en el conteo celular, proteínas, glucosa, IgG, proteínas básicas de la mielina o bandas oligoclonales.

Existen evidencias crecientes de una vinculación entre los aFL y el hallazgo de anomalías cardíacas de las válvulas y las cavidades del corazón. Se detectaron anomalías ecográficas en 40% de cerca de 100 pacientes con aFL e isquemia cerebral, estudiados retrospectivamente. La válvula mitral era anormal en 29% de los casos, estaba engrosada, con prolapso o regurgitación. Otros estudios han mostrado vegetaciones vasculares parecidas a las halladas en la endocarditis bacteriana. La válvula aórtica era anormal en 2% de los casos, mientras otro 15% presentó anomalías en la pared cardíaca interna o trombos. Varios estudios prospectivos han demostrado una relación entre los aFL y las anomalías cardíacas, valvulares o no, en pacientes con LES o S.aFL primario. Antes se pensaba que las anomalías valvulares en pacientes con aFL sin LES eran infrecuentes. Los hallazgos de estos estudios también mostraron disfunciones ventriculares, insuficiencia valvular y engrosamiento valvular verrugoso.

El correlato patológico de estos hallazgos ecocardiográficos son los trombos organizados, la fibrosis marcada y la notoria ausencia de inflamación o vasculitis. En los bordes valvulares, en las cuerdas y en los músculos papilares suelen observarse vegetaciones sugerentes de enfermedad de Libman-Sacks. Estas vegetaciones tienen una estructura de plaquetas, células mononucleares y fibrosis, son pequeñas (menos de 4 mm de diámetro) y se cree que están asociadas a embolismo cerebral e infartos. Los estudios que han mostrado coágulos intracardíacos han permitido ver trombos murales cerca de las válvulas o en la aurícula o ventrículo izquierdo. Del mismo modo, los estudios patológicos de los vasos extracraneos y el cerebro han mostrado trombos fibrinoplaquetarios no asociados a inflamación. Se presentan en vasos pequeños, medianos o grandes. En las endarterectomías se ha visto trombosis sin aterosclerosis significativa. Las arterias y venas periféricas afectadas son idénticas, todo sugiriendo un estado protrombótico sistémico con embolismo asociado, o trombosis *in situ*.

¿Cuándo debería el médico estudiar a los pacien-

tes para detectar aFL? El médico debería sospechar la posibilidad de aFL en pacientes con enfermedad neurológica isquémica de mecanismo poco claro, en aquellos con datos de síndrome aFL acorde con la definición previa aun en presencia de factores comunes de riesgo vascular y ante pacientes con episodios trombóticos repetitivos.

IDENTIFICACION DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Inmunoensayos en fase sólida

Se ha estandarizado la técnica de ELISA para detectar aFL, la que puede ser hecha en pacientes bajo tratamiento heparínico o anticoagulación oral. Se busca una mayor sensibilidad y especificidad del ensayo utilizando antígenos contra otros fosfolípidos aparte de la cardiolipina, como el fosfatidilinositol, la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina. Basándose en la medición semicuantitativa, muchos laboratorios informan resultados negativos, indeterminados positivos o fuertemente positivos, utilizando unidades de IgG e IgM denominadas GPL y MPL respectivamente. El isotipo IgG parece asociarse al riesgo más alto de complicaciones.

El título de aFL es clínicamente importante. Hay patrones calibrados para determinar la reproducibilidad de los isotipos IgG e IgM. La incidencia de abortos espontáneos y de trombosis recurrentes se correlaciona con los títulos. De acuerdo con publicaciones recientes, los títulos de aCL en pacientes con isquemias neurológicas se asocian a recidivas de eventos neurológicos o cardioembolias.

Títulos altos de isotipo IgG o IgM se correlacionaron con historias previas de ataque isquémico transitorio (AIT), anomalías cardíacas, AL y trombocitopenia.

Con la terapia inmunosupresiva y las trombosis los títulos suelen disminuir, aunque no es común que los pacientes con títulos clínicamente significativos se negativicen.

Estudios de coagulación

Los anticuerpos con actividad AL que inhiben las pruebas de coagulación que dependen de los fosfolípidos, como el KPTT, no deberían homologarse a los aFL identificables por inmunoensayos en fase sólida.

La heparina y los anticoagulantes orales interfieren con la detección de los AL. Hay controversia acerca de los criterios diagnósticos para la realización e interpretación de los ensayos de AL. Triplett ha recomendado criterios específicos para el diagnóstico de AL. Primero, que un procedimiento de *screening* demuestre una anomalía de las pruebas *in vitro* que son fosfolípido-dependientes. Segundo, que los es-

tudios con mezclas establezcan que la anomalía se debe a un inhibidor circulante de la coagulación. Tercero, se requiere la prueba de que el inhibidor está dirigido contra el fosfolípido. Es particularmente importante utilizar plasma pobre en plaquetas en todas las pruebas, ya que así se aumenta la sensibilidad. El KPTT es la prueba más sensible para la búsqueda de AL.

Cerca del 80% de los pacientes con AL tendrán aFL identificables por inmunoensayo, pero menos del 50% de los pacientes con aFL identificados por inmunoensayo tendrán AL. Los anticuerpos aFL y AL pueden ser separados y aparecen en forma independiente en los diferentes individuos. Otros individuos presentan ambos anticuerpos. La presencia de ambos no parece conferir un mayor riesgo de complicaciones.

