

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA INTERNA**

**TROMBOSI I LUPUS
ERITEMATÓS SISTÈMIC**

Montserrat Mauri i Plana

Maig 2002

Index

I.	INTRODUCCIÓ	10
I.1.	EL LUPUS ERITEMATÓS SISTÈMIC	10
1.1.	DEFINICIÓ	10
1.2.	HISTÒRIA	10
1.3.	EPIDEMIOLOGIA	10
1.4.	ETIOLOGIA	11
1.5.	MECANISMES PATOGÈNICS	11
1.6.	MANIFESTACIONS CLÍNiques i HEMATOLOGIQUES	12
1.7.	CRITERIS DIAGNÒSTICS	13
1.8.	EVOLUCIÓ I PRONÒSTIC	13
I.2.	TROMBOSI I LUPUS	14
2.1.	EPIDEMIOLOGIA	14
2.2.	MECANISMES PATOGÈNICS	14
2.2.a.	Mecanismes no immunològics	14
2.2.b.	Mecanismes immunològics	30
II.	OBJECTIUS	55
III.	MATERIALS I MÈTODES	56
III.1.	CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS	56
1.1.	CARACTERÍSTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES	57
1.2.	DIAGNÒSTIC DELS EPISODIS TROMBÒTICS	60
III.2.	OBTENCIÓ DE LES MOSTRES	60
III.3.	MÈTODES	60
3.1.	FACTORS DE RISC NO IMMUNES	60
3.2.	AUTOANTICOSSOS DE RISC TROMBÒTIC	62
3.2.a.	ANTICOAGULANT LUPIC	62
3.2.b.	ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA	63
3.2.c.	ANTICOSSOS ANTI-B2GPI	64
3.2.d.	ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA	65
3.2.e.	ANTICOSSOS ANTI-FOSFATIDILETANOLAMINA	65

3.2.f.	ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA C	66
3.2.g.	ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA S.....	67
3.2.h.	ANTICOSSOS ANTI- ANTITROMBINA III.....	67
3.2.i.	ANTICOSSOS ANTI FACTOR XII.....	68
III.4.	ESTUDI ESTADÍSTIC DELS RESULTATS.....	70
IV.	RESULTATS	71
IV.1.	EPISODIS TROMBÒTICS	71
IV.2.	FACTORS EPIDEMIOLÒGICS	72
2.1.	Sexe.....	72
2.2.	Edat de la trombosi.....	73
2.3.	Edat de debut de la malaltia i risc trombòtic.....	73
2.4.	Temps d'evolució de la malaltia i risc trombòtic.....	73
IV.3.	FACTORS DE RISC NO IMMUNES.....	74
3.1.	Hipertensió arterial.....	74
3.2.	Dislipèmia.....	75
3.3.	Tabac.....	76
3.4.	Obesitat.....	77
3.5.	Activitat de la malaltia.....	77
3.6.	Síndrome nefròtica.....	78
3.7.	Insuficiència renal.....	79
3.8.	Hiperhomocisteïnèmia.....	79
3.9.	Embaràs i puerperi.....	80
3.10.	Corticoterapia.....	81
3.11.	Antipalúdics.....	82
3.12.	Anticonceptius orals.....	82
3.13.	Altres factors de risc.....	82
3.13.a.	Factors de risc clínics coincidents amb la trombosi.....	83
IV.4.	RESULTATS DELS FACTORS IMMUNES	88
4.1.	ANTICOAGULANT LÚPIC	88
4.2.	ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA.....	90
4.2.a.	Anticossos anticardiolipina IgG	91
4.2.b.	Anticossos anticardiolipina IgM.....	92

4.3.	ANTICOSSOS ANTIB2-GLICOPROTEÏNA	94
4.3.a.	Anticossos anti -B2GPI IgG	94
4.3.b.	Anticossos anti -B2GPI IgM.....	95
4.4.	ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA	96
4.4.a.	Anticossos anti-protrombina IgG	96
4.4.b.	Anticossos anti-protrombina IgM	97
4.5.	ANTICOSSOS ANTI-FOSFATIDILETANOLAMINA	98
4.5.a.	Anticossos antifosfatidiletanolamina IgG.....	98
4.5.b.	Anticossos anti fosfatiletanolamina iGM.....	99
4.6.	ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA C.....	100
4.6.a.	Anticossos anti-proteïna C IgG	100
4.6.b.	Anticossos anti-proteïna C IgM.....	101
4.7.	ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA S	102
4.7.a.	Anticossos anti-proteïna S IgG	102
4.7.b.	Anticossos anti-proteïna S IgM.....	104
4.8.	ANTICOSSOS ANTI-ANTITROMBINA III	105
4.8.a.	Anticossos anti-antitrombina III IgG.....	105
4.8.b.	Anticossos anti-antitrombina III IgM	106
4.9.	ANTICOSSOS ANTI-FACTOR XII.....	106
4.9.a.	Anticossos anti-factor XII IgG	106
4.9.b.	Anticossos anti-factor XII IgM	107
4.9.c.	Factors de risc immunes coincidents amb la trombosi	
	108	
IV.5.	TRACTAMENT I RETROMBOSI.....	118
V.	DISCUSSIÓ	122
V.1.	1.EPISODIS TROMBÒTICS	123
1.1.	Prevalença.	123
1.2.	Localització de la trombosi.....	124
1.3.	Dades epidemiològiques.....	124
1.3.a.	Sexe.....	124
1.3.b.	Edat de la trombosi.	125
1.3.c.	Temps d'evolució de la malaltia i risc trombòtic.	125

V.2.	FACTORS DE RISC NO IMMUNES.....	125
2.1.	Tabac.....	126
2.2.	Hipertensió arterial.....	126
2.3.	Dislipèmia.....	126
2.4.	Obesitat.....	127
2.5.	Activitat de la malaltia.....	127
2.6.	Síndrome nefròtica i insuficiència renal.....	127
2.7.	Hiperhomocisteïnèmia.....	128
2.8.	Embaràs i puerperi.....	128
2.9.	Corticoteràpia.....	129
2.10.	Antipalúdics.....	129
V.3.	FACTORS DE RISC IMMUNES.....	129
3.1.	L'anticoagulant lúpic.....	129
3.2.	Anticossos anticardiolipina.....	131
3.3.	Anticossos anti-B2glicoproteïna.....	132
3.4.	Anticossos antiprotrombina o anti -factor II.....	133
3.5.	Anticossos anti-fosfatidiletanolamina.....	135
3.6.	Anticossos anti-proteïna C.....	136
3.7.	Anticossos anti-proteïna S.....	137
3.8.	Anticossos anti-antitrombina III.....	137
3.9.	Anticossos anti-Factor XII.....	138
V.4.	Retrombosi.....	138
VI.	CONCLUSIONS.....	140
VII.	BIBLIOGRAFIA.....	141

ABREVIATURES

LES	Lupus eritematós sistèmic
ANA	Anticossos antinuclears
Anti-DNA	Anticossos anti-àcid desoxirribonucleic
IL	Interleucines
ARA	American Rheumatism Association
SLEDAI	Disease activity index for SLE patients
HTA	Hipertensió arterial
ACO	Anticonceptius orals
Kd	kilodalton
vWF	Factor von Willebrand
AT	Antitrombina
PC	Proteïna C
PS	Proteïna S
TM	Trombomodulina
APC	Proteïna C activada
PAI	Inhibidors dels activadors del plasminògen
FV	Factor V de Leiden
TTPA	Temps parcial de tromboplastina activada
TCK	Temps de coagulació de Kaolin
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbent assay
PBS	Tampó fosfat salí
BSA	Albúmina sèrica bovina
DS	Desviació estàndard
OD	Densitat òptica
AVC	Accident vascular cerebral
IAM	Infart agut de miocardi
TVP	Trombosi venosa profunda
TEP	tromboembolisme pulmonar
HIT	Trombocitopènia induïda per heparina

Ig	Immunoglobulina
APA	Anticossos anti-proteïna-fosfolípid
SAP	Síndrome antifosfolípid
NT	No trombosi
TA	Trombosi arterial
TV	Trombosi venosa
RT	Retrombosi
FR	Factor de risc
AL	Anticoagulant lúpic
aCL	Anticossos anticardiolípidina
B2GPI	_2-glicoproteïna
aB2GPI	Anticossos anti-_2-glicoproteïna
PT	Protrombina
aPT	Anticossos anti-protrombina
FII	Factor II o protrombina
aFII	Anticossos anti-factor II
PE	Fosfatidiletanolamina
aPE	Anticossos anti-fosfatidiletanolamina
aPC	Anticossos anti-proteïna C
aPS	Anticossos anti-proteïna S
aATIII	Anticossos anti-trombina III
FXII	Factor XII o factor Hageman
AFXII	Anticossos anti-factor XII

TAULES

Taula I	Alteracions en la immunitat cèl.lular.
Taula II	Alteracions en la immunitat humoral.
Taula III	Condicions clíniques associades a la trombosi.
Taula IV	Defectes de les proteïnes plasmàtiques.
Taula V	Anticossos trombogènics.
Taula VI	Antígens, anticossos i clínica de trombosi autoimmune.
Taula VII	Característiques dels pacients.
Taula VIII	Característiques epidemiològiques dels pacients amb trombosi.
Taula IX	Localització de la trombosi.
Taula X	Moment de la trombosi.
Taula XI	Valors de colesterol i triglicèrids.
Taula XII	Valors de SLEDAI .
Taula XIII	Nivells d'homocisteïna.
Taula XIV	Embaràs i trombosi.
Taula XV	Nombre de factors de risc no immunes.
Taula XVI	Factors de risc clínics i trombosi.
Taula XVII	Factors de risc clínic i trombosi arterial.
Taula XVIII	Factors de risc clínic i trombosi venosa.
Taula XIX	Resultats estadístics i factors de risc clínics.
Taula XX	Associació de l'anticoagulant lúpic amb altres anticossos.
Taula XXI	Associació de l'anticardiolipina IgG amb altres anticossos.
Taula XXII	Associació de l'anticardiolipina IgM amb altres anticossos.
Taula XXIII	Nombre de factors de risc immunes.
Taula XXIV	Factors de risc immunes i trombosi arterial.

Taula XXV	Factors de risc immunes i trombosi venosa.
Taula XXVI	Resum dels resultats dels diferents anticossos en els diferents grups.
Taula XXVII	Resultats estadístics i factors de risc immunes.
Taula XXIX	Localitzacions de les retrombosi.

GRÀFIQUES

Gràfica 1	Criteris diagnòstics
Gràfica 2	Sexe i trombosi.
Gràfica 3	Hipertensió arterial i trombosi.
Gràfica 4	Dislipèmia i trombosi.
Gràfica 5	Tabac i trombosi.
Gràfica 6	Síndrome nefròtica i trombosi.
Gràfica 7	Hiperhomocisteïnèmia i trombosi.
Gràfica 8	Corticoterapia i trombosi.
Gràfica 9	Anticoagulant lúpic.
Gràfica 10	Anticossos anticardiolipina IgG.
Gràfica 11	Anticossos anticardiolipina IgM.
Gràfica 12	Anticossos anti-B2GPI IgG.
Gràfica 13	Anticossos anti-B2GPI IgM.
Gràfica 14	Anticossos anti-FII IgG.
Gràfica 15	Anticossos anti-FII IgM.
Gràfica 16	Anticossos anti-PE IgG.
Gràfica 17	Anticossos anti-PE IgM.
Gràfica 18	Anticossos anti-proteïna C IgG.
Gràfica 19	Anticossos anti-proteïna C IgM.
Gràfica 20	Anticossos anti-proteïna S IgG.
Gràfica 21	Anticossos anti-proteïna S IgM.
Gràfica 22	Anticossos anti-antitrombina III IgG.
Gràfica 23	Anticossos anti-antitrombina III IgM.

- Gràfica 24 Anticossos anti-factor XII IgG.
Gràfica 25 Anticossos anti-factor XII IgM.
Gràfica 26 Factors de risc no immunes i retrombosi.
Gràfica 27 Factors de risc immunes i retrombosi.

FIGURES

- Figura 1 Mecanismes d'acció dels anticossos.
Figura 2 Episodis trombòtics
Figura 3 Retrombosi

I. INTRODUCCIÓ

I.1. EL LUPUS ERITEMATÓS SISTÈMIC

1.1. DEFINICIÓ

El lupus eritematós sistèmic (LES) és una malaltia d'origen desconegut que afecta a múltiples òrgans i que es caracteritza per la presència de múltiples autoanticossos. Els autoanticossos formen immunocomplexes i aquests són els responsables de causar les lesions a nivell tissular.

1.2. HISTÒRIA

El terme 'lupus', del llatí llop, va ser utilitzat durant el segle XVIII per descriure una sèrie de lesions cutànies. La primera vegada en la història que es cita el terme de lupus eritematós va ser per Biett a l'any 1833 i la primera vegada que es va considerar que era una malaltia de natura sistèmica va ser l'any 1872 per Kaposi.

1.3. EPIDEMIOLOGIA

La prevalença del LES depen de la zones geogràfiques. Als Estats Units s'ha estimat la seva prevalença entre 15-50/100.000 habitants, a Gran Betranya 12/100.000, a Suècia de 39/100.000 i al Japó 18/100.000 habitants. No hi ha cap estudi fet en la població espanyola.

El LES afecta més al sexe femení, particularment durant els anys reproductius. En la majoria dels estudis el 90% són dones i la simptomatologia s'inicia entre els 15 i els 40 anys. Aquest efecte de l'edat i del sexe en la incidència i la prevalença de la malaltia sugereixen un paper de les hormones sexuals en la patogènesi de la malaltia.

També als Estats Units s'ha trobat una major prevalença de la malaltia en la raça negra i en la hispànica.

A més del sexe, de l'edat i de la raça, l'estatus socio-econòmic té una influència en l'expressió de la malaltia. De manera que l'estatus socio-econòmic baix es relaciona amb una pitjor evolució de la malaltia.

1.4. ETIOLOGIA

La seva etiologia és desconeguda. Però, se l'ha vinculat amb una sèrie de factors genètics, hormonals i ambientals que poden actuar conjuntament i donar lloc a l'aparició de la malaltia.

El fet de què s'ha trobat una major prevalença entre bessons monocigots ha donat suport a la idea d'una etiologia genètica. S'ha estimat que entre un 5-12% dels familiars d'un pacient amb LES el poden arribar a desenvolupar. Estudis poblacionals han demostrat associacions entre múltiples gens HLA (antigen limfocitari humà) i el LES, però aquests resultats no han estat uniformes.

Evidències clíniques i experimentals sugereixen el paper important de les hormones sexuals. Els estudis demogràfics demostren una major prevalença en la dona i més durant els anys de fertilitat. Existeixen observacions fetes de milloria de la malaltia després de la ovariectomia i empitjorament de la malaltia durant l'embaràs.

Dins dels factors ambientals se l'ha relacionat amb certs fàrmacs, certes infeccions i a l'exposició a la llum ultravioleta.

1.5. MECANISMES PATOGENÈTICS

El LES és un prototipus de malaltia causada per immunocomplexes. Es caracteritza per l'excesiva producció auto-anticossos, la següent formació d'immunocomplexes i la lesió tissular mitjançada per aquests anticossos.

Aquests anticossos es produeixen per una immunoregulació anòmala que afecta tant a la immunitat humoral com a la cèl.lular (1, 2). (Taula I i II).

La majoria de les anomalies en la immunitat cèl.lular en en LES són més atribuïbles al propi procés autoimmune que no pas a defectes intrínsecs, així doncs, aquests defectes són més pronunciats durant els

brots de la malaltia i en els moments de remissió de la malaltia són menys importants o inclús indetectables.

