

## Complicaciones clínicas en una serie de pacientes con anticuerpos anticardiolipina

### *Clinical complications in a series of patients with anticardiolipin antibodies*

A. Pujol<sup>1</sup>, E. Alegría<sup>1</sup>, J. González<sup>1</sup>, Ch. Ngare<sup>1</sup>, J. Pérez<sup>1</sup>, J.A. Páramo<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

Se han analizado las complicaciones clínicas determinadas con métodos objetivos en 68 pacientes de la Clínica Universitaria de Navarra con sospecha clínica de síndrome antifosfolípido (SAF) y presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACA). Se consideraron para el estudio, pacientes con título de IgG superior a 23 GPL. La patología más prevalente fue la trombosis: trombosis venosas (42,6%) y arteriales (22%). Otras complicaciones fueron abortos (23,8% de las 42 mujeres) y trombocitopenia (12,1%). En cuanto a la localización de la trombosis venosa, el predominio correspondió a extremidades inferiores (51,7%), seguida de tromboflebitis superficial (27,5%) y tromboembolismo pulmonar (20,6%). Entre las complicaciones arteriales, las más frecuentes fueron enfermedad cerebrovascular (86,6%) y la cardiopatía isquémica (13,4%). No existió correlación entre la presencia de títulos elevados de ACA y la prevalencia o severidad de las manifestaciones clínicas. En la serie de 68 pacientes con ACA IgG >23 GPL se aprecia un elevado porcentaje de trombosis venosas y arteriales detectadas con métodos objetivos. La presencia de ACA constituye un factor de riesgo protrombótico.

**Palabras clave.** Síndrome antifosfolípido. Anticuerpos anticardiolipina. Trombosis venosa. Trombosis arterial. Anticoagulante lúpico.

#### ABSTRACT

An analysis was made of clinical complications, determined with objective methods, in 68 patients at the University Clinic of Navarra with the clinical suspicion of antiphospholipid syndrome (APS) and presence of anticardiolipin antibodies (ACA). Patients with IgG higher than 23 GPL were considered for the study. The most prevalent pathology was thrombosis: venous thrombosis (42.6%) and arterial thrombosis (22%). Other complications were abortions (23.8% of the 42 women) and thrombocytopenia (12.1%). With respect to the localisation of venous thrombosis, predominance corresponded to lower extremities (51.7%), followed by superficial thrombophlebitis (27.5%) and pulmonary thromboembolism (20.6%). Among the arterial complications, the most frequent were cerebrovascular disease (86.6%) and coronary disease (13.4%). There was no correlation between the presence of high values of ACA and the prevalence or severity of clinical manifestations. In the series of patients with ACA IgG >23 GPL, we appreciated a high percentage of venous and arterial thrombosis detected with objective methods. The presence of ACA constitutes a prothrombotic risk factor.

**Key words.** Antiphospholipid syndrome. Anticardiolipin antibodies. Venous thrombosis. Arterial thrombosis. Lupus anticoagulant.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2003; 26 (3): 365-372.*

1. Facultad de Medicina. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

2. Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 22 de julio de 2003.

#### Correspondencia

José A. Páramo  
Servicio de Hematología  
Clínica Universitaria  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
japaramo@unav.es

## INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) son una familia heterogénea de autoanticuerpos que incluyen, entre otros, anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (ACA)<sup>1</sup>. Los AL se comportan como inhibidores adquiridos de la coagulación, prolongando "in vitro" las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos<sup>2</sup>. Los ACA se determinan con técnicas de enzoinmunoanálisis (ELISA), empleando cardiolipina y otros fosfolípidos aniónicos<sup>3</sup>. Los AFL, a pesar de su nombre, no reconocen fosfolípidos, sino proteínas plasmáticas, fundamentalmente la  $\beta_2$ -glicoproteína I ( $\beta_2$ -GP-1), y la protrombina. La mayoría de los ACA precisan el concurso de  $\beta_2$ -GP1 para reaccionar con la cardiolipina<sup>4</sup>. El interés clínico de los AFL deriva de su relación con trombosis venosas y arteriales, encuadradas en el síndrome antifosfolípido (SAF), también denominado síndrome trombotico mediado por anticuerpos y síndrome de Hughes, del que se han descrito dos formas: primario, sin evidencia de enfermedad de base, y secundario, principalmente en el contexto del lupus eritematoso sistémico<sup>2,5-7</sup>. Los criterios para diagnosticar un SAF incluyen: a) historia clínica de 1 ó más episodios de trombosis o historia de abortos de repetición, y b) evidencia analítica de AL o presencia de ACA de tipo IgG o IgM<sup>8</sup>. Aproximadamente 1/3 de los pacientes con AFL presentan episodios tromboticos venosos y/o arteriales. Si bien la asociación parece clara para los pacientes con AL (hasta un 40% pueden desarrollar trombosis), no todos los estudios encuentran correlación entre positividad para ACA y presencia de trombosis<sup>9</sup>.