Hay resultados falsos positivos y falsos negativos tanto en los estudios de inmunoensayos en fase sólida como en los de coagulación, y revisaremos sus causas.

PATOGENICIDAD Y GENETICA DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

El impacto patogénico de los aFL en relación con las trombosis es controvertido, ya que los anticuerpos pueden ser producto de una coincidencia, de una respuesta a fármacos o infecciones. Este dilema es particularmente preocupante en los ancianos, en quienes son más comunes los autoanticuerpos de especificidad diversa. Revisaremos las características de los anticuerpos asociados a complicaciones sistémicas o neurológicas. No hay elementos individuales que permitan predecir la ocurrencia de trombosis.

Modelos animales

Hay modelos animales que presentan anticuerpos aFL en forma espontánea, o en respuesta a la inmunización con varios tipos de fosfolípidos. Independientemente del origen del anticuerpo se han descrito anomalías secundarias en la fertilidad y el conteo plaquetario, como también trombocitopenias y trombosis cerebrales *in situ*.

Genética

Los aFL parecen surgir como resultado de la estimulación del sistema inmune por un antígeno específico, exógeno o endógeno, más que por el resultado de una activación policlonal.

MECANISMO DE ACCION DE LOS aFL

¿Cuál es el antígeno reconocido por los aFL?

No ha sido aún establecido el antígeno específico reconocido por los aFL. El enlace común de los fosfolípidos y del ADN, el fosfodiéster, ha sido sugerido como epítipo. Podría ser que la remodelación de los fosfolípidos de membrana en una fase hexago-

nal, inmunogénica, fuera el proceso crítico desencadenante. Es posible remodelar las membranas celulares de modo de hacerlas más inmunogénicas, exponiéndolas a factores de riesgo vascular como la hipertensión, el cigarrillo, la diabetes y la hiperlipidemia. Los fosfolípidos podrían además requerir la presencia de otras proteínas (cofactores) además de una fase particular, para ser antigénicos.

Cofactores proteicos

Los investigadores han reconocido durante más de treinta años que la actividad *in vitro* del AL requería una proteína plasmática como cofactor. Asimismo, para la unión del aFL a la cardiolipina, en los estudios de inmunoensayo en fase sólida, también parece requerirse una proteína plasmática. Esta proteína ha sido identificada como una $\beta 2$ glicoproteína I ($\beta 2$ GPI) y podría ser el vínculo entre los aFL y los trastornos de la coagulación. Este cofactor jugaría un papel en la coagulación humana inhibiendo la cascada intrínseca y la agregación plaquetaria mediada por ADP. El cofactor podría inhibir la activación de la proteína C por los fosfolípidos. La $\beta 2$ GPI inhibe la generación de factor Xa y la actividad protrombinásica en presencia de plaquetas activadas. Si los aFL perturban la función normal del cofactor, es probable que estén favoreciendo un estado protrombótico y la agregación plaquetaria. Se han descrito diferencias cuantitativas y cualitativas en los niveles séricos de $\beta 2$ GPI y se están estudiando las bases genéticas de su aparición. No hay publicaciones sólidas acerca de trombosis asociada a niveles bajos de $\beta 2$ GPI.

La protrombina como cofactor

Hay publicaciones recientes señalando que los AL no están dirigidos sólo contra los fosfolípidos y que presuntamente reconocen un epítipo expuesto durante la unión de la protrombina a los fosfolípidos. Algunos aFL tipo IgG requieren protrombina y no $\beta 2$ GPI como cofactor. En pacientes con síndrome aFL primario se han identificado aFL protrombina-independientes y dependientes con actividad AL.

Anticuerpos anticofactor

En pacientes lúpicos se han descubierto anticuerpos dirigidos contra la $\beta 2$ GPI. Estos anticuerpos pueden estar asociados a la presencia de aFL y a la aparición de trombosis.

Efectos sobre la cascada de la coagulación

Hay diversas interacciones entre los aFL y el sistema de la coagulación humana. El papel jugado por el cofactor de aFL representa sólo un aspecto de estas interacciones.

La trombocitopenia se asocia comúnmente a los aFL y cerca del 30% de los pacientes con aFL ha mos-

trado tener actividad antiplaquetaria. En los pacientes con AL hay un nexo firme entre los conteos bajos de plaquetas y las trombosis. De todos modos parece improbable que los aFL puedan activar la agregación.

La alteración mayor en la coagulación por efecto de los aFL podría ocurrir a nivel de la célula endotelial, en particular porque la oclusión microvascular asociada a aFL puede suceder en casi cualquier lecho circulatorio. De hecho, algunos aFL se unen a las células endoteliales. Se desconoce el mecanismo que gatilla la exposición de los fosfolípidos endoteliales cargados negativamente a los aFL. No hay datos claros que vinculen los anticuerpos antiendoteliales a la trombosis.

Los aFL podrían alterar la función de anticoagulantes naturales. Recientemente se han aislado proteínas anticoagulantes placentarias de extractos de placenta. Los aFL podrían inhibir competitivamente estas proteínas locales anticoagulantes, impidiendo la inhibición de la activación de la protrombina por fosfolípidos, resultando en trombosis placentaria y aborto.