Taula I Alteracions en la immunitat cèl lular
--

1. Anomalies Estructurals

Alteracions en la migració polar de les proteïnes de membrana

Producció disminuïda AMPc a l'adenosina

2. Activació augmentada dels limfòcits T
--

Expressió d'antígens d'activació

Resposta augmentada de la IL-2

Augment de la producció de la IL-6

3. Alteracions de les subpoblacions limfocitàries

Disminució dels limfòcits T supresors

Reducció dels limfòcits T gamma-delta

4. Alteracions de les citoquines

Producció disminuïda de la IL-1,IL-2, TNF-alfa
--

Producció elevada de IL-10

Taula II Alteracions de la immunitat humoral

1. Alteracions dels limfòcits B

Proliferació espontània i producció d'anticossos
--

Excesiva resposta als limfòcits T

2. Producció d'autoanticossos

Producció d'anticossos anti-DNA

Formació immunocomplexes

1.6. MANIFESTACIONS CLÍNiques i HEMATOLÒGIQUES

En el LES s'observen una sèrie de manifestacions generals i unes manifestacions específiques d'òrgans com la pell, les mucoses, les

articulacions, ronyó, cervell, seroses, pulmons, cor i tracte gastrointestinal.

Dins les alteracions hematològiques hi ha anèmia de diferents etiologies, leucopènia i limfopènia, plaquetopènia i hipocomplementèmia.

Típicament es caracteritza per la presència d'autoanticossos. D'entre d'ells cal destacar com a més prevalents els anticossos anti-nuclears (ANA) i els anticossos anti-DNA nadiu (àcid desoxirribonucleic) com a més específics.

1.7. CRITERIS DIAGNÒSTICS

El LES és una malaltia heterogènia tant en la seva expressió clínica com serològica, per aquest motiu s'han elaborat uns criteris classificatoris per l'American Rheumatism Association (ARA) (3), de manera que per diagnosticar un pacient de LES es precisen de la presència simultània o progressiva de 4 dels 11 criteris.

S'han definit altres formes del LES que el clàssic. Així, es considera un LES incomplet quan un pacient reuneix menys dels 4 criteris.

1.8. EVOLUCIÓ I PRONÒSTIC

L'evolució de la malaltia es caracteritza per presentar-se en forma de brots. Per aquest motiu també s'han creat uns índexs per valorar l'activitat de la malaltia. Els més utilitzats han estat el SLE Disease Activity Index (SLEDAI), el British Isles Lupus Assesment Group (BILAG) i el SLE Activity Measure (SLAM) (4).

El pronòstic d'aquest pacients ha millorat en les darreres dècades tant perquè s'ha conegut més la malaltia, s'ha diagnosticat més precoçment i la terapèutica ha estat més agressiva. Els darrers estudis situen la supervivència en un 70% als 20 anys.

I.2. TROMBOSI I LUPUS

2.1. EPIDEMIOLOGIA

La trombosi tant arterial com venosa és un fenomen més comú en els pacients amb lupus eritematós sistèmic que en la població general. La incidència de trombosi venosa en la població general s'ha estimat d'un 0,1%/ any ó 1/1000 individus/any en els països desenvolupats (5). Els estudis fets en pacients amb lupus eritematós sistèmic s'ha estimat la freqüència de trombosi entre un 9 i un 38% segons els estudis (6,7). En un estudi prospectiu sobre lupus i trombosi de Hopkins d'una sèrie de 551 pacients amb LES, la incidència de trombosi va ser de 2/100 persones/any (8). Un altre estudi sobre un meta-anàlisi de 1000 pacients amb LES varen trobar un 28% de fenòmens trombòtics en aquests pacients (9).

Aquest fet es podria explicar perquè per una banda aquests pacients tenen una elevada prevalença dels factors de risc típics per la trombosi, tal com demostra Petri et al (10) i per altre banda per uns mecanismes immunològics protrombòtics on hi participen diferents autoanticossos.

2.2. MECANISMES PATOGENÈTICS

Podriem classificar els mecanismes patogènics de la trombosi en els pacients amb lupus eritematós sistèmic en mecanismes no immunològics i mecanismes immunològics.

2.2.A. MECANISMES NO IMMUNOLÒGICS.

Dins d'aquest grup s'inclourien aquelles situacions clíniques o factors de risc clàssicament associats a la trombosi arterial i venosa que afecten tant a la població general com en aquest grup de pacients i unes situacions com la nefropatia i l'activitat de la malaltia més propies d'aquests pacients (taula III). També dins del grup de mecanismes no immunològics s'han d'incloure aquells defectes congènits de les proteïnes sanguínies o de les plaquetes (taula IV).

Taula III Condicions clíniques associades a la trombosi

arterial

Arteriosclerosi	Policitèmia i síndromes
Tabaquisme	d'hiperviscositat
Hipertensió arterial	Corticoides
Diabetis	Dislipèmia

venosa

Cirurgia	Síndrome nefròtica
Traumatisme	Anticonceptius orals
Immobilitat	Embaràs / puerperi
Estasi	Neoplàssies
Obesitat	

Taula IV Defectes de proteïnes plasmàtiques

- Resistència a la proteïna C activada (factor V de Leiden)
 - Protrombina anòmala
 - Defectes de l'antitrombina III
 - Defectes de la proteïna C i S
 - Dèficit d'heparina cofactor II
 - Disfibrinogenèmia
 - Defectes del plasminògen
 - Defectes de l'inhibidor de l'activador del plasminògen
 - Defectes del factor XII
 - Hiperhomocisteïnèmia
-

A - 1 FACTORS DE RISC CLÍNICS

Malgrat aquestes situacions, tal com he esmentat previament, es donen també en la població general, algunes d'elles tenen una prevalença superior i algunes característiques propies derivades de la propia malaltia. A continuació només comentaré els trets característics d'aquestes situacions en els pacients amb LES.

a - 1.1. Hipertensió arterial

La hipertensió arterial (HTA) també és més prevalent en aquests pacients (11, 12) i sobretot en aquell grup de malalts amb nefropatia i insuficiència renal. En l'estudi fet per Petri va trobar que fins un 41% de la sèrie dels malalts precisaven de tractament antihipertensiu. També l'ús de corticoides afavoriria un increment de les xifres de tensió arterial (13). S'ha considerat la HTA un factor predectiu de trombosi arterial en pacients amb LES (8,14).

a - 1.2. Dislipèmia

La dislipèmia és una de les principals causes d'arteriosclerosi prematura en el LES (15). S'observa en una alta freqüència en aquests pacients fins un 56% segons Petri et al (16) i fins un 73% segons Leong et al (17). Nivells de colesterol superiors a 200 mg/dl s'han considerat un factor de risc independent per l'aterosclerosi en pacients amb LES.

La dislipèmia en aquests pacients es deu a anomalies del perfil lípid, propies de la propia malaltia, és el que s'ha anomenat "el patró del lupus" considerat com nivells elevats de VLDL (lipoproteïnes de molt baixa densitat) i triglicèrids i nivells baixos de HDL (lipoproteïnes d'alta densitat) (18). Els altres motius d'alteració del perfil lipídic es deuen a la insuficiència renal, a la síndrome nefròtica, a l'associació amb malalties tiroidees i a l'ús de fàrmacs com els corticoides, antihipertensius i anticòmics (19). També s'ha relacionat la dislipoproteinèmia amb l'activitat de la malaltia (18).

S'ha considerat la dislipèmia un factor de risc predictiu de trombosi arterial en pacients amb LES (8,14).

En canvi, sembla que un fàrmac utilitzat amb freqüència en aquests pacients com és la hidroxiclороquina tindria un efecte protector envers la dislipèmia per un efecte d'inhibició de la síntesi de colesterol a nivell hepàtic.

a - 1.3. Activitat de la malaltia

L'activitat de la malaltia comporta un estat d'hipercoagulabilitat. S'han fet diferents estudis que han relacionat diferents marcadors de la coagulació i de la fibrinolisi amb l'activitat de la malaltia (20). Entre els marcadors estudiats han estat el fibrinopèptid A (21), el complex trombina-antitrombina III (22), els productes de degradació de la fibrina, la plasmina (23) i la trombomodulina (13). L'activitat de la malaltia en els diferents treballs s'ha mesurat amb l'índex de SLEDAI (4) i amb els nivells d'anticossos anti-DNA.

Per altre banda, també s'ha descrit que aquells pacients amb hipocomplementèmia o nivells elevats d'anti-DNA tenen major risc de trombosi en el futur (8).

També s'ha vinculat als anticossos anti-DNA un mecanisme patogènic a nivell de les cèl.lules endotelials que afavoririen fenòmens de vasculitis a nivell endotelial (24). Un altre mecanisme trombogènic relacionat amb l'activitat de la malaltia és la nefropatia i la síndrome nefròtica (25).

a - 1.4. Síndrome nefròtica

L'afectació renal en el LES és una manifestació freqüent. Moltes vegades la forma de manifestar-se la malaltia és en forma de la síndrome nefròtica.

La trombosi és una complicació freqüent en la síndrome nefròtica. La majoria dels episodis són venosos, però també s'han descrit arterials.

S'ha considerat un factor de risc per l'ateroscleosi prematura en pacients amb LES (25).

Els mecanismes implicats en un estat protrombòtic en la síndrome nefròtica són deguts a un estat d'hipercoagulabilitat per augment de diferents factors de la coagulació (V,VIII,VII,X), una hiperfibrino-

genèmia, una disminució dels inhibidors fisiològics (PS,PC,ATIII) i per alteracions plaquetars. Les alteracions plaquetars són degudes a un augment en l'adhesió plaquetària i a un augment de l'agregació plaquetar. Aquest fenomen es deuen a un augment en la síntesi de tromboxà A₂ i a un augment de la síntesi del factor von Willebrand (vWF) entre d'altres dels mecanismes descrits (26).

a - 1.5. Embaràs i puerperi

Tant l'embaràs com el puerperi són factors de risc clínic per la trombosi venosa. La incidència en la població general es situa en un 0,6 per 1000 en dones de menys de 35 anys i en un 1,2 en dones per sobre de 35 anys. En el post-part aquestes xifres són d'un 0,3 per 1000 i 0,7 per 1000 respectivament (27). Altres autors troben més incidència durant el puerperi (28). Aquest risc s'ha relacionat amb l'edat, el sobrepès, antecedents de trombosi familiar i trombofilies.

Els mecanismes pels què es produeixen són per una estasi venosa, per un augment de factors procoagulants com el factor von Willebrand, el factor VIII, el factor V i el fibrinògen i per una disminució en els mecanismes de la fibrinolisi. Respecte aquest darrer mecanisme s'ha involucrat a un augment en el PAI-2 (inhibidor dels activadors del plasminògen).

En la majoria de les ocasions la trombosi es produeix en l'extremitat inferior dreta i són més proximals respecte a dones no embarasades.

a - 1.6. Anticonceptius orals

L'ús anticonceptius orals (ACO) incrementa el risc de trombosi venosa en una població de dones normals. La seva freqüència s'estima en un 19/10.000. En els estudis fets amb pacients amb LES segons Petri et al (29) un 46% de les pacients han pres ACO en alguna ocasió i en el de Manzi et al entre un 41-58% (12). Aquest risc esta relacionat amb la dosi d'estrogèns. El mecanisme pel què actuen és multifactorial.

Els mecanismes pel què són trombogènics són per afavorir la proliferació endotelial, augment de la estasi venosa, alteració dels

factors de la coagulació i de les plaquetes, disminució de la fibrinolisi i disminució en els nivells de proteïna S.

En moltes ocasions aquest risc es potencia per altres factors de risc associats com el fet de fumar, dislipèmies i la presència del factor V de Leiden. A més, en el grup de pacients amb LES s'hi afageixen altres factors que incrementen el risc de trombosi com la presència d'anticossos antifosfolípid, la síndrome nefròtica i l'activitat de la malaltia (30). Hansen et al (14) no consideren l'ús de ACO com un factor predictiu per trombosi en pacients amb LES. Altres autors com Julkunene et al (31) consideren que l'ús d'ACO incrementa el risc de trombosi venosa en aquesta població.

a - 1.7. Corticoides

Els corticoides actuen afavorint una arteriosclerosi prematura en pacients amb LES. Els mecanismes implicats són afavorint les alteracions en el perfil lipídic, la hipertensió per alteracions en el mecanisme hidrosalí, com a inductors del desenvolupament de la intolerància a la glucosa i en l'obesitat (13,16).

En un estudi prospectiu valorant l'aparició de malaltia coronària definida com aparició d'angina, d'infart o de mort sobtada amb el temps de consum de corticoides, el mitjana de la dosi i la dosi màxima de corticoides que havien rebut, només troben valorable la durada de l'ús de corticoides (19). La duració del consum de corticoides també ha estat considerat un factor predisponent a l'arteriosclerosi prematura en pacients amb LES per altres autors (12,13). En canvi, altres treballs no el consideren un factor de risc (32).

a - 1.8. Antipalúdics

La hidroxiclороquina tindria un efecte protector envers la dislipèmia per un efecte d'inhibició de la síntesi de colesterol a nivell hepàtic. L'ús d'hidroxiclороquina s'ha associat amb nivells més baixos de colesterol, triglicèrids i de LDL colesterol en pacients amb lupus (33). De manera inversa a la dosis de corticoides, una dosi entre 200-400 mg de

hidroxicloroquina s'ha associat a una disminució de 8,9 mg de les xifres de colesterol (16).

Els antipalúdics també tenen un efecte en el metabolisme de la glucosa. Un estudi prospectiu en diabètics mostra un disminució tant dels nivells de glucosa com de l'hemoglobina glicosilada.

També l'ús d'antimàlarics redueix el risc de trombosi venosa després de la cirurgia.

A - 2 DÈFICITS CONGÈNITS DE PROTEÏNES SANGUÍNEES

a - 2.1. Dèficit antitrombina III

L'antitrombina (AT) és una glicoproteïna de 58 kd (kilodalton) de pes molecular que pertany a la família dels inhibidors de les serin-proteases.

Es el principal inhibidor de la trombina i també inhibeix altres serin proteases activades com els factors Xa, IXa, XIa, XIIa i la kalicraïna. La inactivació de les proteïnases per l'antitrombina es produeix per la formació d'un complex irreversibile amb relació 1:1. En la situació Arg 393 forma una unió estable amb el lloc actiu de les serinproteases. La inhibició d'aquestes proteases és relativament lenta, però és accelerada fins a 1000 vegades per la unió de la antitrombina amb l'heparina i altres compostos similars a l'heparina ("heparin-like"). La unió amb l'heparina comporta un canvi conformacional de l'antitrombina que facilita la seva unió amb les serin-proteases.

Freqüència i fenotipus

El gen que la codifica es troba en el cromosoma 1 entre 1q23 i 1q25 (34) El tipus d'herència és autosòmica dominant (AD). La prevalença d'antitrombina anòmala en la població general és 1/2.000-5.0000 individus (35) i en un grup de pacients amb trombosi és del 2,8%.

Clínica

Va ser el primer defecte descrit en una família amb història de trombosi. Va ser descrit per Egeberg a l'any 1965 (7). En la majoria dels

pacients el fenomen trombòtic té lloc en presència d'un altre factor de risc. La forma homozigota és incompatible amb la vida a excepció de defectes tipus II HBS on presenten fenòmens trombòtics a edats joves i sobretot a nivell arterial. La trombotosi venosa pot afectar a un lloc insusual en un 5% de les ocasions, malgrat la TVP (trombotosi venosa profunda) d'extremitats inferiors és la clínica més freqüent i la tromboflebitis superficial és menys freqüent que en altres dèficits (PC,PS). S'associa a un alt risc de trombotosi durant l'embaràs i el puerperi (35).

Hi ha dèficits adquirits d'antitrombina III en diferents situacions com en la coagulació intravascular disseminada, hepatopaties, la síndrome nefròtica, l'ús d'anticonceptius orals i l'embaràs.

