

Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas

C. García-García

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

El síndrome antifosfolípido es una forma de trombofilia autoinmune adquirida que produce una morbilidad y mortalidad importantes. Su diagnóstico exige la presencia de anticuerpos antifosfolípido y unas manifestaciones clínicas que incluyen fenómenos trombóticos y/o pérdidas fetales recurrentes. Los anticuerpos antifosfolípido se pueden detectar en muchas situaciones, incluyendo la población sana sin provocar enfermedad, y la clínica, que es muy variada, puede ocurrir de forma episódica y aparecer en otras situaciones, por lo tanto es preciso tener unas pautas claras para establecer correctamente su diagnóstico, realizar un tratamiento adecuado del cuadro ya establecido, y conocer las medidas preventivas que debemos tomar y cuándo ponerlas en marcha. En este trabajo exponemos los últimos criterios diagnósticos revisados en el Decimoprimero Congreso Internacional sobre anticuerpos antifosfolípido de Sydney 2004, comentamos las variadas manifestaciones clínicas del cuadro con especial mención a las lesiones cutáneas, y hacemos un repaso de las pautas que se proponen en este momento para el tratamiento y prevención de la patología trombótica y obstétrica.

Palabras clave: anticuerpos antifosfolípido, síndrome antifosfolípido, trombofilia.

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Abstract. Antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune thrombophilia that produces significant morbidity and mortality. Its diagnosis requires the presence of antiphospholipid antibodies and clinical manifestations that include thrombotic phenomena and/or recurrent miscarriages. Antiphospholipid antibodies may be detected in many instances, including healthy subjects. Clinical manifestations are varied and may occur in episodes and also appear in other situations. Therefore, it is important to have clear guidelines in order to establish a correct diagnosis, carry out an adequate treatment, and to know which are the prophylactic measures and when they should be undertaken. In this article we explain the most recent diagnostic criteria reviewed in the 11th International Congress on Antiphospholipid Antibodies (Sydney 2004), comment on the varied clinical manifestations with special focus on cutaneous lesions, and review current guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombotic and obstetric pathology.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, thrombophilia.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia autoinmune adquirida que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AcAF), fenómenos trombóticos y/o pérdidas fetales recurrentes. Aún existe controversia en cuanto a su diagnóstico y manejo terapéutico. Vamos a comentar el significado de los diferentes

AcAF, intentar exponer de forma clara y concisa los criterios clínicos y analíticos que definen el cuadro, sus variadas manifestaciones clínicas, con especial mención a las lesiones cutáneas, y finalmente expondremos las pautas que se manejan hoy día en el tratamiento y prevención de los fenómenos trombóticos y la morbilidad obstétrica.

Los anticuerpos antifosfolípido

Los AcAF son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas (Ig), fundamentalmente IgG, IgM e IgA, que se ligan al complejo formado por fosfolípidos aniónicos, principal-

Correspondencia:
Carmen García García.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid.
cgarcia@aedv.es

mente cardiolipina, y proteínas plasmáticas que se ligan a estos fosfolípidos. Estas proteínas son fundamentalmente beta 2-glucoproteína I (B2-GP1) y protrombina, aunque existen otros anticuerpos (Ac) que van dirigidos contra proteína C, proteína S, anexina y antitrombina III, entre otros. Estos anticuerpos provocan la aparición de trombosis alterando la función que estas proteínas tienen en el proceso de la coagulación, además de actuar directamente sobre el endotelio vascular y el sistema inmune¹. Pueden aparecer Ac capaces de ligarse directamente a fosfolípidos sin la presencia de proteínas plasmáticas. Esto suele ocurrir en situaciones como infecciones, ingesta de fármacos o neoplasias, y no se asocian con fenómenos trombóticos.

Se detectan en el laboratorio de dos formas: *a*) por su interferencia con las pruebas de coagulación fosfolípido-dependientes: anticoagulante lúpico (aCL), o *b*) mediante ELISA. Mediante esta segunda forma podemos detectar Ac dirigidos contra el complejo fosfolípido-proteína plasmática utilizando el fosfolípido como antígeno (fundamentalmente cardiolipina): anticuerpos anti-cardiolipina (aCA), o utilizando directamente extractos purificados de proteína como antígeno (fundamentalmente la B2-GP1): anticuerpos anti beta 2-glucoproteína1 (anti B2-GP1) (tabla 1).