En sujetos jóvenes con ACV y AL se detectó un aumento en la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (IAP). Sin embargo, no es usual encontrar disminución de los niveles de plasminógeno en estos pacientes con AL, y no se correlacionan con trombosis. Por lo tanto, las alteraciones del IAP podrían ser una mera respuesta al evento trombótico.

El suero en pacientes con AL y otros con aFL interfiere con la activación y la función de las proteínas C y S. Estas proteínas normalmente promueven la fibrinólisis e inactivan factores de la coagulación.

Un grupo de investigadores ha encontrado inhibidores de la aCL en suero humano. Estos inhiben la unión de las aCL en el ensayo por ELISA. Podría ser que la patogénesis de los aFL estuviera relacionada con defectos en estos inhibidores naturales de aFL.

Hay pocos datos relacionando los aFL con la antitrombina III, que juega un papel crucial en la inactivación de la trombina. En un estudio, sólo uno de 36 pacientes con AL tenía niveles bajos de ATIII.

Algunos estudios (aunque no todos) han demostrado una reducción en la producción de prostaciclina endoteliales en sueros conteniendo aFL. En otros estudios, los aFL inhibieron la función de la prostaciclina, limitando su efecto estabilizador de las plaquetas y la vasodilatación. Los pacientes con trombosis arteriales con aFL y aCL han mostrado tener una respuesta baja de liberación de prostaciclina por efecto de la trombina. Este efecto fue menos dramático en aquellos con trombosis venosas, mientras que aquellos sin trombosis tenían respuestas normales en producción de prostaciclina. El grupo de pacientes con trombosis arterial también presentó un conteo

de plaquetas bajo, títulos altos de aCL e IgG y tiempos de coagulación prolongados.

La evidencia general sugiere que los aFL desencadenan un estado protrombótico mediado por un mecanismo inmune, aunque varios de los mecanismos mencionados antes son de carácter especulativo y requieren estudios más amplios. Los trombos se forman directamente en los vasos cerebrales o las válvulas cardíacas, permitiendo la aparición del ACV y generando el trasfondo necesario para la aparición de otros eventos trombóticos que se observan en el síndrome aFL.

No hay de todos modos ningún dato que vincule un mecanismo en particular con los eventos clínicos o con la respuesta al tratamiento. Así que no sorprende que nuestros esquemas terapéuticos permanezcan empíricos y sintomáticos.

HISTORIA NATURAL DE LAS COMPLICACIONES DE LOS aFL

Revisaremos aquí la historia natural y la prevalencia de las enfermedades relacionadas con aFL.

A pesar de haber mucha literatura, la mayoría de los estudios efectuados han sido retrospectivos, sin grupos control.

La prevalencia de los aFL en una serie dependerá fundamentalmente de la población seleccionada para el estudio, por ejemplo: en una población normal 2-12%; con LES 40-50%; con primer ACV 10-26%; en embarazadas con pérdidas fetales recurrentes 10-40%.

En los pacientes con aFL el riesgo de recurrencias de accidentes isquémicos depende también de la población seleccionada y del evento en consideración. La complicación más común de los aFL parece ser la trombosis venosa. Los neurólogos han comenzado a interesarse por estos pacientes, dado que el ACV es en ellos la complicación arterial más común. Algunos han publicado las siguientes tasas de recurrencias en los pacientes con aFL: jóvenes con ACV tienen una recurrencia anual de ACV o AIT del 10-20% y un 4-56% de recurrencias de otros eventos trombóticos; las pacientes con LES embarazadas tienen una incidencia de abortos recurrentes del 39%.

Las complicaciones trombóticas venosas o arteriales de los aFL en general son aisladas e impredecibles. No se conocen los mecanismos que desencadenan estos eventos en los pacientes individuales. Para diferenciar estos síntomas de la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome urémico hemolítico o la coagulación intravascular diseminada, suele ser útil la ausencia del cuadro hematológico específico, de dichas afecciones.

Las señales clínicas de la tendencia a la pérdida fetal en embarazadas con aFL incluyen el enlentecimiento del crecimiento fetal en el segundo trimestre, el oligohidramnios y las pruebas anormales de eva-

luación fetal. Hay que señalar que los aFL no constituyen la causa principal de pérdidas fetales recurrentes.

Hay un estudio que ha señalado que los eventos trombóticos ocurren a pesar de la presencia de trombocitopenias significativas o de hipoprotrombinaemias. En general, a un evento trombótico arterial le sucede otro trombótico arterial, y a uno venoso, otro venoso. La evolución no varía en modo significativo en los pacientes que presentan síndrome aFL primario, con LES o PTI. De todos modos, los pacientes con LES tienen frecuentemente desórdenes sistémicos que confunden, como anomalías plaquetarias, otras anomalías en la coagulación, disfunciones tiroideas, hepáticas o renales, vasculitis o aterosclerosis precoz. Las pacientes son particularmente vulnerables a los accidentes trombóticos cuando están subanticoaguladas, tomando anticonceptivos o durante el embarazo.

En estos pacientes el riesgo de ACV es alto y ocurre con frecuencia al año de haber entrado en estudio.