En pacients amb LES no hi ha diferències respecte a la població sana en quant a la freqüència de dèficits d'antitrombina III tal com demostren els diversos treballs (36,37,38). Cap d'aquests treballs troba diferències dels nivells d'antitrombina III respecte a la població sana i en aquells malalts on es troben nivells baixos no són nivells inferiors al 50% dels valors normals.

a - 2.2. Dèficit de proteïna C

La proteïna C (PC) és una glicoproteïna de 62 kd, vitamina k dependent que es sintetiza majoritàriament en el fetge. La PC és una proteïna multinodular. Es convertida a proteïna C activada (APC) per la trombina. Aquesta reacció és accelerada per la unió de la trombina a la trombomodulina (una proteïna de la membrana de les cèl.lules endotelials excepte en el cervell). La APC inactiva els cofactors Va i VIIIa. Per això, la APC precisa de la proteïna S. El sistema de la proteïna C és un dels majors sistemes inhibitoris de la coagulació particularment a nivell capilar donat que és on hi ha major densitat de receptors per la trombomodulina.

Freqüència i fenotipus

La freqüència del dèficit de proteïna C en la població general és entre el 0,14 i el 0,5% i entre el grup de pacients amb antecedents de trombosi venosa és entre 1,4 i un 8,6% (35).

Es coneixen unes 160 mutacions diferents. Es coneixen 2 tipus de dèficit. Tipus I on hi ha un dèficit de tant d'antígen com d'activitat i el tipus II on l'activitat és inferior als nivells.

Alguns autors han trobat una prevalença augmentada d'un dèficit de proteïna C en els pacients amb LES respecte a la població general, però aquests dèficits no es situen en nivells per sota del 50% dels valorars normals i, per tant, no es poden relacionar amb la trombosi (36). Els mecanismes atribuïts han estat per una reacció dels anticossos antifosfolípids amb la trombomodulina que acturia interferint a nivell de l'activació de la PC.

Clínica

En els anys 80 va ser descrita una família amb trombofilia i dèficit de proteïna C. Els pacients homozigots presenten als pocs dies del neixement un quadre de púrpura fulminans. En les formes heterozigotes la clínica d'aquest dèficit és molt similar a l'anterior.

La forma adquirida de dèficits de proteïna C han estat descrits en casos d'hepatopaties, coagulació intravascular disseminada, síndrome nefròtica, distress respiratori, embaràs, estats postoperatoris, després d'administració de L- asparaginasa (37).

Alguns autors han trobat una prevalença augmentada d'un dèficit de proteïna C en els pacients amb LES respecte a la població general però aquests dèficits no es situen en nivells per sota del 50% dels valors normals i, per tant, no es poden relacionar amb la trombosi (36). Els mecanismes atribuïts han estat per una reacció dels anticossos antifosfolípid amb la trombomodulina que acturia interferint a nivell de l'activació de la PC.

a - 2.3. Dèficit proteïna S

La proteïna S (PS) és també una glicoproteïna dependent de la vitamina K. Es sintetitza de forma majoritària a nivell hepàtic, però també en les cèl·lules endotelials, megacariocits i cèl·lules de Leydig. Estructuralment és una proteïna multinodular formada per un domini ric en gammacarboxiglutàmic, una regió sensible a la trombina, 4 dominis "epidermal growth factor like" i una regió carboxiterminal. La PS actua com un cofactor no enzimàtic de la APC en l'inactivació dels factors Va i VIIIa, probablement actua facilitant la formació del complex enzim-substrat en la superfície de les membranes. En el plasma la PS circula lliure en un 40% i en combinació amb la fracció C4b- proteïna en un 60%. Només la forma lliure actua com a cofactor de la APC. Encara que la porció combinada pot tenir també un efecte anticoagulant mitjançant la inhibició dels factors Xa i VIIIa i el complex protrombinasa.

Fenotipus i freqüència

La freqüència del dèficit de PS en la població general es desconegut. Entre les sèries de pacients amb trombosi la freqüència és 2,2% (35). El tipus d'herència és AD i el nombre de mutacions és superior a 70. El gen que la codifica es troba en el cromosoma 3.

Diversos autors han observat un increment de la freqüència de dèficit de PS lliure en pacients amb LES i aPl (39,40). Els mecanismes que podrien justificar aquesta troballa serien per menys producció de la PS o per un augment del seu consum o per un augment de la PS unida a la fracció C4b i un aclarament després de la seva unió a algun component en la sang (38). En aquest treball varen trobar que els nivells de la PS total eren normals i que l'augment de nivells de la C4bBP podria ser la responsable d'aquest dèficit adquirit, donat que la C4bBP podria actuar com un reactant de fase aguda. Donat que hi ha un equilibri entre la PS lliure i la lligada això podria fer trencar l'equilibri disminuint la proporció de la PS lliure que és la que realment té el paper de cofactor

de la PC i així predisposar a un estat protrombòtic. Altres autors han demostrat dèficit tant de la PS total com de la lliure en pacients amb LES (41), altres sols en la proteïna S unida a la C4bBP (36). Un altre hipòtesi consisteix en què els anti-B2GPI (anticossos anti- α -2-glicoproteïna) interferien amb la C4bBP i un altre seria que algun component de la sang dels pacients amb LES acturia unint-se a la PS.

Clínica

La clínica és similar que en el dèficit de PC. També les causes que comporten un dèficit adquirit són les mateixes.

a - 2.4. Trombomodulina

Es un altre component de la via de la PC. Es una proteïna transmembrana que es sintetiza per les cèl.lules endotelials i que actua com un receptor per la trombina i com un cofactor per la trombina per l'activació de la PC. Donat que la seva concentració plasmàtica és baixa no es quantifica en plasma. Es coneixen 4 tipus diferents de mutacions. S'ha descrit també en la literatura com a causa de trombosi per Ohin et al (42).

a - 2.5. Inhibidor de la via del factor tissular (TFIP)

Trombofilies causades per aquesta via no han estat descrites.

a - 2.6. Dèficit d'heparina cofactor II

El cofactor II de l' heparina és un potent inhibidor de la trombina en presència de l'heparina. Aquest inhibidor també s'activa amb dermatan-sulfat present a la pell i altres teixits connectius. L'heparina cofactor II forma un complexe enzim-inhibidor de la trombina que funciona de forma indepenent a l'antitrombina III. En una família amb nivells del 50% s'han descrit fenòmens trombòtics (37).

a - 2.7. Sistema fibrinolític

Els estats d'hipercoagulabilitat per alteracions en el sistema fibrinolític no han estat tan ben caracteritzats com els casos anteriors.

La displasminogenèmia, la hipoplasminogenèmia i l'augment de les concentracions de l'inhibidor de l'activador del plasminògen han estat descrites com a causes de trombofilia per alteració en la fibrinolisi (43). Un 60% dels afectats presenten el primer episodi per sota dels 40 anys. També un increment en plasma de la glicoproteïna rica en histidina, que s'uneix al plasminògen i modula la formació de plasmina, ha estat descrita en una família amb fenòmens trombòtics (43).

Disfibrinogenèmies

Les disfibrinogenèmies, malgrat s'associen més a fenòmens hemorràgics (50% de les ocasions), també s'han descrit casos en què alteracions en la seva estructura s'associen a una resistència a l'acció lítica de la plasmina i, per tant, donen lloc a fenòmens trombòtics (20%) (34,44)

La freqüència de disfibrinogenèmies en pacients amb història de trombosi venosa és 0,8% (34).

a - 2.8. Factor V de Leiden

El factor V (FV) és una glicoproteïna de cadena única que es sintetitza en el fetge i en els megacariòcits i té una concentració plasmàtica de 20 nM/L. Conté un fragment aminoterminal (cadena pesada) i un fragment carboxi terminal (cadena lleugera) que aquest s'uneix de forma no covalent amb el calci. Durant la coagulació es convertit en FVa mitjançant la trombina o el factor Xa. La forma activada del FV actua com a cofactor no enzimàtic del complex protrombinasa (Xa, fosfolípids i calci) incrementant l'activitat catalítica 2000 vegades. També s'ha descrit un paper en la inactivació del factor VIII per la APC (34).

Freqüència i fenotipus

Aquesta és la causa més comú d'una anomalia d'una proteïna plasmàtica causant de trombosi. La forma heterozigota succeix entre 3-7% en la raça caucasiana (44) i la forma homozigota en 1/5.000 individus.

El gen del FV es troba en el cromosoma 1 (1q21-25). A l'any 1994 es va descriure una mutació puntual (Arg 506 a Gln) que causava el 90% dels fenotipus de la APC-R. Aquesta mutació impedeix l'enclavament de la APC en el factor V. La resistència a la APC ja s'havia descrit previament a l'any 1993.

Donat que té una elevada prevalença en la població general, aquest dèficit s'associa freqüentment a altres com el dèficit de PC, PS i antitrombina (34).

Clínica

S'han descrit tant trombosi venoses com arterials associades a aquesta alteració del FV. La manifestació més comuna és la trombosi venosa profunda de les extremitats inferiors en el 90% de les ocasions. Els pacients amb aquest dèficit tenen una tendència inferior a la trombosi que els afectes de dèficit de AT, PC ó PS. Com en els dèficits previs en la meitat de les ocasions es troba un altre factor de risc circumstancial (35). S'ha descrit un risc augmentat en el cas d'ús anticonceptius orals (34).

Diagnòstic

El diagnòstic de la resistència a la PC es feia originalment mitjançant un test funcional basat en la capacitat del plasma del malalt de resistir a la prolongació del temps parcial de tromboplastina activada (TTPA) causat al afegir APC. Hi ha un assaig comercialitzat d'aquesta versió. Aquest assatjos tenen una sensibilitat i especificitat entre un 85-90%. En els casos de valors límits es precís buscar la mutació del factor V que es realitza per un anàlisi de DNA.

a - 2.9. Protrombina variant 20210 A

L'augment plasmàtic de protrombina condiciona un risc de trombosi. Poort el et al l'any 1996 van descriure una mutació puntual en la mol.lècula de protrombina (substitució A per G en la posició 20210) que s'associava a un risc incrementat per la trombosi (45). En l'estudi de trombofilia de Leiden es va trobar en un 2,3% dels controls sans i en 6,2% del grup de trombosi. Junt amb el factor V de Leiden constitueixen les causes més freqüents de trombofilia inherent. La prevalença de les dues mutacions simultànies en la població general s'estima entre 1/1000 i la seva prevalença en pacients amb història de trombosi entre 1-5% (46).

a - 2.10. Hiperhomocisteïnèmia

Bioquímica

L'homocisteïna és un àcid amino-sulfidril derivat de la metionina. Els seus nivells normals en plasma són entre 5 i 15 $\mu\text{mol/L}$. El seu metabolisme intracèl.lular té lloc per la remetilació a metionina per l'enzim metiltetrahidrofolat reductasa (MTHFR) ó per la transulfuració a cisteïna per l'enzim cistationina γ -sintetasa (CBS). En aquestes reaccions hi participen cofactors que són la vitamina B12 per la MTHFR i la vitamina B6 per la CBS (44). Alteracions en aquest mecanismes deguts a defectes genètics en els enzims que hi participen ó bé defectes adquirits dels seus cofactors com dèficits de folats en la ingesta, drogues i la insuficiència renal, comporten un excés en plasma d'homocisteïna. A les accions trombogèniques de l'homocisteïna se li coneixen accions sobre les cèl.lules endotelials com modulació de la funció de la trombomodulina, la inhibició de la unió de l'activador del plasminògen a la cèl.lula endotelial, inhibició la síntesis de prostaciclina, l'activació del factor V, inibeix l'activació de la proteïna C, disminució de la producció d'àcid nítric, inducció de factor tissular,

augment de l'adhesió plaquetaria i afavorir el dipòsit de la lipoproteïna A en les superfícies de fibrina (47)

Freqüència i fenotipus

Les causes més severes de hiperhomocisteïnèmia són degudes a defectes genètics en els enzims que participen en la remetilació i transulfuració. La forma més freqüent resulta d'un dèficit de l'acció de la MTHFR i la forma més severa es deu a un dèficit homozigot de CBS. Aquest dèficit és present en la població general entre 1/200.000-1/355.000 individus. El defecte heterozigot es situa entre 0,3-1,4% de la població general (44). Entre un 5-10% dels pacients afectes d'una hiperhomocisteïnèmia greu presenten un dèficit de MTHFR. La forma homozigota es situa en la població general entre 1,5-15%.

Clínica

Molts estudis han vinculat la hiperhomocisteïnèmia a un augment de la incidència i prematuritat de malaltia arterial i de la malaltia tromboembòlica. Però, la trombosi només succeeix en un terç dels pacients (48). La forma més severa que és la deguda a un defecte homozigot en la CBS presenten nivells en plasma superiors a 400 $\mu\text{mol/L}$ i presenten retard mental, anormalitats esquelètiques, lent ectòpica i malaltia vascular prematura. La forma homozigota del defecte en la MTHFR també està associada a alteracions neurològiques i malaltia vascular prematura. Les formes mínimes o moderades d'hiperhomocisteïnèmia succeïxen en els defectes heterozigots i en les formes adquirides. Les formes adquirides es deuen a nivells baixos de folats ó vitamina B6 principalment en persones grans, la ingesta de fàrmacs que interfereixen en el metabolisme dels folats com el metotrexate i els anticonvulsions. Diversos estudis han demostrat que l'hiperhomocisteïnèmia per se constitueix un factor de risc independent per la malaltia arterial i la venosa. Se l'ha associat a accidents vasculars cerebrals, infart agut de miocardi, estenosi carotídea i malaltia vascular perifèrica. També nivells mitjans i

moderats presenten un risc augmentat per trombosi venosa en joves i trombosi recurrents. En l'estudi de Leiden de trombofilia (44) un 10% dels pacients amb un primer episodi de trombosi venosa (TV) tenien nivells alts d'homocisteïna. Les manifestacions de la trombosi venosa no es diferencien dels altres síndromes trombofílics, sent la TV d'extremitats inferiors la clínica més habitual. Segons la sèrie de 67 pacients de Cattaneo et al (49) el 64% presentaven TVP, 24% tromboflebitis, 12% trombosi mesentèrica o cerebral. I també en la majoria de les ocasions estava associat en el moment de la trombosi a un altre factor de risc.

Dos estudis fets per dos autors diferents demostren que en els pacients amb LES l'hiperhomocisteïnèmia és més freqüent que en la població general de manera que fins un 15% dels pacients presenten nivells per sobre de 14 $\mu\text{mol/L}$ (50,51) i també que la hiperhomocisteïnèmia s'associa exclusivament a la trombosi arterial. Fijnhheer et al (50) també va trobar que no hi havia associació entre el genotipus de la MTHRF amb les concentracions de homocisteïna ni amb el risc de trombosi. En canvi, si varen trobar-hi nivells alts en aquell grup de malalts amb insuficiència renal. Això es deu a què el metabolisme de la homocisteïna és en dos terços d'origen renal. També varen associar nivells alts d'homocisteïna en aquell grup de pacients que prenen tractament amb corticoides, metotrexate i amb l'ús d'anticonceptius orals. Petri et al (51) atribueixen l'efecte dels corticoides al fet de què donat que el tractament amb corticoides suposa un marcador de severitat de la malaltia i pot reflectar una reducció en l'aclarament de la homocisteïna malgrat la creatinina sèrica tingui uns valors normals.

Sembla doncs, que els pacients amb LES presenten nivells més alts d'homocisteïna i més aquells amb insuficiència renal i a què a diferència d'estudis fets en població general és un factor de risc independent per la trombosi arterial.

Diagnòstic

Es diagnostica mesurant els nivells plasmàtics d'homocisteïna. Els mètodes que s'utilitzen són cromatografia per intercanvi iònic, cromatografia de gas o cromatografia líquida i per mètodes d'ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay). Actualment també es pot fer mitjançant la identificació molecular de les mutacions enzimàtiques.