Anticoagulante lúpico

Su determinación debe realizarse siguiendo los criterios dictados por la sociedad internacional de trombosis y hemostasis². Esta prueba detecta tanto Ac contra B2-GP1 como protrombina. En pacientes con enfermedad autoinmune los asociados a anti B2-GP1 parecen correlacionarse mucho mejor con trombosis. Se están estudiando métodos para poder discriminar entre ambos Ac y confirmar este dato³. Es más específico pero menos sensible que los aCA, y su correlación con el riesgo de trombosis y morbilidad obstétrica es muy alta, sobre todo en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)^{3,4}. En sujetos en tratamiento con anticoagulantes orales su determinación puede ser imposible.

Anticuerpos anti-cardiolipina

Detecta tanto Ac ligados a complejos fosfolípido-proteína, como Ac que se ligan directamente a fosfolípidos. Es una prueba más sensible, pero menos específica que el aCL. En la reunión de Sydney se definió la cifra de 40 GPL o MPL como el límite entre títulos bajos, que no serían significativos, y medios/altos³. Suelen determinarse los IgG e IgM que son los incluidos como criterios diagnósticos. En presencia de crioglobulinas y factor reumatoide pueden existir falsos positivos para aCA IgM a títulos bajos³. También se pueden detectar aCA IgM de forma transitoria y a títulos bajos en pacientes con proce-

Tabla 1. Anticuerpos antifosfolípido

aCL: anticoagulante lúpico; aCA: anticuerpos anticardiolipina; Anti B2-GP1: anticuerpos anti B2-glucoproteína 1; Ig: inmunoglobulina; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido; AcAF: anticuerpos antifosfolípido; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

sos infecciosos, neoplasias e ingesta de algunos fármacos sin asociarse a fenómenos trombóticos. Estos Ac suelen ligarse directamente a fosfolípidos sin la presencia de proteínas plasmáticas, y por ahora no hay técnicas habituales de laboratorio para poder diferenciarlos de otros Ac que sí se asociarían a trombosis. Los aCA IgA parecen ser más frecuentes en un subgrupo de pacientes con enfermedad autoinmune, trombocitopenia, úlceras cutáneas y vasculitis, pero no se consideran criterio diagnóstico³.

Anticuerpos anti B2-glucoproteína 1

Suelen detectarse junto a otros AcAF, aunque pueden aparecer aislados en el 3-10% de los SAF. Tienen buen valor predictivo, incluso mejor que los aCA, del riesgo de trombosis y patología obstétrica sobre todo a títulos altos^{5,6}. To-

Tabla 2. Criterios diagnósticos en el síndrome antifosfolípido

Fuente: Decimoprimer Congreso Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípido. Sydney 2004³.

*ACOG Practice Bulletin No 33. Washington DC: American College of Obstetrician and Gynaecologists; 2002.

**Wisloff F. *Thromb Res.* 2004; 108;262-71.

***Wong RC. *Thromb Res.* 2004;114:559-71.

****Reber GJ. *Thromb Haemost.* 2004;2:1860-2.

SAF: síndrome antifosfolípido; AcAF: anticuerpos antifosfolípido.

avía se está estandarizando la titulación de sus niveles y por ahora se recomienda considerar positivos los superiores al percentil 99 de los controles³. En el laboratorio se detectan los Ac IgG e IgM. Los IgA no tienen aún bien establecida su utilidad clínica, y por ahora no se aconseja su determinación³. En pacientes con factor reumatoide positivo o crioglobulinas pueden existir falsos positivos, sobre todo para Ac IgM.