En este trabajo se describen las complicaciones clínicas (tromboticas y no tromboticas), detectadas con métodos objetivos de diagnóstico, en una serie de pacientes de un solo centro sanitario con títulos elevados de ACA y se discuten posibles mecanismos patogénicos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Para la elaboración del estudio se seleccionaron durante el periodo 1999-2001 pacientes de la Clínica Universitaria

de Navarra, que presentaran positividad para ACA mediante ELISA, con niveles de IgG en suero superiores a 23 GPL. La determinación de ACA se realizó mediante ELISA y el punto de corte se estableció en base a los títulos considerados como positivos en el kit de referencia. No se incluyeron pacientes con títulos positivos de IgM, por haberse detectado únicamente dos casos en el período de inclusión del estudio, número insuficiente para obtener resultados concluyentes.

El número total de pacientes incluidos fue de 68. Se eligieron pacientes consecutivos en los que se determinó ACA por sospecha clínica de SAF procedentes los servicios de Medicina Interna, Ginecología, Hematología y Neurología. La recogida de datos se realizó a partir de las historias clínicas de los pacientes, obteniéndose las siguientes variables: demográficas (edad y sexo) y clínicas (presencia de trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, trombosis arteriales o abortos de repetición).

El diagnóstico de trombosis se estableció siempre que se hubiera realizado una prueba diagnóstica objetiva: Doppler en el caso de trombosis venosa profunda (TVP), gammagrafía pulmonar en tromboembolismo pulmonar (TEP), electrocardiograma (ECG) y enzimas cardíacos en cardiopatía isquémica y tomografía axial computarizada (TAC) en accidente cerebrovascular (ACV).

Variables analíticas. Recuento de plaquetas. Se consideró trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas fue  $<150.000/\text{mm}^3$ . Se determinó el ACA circulante tipo IgG, mediante técnica de enzoinmunoanálisis (ELISA), con el kit de detección de anticardiolipina (cardiolipina IgG, Diasorin<sup>®</sup>), expresándose el resultado como GPL. Se estableció un punto de corte de 23 GPL según las indicaciones del kit de referencia. Se determinó AL con el test de veneno de víbora Russel (VVRD), considerando positivos las razones superiores a 1,3<sup>10</sup>.

## Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico descriptivo de los datos obtenidos calculan-

do, entre las variables cuantitativas (edad, título de ACA y trombocitopenia), la media, rango y desviación estándar, empleando el programa informático SPSS. Se definieron nuevas variables a partir de los anteriores valores: títulos inferiores o superiores de ACA a 35 GPL, subgrupos por edad y presencia o no de trombocitopenia. Se realizaron tablas de contingencia para establecer asociaciones entre algunas variables, aplicando la prueba de  $\chi^2$  y el test de Fisher. Se consideraron significativas asociaciones con valores de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS**

Se realizó un análisis a partir de historias clínicas de 68 pacientes de la Clínica Universitaria con sospecha de SAF que presentaban positividad para ACA IgG (>23 GPL). De los 68 pacientes, 42 (61,8%) fueron mujeres y 26 (38,2%) varones. La edad media de la población estudiada era de 58±15 años (rango 25-88 años), con una distribución por grupos de edad y sexo que se muestra en la figura 1. El grupo de