2.2.B. MECANISMES IMMUNOLÒGICS.

B - 1 CONCEPTE

Serien les causes de trombosi on s'implica un autoanticòs com a responsable de la trombosi. Es el que també s'anomena trombosi mitjada per anticossos (52). El concepte de que la trombosi podria ser un fenomen immune i on un anticòs estaria implicat és un concepte recent. Alguns autors consideren que els anticossos actuen induint un estat protrombòtic on manca un estímul local per induir la formació d'un trombo. Quan es parla de trombosi mitjada per anticossos la síndrome antifosfolípid és l'entitat més evident de la mateixa. Però, hi ha altres formes de trombosi mitjada per anticossos.

Altres entitats conegudes són la trombosi i trombocitopènia induïda per heparina (HIT), anticossos enfront del factor von Willebrand i els anticossos anti-OKT3 en trasplantants renals.

La HIT esta causada per una immunoglobulina (Ig), normalment una IgG, que és posa de manifest a partir del cinquè dia de la primera exposició a l'heparina. L'antígen al que van dirigits aquests anticossos és una macromolècula constituïda per l'heparina i el factor plaquetari 4. Aquest factor es troba a nivell de la membrana plaquetaria i de l'endoteli, de manera que els anticossos afavoririen l'activació plaquetaria i la inducció de l'expressió del factor tissular a nivell endotelial (53,54).

Anticossos en front del factor von Willebrand (avWF) van ser descrits l'any 1998 en una pacient amb múltiples pèrdues fetals, un episodi de

isquèmia cerebral i un infart agut de miocardi. L'anticòs era una IgG en front del vWF i el mecanisme pel qual actuava era mitjançant l'activació de les plaquetes (55).

Recentment, s'ha descrit en la púrpura trombòtica trombocitopènica (PTT) un inhibidor d'una esterasa responsable de la fragmentació del factor von Willebrand (56).

Alguns pacients trasplantats renals, als que se'ls hi havia administrat OKT·3 com a profilaxi en el rebuig, presentaven trombosi a partir de la segona setmana del trasplant (57). S'han demostrat efectes procoagulants "in vivo" després de l'administració OKT·3, el mecanisme implicat és per un augment de les molècules d'expressió dels monòcits.

B - 2 ANTICOSSOS TROMBOGÈNICS

Hem classificat els diferents anticossos trombogènics en els següents grups (taula V).

Taula V Anticossos trombogènics

A. Anticossos antifosfolípid-proteïnes (APA)

Serologia luètica falsament positiva (reagina)	Anticossos en front fosfolípids aniónics
Anticoagulant lúpic	• Antifosfatilserina
Anticossos anticardiopina	• Anti àcid fosfatídic
Anti- ₂ -glicoproteïna	• Antifosfatidilinositol
Anti-protrombina	Anticossos en front de fosfolípids neutres
Anti-anexina	• Antifosfatidiletanolamina

B. Anticossos en front dels inhibidors fisiològics de la coagulació

Anticossos en front dels components de la via de la proteïna C	Anti-antitrombina III
• Anti-proteïna C	
• Anti-proteïna S	
• Anti-trombomodulina	

C. Anticossos en front de components de la fibrinolisi

Anti-rtPA

Anti-factor XII

D. Altres Anticossos

Anti-heparansulfat

b - 2.1. ANTICOSSOS ANTIFOSFOLÍPID
Concepte

Els anticossos antifosfolípid són un grup heterogeni d'immunoglobulines amb reactivitat en front de fosfolípids units a proteïnes, d'aquí que actualment es considera més correcta anomenar aquesta família com els anticossos antifosfolípid-proteïnes (APA) (58).

Des de la segona guerra mundial es coneix el concepte de serologia luètica falsament positiva com a manera de determinar la presència d'APA. S'havia utilitzat aquest test com a cribatge entre dones joves i en aquell subgrup en el que es detectava de forma persistent, presentaven una malaltia autoimmune de base i una major associació a plaquetopènia.

Dins d'aquesta família els més coneguts són l'anticoagulant lúpica i l'anticardiolipina. Els diferents membres d'aquesta família es citen en la taula V.

Concepte de síndrome antifosfolípid

Els anticossos antifosfolípid es poden detectar en diferents malalties com les malalties autoimmunes, infeccions, neoplàssies i en relació a fàrmacs. Quan aquests anticossos apareixen en el contexte d'infeccions es detecten de forma transitòria, a diferència, de quan apareixen en el contexte d'una malaltia autoimmune que solen tenir una persistència crònica. Dins de les malalties autoimmunes és en el LES on presenten una major incidència, on es detecten a nivells més elevats i on presenten repercussió clínica. No obstant, en la revisió de la literatura fins en un 50% dels casos, no hi ha una malaltia de base que ho expliqui. En front aquesta situació es va establir una forma pedagògica d'englobar aquests casos en l'anomenat síndrome antifosfolípid primari (SAP) amb uns criteris clínics i de laboratori. Els criteris més utilitzats han estat els de Hugues (59,60).

b - 2.1.1. ANTICOAGULANT LUPIC (AL)

Es una immunoglobulina que pertany a la família dels anticossos antifosfolípid i que actua com un inhibidor de la coagulació, però que no reconeix un factor específic de la coagulació. Actua allargant els temps de coagulació on intervenen fosfolípids, així, actua alterant els temps de tromboplastina parcial activada i ocasionalment el de protrombina. Però, malgrat altera les proves de coagulació, no hi ha una correlació entre la inhibició "in vitro" de la coagulació que suggeriria un

estat hemorràgic i la predisposició “in vivo” a la trombosi. Aquesta situació paradòjica va ser descrita a l’any 1963 per Bowie et al.

La presència d’un anticòs circulant va ser presentat per Conley i Hartmann l’any 1952 en dos pacients amb LES. Els que li vàren donar el nom d’anticoagulant lúpic (AL) van ser Feinstein i Rapaport a l’any 1972.

Actualment esta clar que el AL és un factor per la predisposició de trombosi tant arterial com venosa i és uns dels constituents de l’anomenat síndrome antifosfolípid.

Autoantígen

Malgrat inicialment es creia que l’AL eren específics pels fosfolípids de càrrega aniònica, actualment se sap que són específics per complexes formats per proteïnes i fosfolípids (61). Són múltiples les proteïnes implicades com a antígens (Taula VI). Les més conegudes són la protrombina i la β_2 -glicoproteïna (B2GPI).

Bervers et al a l’any 1991 van observar que alguns AL es dirigien en front d’un complex format per la protrombina i fosfolípids. Aquest AL són específics d’espècie i reconeixen un neoepítot de la protrombina. Aquest neoepítot s’expressa quan la protrombina s’uneix a fosfolípids aniònics o a altres superfícies com la placa dels microtiters.

Galli et al a l’any 1990 vàren demostrar que la B2GPI era un altre antígen i que es poden diferenciar els AL depenents de protrombina i els de B2GPI.

Autoanticossos

Els AL són immnuglobulines del tipus IgG, IgM, IgA ó mixtes que interfereixen “in vitro” tests de coagulació depenents de fosfolípids .

Implicació clínica

La trombosi tant arterial com la venosa, és la manifestació clínica més freqüentment associada a l’AL, seguida de les pèrdues fetals i la trombopènia. Bowie et al a l’any 1963 va ser el primer en descriure la trombosi com a complicació en 4 de 8 pacients amb LES i AL.

Posteriorment, Lechner et al van trobar una incidència del 30% de trombosi en pacients amb AL mentres que la trombosi era infreqüent en pacients amb LES sense AL (62).

La prevalença de l'anticoagulant lúpic en la població general és del 2% (9). S'ha detectat en pacients amb altres malalties immunològiques, en relació amb alguns fàrmacs i amb neoplàsies. La prevalença en pacients amb LES es situa entre el 10 i el 60% segons les diferents sèries. En un meta-anàlisi fet per Love et al (9) de 1000 pacients amb LES, troben que un 34% presenta AL.

Revisions en la literatura situen que entre el 25 i el 40% dels pacients amb AL desenvolupen trombosi, és doncs, l'anticòs més associat a trombosi. En el metanàlisi de Love et al van trobar que el risc de presentar trombosi venosa en el subgrup de pacients amb AL era de 6 vegades respecte els AL negatius (9,63).

La localització més freqüent és el territori venós de les extremitats inferiors, seguit del territori arterial cerebral i posteriorment de les arteries perifèriques (62).

Mètodes de detecció

El Subcomitè per l'estandarització de l' anticoagulant lúpic creat per la Societat Internacional de trombosi i Hemostasia ha publicat una guia sobre els criteris de determinació de l'AL (64).

Relació amb altres anticossos

Un 60% dels pacients AL positius són també positius pels anticossos anticardiolipina (aCL) (65). Quan es valoren amb nivells d'anticardiolipina alts la relació es major fins el 80% (66,67). També hi ha correlació amb els anticossos anti-B2GPI i anti-protrombina, però en menor proporció (68).

b - 2.1.2. ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA (aCL)

Els anticossos anticardiolipina són anticossos que es detecten per la tècnica d'ELISA, i l'antigen és la cardiolipina.

Antígen

A l'any 1983 es va descriure un mètode per radioimmunoanàlisi per detectar anticossos anticardiolipina. Diversos autors han observat que es requereix la B2GPI per la unió dels anticossos anticardiolipina a la cardiolipina. Aquest requeriment de la B2GPI diferencia aquells anticossos anticardiolipina en el contexte de malalties immunològiques dels que apareixen en el contexte de la sífilis o d'altres infeccions.

Els aCL dependents de B2GPI són els que tenen una implicació clínica (69). Els anomenats independents de la presència de B2GPI són els presenten alguns pacients amb infeccions com en la sífilis, malària, HIV (virus de la immunodeficiència humana) i la febre Q (70).

Mètodes de detecció

Per determinar els aCL es va utilitzar per Harris l'any 83 una tècnica de radioimmunoanàlisi en fase sòlida (71) i a partir del 1985 s'han determinat per la tècnica d'ELISA. Donada la variabilitat en la tècnica utilitzada s'han creat grups internacionals per la seva estandarització (72,73). De manera que es poden quantificar en forma d'unitats que són el resultat de la transformació de l'absorbància en concentracions d'anticossos. Per definició, una unitat GPL o MPL representa l'activitat resultant de la unió a la cardiolipina d'una mostra donada a la concentració de 1 µg/ml de l'isotipus IgG o IgM. S'ha parlat de nivells negatius, baixos, mitjos i alts corresponents a unitats GPL o MPL <5, 5-20, 20-80 o >80 respectivament.

Implicació clínica

Els diferents estudis situen la positivitat d'aquests anticossos entre un 10 i un 60% dels pacients amb LES, amb una mitjana del 44% tal com es recull en un meta-anàlisi de 1000 pacients (9), molts d'aquests pacients són positius de forma intermitent o bé en una única determinació. En la població general són positius en un 2-9% (74).

Al igual que el AL també s'ha implicat en la trombosi arterial, venosa i la pèrdua fetal (75,76). Pel que fa a l'isotipus hi ha que només

el relaciona amb l'isotipus IgG (77,78). El fet de presentar aquests anticossos duplica el risc de presentar trombosi (63). En un meta-anàlisi de 23 treballs amb 300 pacients aCL positius un 40% va presentar una complicació trombòtica, mentre's que només la varen presentar un 18% dels 364 que eren aCL negatius (9). Per altra banda, són predictors de desenvolupar trombosi i s'ha relacionat el seu risc trombòtic en funció dels nivells de l'anticòs (70), de manera que nivells per sobre de 40 GPL s'ha considerat un risc independent per la trombosi. També se'ls ha implicat al igual que els AL en la valvulopatia mitral o aòrtica, en la cardiopatia isquèmica en les diferents formes d'expressar-se (angina, infart agut de miocardi i mort sobtada), alteracions neurològiques i pèrdues fetals (70).

Relació amb altres anticossos

Hi ha una forta relació amb l'anticoagulant lúpic. De manera que un 45% de pacients amb aCL tenen AL positiu i un 59% dels AL positius tenen aCL (9) i també amb anticossos anti-B2GPI (79).

b - 2.1.3. ANTICOSSOS ANTI- α 2-GLICOPROTEÏNA (α B2GPI)

A l'any 1990 tres grups diferents de forma independent (Galli et al (80), Mc Neil et al (81), Matsuura et al (82)) van descriure que els anticossos en front de l'anticardiolipina no s'unien a ella en absència de plasma o de suero. Aquest component crític va ser la B2GPI. Lozier et al a l'any 1984 varen descriure la seqüència d'aminoàcids que la constituïa.

Autoantígen

La α 2-glicoproteïna és una glicoproteïna de 50 Kd present en el plasma a concentracions de 200 μ g/mL i amb activitat anticoagulant "in-vitro". Estructuralment pertany a la família del complement i la seqüència d'aminoàcids consta de 326 aminoàcids distribuïts en 5 dominis homòlegs anomenats "sushi". La B2GPI circula associada amb fosfolípids aniònics i lipoproteïnes. Un 40% de la B2GPI plasmàtica circula unida a lipoproteïnes pel què també se la coneix com a

apolipoproteïna H. El lloc d'unió als fosfolípids es troba en el darrer domini.

Els antigens potencials d'aquests anticossos són doncs o únicament la B2GPI, o un complexe format per la B2GPI amb fosfolípids aniònics, o antigens críptics que s'expressen com a conseqüència de la unió de la B2GPI als fosfolípids o solsament neoantigens o antigens críptics de la B2GPI que apareixen quan aquesta s'uneix a superfícies aniòniques com vesícules de cardiolipina, "cardiolipin-coated plates" i plaques d'alta afinitat.

Mètodes de detecció

La detecció es fa per mètodes d'ELISA. Sembla que hi havia discrepàncies en quan si aquests anticossos precisen o no dels fosfolípid i què això depen del tipus de placa utilitzada per la seva detecció. De manera que no es detecten si són plaques de poliesterè no tractades i que si es detecten en plaques d'alta finitat tractades amb irradiació gamma. Aquesta irradiació oxidaria les superfícies del poliesterè i augmentaria la capacitat del plàstic d'unir-se a certes proteïnes.

A concentracions fisiològiques de B2GPI la seva unió a en la fase fluida és dèbil. Això es creu que és degut a la baixa afinitat dels anticossos i que per la seva detecció per ELISA es requereix l'agrupació o una densitat elevada d'antigens immobilitzats per tal de permetre unions bivalents o multivalents.

"In vivo" els anticossos en front la B2GPI s'uneixen a la B2GPI quan es troba agrupada en la superfície de fosfolípids aniònics com en l'endoteli o bé en les plaquetes activades però no s'uniria en la circulació.

Implicació clínica

En la revisió de la literatura entre un 20-40% dels pacients amb LES tenen anticossos anti-B2GPI (aB2GPI). Clínicament s'ha associat als aB2GPI a la trombosi, pèrdues fetals i trombocitopènia en pacients amb LES (79,83,84,85) i altres estudis no els associen a la trombosi (86,87).

Hi ha diferents treballs en la literatura que identifiquen un grup de pacients amb fenòmens trombòtics que són només positius per aquest anticòs i negatius per l'AL i l'aCL (79,87,88).

Alguns autors inclús consideren els aB2GPI com a marcadors més específics per la trombosi que els aCL (83,89).

Pel que fa a l'isotipus alguns treballs han relacionat el risc trombòtic tant pel que fa a la venosa com a l'arterial amb els IgG i amb els IgM (90,91), mentre altres només ho han fet amb únicament amb el IgG (92)

.