Parecería que los títulos altos de aFL son un marcador importante de recurrencias de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, anomalías cardíacas o alteraciones en la gestación. Hay también datos que avalan la hipótesis de que los altos títulos de aFL predicen mortalidad y peor condición funcional luego de un ACV. La demencia vascular es una consecuencia potencial seria, dados la juventud de los pacientes y el alto grado de recurrencias del ACV.

aFL y factores de riesgo de ACV convencionales

La relación entre ambos permanece indefinida. Mientras en algunos pacientes la trombosis relacionada con aFL podría ser multifactorial, en otros los aFL parecen ser el único factor de riesgo vinculado con los eventos vasculares recurrentes.

Importancia de la asociación entre aFL y ACV

El grado de asociación entre un factor de riesgo y el ACV puede medirse a través de varios parámetros epidemiológicos. La relación entre aCL y primer ACV isquémico hallada en un estudio prospectivo fue similar a la de la hipertensión. Uno podría comparar las aCL con otros factores de riesgo de ACV para establecer el impacto potencial de las aCL en términos de salud pública.

La importancia de la asociación entre un factor de riesgo y el ACV puede estimarse mejor por el riesgo relativo (RR). Para la fibrilación auricular no valvular el RR de tener un ACV es de 3,6; en la hipertensión: 2,6; y para las aCL, 2,3.

La diferencia de riesgo (DR) estima el impacto de un factor de riesgo en pacientes individuales. La DR fue estimada en 11,8 para la FA; 4,1 para la hipertensión, y 5,4 para las aCL.

El riesgo atribuible a una población (RAP) utiliza

la prevalencia de determinado factor de riesgo para estimar la proporción de ACV atribuibles a dicho factor en la población total. El RAP ha sido estimado en 3,5 en pacientes con FA; 45,9 para la hipertensión arterial; y en 5,9 para las aCL. El dato es ilustrativo acerca de que las aCL se asocian tan fuertemente al ACV como la hipertensión y pueden causar tantos ACV en la población como las fibrilaciones auriculares no valvulares. Por su enorme prevalencia, la hipertensión se asocia a una proporción mucho mayor de los ACV. Los datos sugieren que los aFL juegan un papel causal en el ACV y en numerosos eventos tromboembólicos que han sido vinculados con estos anticuerpos.

TERAPIA PARA PACIENTES CON aFL

Anticoagulantes

Sólo hay un estudio randomizado controlado analizando las opciones terapéuticas para mujeres con pérdida fetal recurrente. Ninguna de esas pacientes tenía LES. Fueron randomizadas para recibir prednisona (40 mg/día) y aspirina (85 mg/día), en comparación con aspirina secuencial (hasta la semana 12), heparina (hasta la semana 32) y luego aspirina (hasta la semana 40). Las pacientes de la rama aspirina-heparina tuvieron una mejoría discreta en la supervivencia fetal, y un índice mucho menor de complicaciones maternas y fetales, pero el número global de pacientes fue pequeño.

No hay ningún estudio controlado randomizado para ver la eficacia de cualquier tratamiento para las complicaciones tromboembólicas de los aFL.

Un estudio no controlado ha evaluado prospectivamente 75 pacientes con isquemia ocular o cerebral desde el punto de vista de las recurrencias trombóticas. La combinación aspirina-dipiridamol pareció ofrecer una tendencia a disminuir el riesgo de ACV. Un estudio retrospectivo analizó 70 pacientes con aFL para ver la eficacia de varias terapias antitrombóticas. Casi la cuarta parte de estos pacientes tenía LES o PTI; el resto tenía síndrome aFL primario. Los resultados de eventos/año analizando recurrencias fueron así: sin tratamiento, 0,19; con aspirina, 0,36, y con warfarina, tanto en rango bajo, intermedio o alto de anticoagulación, 0,00. Las dosis de aspirina variaron entre 80 y 325 mg/día. Los RIN (razón internacional normatizada) correspondientes a las intensidades intermedias y altas de anticoagulación con warfarina fueron 2,0, 2,9 y mayor de 3,0 respectivamente.

Cinco de los pacientes que recibieron warfarina tuvieron hemorragias, incluyendo dos hematomas subdurales y una hemorragia pulmonar (0,031 complicaciones paciente/año). El RIN al tiempo de presentar la hemorragia fue particularmente alto en estos pacientes. En el grupo tratado con aspirina no se

registraron episodios hemorrágicos. Después de tomada la decisión de anticoagular, los autores recomendaban tratar a los pacientes intentando un RIN de por lo menos 2,6.

Otros tratamientos

En estudios pequeños se observó que los corticoides podían suprimir el AL, pero otros autores sospechan que la evolución clínica es peor en los tratados con corticoides.

Se han utilizado también inmunosupresores, solos o asociados a terapia corticoidea o anticoagulante. Se usó azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina y metotrexate. No hay publicaciones en las que se haya observado una respuesta clínica o serológica válida.

El recambio plasmático se ha utilizado para disminuir los títulos de anticuerpos en varios estadios de la enfermedad, pero no está claro si disminuye las complicaciones relacionadas con los aFL.

Si bien se utilizan infusiones de inmunoglobulinas para tratar los desórdenes inmunológicos, su mecanismo de acción no es claro y los datos acerca de su eficacia son incompletos.