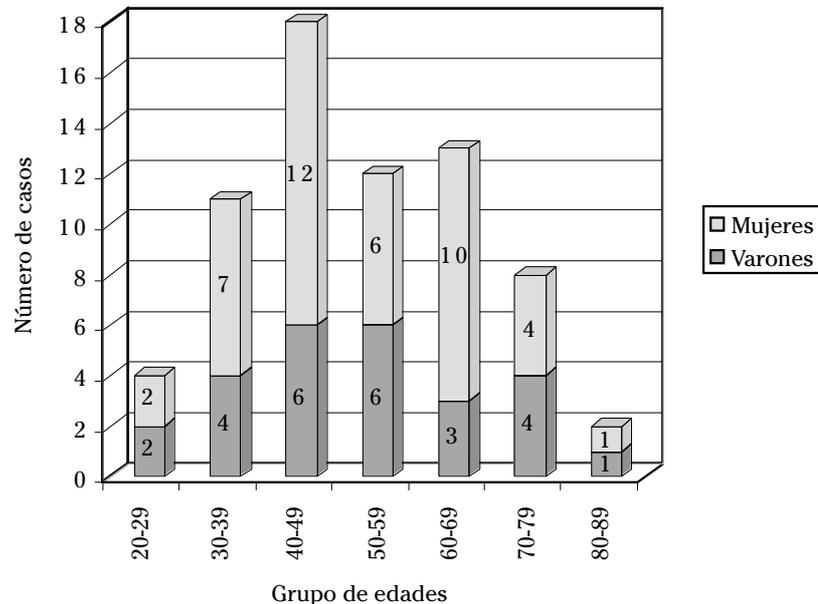
edades mayoritario fue de 40 a 49 años con 18 pacientes (26,5%).

El valor medio de ACA presente en los sujetos fue de 39,1±13,6 GPL (rango 25-105). En 17 pacientes (25%) se detectó además la presencia de AL positivo.

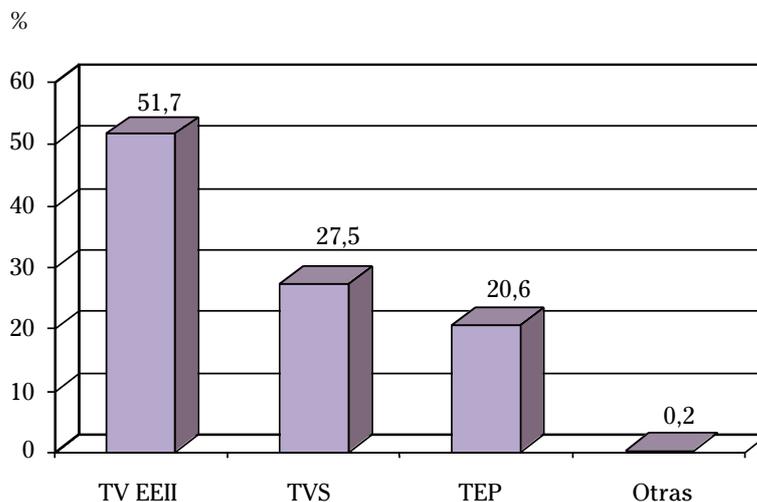
Se detectaron complicaciones relacionadas con el SAF (trombosis, abortos o trombocitopenia) en el 95,5% de la serie analizada. Todos los casos de trombosis fueron confirmados con métodos objetivos.

**Afectación venosa**

Existieron complicaciones venosas en 29 pacientes (42,6%). La patología observada con mayor frecuencia (Fig. 2) fue la TVP en extremidades inferiores (EEII), apareciendo en 15 sujetos (51,7%), afectando fundamentalmente a los territorios iliaco-femoral, poplíteo y safena (en algunos casos, de forma aislada, coexistían con trombosis venosas en vena cava inferior, axilar y basilíca). Se diagnosticaron tromboflebitis superficiales (TVS) en 8 casos (27,5%) y TEP en 6 casos (20,6%).



**Figura 1.** Distribución de la población con ACA >23 GPL por edad y sexo.



**Figura 2.** Territorios afectados en los pacientes con trombosis venosa (n=29).

### Afectación arterial

Quince pacientes (22%) presentaron fenómenos trombóticos o tromboembólicos arteriales (Fig. 3), que se distribuyeron en:

- Enfermedad cerebrovascular. Fue la patología arterial más frecuente, estando presente en 13 pacientes (86,6%), de los cuales 11 correspondieron a ACV (3 fueron ataques isquémicos transitorios o TIA), y 2 a isquemia multifocal.

- Cardiopatía isquémica. Dos pacientes (13,4%) presentaron historia de isquemia miocárdica aguda con necrosis (infarto agudo de miocardio) confirmada mediante ECG y enzimas cardíacos.