Relació amb altres anticòssos

Hi ha una correlació positiva pels anticòssos anti-B2GPI IgG i aCL IgG (83,84,90,92) i amb el AL (83,93).

b - 2.1.4. ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA o ANTICOSSOS ANTI-FACTOR II (aPT o aFII)

Loeliger et al a l'any 1959 van suggerir que la protrombina era el cofactor de l'anticoagulant lúpic. Posteriorment Bajaj et al (94) van ser els primers en demostrar la presència d'anticòssos en front de la protrombina en dos pacients amb AL i hipoprotrombinèmia. La hipoprotrombinèmia va ser atribuïda al aclarament ràpid que es produïa dels complexos antígen-anticòs presents en la circulació. Posteriorment altres autors van descriure la presència d'aquests complexos en pacients amb anticoagulant lúpic sense presentar hipoprotrombinèmia (95). Fleck et al (96) van demostrar que aquests anticòssos tenien una activitat del tipus anticoagulant lúpic i més recentment altres autors han demostrat que alguns AL van directes en front de complexos formats per fosfolípids i protrombina.

Autoantígen

La protrombina ó factor II es troba en plasma a una concentració de 2,5 nmol/L i té un pes molecular de 72.000 kD. Té un efecte procoagulant afavorint la conversió de fibrinògen a fibrina.

Implicació clínica

La presència aPT és freqüent en pacients LES. La prevalença oscila entre 28 i el 40% en pacients amb LES (7) i en pacients amb SAP arriba fins el 60% (87,97). Arvieux et al van demostrar l'any 1995 per ELISA que un 55% de malalts amb AL tenien anticossos en front de la protrombina. Els anticossos en front de la protrombina eren presents en el suero del 70% dels pacients amb AL associat a LES ó a SAP, però només en el 20% dels pacients en què els AL estaven associats a una malaltia infecciosa o neoplàssica.

En la revisió de la literatura hi ha discrepàncies en quant si aquests anticossos tenen implicació directa amb la trombosi. Hi ha treballs que no troben associació amb la trombosi (92,98) i d'altres la troban tant per l'arterial com per la venosa (7,99), altres únicament per la venosa (68,100) i tampoc hi ha acord entre l'isotipus responsable.

Petri considera que els aPT tenen un efecte predictiu per trombosis en un grup de 100 pacients amb LES. Horbach et al troba en un grup de 175 pacients amb LES que la prevalença global és superior en el grup de pacients que tenen trombosi 45% vs 33.6%, tant les IgG com les IgM i que aquests anticossos tenen més relació amb la trombosis venosa (86). Bertolaccini també troba relació entre aquests anticossos en un grup de 207 pacients amb LES i trombosi. Troba una prevalença d'un 28% i aquesta prevalença és superior en el grup de pacients amb trombosi 53% vs 32%. També troba que els pacients amb aPT tenen tendència a fer un sol isotipus i que aquests anticossos es relacionen amb la presència de fenòmens trombòtics, però no hi ha diferència entre fenòmens venosos o arterials (101).

Puurunen et al també troba una prevalença del 33% en un grup de 139 pacients amb LES però, només relació amb la trombosi venosa (68). Vaarala et al va trobar un risc associat a la presència d'aquest anticossos per desenvolupar un infart agut de miocardi (IAM) en homes en edat mitjana amb nivells elevats d'aquests anticossos (102) i Palosou et al per la trombosi venosa i el tromboembolisme pulmonar (103).

Així doncs, en aquests treballs en el grup de pacients amb LES, hi ha vinculació amb la presència d'aquests anticossos i episodis trombòtics, però, alguns els relacionen només amb els venosos, i també es discuteix el paper de l'isotipus IgM en la trombosi.

Mètodes de detecció

Les primeres tècniques de detecció varen ser per doble immunodifusió (94,95) i immunoelectroforesi creuada (104).

Des del 1995 es detecten pel mètode d'ELISA (105) malgrat hi ha diferències en el disseny emprat (106).

Associació amb altres anticossos

S'han associat amb la presència de AL, aCL i anti-B2GPI (96) i també s'ha relacionat amb els anticossos antianexina V (99).

b - 2.1.5. ANTICOSSOS ANTIFOSFATIDILETANOLAMINA (aPE)

Antígen

L'antígen el constitueix un fosfolípid de la família de càrrega neutra que és la fosfatidiletanolamina. El cofactor d'aquest fosfolípid són els quinínogens d'alt (HMWK) i de baix pes molecular (LMWK) (107,108).

Implicació clínica

La prevalença dels aPE varia en les diferents sèries de pacients amb LES entre 16-53% (109,110). Un dels primers treballs que varen descriure la presència de aPE en pacients amb LES va ser Weidmann et al (111).

Hi ha diferents treballs en la revisió de la literatura que relacionen aquests anticossos amb trombosi. Sanmarco et al (112) detecten aquests anticossos en pacients amb trombosi sense cap altre anticòs antifosfolípid. A l'any 1992 Karmochine et al (113) va ser el primer en descriure un aPE IgG com l'únic anticòs en una pacient amb tromboembolisme pulmonar i LES. Staub et al (114) varen descriure una pacient amb malaltia trombòtica severa, tant venosa com arterial, associada a AL i aPE IgM.

Karmochkine et al (115) varen descriure que pacients amb LES que presentaven aPE amb altres anticossos antifosfolípid experimentaven més fenòmens trombòtics que aquells que no presentaven aPE.

Hi ha altres treballs que troben associació dels aPE amb trombosi tant arterial com venoses com Berard et al (116) .

Altres autors com Falcon et al (117) i Weidmann et al (111) no troben relació d'aquests anticossos amb la trombosi.

S'han relacionat els aPE amb avortaments i pèrdues fetals (110) , livedo reticularis (118), rebuig de transplant renal trobant-se dipòsits de fibrina en la macro i microcirculació d'aquests pacients (119) i s'han trobat en pacients amb leucèmia de cèl.lules peludes (120) i en alcohòlics.

Mètodes de detecció

Els aPE es detecten per mètodes d'ELISA. En la literatura s'han utilitzat diferents antígens que han motivat discrepàncies en les metodologies dels diferents treballs (116,121).

Associació amb altres anticossos

Aquests anticossos també s'han associat amb altres anticossos de la família dels anticossos antifosfolípid com l'AL, aCL i els anti-B2GP (112).

b - 2.1.6. ANTICOSSOS ANTIANEXINA

Antígen

L'anexina V també anomenada anticoagulant placentari tipus I o anticoagulant alfa forma part de la família de les anexines. S'han descrit unes 30 proteïnes de la família de les anexines, la majoria d'elles estan constituïdes per quatre dominis de 70 aminoàcids cadascun d'ells.

L'anexina V esta ampliament distribuïda per diferents teixits, especialment a nivell placentari, endotelial i en les cèl.lules sanguínees.

Implicació clínica

Anticossos antianexina V han estat descrits en pacients amb artritis reumatoide, LES i amb síndrome antifosfolípid (122,123). Han estat relacionats amb pèrdues fetals, preeclampsia, trombosi arterial i venosa (123,124,125).

b - 2.2. ANTICOSSOS EN FRONT DELS COMPONENTS DE LA VIA DE LA PROTEÏNA C.

Dins d'aquest grup s'han descrit anticossos en front de la trombomodulina, de la proteïna C unida a fosfolípids i de fosfolípids units a la proteïna S.

Aquests anticossos no es detecten pels mètodes convencionals de l'anticoagulant lúpic ni dels de l'anticardioplipina.

b - 2.2.7. ANTI-PROTEÏNA C (aPC)

Mailia et al i Marciniak et al van descriure que alguns anticossos antifosfolípid actuaven inhibint l'activitat de la proteïna C (126). Oosting et al (127) van estudiar fraccions de IgG de 30 malalts aPl negatius i amb història de trombosi i van trobar en 7 d'ells que la IgG inhibia l'activitat de la APC, en 3 d'aquest malalts ho inhibia de forma independent de la presència de la proteïna S i en 4 quan la PS estava present. Això donava suport a la idea que la família dels anticossos antifosfolípid estava constituïda per una població heterogènia d'anticossos que actuen en front de combinacions de fosfolípids amb diferents proteïnes i que aquests anticossos eren específics per la proteïna C o la proteïna S.

A l'any 1987 es va descriure en un pacient amb clínica de trombosi venosa i púrpura fulminans, un inhibidor adquirit (IgG) que actuava en front de la proteïna C activada sense alterar els nivells de la proteïna C (128).

Un altre estudi fet per Ruiz Arguelles et al en un grup de 108 malalts amb LES van detectar per ELISA anticossos en front la proteïna C en 12 d'ells utilitzant plaques d'alta afinitat. La presència d'aquest anticossos

no estava associada a un dèficit antigènic ni funcional de la PC i no s'associava a una major predisposició per la trombosi segons aquests autors (129).

Nojima et al (130) va trobar un 21% anti-PC en 168 pacients amb LES, però no va associar aquests anticossos a la trombosi.

De la mateixa manera que succeix en el cas de la B2GPI els anticossos en front de la proteïna C es podrien detectar sota algunes circumstàncies experimentals i d'altres no (131).

b - 2.2.8. ANTI-PROTEÏNA S (αPS)

Anticossos en front de la proteïna S han estat implicats com a mecanismes de trombosi. S'han descrit en relació a infeccions com per varicel·la en nens amb clínica en forma de púrpura fulminans. Aquests pacients presentaven un dèficit sever de proteïna S degut a la presència d'anticossos IgG o IgM en front d'aquesta proteïna (132,133) i en associació amb la infecció per HIV.

També s'han descrit aquests anticossos en relació amb malalties immunes com en un pacient amb malaltia mixta del teixit connectiu (134), en pacients amb malaltia de Behçet (135) i en malalties hematològiques com el mieloma múltiple. En aquestes darreres dues malalties els relacionaven amb fenòmens trombòtics.

S'han descrit aquests anticossos en pacients amb dèficits no congènits de proteïna S (136,137) i pacients amb LES.

Soon Song et (138) varen determinar la prevalença d'anticossos en front la proteïna S en 27 pacients amb LES. Varen trobar anticossos IgG en un 25,9% però, no influencien en els nivells de PS. No varen determinar la seva relació amb la trombosi.

Guerhazi et al (139) varen trobar anticossos anti-proteïna S en 10 de 27 pacients pel mètode d'ELISA, que si influenciaven en els nivells de proteïna S però que no es podien relacionar amb fenòmens trombòtics.

Nojima et al (130) va trobar un 28% d'aquests anticossos en pacients amb LES i va trobar associació entre aquest anticòs i la trombosi venosa.

b - 2.2.9. ANTI-TROMBOMODULINA (α TM)

Antígen

La trombomodulina (TM) és el receptor a nivell endotelial de la trombina. La trombina quan s'uneix a la trombomodulina perd la seva acció procoagulant i actua activant la PC, és a dir, convertint-la en APC. Els anticossos antitrombomodulina actuarien inhibint l'activació de la PC.

Carson et al (140) varen descriure aquests anticossos en 18 de 58 pacients amb AL. D'aquest grup de pacients un 44% tenia història de trombosi o de pèrdues fetals.

b - 2.3. ANTICOSSOS DE COMPONENTS DE LA FIBRINOLISI

b - 2.3.10. ANTICOSSOS ANTI -FACTOR XII (α FXII)

El factor XII (FXII) consisteix un component de la via intrínseca de la fibrinolisi. S'han descrit a la literatura dèficits de factor XII en pacients amb AL (141). Aquest dèficit s'ha considerat un pseudodèficit degut a que només es detecta per mètodes coagulomètrics.

Posteriorment a l'any 1999, es varen trobar anticossos en front del factor XII, pels mètodes d'ELISA i de "immunoblot" en pacients amb AL (142).

b - 2.3.11. ANTICOSSOS ANTI-ACTIVADOR TISSULAR DEL PLASMINÒGEN

Alteracions a nivell de la fibrinolisi han estat descrites en pacients amb LES com un dels possibles mecanismes trombogènics (143).

S'han trobat anticossos en front de l'activador tissular del plasminògen (rt-PA) en pacients amb LES i amb la síndrome antifosfolípid, per

mètodes d'ELISA i d'immunoassaig de fase sòlida amb fibrina (SOFIA) (144,145,146).

Antígen

L'antígen és l'activador tissular del plasminògen unit a la fibrina.

Implicació clínica

Clínicament la presència d'aquests anticossos es relacionaven amb episodis trombòtics en el grup de pacients amb SAP, amb el fenomen de raynaud i trombosi en els pacients amb LES (145) i altres autors els relacionen amb anèmia hemolítica en malalats amb LES (144).

Tanmateix també s'ha descrit la presència d'aquests anticossos en pacients amb esclerodermia (147), en pacients que han rebut tractament fibrinolític amb rt-PA (148) i en la hipertensió pulmonar primària (149).

B - 3 MECANISMES DE TROMBOSI IMMUNE

El fet de què aquests anticossos serien els responsables de la trombosi i no solsament marcadors d'ella es basa en primer lloc perquè són anticossos dirigits en front antígens presents en el plasma o en les superfícies cèl.lulars exposades al plasma com les cè.lules sanguínies i l'endoteli vascular, i en segon lloc, perquè alguns d'aquests antígens són per si mateixos importants en els mecanismes de l'hemostasi, com per exemple, la protrombina i per tant, aquests anticossos actuarien interferint a nivell dels mecanismes fisiològics de la coagulació.

També el fet de que els títols d'anticossos es correlacionen amb el risc de desenvolupar trombosi, com en els cas dels anticossos anticardiolipina, és una evidència indirecta de la seva patogenicitat.

Hi ha uns mecanismes generals de trombosi mitjançada per anticossos i una sèrie de mecanismes específics on depenen de cadascun dels anticossos .

Els mecanismes generals pels quals actuen els autoanticossos en front dels complexos fosfolípids-proteïnes com la B2GPI o la protrombina, depenen de les característiques de l'antígen (concentració, tamany,

valència, localització, càrrega, propietats químiques) i de l'anticòs (concentració, classes, valència, afinitat, càrrega).

Els mecanismes específics de cadascun dels anticòssos dependrà de la seva interferència a diferents nivells com la paret vascular, les plaquetes, la coagulació o la fibrinolisi (150).

b - 3.1. Mecanismes generals de trombosi mitjada per anticòssos

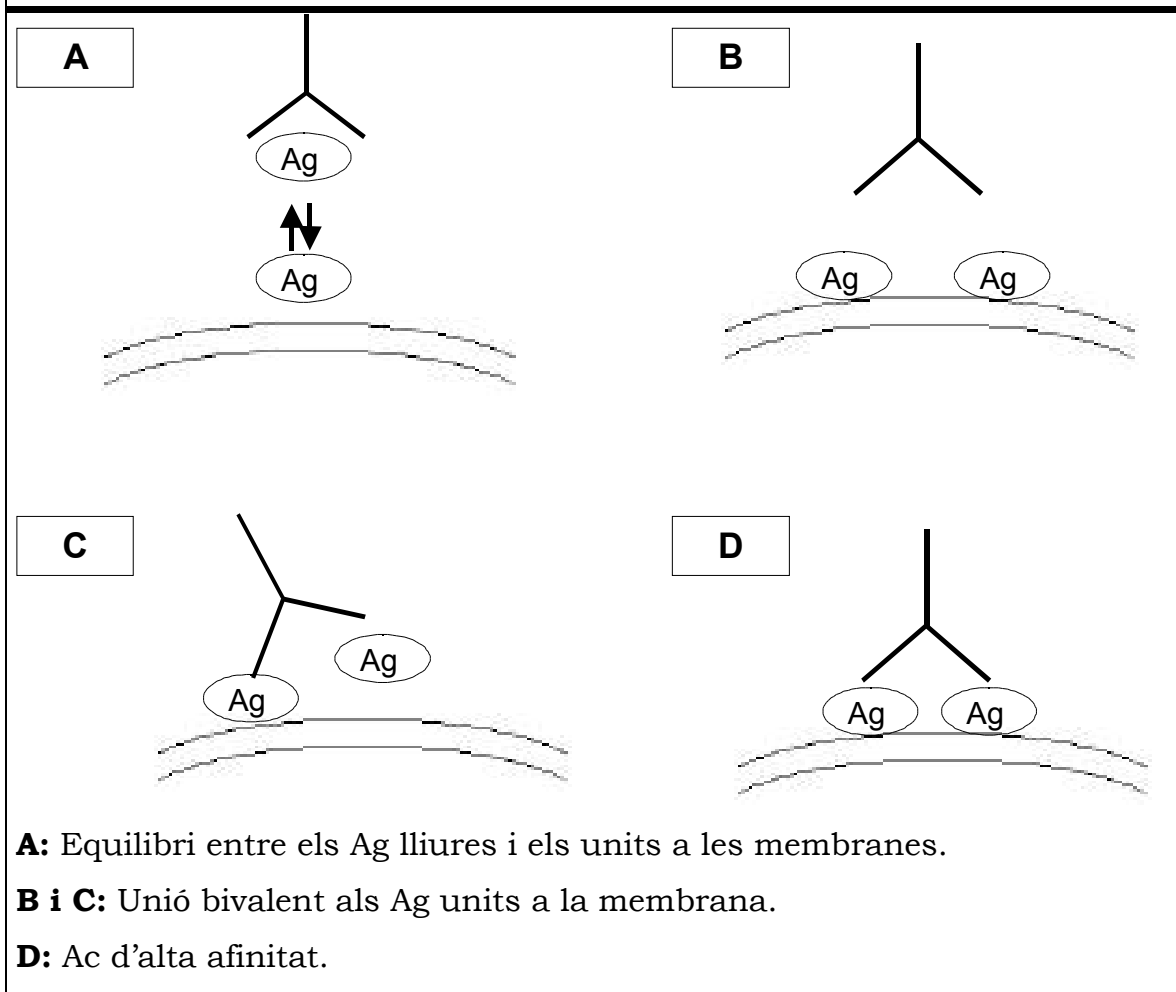
Els anticòssos d'alta afinitat i neutralitzants podrien inhibir directament la funció d'un antígen i disminuir els nivells plasmàtics per un augment en l'aclarament dels immnucomplexes formats per l'antígen-anticòs.