Los pacientes con trombosis y aFL han sido también tratados con agentes antiplaquetarios, en particular la aspirina en dosis de 80-1.300 mg/día. Las conclusiones son difíciles dada la variedad de dosis utilizadas, el riesgo heterogéneo de ACV entre los pacientes tratados y la falta de estudios con un diseño adecuado.

En pacientes con aFL con trastornos valvulares, ACV recurrente, trombosis venosa cerebral o infarto de miocardio, se utilizan frecuentemente anticoagulantes como la warfarina. La misma se ha usado también en combinación con inmunosupresión. Las dosis y el diseño de los estudios enturbian cualquier conclusión acerca de la eficacia de la anticoagulación, como sucede con todas las terapéuticas discutidas aquí anteriormente.

Las complicaciones hemorrágicas, un estado de hipercoagulación rebote cuando se suspende la droga, y las anormalidades coexistentes en la coagulación no vinculadas con aFL, señalan la necesidad de ser cautos al momento de indicar esta modalidad terapéutica.

Se necesitan estudios prospectivos randomizados para poder desarrollar terapias eficaces para los trastornos relacionados con los aFL.

RECOMENDACIONES FINALES

Dado que carecemos de datos útiles, el manejo del paciente individual permanece empírico.

Muchos neurólogos encuentran pacientes con ACV relacionado con aFL e inician una terapéutica con aspirina si no encuentran un foco cardioembólico

o enfermedad oclusiva de grandes vasos cerebrales. A determinados pacientes con lesiones cardíacas o trombosis recurrentes, muchos especialistas los tratan con anticoagulación indefinida a pesar de los riesgos hemorrágicos.

La heparina y aspirina parecen ser más eficaces que los corticoides para tratar la pérdida fetal recurrente.

SUMMARY

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME AND STROKE

Recent interest in antiphospholipid antibodies and focal ischemic cerebrovascular disease has surged. Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous family of antibodies. Anticoagulant assays detect lupus anticoagulants while solid phase immunoassays detect anticardiolipin antibodies. Patients with antiphospholipid antibodies have a high risk of recurrent thrombotic events, including stroke, deep venous thrombosis and spontaneous abortion. Because of limited controlled prospective data, current therapy remains empiric. The numerous potential links between antiphospholipid antibodies and coagulation disorders will be reviewed. While the specific mechanism of antiphospholipid antibodies-related coagulopathy is unknown, antiphospholipid antibodies foster an immune-mediated prothrombotic state.

Key words Antiphospholipid antibody syndrome - Antiphospholipids and stroke - Stroke - Risk factors

BIBLIOGRAFIA

- Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktio beisyphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745-746.
- Panghorn M. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484-486.
- de Haas GH, van Deenen LLM. Chemical structure and serological activity of synthetic and natural cardiolipin. *Nature* 1965; 206: 935.
- Fleischer S, Rouser G, Fleischer B, Casu A, Kritchevsky G. Lipid composition of mitochondrial from bovine heart, liver and kidney. *J Lipid Res* 1967; 8: 1701-175.
- Bowie WEJ, Thompson JH, Pasacuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 1963; 62: 416-430.
- Mannoussakis MN, Tzioufas AG, Silis ACI, Pange PGE, Goudevenous J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anticardiolipin antibody and other autoantibodies in a healthy population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557-565.
- Levine SR, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and ischemic cerebrovascular disease. *Seminars in Neurology* 1991; 11: 329-338.
- Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies*. *Arch Neurol* 1987; 44: 876-883.
- Jaeger U, Kapiotis S, Pabinger I, Puchhammer E, Kyrle PA, Lecner K. Transient lupus anticoagulant associated with hypoprothrombinemia and factor XII deficiency following adenovirus infection. *Ann Hematol* 1993; 67: 95-99.
- Harris EN. Syndrome of the black swann. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324.
- Out HJ, van Vliet M, de Groot PG, Derksen RH. Prospective study of the fluctuation of lupus anticoagulant activity and anticardiolipin antibody titre in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 353-357.
- Triplett DA, Brandt JT. Lupus anticoagulant-misnomer paradox riddle epiphenomenon. *Hematol Pathol* 1988; 2: 121-143.
- Triplett DA. Coagulation assays for the lupus anticoagulant. Review and critique of current methodology. *Stroke* 1992; 23 (Suppl): II-1-14.
- Harris EN. The Second International Anti-Cardiolipin Workshop. The Kingston Anti-Phospholipid Antibody Study (KAPS) Group. *Am Clin Pathol* 1990; 94: 476-484.
- Charnley LW, Pattinson NS, McKay EJ. Separation of lupus anticoagulant from anticardiolipin antibodies by ion-exchange and gel filtration chromatography. *Haemostasis* 1991; 21: 25-29.
- Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 1992; 268: 1451.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J y col. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366-374.
- Lechner K, Pabinger-Fashing IP. Lupus anticoagulant and thrombosis: A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 1985; 15: 252-262.
- Triplett DA. The textarin-echarin ratio: a confirmatory test for lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1993; 70: 925-936.
- Triplett DA. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. A consequence, coincidence or cause? *Arch Pathol Lab Med* 1993; 78-88.
- Harris LN. Serological detection of antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992 (Suppl I): I3-I6.
- Nencini P, Mata S, Spoveri G y col. Antiphosphatidylinositol and anticardiolipin antibodies in ischemic stroke. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 3): 179.
- Gilman-Sachs A, Lubinski J, Beer AE, Brend S, Beaman KD. Patterns of anti-phospholipid antibody specificities. *J Clin Lab Immunol* 1991; 35: 83-88.
- Karmochkine M, Berard M, Piette JC, Cacoub P, Aillaud MF, Harlet JR y col. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 157-160.
- Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992; 22: 1-14.
- Brey RL, Cote SA, McGlasson DL, Triplett DA, Barnal LK. Effects of repeated freeze-thaw cycles on anticardiolipin antibody immunoreactivity (in press).
- Kostrzewa B, Levine SR, Sawaya K. Anticardiolipin antibody associated stroke: antibody titer predicts features of the syndrome. *Stroke* (in press).
- Aoki K, Hayashi Y, Hiraio Y, Yagami Y. Specific antiphospholipid antibodies as predictive variable in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29: 82-87.
- Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Winkler HJ y col. Outcome following anticardiolipin antibody (aCL) associated cerebral ischemia: effect of IgG aCL titer. *Stroke* 1994; 25: 258.
- Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 614-617.
- Asherson RA, Baguley E, Pal C, Highes GRV. Antiphospholipid syndrome: five year follow up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805-810.
- Brey RL, Coull BM. Antiphospholipid antibodies: origin, specificity, and mechanism of action. *Stroke* 1992; 23 (Suppl).
- Pierangeli SS, Harris EN. Induction of phospholipid-binding antibodies in mice and rabbits by immunization with B2-gly-