### Complicaciones obstétricas

En 10 de las mujeres incluidas en el estudio (23,8% de la población femenina) se produjeron complicaciones obstétricas,

todas ellas en forma de abortos no explicados o pérdidas fetales en el primer trimestre de la gestación.

### Trombocitopenia

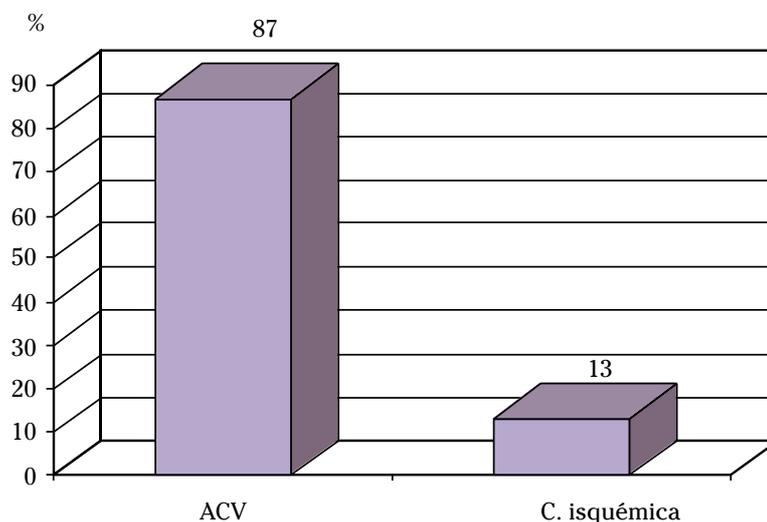
En cuanto al recuento de plaquetas, éste se pudo conocer en un 85,3% de los sujetos (n=58), ya que en el 14,7% restante no figuraba el dato en la historia clínica. Se detectaron recuentos inferiores a 150.000/mm<sup>3</sup> en el 12,1% de los casos.

Mediante el uso de tablas de contingencia y la prueba de  $\chi^2$ , se estudió la existencia de relación entre los niveles de ACA y la afectación clínica. La tasa de complicaciones trombóticas no mostró diferencias significativas entre los pacientes con títulos de ACA >35 GPL (47,6% venosas y 21,4% arteriales), que en aquellos con títulos <35 GPL (34,6% venosas y 23% arteriales) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Complicaciones en relación con el título ACA IgG.

	ACA IgG > 35GPL 42 pacientes	ACA IgG <35GPL 26 pacientes
Afectación venosa	20 (47,6%)	9 (34,6%)
Afectación arterial	9 (21,4%)	6 (23,0%)
Trombocitopenia	5 (7,3%)	3 (4,4%)
Complicaciones obstétricas	5 (11,9%)*	5 (11,9%)*

\*Porcentaje sobre la población femenina total (42 mujeres).



**Figura 3.** Territorios afectados en pacientes con trombosis arterial (n=15).

En cuanto a los pacientes que presentaron de forma simultánea AL y ACA (n=17) se objetivó la presencia de trombosis en 7 casos (41%): 5 de origen venoso y 2 de origen arterial (Tabla 2).

### DISCUSIÓN

El SAF representa el prototipo de los estados de hipercoagulabilidad adquiridos<sup>1</sup>. En una serie reciente incluyendo pacientes con SAF, 59% tenían TV, 28% trombosis arteriales y 13 % trombosis mixtas<sup>11</sup>. Mientras que la positividad para AL se ha asociado de forma convincente con una mayor prevalencia de episodios trombóticos, los resultados en cuanto a la asociación de ACA y complicaciones trombóticas son más controvertidos<sup>2,9</sup>. Ello se debe, en gran medida, a que la mayoría de las series publicadas muestran gran heterogeneidad en términos de diseño, criterios de inclusión, condiciones clínicas asociadas, prue-

**Tabla 2.** Manifestaciones trombóticas en sujetos con ACA y AL+.

	ACA IgG y AL+ 17 pacientes
Afectación venosa	5 (29,4%)
Afectación arterial	2 (11,6%)

bas de laboratorio empleadas, isotipos concretos y puntos de corte para los que se considera la prueba como positiva.