Els anticòssos acturien formant complexos que es dipositarien a nivell dels vasos produint inflamació i lesió tissular. Aquets mecanisme és el que apareix en el cas de la malaltia del sèrum i en algunes vasculitis.

Els anticòssos tindrien una reacció creuada amb antígens presents en les membranes i causarien alteracions en les reaccions depenents d'antígens presents en elles (151). Com per exemple, alterant reaccions de membrana depenents de fosfolípids (Figura 1).

Els anticòssos amb reacció creuada o d'unió a antígens de superfície cèl.lular o als receptors de superfície cèl.lular poden transmetre una senyal de transducció i activació cèl.lular.

Figura I Anticossos amb reaccions creuades en les membranes cèl.lulars



b - 3.2. Mecanismes específics de trombosi mitjançada per anticossos

Malgrat el fet de que no hi hagi una associació concreta entre una especificitat antigènica d'un anticòs amb un determinat mecanisme patogènic i una manifestació clínica concreta, és especulable el fet, que els diferents anticossos en front de diferents proteïnes estiguin relacionats amb diferents mecanismes trombogènics. En aquest sentit, per exemple, aquells anticossos que alterin el balanç entre la prostaciclina i el tromboxà deurien estar més associats a la trombosi arterial i en canvi, aquells anticossos que alterin la via de la proteïna C deurien estar associats a la trombosi venosa.

Els diferents potencials mecanismes dels diferents anticossos descrits en la literatura són els que tot seguit discutirem.

b - 3.2.12. Interacció a nivell de la cèl.lula endotelial.

Inhibició de la via de la proteïna C

La proteïna C és convertida en una serin-proteasa per mitjà d'un complex format per la trombina-trombomodulina a nivell de la superfície de les cèl.lules endotelials.

Els anticossos implicats en aquest mecanisme són AL, aB2GPI, aPE, anti-trombomodulina, anti-proteïna C i anti-proteïna S.

Comp et al a l'any 1983 va descriure que IgG de pacients amb AL inhibien l'activació de la proteïna C. Posteriorment diferents grups també varen descriure aquest mateix mecanisme. Alguns d'ells van suggerir que l'anticoagulant lúpic inhibiria l'activitat de la proteïna C (152,153,154,155,156) i altres anticossos que es dirigeixen contra la trombomodulina (157) o la proteïna C (127).

Malia et al (126) varen trobar que alguns IgG de pacients amb AL precisaven de la presència de la proteïna S per la degradació del factor V per l'APC. Per tant, que els anticossos en front de la proteïna S podrien tenir un mecanisme trombogènic.

Oosting et al varen demostrar que els anticossos responsables de la inhibició de la degradació del factor Va eren anticossos dirigits en front de fosfolípids units a la proteïna C o S (127).

Respecte a la B2GPI hi ha discrepàncies dels seus efectes a aquest nivell (158,159,160).

Diferents treballs també han implicat els aPE en aquest mecanisme (155,161).

Inhibició de la producció de prostaciclina

En la revisió de la literatura hi ha diferents resultats, alguns autors han demostrat la inhibició a nivell endotelial de la producció de prostaciclina

pel plasma o IgG purificades de pacients amb síndrome antifosfolípid i AL (162) i altres grups no han trobat les mateixes conclusions (163).

Probablement es deu a discrepàncies en la metodologia com per exemple en la diversitat de la procedència dels diferents endotelis vasculars utilitzats (131).

Expressió incrementada del factor tissular

Tannenbaum et al (164) i Osting et al (165) varen demostrar que sèrums de pacients amb lupus eren capaços d'induir la producció de factor tissular en cèl.lules endotelials cultivades .

Altres grups varen trobar que pacients amb aCL IgG i AL el produïen en els monòcits (166,167).

Inhibició de l'activitat de l'antitrombina III

Els proteoglicans heparan-sulfats són requerits per l'activació de l'antitrombina III. Fillit et al han descrit en pacients amb LES anticossos en front d'ells que podrien bloquejar l'activació de l'antitrombina III (168,169).

Posteriorment Chamley et al varen descriure que anticossos IgM de la cardiolipina inhibien l'activació de l'antitrombina III (170).

Inhibició de l'activitat anticoagulant de l'anexina V

L'anexina V té una potent acció anticoagulant "in vitro" degut a l'alta afinitat pels fosfolípids de càrrega aniònica i la seva capacitat de desplaçar els factors de la coagulació de la superfícies de fosfolípids (171). Els anticossos antifosfolípids inhibirien la unió de l'anexina V a les superfícies de forma competitiva impedit la seva acció (125,150,172)

Disminució de la fibrinolisi

S'ha descrit en pacients amb LES un increment de l'inhibidor del plasminògen I (PAI), però no s'ha correlacionat ni amb els nivells d'anticossos antifosfolípids ni amb una història de trombosi (173).

L'altre mecanisme seria a nivell de la via del factor XII. Altres grups han descrit una inhibició de la via de fibrinolisi depenent del factor XII en pacients amb AL (174).

Diferents grups han demostrat que la B2GPI inhibiria l'activació del factor XII i de la precalicraïna en superfícies de fosfolípids aniònics i que els anticossos anti-B2GPI podrien amplificar aquesta inhibició per interferència en les superfícies dels fosfolípids (174,175).

b - 3.2.13. Interaccions a nivell plaquetar.

Plaquetopènia

La plaquetopènia és una de les manifestacions de la síndrome antifosfolípid i s'havia proposat que un dels mecanismes d'ella seria causat per anticossos que s'unirien a les membranes de les plaquetes. Malgrat això, hi ha poca evidència de que els anticossos antifosfolípid s'uneixen a les plaquetes no activades o intactes (176).

Activació plaquetar

Diferents estudis han proposat que els anticossos antifosfolípid augmenten la producció de tromboxà A₂ a nivell plaquetar (162). Els mecanismes pels que es produeixen són desconeguts.

Alguns autors recolzen el fet de què els anticossos antifosfolípid afavoreixen l'agregació plaquetar (177), mentre's altres bloqueigen l'agregació plaquetària (178,179).

Els quinínogens s'uneixen a les membranes de les plaquetes a través de les seves cadenes pesades (domini 3) i inhibeixen l'activació plaquetar (180).

Taula VI Antígens, anticossos i clínica de la trombosi autoimmune

Anticos	Antigen	Clínica
AL	PL+B2GPI o FII PL+PS,PE PL+Anexina V,PC,PS? PL+FXII	Trombosi arterial/venosa Trombosi placentaria
aCl	Cl+B2GPI	Trombosi arterial/venosa
aB2GPI	B2GPI o B2GPI+PL	Trombosi arterial/venosa Pèrdues fetals
aFII	FII o FII+PL	Trombosi arterial/venosa Pèrdues fetals
aPE	PE+Kininògens	Trombosi arterial/venosa Trombosi placentaria Livedo reticularis
aPC	PC o PL+PC	Trombosi? Púrpura fulminans
aPS	PS o PL+PS	Trombosi? Púrpura fulminans
aTM	TM o TM+PL	Trombosi Pèrdues fetals
aAnexinaV	Anexina V PL+Anexina V	Trombosi arterial/venosa Trombosi placentaria
a-tPA	fibrina+tPA	Trombosi Raynaud
a-FXII	FXII o FXII+PL	Trombosi arterial/venosa
aHP	Heparina+FP 4	Trombosi arterial
a-vWF	vWillebrand factor	Trombosi/Pèrdues fetals

B - 4 TRACTAMENT DE LA TROMBOSI

b - 4.1. Tractament profilàctic de pacients asimptomàtics

La prevenció de la trombosi és important en els pacients amb LES i sobretot en aquells amb síndrome antifosfolípid associat, però no hi ha consens sobre la profilaxi.

La profilaxi primària en aquest pacients aniria dirigida al tractament dels diferents factors de risc associats a la trombosi com el tabac, la obesitat, la hipertensió, la dislipèmia i el consum d'estrògens (181,182). Ha estat discutit el tractament amb dosis baixes d'aspirina en pacients amb AL o aCL a títols elevats (183). En canvi, en aquelles situacions d'alt risc trombòtic com la cirurgia, la immobilització, la síndrome nefròtica o l'embaràs en el cas del SAP estaria indicat el tractament profilàctic amb heparina de baix pes molecular.

La hidroxicloroquina s'ha considerat un fàrmac protector envers futures trombosis en pacients amb LES (8).

b - 4.2. Tractament de l'episodi agut

El tractament de l'episodi agut per la trombosi venosa és el mateix que en la població general. El tractament és amb heparina seguit d'anticoagulació oral. El que diferencia el tractament és la seva duració i el nivell d'anticoagulació requerit en pacients amb SAP.

L'accident vascular cerebral en la majoria de treballs amb SAP s'ha tractat amb heparina seguits d'anticoagulació oral. Els pacients amb infart agut de miocardi s'han de considerar candidats a fibrinolisi (184) o a angioplastia (185) i les trombosi arterials perifèriques poden ser tractades amb heparina, trombolítics (186) o angioplastia.

Estudis prospectius i retrospectius mostren que en els pacients amb la síndrome antifosfolípida hi ha una alta taxa de recurrència de la trombosi (187) i que el fet de parar el tractament predisposa a la recurrència de la trombosi i que la taxa més elevada de recurrència apareix durant els primers sis mesos després de suspendre el tractament (11,188).

Per aquests motius la majoria de treballs aconsellen l'anticoagulació de forma indefinida i recomanen mantenir uns nivells d'anticoagulació més elevada amb un INR (International normalized ratio) superior a 3 (58,188).

Diferents treballs demostren la baixa eficàcia de la profilaxi amb aspirina de la retrombosi. El que si s'ha proposat ha estat l'associació

de l'aspirina amb anticoagulants en aquell grup de pacients que han presentat més d'una trombosi malgrat estar ben descoagulats (188,189).

El tractament amb corticoides i altres tractaments immunosupresors amb la finalitat de disminuir els nivells d'anticossos no ha resultat eficaç a llarg plaç, però s'han utilitzat en situacions en les que el tractament anticoagulant ha fracassat (189).

Les immnuglobulines i la plasmafèresi (190) també han estat utilitzats en la síndrome catastròfica.

Anàlegs de la prostaciclina s'ha utilitzat com a tractament en pacients amb SAP i úlceres necròtiques (191) i la tromboendarterectomia pulmonar s'ha utilitzat en pacients amb hipertensió arterial pulmonar secundària a tromboembolisme pulmonar (192,193).

II. OBJECTIUS

1. Estudi del lupus eritematós sistèmic com un estat d'hipercoagulabilitat.
2. Descripció dels tipus d'episodis trombòtics.
3. Identificació dels factors clínics implicats en la trombosi arterial.
4. Identificació dels factors clínics implicats en la trombosi venosa.
5. Identificació dels factors de risc immunològics implicats en la trombosi arterial .
6. Identificació dels factors de risc immunològics implicats en la trombosi venosa.
7. Característiques del grup de pacients amb retrombosi.

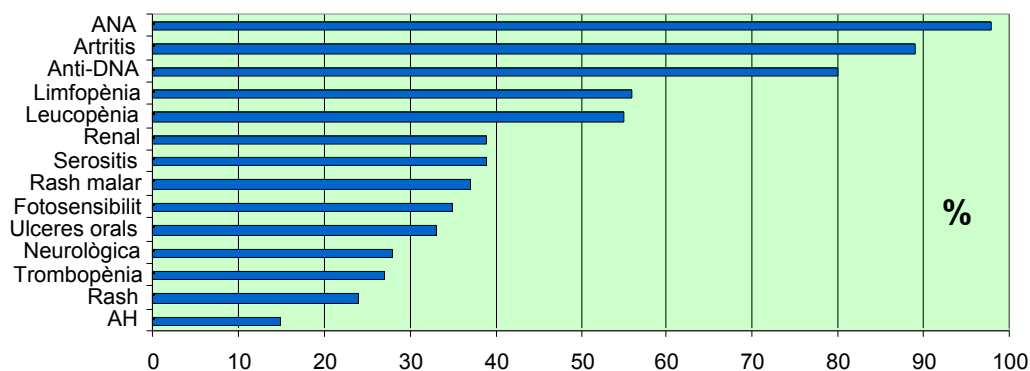
III. MATERIALS I MÈTODES

III.1. CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS

Es varen estudiar 252 dels 350 pacients diagnosticats de lupus eritematós sistèmic que es controlen al Servei de Medicina Interna de l'Hospital General de la Vall d'Hebrón que dirigeix el Dr. Vilardell. Aquests pacients es varen seguir des de 1985 fins l'any 2000.

D'aquest grup de pacients inicialment estudiats es varen excloure 13 d'ells per no complir quatre dels onze criteris de classificació de LES segons el Col·legi Americà de Reumatologia de l'any 1997 (194).

Gràfica I. Criteris Diagnòstics



El grup final estava constituït per 239 pacients, dels quals 203 (85%) eren dones i 36 (15%) homes. D'aquests 239 pacients, seixanta d'ells (25%) van presentar un fenomen trombòtic al llarg de la seva evolució.

Vàrem classificar els pacients en el grup que no va presentar cap fenomen trombòtic (NT) i els que el varen presentar.

Dins del grup de pacients amb trombosi es varen subdividir en aquells que varen presentar una trombosi arterial (TA) i els que la varen presentar venosa (TV).

1.1. CARACTERÍSTIQUES EPIDEMIOLÒGIQUES

Les característiques d'aquests pacients en el moment de l'obtenció de la mostra serològica es descriuen a la taula VII.