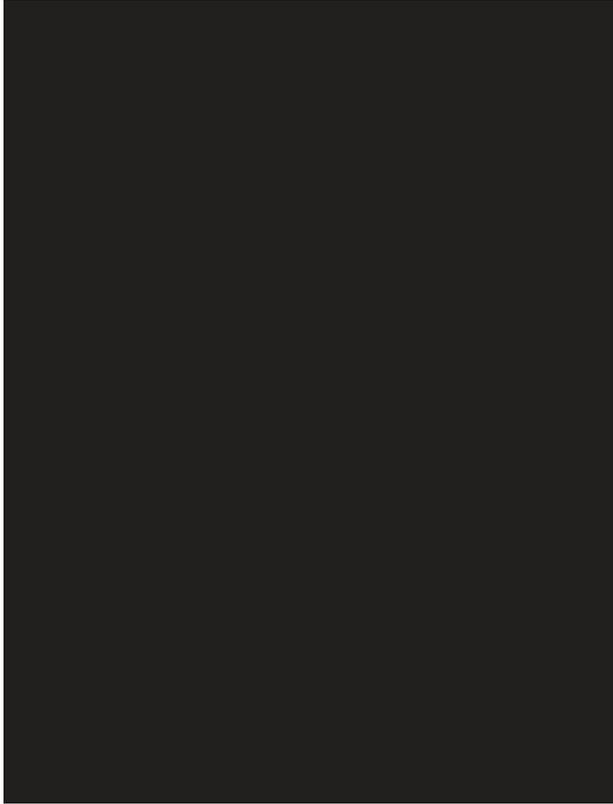
El significado de otros Ac dirigidos contra proteínas diferentes de la B2-GP1 o antifosfolípidos diferentes de la cardiolipina no está claro, ni sus técnicas de detección en el laboratorio están bien estandarizadas por el momento. Se están investigando de forma especial Ac contra protrombina, complejo protrombina-fosfatidilserina y anti-fosfatidil-etanol-amina, pero aún no hay datos concluyentes para recomendar su determinación^{3,6}.

Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido

El SAF es una enfermedad autoinmune, multisistémica, con etiología multifactorial genética y ambiental, que se caracteriza por la presencia de AcAF, trombosis (arterial o venosa) y/o pérdidas fetales de repetición. Para establecer un diagnóstico definitivo se definieron unos criterios en el Octavo Congreso Internacional sobre anticuerpos antifosfolípido de Sapporo 1998⁷, que fueron revisados en el Decimoprimer Congreso de Sydney 2004³ (tabla 2).

El hecho de que existan riesgos añadidos de trombosis hereditarios o adquiridos no es razón para excluir el diagnóstico de SAF. De hecho, se recomienda que se reconozcan dos grupos de pacientes: *a)* con factores de riesgo trombótico asociados y *b)* sin factores de riesgo trombótico³. Los principales factores de riesgo trombótico a tener

Tabla 3. Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome antifosfolípido



Fuente: Decimoprimer Congreso Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípido. Sydney 2004³.

en cuenta son: edad (superior a 55 años en hombres y 65 en mujeres), factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y obesidad), síndrome nefrótico, tabaquismo, anticonceptivos orales, trombofilias hereditarias, neoplasias, inmovilización y cirugía. Es importante tenerlos en cuenta a la hora del diagnóstico para establecer medidas preventivas³.

Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome antifosfolípido

Se trata de manifestaciones clínicas muy frecuentes en el SAF y que fueron definidas en la reunión de Sydney³. No se pueden utilizar para establecer un diagnóstico definitivo de SAF, pero en enfermos con criterios analíticos que no cumplan los clínicos, su presencia nos debe hacer pensar en un «probable SAF» (tabla 3).

Clínica del síndrome antifosfolípido

La clínica del SAF puede ser muy variada, dado que las venas y arterias de cualquier órgano pueden verse afectadas

por los fenómenos trombóticos. La manifestación más común en el sistema venoso es la trombosis a nivel profundo en extremidades inferiores, con o sin tromboembolismo pulmonar, y a nivel arterial el accidente cerebrovascular agudo (ACVA), pero puede verse envuelto cualquier otro sistema venoso o arterial incluyendo el superficial, miocárdico, retiniano e intra-abdominal. La afectación a nivel placentario condicionaría la patología obstétrica.

En la tabla 4 se recogen las manifestaciones clínicas más frecuentes de una serie de 1.000 pacientes diagnosticados de SAF siguiendo los criterios de la reunión de Sapporo, recogidos por el grupo europeo para el estudio del SAF⁸.

Afectación cutánea en el síndrome antifosfolípido

Existen lesiones muy frecuentes, otras lo son menos, pero todas ellas nos pueden ayudar en el momento del diagnóstico. En ocasiones pueden ser el primer o el único síntoma de la enfermedad⁹ (tabla 5):