En este estudio se han analizado, a partir de historias clínicas, las manifestaciones clínicas demostradas con métodos objetivos en una serie de 68 pacientes, de un único centro sanitario, con sospecha clínica de SAF y positividad para ACA (>23GPL), con distribución por edad y sexos similar a la encontrada en la literatura. La patología más prevalente fue la trombosis, afectando a los territorios venosos (43%) y arterial (22%). La asociación de trombosis venosa con la presencia de AFL ha sido demostrada en diversos estudios en los cuales se observó una prevalencia entre el 17 y 55%, fundamentalmente en relación con la presencia de AL, mientras que los ACA positivos constituirían un factor protrombótico menos potente<sup>12</sup>. Existen algunas discrepancias en la literatura en relación a la predisposición a la trombosis relacionada con los ACA. Así, mientras en algunas series se correlaciona la presencia de estos anticuerpos con la recurrencia de trombosis<sup>12-14</sup>, en otras que estudiaron sujetos asintomáticos con ACA seguidos durante 10 años, se observó que el 50% desarrollaron manifestaciones clíni-

cas sugestivas de SAF<sup>15</sup>. Otros estudios sugieren que sólo una minoría de pacientes con títulos elevados de ACA presentan un SAF<sup>16</sup>.

En la serie analizada, al igual que en otros estudios de casos-controles, prospectivos y metaanálisis, el principal territorio afectado fue el sistema venoso profundo de las EEII, con una incidencia asimismo importante de tromboflebitis superficial y TEP<sup>19</sup>. Es importante señalar que la presencia de ACA puede ser un importante factor de riesgo para recurrencia de tromboembolismo venoso. En un estudio en pacientes con un primer episodio de TV se observó recurrencia en el 30% de pacientes con positividad para ACA<sup>17</sup>.

La afectación trombótica del lecho arterial fue menos frecuente, estando presente en el 22% de los pacientes, representada principalmente por el ACV isquémico y en segundo lugar por la cardiopatía isquémica. La asociación de ACA y ACV ha sido descrita previamente<sup>18-20</sup>. En un estudio se demostró que títulos de ACA >40 GPL se asociaban con un incremento del riesgo de recurrencia y mayor mortalidad<sup>21</sup>. La incidencia de cardiopatía isquémica (13%) fue, sin embargo, algo inferior a la reportada en otras series<sup>22-24</sup>.

La prevalencia de complicaciones trombóticas fue similar para títulos de ACA superiores o inferiores a 35 GPL, eligiéndose este punto de corte sobre la base de estudios previos que habían encontrado asociación entre títulos elevados de ACA (rango 33-40 GPL) y trombosis<sup>21</sup>. Sin embargo, nuestros datos en la línea de otros autores<sup>25</sup> sugieren que la asociación con trombosis sería independiente del título de anticuerpos. En una amplia revisión de estudios prospectivos, caso-control y transversales incluyendo 4.184 pacientes y 3.151 controles sólo se observó relación entre ACA IgG a títulos elevados y algunos tipos de trombosis; concretamente, sólo se observó asociación significativa con ACV e infarto de miocardio, pero no con TV, mientras que el tipo IgM no se asoció con trombosis<sup>9</sup>. Sin embargo, es dudoso que la expresión cuantitativa de ACA sea de interés en la práctica clínica, dada la diferente metodología empleada en los distintos

laboratorios y la heterogeneidad observada en sujetos con títulos moderados o altos. Para solucionar estos problemas, se ha establecido recientemente un protocolo de consenso para la detección analítica de ACA, que podría permitir en el futuro la armonización de los resultados<sup>26</sup>.

La incidencia de complicaciones obstétricas en el total de mujeres analizadas fue 23,8%, similar a la de otras series<sup>27,28</sup>. Nuestros resultados indican que la presencia de ACA confiere un riesgo adicional durante el embarazo.

Finalmente, se constató trombocitopenia en el 12,1%, algo inferior a la detectada en otras series, donde se describen rangos de 20-70%. La mayoría de los casos de trombocitopenia relacionada con el SAF son de mecanismo inmune y raramente se asocian con complicaciones hemorrágicas, habiéndose observado anticuerpos antiglicoproteína de membrana plaquetar en hasta un 70% de los casos<sup>29</sup>.

En cuanto a los mecanismos de trombosis relacionados con ACA se ha sugerido la activación endotelial y daño oxidativo celular e interferencia con mecanismos antitrombóticos dependientes de fosfolípidos y con los mecanismos de apoptosis celular<sup>30</sup>.

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar no permite realizar un seguimiento temporal para demostrar si la positividad por ACA constituye un epifenómeno o es realmente un factor causal. Si bien el número de pacientes incluidos no es muy elevado, otras series que analizaron parámetros clínicos y biológicos en relación con el SAF, presentaban poblaciones de tamaño similar.