Taula VII Característiques dels pacients

	Total	NT	TA	TV
Nº pacients	239	179	27	33
Sexe				
Dones	203	159	22	22
Homes	36	20	5	11
Edat debut (anys)				
Mitjana	31	30,5	32,4	33,5
DS	14,7	14,3	17	15
Rang	8-83	8-83	11-71	12-78
Edat d'obtenció del sèrum (anys)				
Mitjana	38	37	44,6	40
DS	14,6	14,6	14,4	13,2
Rang	11-83	11-79	20-83	16-72
Temps d'evolució de la malaltia (anys)				
Mitjana	7,5	6,9	12	7,2
DS	6,5	5,9	8,2	6,5
Rang	0-28	0-26	0-28	0-28
SLEDAI				
Mitjana	4,1	3,8	5,2	5,1
DS	4,1	3,77	4,2	5,6
Rang	0-19	0-17	0-15	0-14

El grup sense trombosi estava constituït per 179 pacients (159 dones, 20 homes), amb una mitjana de 30,5 anys d'edat (11-78) en el moment del debut de la malaltia. La mitjana d'edat en el moment de l'obtenció de la mostra era de 37 anys (11-79) i presentaven 6,9 anys d'evolució de la malaltia (0-26). El SLEDAI en el moment de l'obtenció de la mostra era de 3,8 (0-17).

El moment d'obtenció de la mostra es va obtenir en un moment concret de la seva evolució que no sempre va coincidir amb el debut de la malaltia o amb un brot de la mateixa.

En el moment d'obtenció de la mostra, 133 pacients (74%) seguia tractament amb corticoides, amb una mitjana de dosi de 8,75 mg/dia i una desviació estàndard (DS) de 11 mg. D'aquest grup 36 pacients seguien un tractament immunosupresor no corticoideo.

El grup de trombosi arterial estava constituït per 27 pacients (22 dones, 5 homes), amb una mitjana de 32 anys en el debut de la malaltia, de 44 anys en el moment de l'obtenció del sèrum i amb 12 anys de mitjana d'evolució de la malaltia en el moment de l'obtenció del sèrum.

El moment d'obtenció de la mostra es va obtenir en un moment concret de la seva evolució que no sempre va coincidir amb el debut de la malaltia , amb un brot de la mateixa o amb el moment de la trombosi.

Tretze pacients (48%) seguia tractament amb corticoides, a una dosi de 6,8 mg/dia de mitjana i una desviació estàndard 4,6 mg. Cap d'ells seguia altre tractament immunosupresor en aquell moment.

Les característiques dels pacients en el moment de l'episodi trombòtic es descriuen a la taula VIII.

El grup de trombosi venosa estava constituït per 33 pacients (22 dones, 11 homes), amb 33 anys de mitjana d'edat en el moment de debut de la malaltia, amb 40 anys d'edat en el moment d'obtenció del sèrum i amb 7 anys de mitjana d'evolució de la malaltia.

El moment d'obtenció de la mostra es va obtenir en un moment concret de la seva evolució que no sempre va coincidir amb el debut de la malaltia, amb un brot de la mateixa o amb el moment de la trombosi.

Divuit pacients (54%) seguia tractament amb corticoides a dosis de 7,2 mg/dia de mitjana i amb una desviació estàndard de 6,3 mg. Tres d'aquest grup seguia un altre tractament immunosupresor.

El grup control, estava format per 50 subjectes de la població normal, donants del Banc de Sang de l'Hospital Vall d'Hebron, d'edats entre 18 i 65 anys i de les mateixes característiques en quan a edat i sexe que els grups anteriors.

Taula VIII Característiques epidemiològiques dels pacients

amb trombosi (en el moment de la trombosi)

	TA	TV
Sexe (nº)		
Dones	22	22
Homes	5	11
Edat de la trombosi (anys)		
Mitjana	36	36
DS	12,5	13,5
Rang	15-72	12-71
Temps d'evolució del LES (anys)		
Mitjana	6,6	3,5
DS	7,3	4,1
Rang	0-19	0-14

1.2. DIAGNÒSTIC DELS EPISODIS TROMBÒTICS

Els accidents vasculars cerebrals (AVC) van ser diagnosticats per clínica i confirmats per proves d'imatge com la tomografia axial computertzada o per ressonància magnètica nuclear. Es varen descartar els d'etiologia embòlica.

La cardiopatia isquèmica en forma d'angor es va diagnosticar per clínica i per prova d'esforç convencional i l'infart agut de miocardi (IAM) per clínica, canvis electrocardiogràfics i elevació enzimàtica. En alguns d'aquests pacients es va practicar cateterisme cardíac.

La trombosi arterial perifèrica es va diagnosticar per arteriografia.

La trombosi glomerular es va diagnosticar per biopsia renal i la trombosi retiniana per fons d'ull i angiografia amb fluorescència.

La trombosi venosa profunda (TVP) va ser diagnosticada per ecografia d'òppler, flebografia convencional o isotòpica i el tromboembolisme pulmonar (TEP) es va diagnosticar per gammagrafia pulmonar.

III.2. OBTENCIÓ DE LES MOSTRES

Les mostres sèriques o plasmàtiques van ser obtingudes per venopunció i es varen centrifugar a 3000 r.p.m durant 20 minuts a 4°C i es varen aliquidar en tubs de plàstic tipus Eppendorf. Posteriorment van ser conservades a -80°C en una seroteca fins a la seva utilització.

III.3. MÈTODES

3.1. FACTORS DE RISC NO IMMUNES

De tots aquests pacients varem valorar els factors de risc no immunes tant per la trombosi arterial com per a la venosa.

Es va recollir per història clínica l'antecedent de l'hàbit tabàquic, de l'ús d'anticonceptius orals, del tractament amb corticoides i d'antipalúdics.

La hipertensió arterial es va considerar quan la pressió sistòlica era superior a 140 mmHg i la pressió diastòlica superior a 90 mmHg en més d'una ocasió segons els criteris de la JNC (195) o bé si precisaven de tractament antihipertensiu.

La hipercolesterolèmia es va considerar segons les recomenacions de la societat europea d'arteriosclerosi (196) si presentaven nivells de colesterol total per sobre de 200 mg/dl i la hipertrigliceridèmia per sobre de 200 mg/dl. Aquestes determinacions es fan de forma habitual en l'analítica de rutina del nostre hospital.

L'obesitat es va considerar pel índex de massa corporal (ICM) superior a 27 en dones i homes. L'índex de massa corporal s'obté de la fórmula: pes (Kg)/alçada (m²).

L'activitat de la malaltia es va mesurar per l'índex de SLEDAI. De forma arbitrària es va considerar com a brot de la malaltia quan el valor era igual o superior a 5.

La síndrome nefròtica es va considerar quan hi havia una pèrdua de proteinúria superior a 3,5 gr/dia i la insuficiència renal quan els nivells de creatinina eren superiors a 1,5 gr/dl.

Els nivells d'homocisteïna en sang es varen determinar per una tècnica d'immunoassaig de polarització de la fluorescència (FPIA) amb un analitzador Imx dels Laboratoris Abbott (Alemanya).

Amb aquest assaig es poden utilitzar tant els sèrums com els plasmes. Cal centrifugar les mostres en la primera hora de la recollida, per tal, de separar els eritròcits, donat que la síntesi d'homocisteïna es segueix realitzant en els eritròcitis. La mínima quantitat de mostra requerida per l'assaig és de 50µl. L'homocisteïna es converteix en la forma S-adenosil-Lhomocisteïna (SAH) mitjançant l'enzim S-adenosil-L-homocisteïna hidrolasa. Com a anticòs s'utilitzen anticossos monoclonals de ratolí en front la SAH diluïts en un tampó fosfat amb un estabilitzant proteic (porcí). Uns traçadors de S-adenosil-L-cisteïna marcats amb fluoresceïna competeixen amb la SAH per la unió amb els

anticossos monoclonals. La intensitat de llum polaritzada fluorescent es medeix amb el sistema òptic de FPIA. Els resultats s'obtenen de forma quantitativa a partir d'una corba logística de calibració. Donades les diferències de les poblacions, de sexe, edat, zona geogràfica i factors genètics, cada laboratori estableix els seus valors de normalitat.

S'han establert els valors de normalitat entre 5 i 15 $\mu\text{mol/l}$ segons la valoració feta pels laboratoris de l' Hospital Vall d'Hebron.

3.2. AUTOANTICOSSOS DE RISC TROMBÒTIC

3.2.A. ANTICOAGULANT LUPIC

La presència de l'AL es va fer segons els criteris definits per la SSC (Subcomité per la standarització de l'anticoagulant lúpica) (197).

S'ha suggerit com a criteris demostrar que l'alteració és fosfolípid dependent, que es degui a un inhibidor i no a un dèficit factorial i que l'activitat d'aquest inhibidor vagi dirigida contra fosfolípids i no contra un factor de la coagulació.

El temps de tromboplastina parcial activada (TTPA) es va utilitzar com a test de cribatge. Es va fer usant el TTPA de Instrumentation Laboratory (Italia) diluïda a 1:8 amb tampó de Mickaelis. Es va considerar com a positiu quan el ratio entre el temps del pacient i el plasma control era superior a 1,2.

El temps de coagulació de Kaolin (TCK) i el temps de coagulació de verí de víbora de Russell diluït (TVVRd) es van utilitzar com a test diagnòstics per l'AL.

El TCK es va realitzar segons el mètode descrit per Exner i cols (198) usant el Kaolin de Sigma St. Louis, USA, a una concentració de 2% .

El TVVRd es va realitzar amb el verí comercial de Diagnostica Stago (France), diluït a 1:200 amb tampó de Tris (199).

En la tècnica del TCK i la del TVVRd es van realitzar barreges amb plasma normal i del pacient a proporció 1:1.

La prova coagulomètrica confirmatòria del AL es va realitzar mitjançant fosfolípids en fase hexagonal (Staclot-LA, Diagnostica Stago, France).

La positivitat del AL es va considerar a partir del TCK i el TVVRd usant l'índex de Rosner (200) i es va considerar positiu quan era igual o superior a 15.

Index de Rosner

$$\frac{(\text{Plasma pacient:plasma normal (1:1) (seg)} - \text{Plasma normal (seg)})}{\text{Plasma pacient(seg)}} \times 100$$

Només es va considerar AL positiu quan tenien el TCK i el TVVRd valorat segons l'índex de Rosner més la prova confirmatòria positiva.

3.2.B. ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA

Els anticossos anticardiopina varen ser mesurats segons la tècnica d'ELISA descrita per Harris i col.(72). Els pouets de les plaques d'ELISA de poliestirè (Costar, Cambridge, MA,USA) van ser incubats amb 30 µl de cardiopina de cor boví (Sigma,St. Louis,Mo,USA) a una concentració de 50 µg/ml durant tota la nit a 4°C. Després de rentar dues vegades amb PBS (tampó fosfat salí), es varen bloquejar els pouets amb 75 µl de sèrum fetal boví al 10% durant una hora i a temperatura ambient. Es va tornar a rentar amb PBS i es va incubar durant 3 hores amb 50 µl de les mostres dissoltes amb suero fetal boví al 10% i a temperatura ambient. Vam rentar tres vegades més amb PBS i varem incubar 1 hora a temperatura ambient amb 50 µl d'anticossos anti-immnuglobulines humanes marcades amb fosfatasa alcalina (diluides 1:1000) (Sigma ,St. Louis,Mo.,USA). Rentem 3 vegades més amb PBS i incubem amb 50 µl de substrate (p-nitrofenilfosfat) (Sigma , St. Louis, Mo USA) a

temperatura ambient fins que un positiu control alt IgG o IgM de la corba estàndard arriba a una densitat de 1.0.

Els controls positius de IgG i de IgM van ser obtinguts d'un laboratori de referència internacional (73).

A partir d'ells hem creat els nostres propis controls IgG i IgM que hem utilitzat de forma habitual en el nostre laboratori. La concentració de aCl va ser mesurada en unitats internacionals (una unitat és equivalent a la unió de 1 mg/ml de aCl). A partir de 8 concentracions en GPL o MPL es va establir una corba de control mitjançant un programa de lectura de GENESIS (LABSYSTEM, Finlàndia).

Es va considerar positiu un valor superior a 10 GPL o 10 MPL.

3.2.C. ANTICOSSOS ANTI-B2GPI

Els anticossos anti-B2GPI es varen determinar per la tècnica d'ELISA segons el mètode descrit per Viard et al (79) amb algunes modificacions. Les plaques d'ELISA es varen recobrir amb B2GPI humana (ALEXIS, San Diego, USA) a 1 µg per pouet diluïdes en un tampó de PBS. Les plaques es varen bloquejar amb PBS-BSA (albumina sèrica bovina) 1%. Els plasmes dels pacients es varen diluir a 1:50 en una solució de 1% BSA-0,2% Tween-20-PBS i es varen deixar incubar durant 3 hores en una cambra humida i a temperatura ambient. Després de rentats amb PBS-Tween 20 (0,2%), els anticossos antiB2GPI es varen detectar mitjançant una anti-immunoglobulina humana (IgG i IgM) de cabra (Sigma, St Louis, Mo,USA) marcada amb fosfatasa alcalina. Després de nous rentats, es va afegir com a substracte PNPP (Sigma) i es va llegir en un lector d'ELISA (Titertek Multiskan reader) a 405nm.

L'absorbància obtinguda de la meitat de la placa sense antígen va ser restada per tal de restar la unió inespecífica.

Es van considerar títols positius quan eren superiors a la mitjana més 3 DS dels valors obtinguts en 50 pacients del grup control.

Es va considerar IgG positiu per sobre de 0,162 OD i per IgM per sobre de 0,350 OD.

3.2.D. ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA

L'antigen és la protrombina o factor II de Sigma a una concentració de 0,1 µgrams per microlitre que es correspon a 5 µgram per ml dissolt amb PBS (tampó fosfat salí). Es recobreix la meitat placa d'ELISA amb 50 µL d'aquesta solució en cada pouet i es deixa en incubació tota la nit. L'altra meitat de la placa es recobreix únicament amb PBS. Posteriorment es procedeix a 3 rentats amb 100 µl de PBS. Es bloqueja amb 75µl de PBS/BSA (1%). Es deixa 90 minuts a temperatura ambient. Després de 3 rentats més amb PBS es col.loca 50 µl del sèrum o del plasma a una dilució de 1/50 amb PBS/BSA al 1%. Es deixa a temperatura ambient en una caixa humida durant 180 minuts. Es procedeix a 4 nous rentats amb PBS/BSA a 1%. S'afageixen 50 µl per pouet d'una anti-immnuglobulina humana a concentració de 1/1000 en 0,5% de BSA. Es llegeix cada 10 minuts, en el lector d'ELISA, fins que el control positiu arriba a una densitat òptica (OD) de 1.000. La unió inespecífica obtinguda de l'absorbància de la meitat de la placa sense antígen va ser restada. Es van considerar títols positius la mitjana obtinguda dels 50 sèrums controls més 3 DS del grup control.

El valor positiu per IgG es va considerar per sobre de 0,188 OD i el de IgM de 0,380 OD.

3.2.E. ANTICOSSOS ANTI-FOSFATIDILETANOLAMINA

La placa d'ELISA es va cobrir de 1,8 µg de fosfatiletanolamina fresca de rovell d'ou (ICN Pharmaceuticals Inc, Costa Mesa,CA) que es va diluir amb cloroform-metanol (1:4) o únicament amb solvent (per tal de determinar la unió inespecífica). Es va deixar tota la nit en incubació a 4°C. Posteriorment es van fer rentats amb PBS i es va bloquejar la placa durant tota la nit a 4°C. El bloqueig es va fer amb gelatina (0.3% en PBS de Merck (Darmstadt, Alemania). Posteriorment es varen afegir (100µL diluïts 1:50) dels plasmes i es varen incubar durant 3 hores a temperatura ambient. Després de tres rentats, es va afegir anti-immunoglobulines humanes de cabra marcada amb fosfatasa alcalina

(1:1000 en la solució de bloqueig) (Sigma, Madrid, Espanya). Després de rentar de nou, es varen detectar els colors afegint el PNPP en tampó de dietilamina de Merck durant 30 minuts a 37°C. La lectura òptica es va fer a 405 nm. La positivitat es va obtenir a partir de la mitjana més 3DS obtingudes a partir dels controls.