1. Livedo reticularis (LR): muy frecuente. Puede aparecer hasta en el 25 % de los SAF y en un 20,4% como primera manifestación⁸. Ha sido incluida entre las manifestaciones clínicas asociadas a SAF³. Es extensa, afectando a las extremidades, el tronco y las nalgas, aunque al inicio pueden afectarse sólo el dorso de manos y pies. Su patrón es fino, reticulado e irregular. Su presencia se asocia con mayor frecuencia a trombosis arteriales con sintomatología cerebral y ocular, valvulopatía cardiaca, hipertensión arterial y fenómeno de Raynaud. Es menos frecuente entre los pacientes sólo con trombosis venosas.
2. Tromboflebitis superficiales.
3. Úlceras en piernas: úlceras post-flebíticas, ulceraciones secundarias a necrosis cutáneas, lesiones tipo atrofia-blanca o livedo vasculitis.
4. Grandes lesiones ulcerosas tipo pioderma gangrenoso.
5. Hemorragias subungueales.
6. Lesiones purpúricas.
7. Pseudovasculitis: púrpura, pequeñas pápulas, nódulos eritemato-violáceos y lesiones necróticas; es preciso biopsiar estas lesiones para diferenciarlas de verdaderas vasculitis.
8. Necrosis cutáneas extensas. Habitualmente de aparición brusca, con placas necróticas con borde activo purpúrico y lesiones ampollasas.
9. Gangrenas digitales.
10. Anetodermia primaria.

A nivel histológico aparece una trombosis de venas, arteriolas y arterias de pequeño-mediano tamaño en dermis o tejido celular subcutáneo, sin componente inflamatorio en la pared vascular. En la LR es difícil encontrar estas alteraciones (a excepción de la LR que aparece en el síndrome antifosfolí-

Tabla 4. Principales manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido*



*Serie de 1.000 pacientes con síndrome antifosfolípido.
Modificada de Cervera et al⁸.
ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 5. Lesiones cutáneas del síndrome antifosfolípido



*Serie de 1.000 pacientes con síndrome antifosfolípido. Cervera et al⁸; **Serie de 200 pacientes con síndrome antifosfolípido. Francès et al⁹.

pido catastrófico), y cuando aparecen lo hacen tanto en el centro como en el borde de la lesión⁹. La histología de la anetodermia es similar a la que aparece en otras entidades, pero en muy raras ocasiones también se puede encontrar trombosis.

Síndrome antifosfolípido primario y secundario

La enfermedad puede aparecer de forma aislada, hecho que ha venido denominándose «síndrome antifosfolípido primario» (SAFP), o asociada a otras enfermedades, fundamentalmente autoinmunes: «síndrome antifosfolípido secundario»

(SAFS). En una serie de 1.000 pacientes diagnosticados de SAF⁸ un 53 % fueron SAFP y el resto SAFS asociados a otras patologías. Entre ellas, la más frecuente fue el LES o cuadros tipo lupus que correspondían a un 41 % de los casos. El resto de asociaciones fueron síndrome de Sjogren primario (2,2%), artritis reumatoide (1,8%), esclerodermia sistémica (0,7%), vasculitis sistémicas (0,7%) y dermatomiositis (0,5%). No se han encontrado diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas o serológicas del SAFP y el SAFS⁸⁻¹⁰, y no se aconseja el uso de esta terminología³.

Dada su frecuente asociación, siempre que se diagnostique un SAF es preciso descartar la existencia de algún proceso autoinmune, sobre todo LES. La aparición del

cuadro asociado puede ocurrir a lo largo de la evolución del proceso. En una serie de 128 pacientes diagnosticados de SAFF, seguidos durante 14 años y con una media de duración de la enfermedad de 8,2 años, sólo en un 8 % apareció LES, y en un 5 % cuadros tipo lupus¹¹.

De forma inversa, cuando tengamos un paciente con LES, siempre hemos de tener presente la posibilidad del desarrollo de un SAF a lo largo de su evolución. Los AcaF son muy frecuentes en pacientes con LES. Entre ellos, el 15-30 % tiene aCL, y un 86 % aCA¹². Tras un seguimiento de pacientes con LES y AcaF, en 7 años un 30 % había desarrollado SAF, y en 20 años la cifra aumentó a 50-70 %¹³. Los pacientes con LES que acaban desarrollando SAF suelen tener con mayor frecuencia artritis, livedo reticularis, trombocitopenia, leucopenia, disminución de C4, anemia hemolítica autoinmune y valvulopatía cardíaca³.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Se trata de una forma clínica peculiar de SAF que se define por la presencia de trombosis simultánea en tres o más órganos. Es rápidamente progresiva, con una mortalidad que puede llegar hasta el 50 %. Aunque pueden afectarse grandes vasos, es típica una microangiopatía trombótica multiorgánica de vasos de pequeño calibre que debe evidenciarse histológicamente. La afectación renal es la más frecuente (78 %), seguida de la pulmonar (66 %), cerebral (60 %), cardíaca (50 %), dermatológica 50 % (livedo reticularis, necrosis cutáneas extensas y gangrenas digitales), hepática 40 %, suprarrenal 30 %, y con menor frecuencia afectación gastrointestinal, esplénica, de la vesícula biliar, médula ósea o aparato reproductivo. También son frecuentes la trombocitopenia (60 %), anemia hemolítica (39 %) y coagulación intravascular diseminada (CID) 19 %^{14,15}. Es un cuadro infrecuente (0,8 % de los SAF en una serie de 1.000 pacientes)⁸. Hasta en el 65 % de los casos se detecta un factor precipitante como infecciones, cirugía, traumatismos, neoplasias, inicio de anticoagulación, brotes de LES, ingesta de fármacos (anticonceptivos, tiacidas, captopril, danazol, etc.), inducción de ovulación y vacunaciones. Puede aparecer tanto en el SAFF (49 %) como en el SAFS, fundamentalmente asociados a LES o tipo lupus-like (45 %)^{14,15}. El diagnóstico diferencial puede llegar a ser difícil, debiéndose realizar con cuadros sépticos, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico y CID.