- coprotein I or anticardiolipin antibodies alone. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 269-272.
- De Benedetti E, Reber G, Miescher PA, de Moerloose P. No increase of β_2 -glycoprotein I levels in patients with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 68: 624.
- Ordi J, Selva A, Monegal F, Porcel JM, Martínez-Costa X, Vilardel M. Anticardiolipin antibodies and dependence of a serum cofactor: A mechanism of thrombosis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1321-1324.
- Beyers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgGs are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629-632.
- Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest* 1992; 89: 1558-1563.
- Smith HR, Hansen CL, Rose R, Canoso RT. Autoimmune MRL/lpr mice are an animal model for the secondary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17: 911-915.
- Gharavi AE, Mellors RC, Elkon KB. IgG anticardiolipin antibodies in murine lupus. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 233-238.
- Branch DW, Dudlet DJ, Mitchell MD, Creighton KA, Abbott TM y col. Immunoglobulin G fractions from patient with antiphospholipid antibodies cause fetal death in Balb/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 210-216.
- Igarashi K, Umeda M, Tokita S, Soo Nam K, Inoue K. Effective induction of antiphospholipid and anticoagulant antibodies in normal mouse. *Thrombosis Res* 1991; 61: 135-148.
- Rauch J, Janoff AS. Phospholipid in the hexagonal II phase is immunogenic evidence for immunorecognition of nonbilayer lipid phases in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4112-4114.
- Brey RL, Coull BM. Antiphospholipid antibodies: origin, specificity, and mechanisms of action. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-15-I-18.
- Hashimoto Y, Kawanmura M, Ichikawa K, Suzuki T, Sumida T, Yoshida S y col. Anticardiolipin antibodies in NZWxBXS B1 mice—a model of antiphospholipid syndrome. *Int Immunol* 1992; 14: 1063-1068.
- Lockshin MD. Preventing antiphospholipid antibody-induced fetal loss: A new idea. *J Clin Invest* 1993; 91: 1267.
- Tsao BP, Ebling FM, Roman C, Panosian-Sahakian N, Calame K, Hahn BH. Structural characteristics of the variable regions of immunoglobulin genes encoding a pathogenic autoantibody in murine lupus. *J Clin Invest* 1990; 85: 530-540.
- Brey RL, Komisar JL, Crawley RR, Teale JM. Restriction of spontaneous plasma cell VH gene family expression in MRL mice: association with high anticardiolipin antibody levels and disease expression (abstract). *Ann Neurol* 1990; 28: 276.
- Ford PM, Bruynet D, Lillcrap DP, Ford SE. Premature stroke in family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1990; 21: 66-71.
- Jacobson DM, Lewis JH, Bontempo FA, Spero JA, Ragni MV, Reinmuth OM. Recurrent cerebral infarctions in two brothers with antiphospholipid antibodies that block coagulation reactions. *Stroke* 1986; 17: 98-102.
- Cheng HM. Immunophysiology of antiphospholipid antibodies. Molecular Biology Intelligency Unit, RG Landes Company, Austin (TX), 1994.
- Colucci AT, Di Lorenzo G, Ingrassia A, Crescimanno G, Modica MA y col. Blood antiphospholipid antibody levels are influenced by AG, sex and HLA-B8, DR3 phenotype. *Exp Clin Immunogenet* 1992; 9: 72-79.
- Lafer EM, Rauch J, Andrzejewski C Jr, Mudd D, Furie B y col. Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153: 897-909.
- Rauch J, Janoff AS. Phospholipid in the hexagonal II phase is immunogenic evidence for immunorecognition of nonbilayer lipid phases in-vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4112-4114.
- Gharavi AE. Antiphospholipid cofactor. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-7-I-10.
- Loeliger A. Prothrombin as co-factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Diath Haemorrh* 1959; 3: 237-256.
- McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CV, Krillis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation beta-2-glycoprotein I (apoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120-4124.
- Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, Be Baets MH y col. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein co-factor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
- Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin co-factor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease (letter). *Lancet* 1990; 336: 177-178.
- Polz E, Kostner GM. The binding of β_2 -glycoprotein I to human serum lipoproteins—distribution among density fractions. *FEBS Letts* 1979; 102: 183-186.
- Lee NS, Brewer HB, Osborne JC. β_2 glycoprotein I molecular properties of an unusual apolipoprotein, apolipoprotein H. *J Biol Chem* 1983; 258: 4765-4770.
- Steinkasserer A, Estaller C, Weiss EH, Slim RB. Complete nucleotide and deduced aminoacid sequence of human β_2 -glycoprotein I. *Biochem J* 1991; 277: 387-391.
- Walsh MT, Watzlawick H, Putnam FW, Schmid K, Brossmer R. Effect of the carbohydrate moiety on the secondary structure of β_2 -glycoprotein I. Implications for the biosynthesis and folding of glycoproteins. *Biochem* 1990; 29: 6250-6257.
- Matsuura E, Igarashi M, Igarashi Y, Nagae H, Ichikawa K y col. Molecular definition of human β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI) by cDNA cloning and inter-species differences of beta 2-GPI in alteration of anticardiolipin binding. *Int Immunol* 1991; 3: 1217-1221.
- Valesini G, Shoenfeld Y. A new player in the antiphospholipid syndrome: the β_2 -glycoprotein I cofactor. *Autoimmunity* 1992; 14: 105-110.
- Keeling DM, Wilson AJG, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. Role of β_2 -glycoprotein I and antiphospholipid antibodies in activation of protein C in vitro. *J Clin Pathol* 1993; 46: 908-911.
- Shi W, Chong H, Hogg PJ, Chesterman CN. Anticardiolipin antibodies block the inhibition by β_2 glycoprotein I of the factor Xa. *Rheumatol* 1993; 20: 1321-1324.
- Beyers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgGs are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629-632.
- Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: A classification. *J Rheumatol* 1992; 19: 1166-1169.
- Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 181-186.
- Arvieux J, Pouzol P, Roussel B, Jacob MC, Colomb MG. Lupus-like anticoagulant properties of murine monoclonal antibodies to β_2 -glycoprotein I. *Brit J Haematol* 1992; 81: 568-573.
- Cheng HM. Could anti- β_2 -glycoprotein I antibodies potentiate antiphospholipid autoantibody activity? *Am J Med* 1993; 95: 55.
- Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies in systemic lupus erythematosus a marker of thrombosis associated with lupus anticoagulant activity. *CR Acad Sci III* 1991; 313: 607-612.
- Escolar G, Font J, Reverter JC y col. Plasma from systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies promotes platelet aggregation. Studies in a perfusion system.