Concluimos que un título de ACA IgG >23 GPL en pacientes con sospecha clínica de SAF se asocia con una elevada prevalencia de trombosis venosas y arteriales, por lo que constituye un potente factor de riesgo protrombótico.

---

#### *Agradecimientos*

Al Dr. A. Sánchez-Ibarrola por proporcionar las historias clínicas de los pacientes ACA positivos con las que se ha llevado a cabo el estudio.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. LEVINE JS, BRANCH W, RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
2. HUGHES GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
3. DEGUCHI H, FERNÁNDEZ JA, HACKENG TM, BANKA CL, GRIFFIN JH. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 1743-1748
4. McNEIL HP, SIMPSON RJ, CHESTERMAN CN, KRILIS SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid binding inhibitor of coagulation: B2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4120-4124.
5. GREAVES M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353:1348-1353.
6. ASHERSON RA, KHAMASHTA MA, ORDÍ-ROS J, DERKSEN RH, MACHIN SJ, BARQUINERO J et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
7. ARNOUT J. Antiphospholipid Syndrome : Diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001, 86: 83-91.
8. WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T, LOCKSHIN MD, BRANDH DW, PIETTE JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
9. GALLI M, LUCIANI D, BERTOLINI G, BARBUI T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Blood* 2003; 101: 1827-1832.
10. PÁRAMO JA. Diagnóstico de los estados de hipercoagulabilidad. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 40-42.
11. PROVENZALE JM, ORTEL TL, ALLEN NB. Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: lesion distribution and imaging findings. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 285-290
12. GINSBURG KS, LIANG MH, NEWCOMER L, GOLDBERGER SZ, SCHUR PH, HENNEKENS CH et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
13. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P, DONOVAN D, MOFFATT K, JONHSTON M et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-3691.
14. FINAZZI G, BRANCACCIO V, MOIA M, CIAVARELLA N, MAZZUCCONI MG, SCHINCO PC et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-536.
15. SHAH NM, KHAMASTHA MA, ATSUMI T, HUGHES GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7: 3-6.
16. VAIDYA S, SELLERS R, GUGLINZZA K, DALLER J, FISH JC. Therapy in ESRD patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplant Proc* 2001; 33: 1257-1258.
17. SHULMAN S, SVENUNGSSON E, GRANQVIST S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332-338.
18. KUSHNER MJ. Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke* 1990; 21: 295-298.
19. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993; 43: 2069-2073.
20. LEVINE SR, BREY RL, SAWAYA KL, SALOVICH-PALM L, KOKKINOS J, BOSTRZEMA B et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995; 38: 119-124.
21. LEVINE SR, SALOVICH-PALM L, SAWAYA KL, PERRY M, SPENCER HJ, WINKLER HJ et al. IgG anticardiolipin antibody titer >40GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997; 28: 1660-1666.
22. VAARALA O, MANTTARI M, MANNINEN V, TENKANEN L, PUURUNEN M, AHO K et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23-27.
23. ZUCKERMAN E, TOUBI E, SHIRAN A, SABO E, SHMUEL Z, GOLAN TD et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythematosus patients: a controlled prospective study. *Am J Med* 1996; 171: 381-386.

24. BILJ A, MOSS AJ, FRANCIS CW, ZAREBA W, WATELET LFM, SANZ I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. A prospective study of 1150 patients. *Circulation* 2000; 1253-1263.
25. THURIM S, RAND JH, WU XX, WEINBERGER J, HOROWITZ DR, GOLDMAN ME et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a strong risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999; 30: 1561-1565.
26. TINCANI A, ALLEGRI F, SANMARCO M, CINQUINI M, TAGLIETTI M, BALESTRIERI G et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations. *Thromb Haemost* 2001; 86: 575-583.
27. MAGY N, GIL H, RACADOT E, DUPOND JL. Valeur relative des différents anticorps antiphospholipides détectés dans un service de médecine interne: étude rétrospective chez 124 patients. *Rev Med Int* 2002; 23: 696-702.
28. FORGUHARSON RG, QUENBY S, CREAVES M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomised, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-413.
29. LIPP E, VON-FELTEN AM, SAX H, MULLER D, BERCHTOLD P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1998; 60: 283-288.
30. RAND JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003; 54: 409-424.