Manejo de los pacientes con anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido

En los pacientes con un cuadro trombótico establecido, el pilar del tratamiento es la anticoagulación oral (AO). Sólo existe alguna discrepancia en torno a los niveles de la mis-

ma, y si debe ser o no definida en función del territorio afectado, si es un primer episodio, o es recurrente. La mayor controversia surge en torno al tratamiento preventivo en los pacientes con AcaF que aún no han desarrollado sintomatología clínica y las pautas durante el embarazo (tabla 6).

Pacientes con anticuerpos antifosfolípido, sin manifestaciones clínicas de síndrome antifosfolípido

En un paciente totalmente asintomático, en el cual se ha detectado la presencia de AcaF en una analítica de rutina, por ejemplo un preoperatorio, y que mantiene sus títulos positivos en posteriores determinaciones (debe repetirse la titulación con intervalo de al menos 12 semanas): si el aCL es negativo y sólo son positivos los aCA a títulos < 40, no se aconseja tomar ninguna medida, pero si es positivo el aCL o los títulos de aCA son > 40, hay que intentar controlar otros posibles riesgos trombóticos asociados (tabaco, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial e ingesta de anticonceptivos), y cuando se produzca una situación de especial riesgo, como intervenciones quirúrgicas o inmovilizaciones prolongadas, se consideraría la utilización de heparina¹⁶. La utilización de ácido acetilsalicílico (AAS) de forma profiláctica a dosis bajas (75-100 mg/día) es aconsejada por la mayoría de los autores^{16,17}, aunque se están realizando estudios para consensuar esta actuación e incluso considerar la posible asociación de AO con unos niveles del cociente internacional normalizado (INR) > 1,5¹⁸.

La presencia de AcaF en pacientes con LES, sin manifestaciones clínicas de SAF, obliga a seguir el mismo criterio que en el apartado anterior (aCL negativo y aCA IgG positivos < 40 no hacer nada). Si hay aCL positivo o los aCA IgG son positivos a título > 40, además del AAS se aconseja la administración de hidroxycloquina^{16,19}.

Primer episodio trombótico en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

1. Venoso. Anticoagulación: iniciar con heparina durante 5 días, solapando con el inicio de AO a INR 2-3. La mayoría de los expertos recomiendan que ésta sea indefinida²⁰, pero no está tan claro cuando el primer episodio aparece asociado a otros factores de riesgo trombótico importantes que pueden ser controlados (por ejemplo el uso de anticonceptivos orales, embarazo y cirugía)¹⁶.
2. Arterial cerebral. AO indefinida a INR 2-3^{21,22}, aunque algunos autores no están de acuerdo y proponen que el AAS 325 mg/día sería tan eficaz como la AO y con menos efectos secundarios²⁰, sobre todo en pacientes con

Tabla 6. Manejo del síndrome antifosfolípido

AcAF: anticuerpos antifosfolípido; aCL: anticoagulante lúpico; aCA: anticuerpos anticardiolipina; AAS: ácido acetilsalicílico; LES: lupus eritematoso sistémico; AO: anticoagulación oral; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

títulos bajos o moderados de aCA y ausencia de otros factores de riesgo trombótico¹².

3. Arterial no cerebral. No existen muchos estudios en este tipo de pacientes pero la mayoría recomienda AO a INR 2-3 indefinido, aunque depende de la localización y severidad del cuadro^{12,20,21}.