- Arterioscl and Thromb 1992; 12: 196-200.
- Hasselaar P, Derksen RHWM, Blokzijl L y col. Cross reactivity of antibodies directed against cardiolipin DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Haemost* 1990; 63: 169-173.
- Hess DC, Sheppard JC, Adams RJ. Increased immunoglobulin binding to cerebral endothelium in patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993; 24: 994-999.
- Del Papa N, Meroni PL, Tincani A, Harris EN, Pierangeli SS y col. Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial cell antibodies further characterization of the reactivity on resting and cytokine-activated endothelial cells. *Clin Exp Reumatol* 1992; 10: 37-42.
- Hess DC, Sheppard JC, Adams RJ. Increased immunoglobulin binding to cerebral endothelium in patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993; 24: 994-999.
- McCrae KR, De Michele A, Samuels P, Roth D, Kuo A y col. Detection of endothelial cell-reactive immunoglobulin in patients with anti-phospholipid antibodies. *Brit J Haematol* 1991; 79: 595-605.
- Nelson D, Goodnight SH Jr. Pathology of antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis Check Sample* 1988; Vol 10, N° TH88-6 (TH-60). Chicago, American Society of Clinical Pathologists.
- Flaherty MJ, West S, Heimark R, Fujikawa K, Tait JF. Placental anticoagulant protein 1-measurement in extracellular fluids and cells of the hemostatic system. *J Clin Lab Med* 1980; 115: 174-181.
- Tait JF, Gibson D, Fujikawa J. Phospholipid binding properties of human placental anticoagulant, a member of the lipocortin family. *J Biol Chem* 1989; 264: 7944-7949.
- Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, Antonini G, Violi F. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993; 24: 368-370.
- Tsakiris DA, Marbet GA, Makris PE, Settas L, Duckert F. Impaired fibrinolysis as an essential contribution to thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Thrombosis and Haemostasis* 1989; 61: 165-171.
- Hasselaar P, Derksen RHWM, Blokzijl L, Hessig M, Nieuwenhuis HK, Bouma BN, De Groot PG. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 933-940.
- D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Pattarini E, Grimaldi LME, D'Angelo SV. Brief report: autoimmune protein S deficiency in boy with severe thrombotic disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1753-1757.
- Tsakiris DA, Settas L, Makris PE, Marbet GA. Lupus anticoagulant-antiphospholipid antibodies and thrombophilia. Relation to protein C-protein S-thrombomodulin. *J Rheumatol* 1990; 17: 785-789.
- Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Brit J Haematol* 1990; 76: 101-107.
- Parke AL, Weinstein RE, Bona RD, Maier DB, Walker FJ. The thrombotic diathesis associated with the presence of phospholipid antibodies may be due to low levels of free protein S. *Am J Med* 1992; 93: 49-56.
- Moreb J, Kitchens CS. Acquired functional protein S deficiency cerebral venous thrombosis, and coumarin skin necrosis in association with antiphospholipid syndrome: Report of two cases. *Am J Med* 1989; 87: 207-210.
- Kra-Oz Z, Lorber M, Shoenfeld Y, Scharff Y. Inhibitions of natural anticardiolipin autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 205-206.
- Kra-Oz Z, Lorber M, Shoenfeld Y, Scharff Y. Inhibitor(s) of natural anti-cardiolipin autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1992; 93: 265-268.
- Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin III activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism for thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71: 103-111.
- McIntyre JA, Taylo CG, Torry DS, Wagenknecht DR, Wilson J, Faulk WP. Heparin and pregnancy in women with a history of repeated miscarriages. *Haemostasis* 1993; 23 (Suppl 1): 202-211.
- Davis WD, Brey RL. Complement activation in stroke associated with antiphospholipid antibodies (abstract). *Neurology* 1991; 41 (Suppl 1).
- Carreras LO, Vermeylen JG. "Lupus" anticoagulant and thrombosis: possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48 (1): 38-40.
- Schorer AE, Wickham NWR, Watson KV. Lupus anticoagulant induce a selective defect in thrombin mediated endothelial prostacyclin release and platelet aggregation. *Br J Haematol* 1989; 71: 399-407.
- Hasselaar P, Derksen RHWM, Bloksijl L, De Groot PG. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Haemost* 1990; 63: 169-173.
- Watson KV, Schorer AE. Lupus anticoagulant inhibition of in vitro prostacyclin release is associated with a thrombosis-prone subset of patients. *Am J Med* 1991; 90: 48-53.
- Shorer AE, Duane PG, Woods VL, Niewoehner DE. Some antiphospholipid antibodies inhibit phospholipase A2 activity. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 67-77.
- Vermeylen J, Arnout J. Is the antiphospholipid syndrome caused by antibodies directed against physiologically relevant phospholipid protein complexes? *J Lab Clin Med* 1992; 120: 67-77.
- Hess DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-23-I-28.
- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
- The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993; 43: 2069-2073.
- Camerlingo M, Censori B, Drago G, Frigeni A, Castro L y col. IgG anticardiolipin antibodies in acute nonhemorrhagic stroke. Second World Congress of Stroke, 1992. Washington DC: S134.
- Chakravarty KK, Byron MA, Webley M y col: Antibodies to cardiolipin in stroke. Association with mortality and functional recovery patients without systemic lupus erythematosus. *Quaterly J Med* 1991; 79: 397-405.
- Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-308.
- Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitar D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-193.
- Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S, for The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-29-I-32.
- Levine SR, Brey RL, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Havstad S. Antiphospholipid antibody associated stroke: prospective assessment of recurrent event risk. *Stroke* 1993; 24: 188.
- Briley DP, Coull BM. Antiphospholipid antibodies and vascular dementia. *Neurology* 1991; 41 (Suppl I): 296.
- Kutteh WH, Lyda EC, Abraham SM, Wacholtz MC. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril* 1993; 60: 449-455.
- Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Arnesen H, Wislof F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992; 339: 451-453.
- Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: an epidemiological perspective. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-19-I-22.

- Babikian VL, Levine SN. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-33-I-37.
- Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: an epidemiologic perspective. *Stroke* 1992; 23 (Suppl I): I-19-I-22.
- Babikian VL, Levine SR. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992 (suppl) 23; I-33 - I-37.
- Cortelazzo S, Galli M, Viero P, Barbui T. Interaction between lupus anticoagulant and platelets (abstract). *Thromb Haemost* 1987; 58: 391.
- Yagnik P, Dhopes V. Stroke and circulating lupus. *Stroke* 1984; 15: 388-389.
- Young SM, Fischer M, Sigsbee A, Errichetti A. Cardiogenic brain embolism and lupus anticoagulant. *Ann Neurol* 1989; 26: 390-392.
- Levine SR, Kim S, Deegan MJ, Welch KMA. Ischemic stroke associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987; 18: 1101-1106.
- Fisher M, McGehee W. Cerebral infarct, TIA, and lupus inhibitor. *Neurology* 1986; 36: 1234-1237.
- Tabachnik-Schor NF, Lipton SA. Association of lupus-like anticoagulant and nonvasculitic cerebral infarction. *Arch Neurology* 1980; 43: 851-852.
- Digre KB, Durcan FJ, Branch DW, Jacobson DM, Varner MW, Baringer JR. Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25: 228-232.
- Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987; 44: 876-883.