Pacientes con trombosis recurrentes a pesar del tratamiento

No hay aún pautas bien establecidas aunque la mayoría recomienda AO a INR 3-4 o heparina^{20,21}. Algunos recomiendan asociar antiagregantes plaquetarios²⁰ o AAS en caso de trombosis cerebral recurrente¹². El uso de corticoides o inmunosupresores sólo estaría justificado en casos de episodios repetidos de trombosis¹⁶.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

El tratamiento no está bien definido y continúa siendo insatisfactorio. Además de AO se recomiendan altas dosis de esteroides por vía intravenosa, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas y antibióticos si existe o se sospecha infección. Algunos casos con trombocitopenias severas han sido tratados con éxito con rituximab^{15,16}.

Lesiones cutáneas en el síndrome antifosfolípido

La livedo reticularis no mejora a pesar del tratamiento anticoagulante, y no se ha descrito ningún tratamiento satisfactorio. Las necrosis cutáneas extensas y gangrenas digitales precisan tratamiento con AO a INR 2-3, como los

pacientes con trombosis en otras localizaciones. Las lesiones pseudovasculíticas o de livedo vasculitis pueden responder a dosis bajas de AAS (100 mg/día) o antiagregantes plaquetarios. Si son intensas o recurrentes se podría considerar AO¹⁶.

Actitud terapéutica durante el embarazo

No existen datos publicados que avalen la necesidad de tratamiento en mujeres con AcAF sin manifestación clínica alguna de SAF. De hecho, y dado que las pérdidas fetales tempranas (antes de la décima semana) de embarazos en mujeres sanas son muy frecuentes, no se aconseja la determinación de AcAF hasta que no hayan ocurrido al menos tres pérdidas tempranas inexplicadas y/o una pérdida tardía¹². Algunos autores recomiendan AAS a dosis bajas (75-100 mg/día) si hay aCL positivo o aCA IgG o B2-GP1 a títulos altos¹⁷. Cuando la paciente tiene AcAF y antecedentes de morbilidad gestacional (dos o más pérdidas fetales tempranas, y/o una o más muertes fetales tardías), y/o ha sufrido algún fenómeno trombótico, se aconseja iniciar tratamiento con AAS a dosis bajas desde que se toma la decisión de concebir, y asociar heparina de bajo peso molecular (HBPM) en cuanto se confirma la gestación, manteniendo el tratamiento al menos hasta 6 semanas postparto¹². Y, por supuesto, requerirán un seguimiento y monitorización muy estrechos durante todo el embarazo para detectar una posible insuficiencia placentaria y retardo del crecimiento fetal^{12,16,20}. La AO puede provocar embriopatías, sobre todo en las semanas 6 a 12 de gestación. Las pacientes que ya están anticoaguladas por trombosis previas deben ser pasadas a HBPM tan pronto como se confirme la gestación y hasta el final de la misma²³.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Alijotas J. Hacia la comprensión de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas asociadas a los anticuerpos antifosfolípidos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:187-9.
2. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost*. 1995;74:1185-90.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
4. Galli M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: do test patterns identify the patients' risk? *Thromb Res*. 2004;114:597-601.
5. Pengo V, Alessandra B, Cinzia P, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93:1147-52.
6. Cervera R, Font J, Tincani A, Boffa M-C. V meeting of the European forum on antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2006;5:499-507.
7. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-11.
8. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid Syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
9. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of antiphospholipid syndrome. Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1785-93.
10. Mackworth-Young C. Primary antiphospholipid syndrome: A distinct entity? *Autoimmun Rev*. 2006;5:70-5.
11. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they Lupus? *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:225-30.
12. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: An evolving story. *Blood Rev*. 2006;20:201-12.
13. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med*. 2002;346:752-63.
14. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font L, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:195-207.
15. Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pathophysiol Haemat Thromb*. 2006;35:181-6.
16. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L, Khamashta MA, Malacarne F, Piette JC, et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:S46-51.
17. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branco W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*. 2003;12:499-505.
18. DeMarco P, Singh I, Weinstein A. Management of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumat Rep*. 2006;8:114-20.
19. Petri M. Hydroxychloroquina use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;5:S16-22.
20. Lim M, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA*. 2006;295:1050-7.
21. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res*. 2005;115:3-8.
22. Ortel TL. The antiphospholipid syndrome: What are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:79-83.
23. Bertolaccini ML, Khamashta MA. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006;15:172-8.