Per la IgG es va considerar positiu un valor superior a 0,301 OD i per la IgM de 0,294 OD.

3.2.F. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA C

L'antígen utilitzat és la proteïna C humana purificada de Sigma. Es va dissoldre amb PBS (tampó fosfat salí) fins arribar a una concentració final de 5 µg/mL. Es va recobrir la meitat de la placa d'ELISA amb 50µL en cada pouet d'aquesta solució i en l'altra meitat de la placa amb PBS per mesurar la unió inespecífica de l'antígen a la placa. Es va deixar incubar a 4°C durant tota la nit. Posteriorment es va procedir a fer 3 rentats amb el tampó de rentat amb PBS (100µL per pouet) i es va bloquejar amb PBS/BSA (1%) i es va deixar 1 hora a temperatura ambient. Després del bloqueig es varen realitzar 3 rentats més amb PBS-Tween 20 (0,2%). Posteriorment es varen col·locar 50µL/pouet d'una dilució 1/50 del sèrum en PBS/BSA (1%). Es varen deixar a temperatura ambient en una caixa humida durant 180 minuts. Posteriorment es va procedir de nou, a 4 rentats amb PBS-Tween 0.2% (100 µL) i es va afegir 50 µl/pouet d'una anti-immuglobulina humana marcada amb fosfatasa alcalina (IgG o IgM) 1/1000 en PBS/BSA-Tween 20 (0,2%). La presència de l'anticòs es detecta mitjançant el substracte de para-nitrofenosilat (PNPP) (Sigma, St. Louis, Mo USA) diluït en tampó de dietanolamina i amb un canvi de coloració que es llegeix a 405 nm en un lector de ELISA cada 10 minuts fins que el control positiu arriba a una OD de 1.300. El cut-off es va establir a partir de la mitjana més 3 desviacions estàndard de les mostres control.

Es va considerar un valor positiu per IgG per sobre de 0,109 OD i per IgM de 0,191 OD.

3.2.G. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA S

La determinació d'anticossos en front de la proteïna S s'ha fet pel mètode d'ELISA descrit per Levin et al (132). La proteïna és la proteïna S de Sigma que es dissol en un tampó carbonat-bicarbonat fins arribar a una concentració final de 5 µg/ mL. Posteriorment es recobreix mitja placa d'ELISA amb 50µL d'aquesta solució i l'altra meitat amb tampó carbonat-bicarbonat i es deixa incubar tota la nit a 4°C. L'endemà, les plaques es varen rentar 3 vegades amb tampó de PBS i es varen bloquejar amb 75µL de TBS-BSA 1% durant 1 hora en una cambra humida. Posteriorment es varen realitzar 3 rentats amb TBS-Tween 20 (0,2%) i es varen incubar els sèrums a una dilució 1/50 del tampó TBS-BSA 1% durant 1 hora en cambra humida. Després de 3 rentats nous amb TBS-Tween 20 (0.2%) es va posar el segon anticòs, en aquest cas una immunoglobulina humana de conill (IgG i IgM) diluïda 1:1000 amb el tampó TBS-BSA marcada amb fosfatasa alcalina .Es torna a deixar incubar durant 1 hora. Es procedix de nou a 4 rentats amb TBS-Tween i es detecten els anticossos amb substracte de PNPP i es llegeixen a 405 nm, fins que el positiu arribi a nivells de 1200.

Els valors positius s'obtenen com els anteriors, a partir de la mitjana dels 50 sèrums controls més 3 DS.

Es considera positiu per IgG un valor per sobre de 0,82 OD i per IgM de 0,319 OD.

3.2.H. ANTICOSSOS ANTI- ANTITROMBINA III

L'antigen va ser l'antitrombina III de Enzyme Research Laboratories, South Bend, USA que es va dissoldre en un tampó de PBS fins arribar a una concentració de 5 µg/mL. Es va recobrir la meitat de la placa d'ELISA amb 50µL d'aquesta solució i l'altre meitat amb el tampó de PBS. Es va deixar incubar al llarg de tota la nit a 4°C. Les plaques es varen rentar l'endemà amb PBS-Tween 20 (0,2%) i es varen incubar els

sèrums a una dilució de 1/50 del tampó PBS-BSA al 1% durant 1 hora en cambra humida i a temperatura ambient. Després de procedir a tres rentats, es va posar el segon anticòs, una anti-immunoglobulina humana d'ovella dels laboratoris de Enzyme Research, USA, diluïda a 1:1000 amb el tampó de PBS-BSA marcada amb fosfatasa alcalina. Després d'incubar-ho durant 1 hora, es fan quatre rentats amb PBS-Tween i es detecten els anticossos amb substracte de PNPP i es llegeix en el lector d'ELISA a 405 nm, fins que el positiu arribi a 1200 OD. Els valors positius s'obtenen a partir de la mitjana més 3·DS obtingudes dels controls.

Es considera un valor positiu per IgG per sobre de 0,153 OD i per IgM de 0,141 OD.

3.2.1. ANTICOSSOS ANTI FACTOR XII

Els anticossos en front del factor XII es varen determinar per una tècnica d'ELISA modificada de la descrita per Jones i cols (142). L'antigen va ser el factor XII de Enzyme Research, USA es va dissoldre amb tampó de carbonat fins aconseguir una concentració de 5 µg/mL. El segon anticòs va ser una anti-immunoglobulina humana d'ovella marcada amb fosfatasa alcalina.

La lectura es va fer a 405 nm i els valors positius s'obtenen a partir de la mitjana més 3 DS a partir dels resultats del grup control.

Es considera un valor positiu per IgG per sobre de 0,124 OD i per IgM de 0,272 OD.

*Tampons utilitzats***Tampó fosfat salí (PBS)**

pH 7,4 0,05 M
Na₂HPO₄ (16,7 gr)
NaH₂PO₄ (5,7 gr)
NaCl (85 gr)
NaN₃ (100 mg)
H₂O destilada

Tampó de PBS-Tween 20

S'afageixen 5 ml de Tween 20 a 10 litres del tampó de PBS (0,05%).

Tampó carbonat-bicarbonat

pH 9,6, 0,05 M
Na₂CO₃ (0,424 g)
NaHCO₃ (0,504 g)
H₂O destilada

Tampó TBS (Tris Buffer Saline)

NaCl (8,77 g)
Tris (2,42)

H₂O destilada

Tampó TBS/BSA 1%

TBS 100 ml
BSA 1 g

III.4. ESTUDI ESTADÍSTIC DELS RESULTATS

S'ha estudiat l'associació entre les diferents variables, és a dir els diferents factors de risc clínics i els diferents anticossos amb la trombosi. S'ha diferenciat tanmateix per cada variable entre la trombosi arterial i la venosa.

Per l'estudi de l'associació entre variables qualitatives s'han utilitzat taules de contingència aplicant el test de Kqui Quadrat o el test de Fischer si l'espectativa en algunes de les cel.les era inferior a 5.

Per comparar mitjanes entre dades es va utilitzar el test de mitjanes de Mann-Withney .

Per comparar variables mesurades en diferents moments del mateix subjecte es va aplicar el test de Wilcoxon.

S'ha acceptat com a significació estadística $p < 0,05$.

Les dades han estat tractades amb el paquet estadístic SPSS (SPSS for Windows.Release 6.0. Chicago, IL: SPSS Inc. 1993)

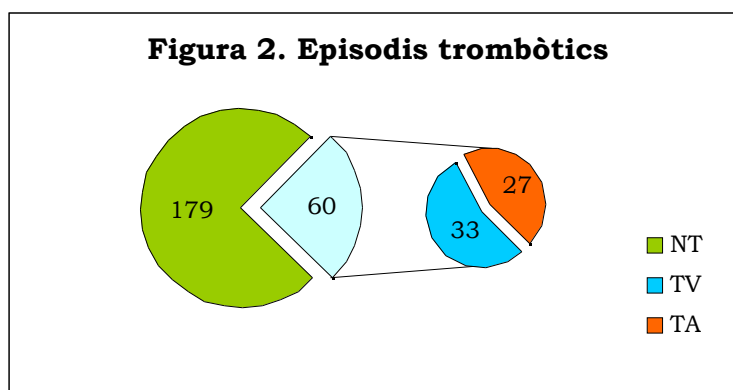
IV. RESULTATS

Descriurem els diferents fenòmens trombòtics que varen presentar els malalts, els factors epidemiològics, els factors de risc no immunes i els factors de risc immunes.

IV.1. EPISODIS TROMBÒTICS

Seixanta dels 239 pacients varen presentar un o més episodis trombòtics al llarg de la seva evolució.

La majoria dels events trombòtics varen ser en el territori venós 33/60 (55%) i 27/60 (45%) en el territori arterial (Figura 2).



Dins dels episodis arterials la majoria es varen presentar en forma d'accidents vasculars cerebrals i de cardiopatia isquèmica. Les localitzacions dels diferents episodis trombòtics es mostren en la taula IX.

La localització més freqüent de la trombosi venosa va ser en les extremitats inferiors (EEII) en forma de trombosi venosa profunda (TVP). Les diferents localitzacions es mostren en la taula IX.

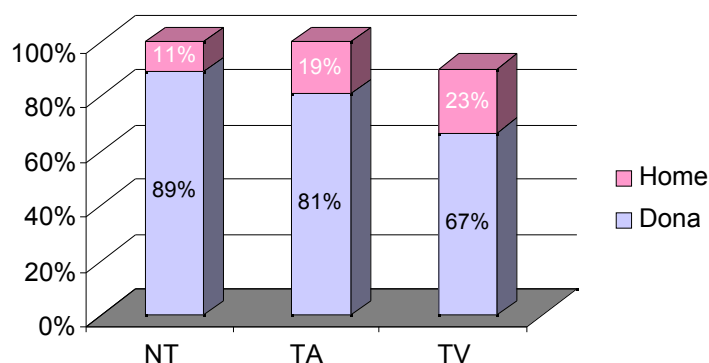
Taula IX Localització de la trombosi		
Topografia	Nº episodis	%
Trombosi arterial	27	
Accidents vasculars cerebrals	14	51,8
Cardiopatia isquèmica	7	26
Glomerulars	2	7,4
Esplènics	1	3,7
Ileofemorals	1	3,7
Femoropopliti	1	3,7
Renals	1	3,7
Trombosi venosa	33	
TVP EII	22	66,6
TEP	3	9
TVP+TEP	2	6
Retiniana	4	12
Axilar	1	3
VCS	1	3

IV.2. FACTORS EPIDEMIOLÒGICS

2.1. Sexe.

Dels 239 pacients estudiats el 85% eren dones. Un 22% de les dones varen presentar un episodi trombòtic i un 44% del homes.

Diferenciats per grups, del grup sense trombosi 159 (89%) pacients eren dones, del grup amb trombosi arterial 22 (81%) i del grup amb trombosi venosa 22 (67%).

Gràfica 2. Sexe i trombosi

S'ha trobat associació estadística entre el grup de trombosi venosa i el sexe masculí ($p < 0,004$).

2.2. Edat de la trombosi.

L'edat de presentar la trombosi arterial ha estat als 36 anys de mitjana amb una desviació estàndard de 12,5 i entre un rang d'edats (15-72).

L'edat de presentar la trombosi venosa ha estat de 35,8 anys de mitjana amb una desviació estàndard de 13,47 anys i entre un rang d'edats (12-71).

2.3. Edat de debut de la malaltia i risc trombòtic.

Com es mostra a la taula (VII) l'edat de debut del LES en els diferents grups és similar. En el grup sense trombosi l'edat mitjana de debut va ser de 30,5 anys, en el grup de trombosi arterial de 32,4 anys i el de trombosi venosa de 33,5 anys.

No hem trobat diferències estadísticament significatives entre els diferents grups.

2.4. Temps d'evolució de la malaltia i risc trombòtic.

La majoria dels malalts varen presentar la trombosi al llarg de l'evolució de la seva malaltia.

La majoria de pacients amb trombosi arterial (59%) la varen presentar durant l'evolució de la malaltia, de mitjana als 6,6 anys d'evolució, amb una desviació estàndard de 7,3 anys i amb rang d'anys (0-19).

Dins del grup amb trombosi arterial, set pacients (26%) la varen presentar previament al diagnòstic de la malaltia. Quatre d'aquests set pacients havien estat previament dignosticats de SAP . Quatre pacients (15%) la varen presentar en el debut de la malaltia.

Respecte la venosa, també la majoria (66%) la varen presentar durant l'evolució de la malaltia, als 3,5 anys de mitjana de temps d'evolució, amb una desviació estàndard de 4 anys i amb un rang de temps entre els 0 i 14 anys d'evolució. Vuit, un (24%) la varen presentar previament al diagnòstic, set d'ells tenien el diagnòstic previ de SAP i 5 (16%) d'ells la presentaren durant el debut de la malaltia.

Aplicant el test de mitjanes de Mann-Withney hi ha evidència estadística (p 0,034) per afirmar que el tipus de trombosi dependrà dels anys d'evolució de la malaltia. La trombosi arterial apareix més tard en l'evolució de la malaltia que la venosa.

Taula X Moment de la trombosi

	TA		TV	
	Nº	%	Nº	%
Previ Dx	7	26	8	24
Debut	4	15	5	16
Evolució	16	59	20	66

IV.3. FACTORS DE RISC NO IMMUNES

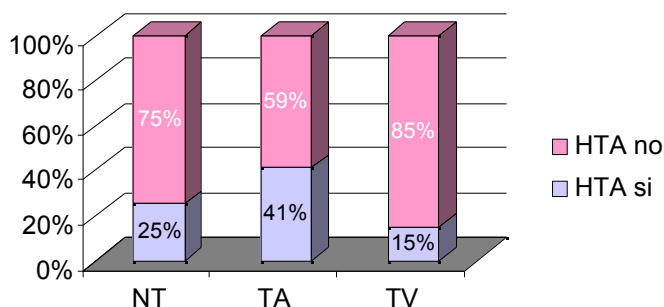
3.1. Hipertensió arterial.

Un 26% dels nostres pacients eren hipertensos, d'aquests grup un 25% va presentar un fenomen trombòtic.

Els del grup sense trombosi un 25% eren hipertensos, els del grup TA un 40,7% i els del grup TV un 15%.

Dels 63 pacients hipertensos un 38% havien presentat nefropatia.

Gràfica 3. HTA i trombosi.



Vàrem trobar associació estadística entre el grup de TA i HTA (p 0,041).

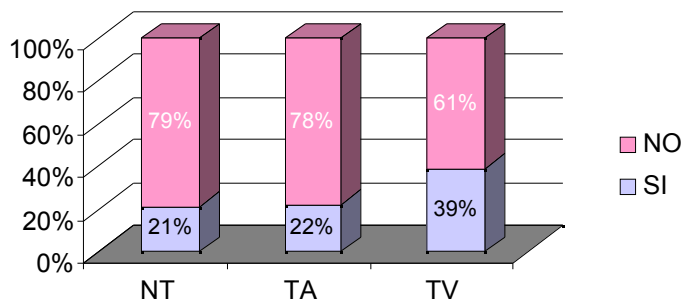
3.2. Dislipèmia.

Es va valorar la dislipèmia com el fet de presentar hipercolesterolèmia i/o hipertrigliceridèmia .

Un 23% dels pacients de la nostra sèrie eren dislipèmics. Un 34% dels dislipèmics vàren presentar algun fenomen trombòtic.

Del grup sense trombosi un 20,6% eren dislipèmics, del TA un 22% i del TV un 39% .

Gràfica 4. Dislipèmia i trombosi.



Els nivells de colesterol i de triglicèrids en el moment de l'obtenció de la mostra en els diferents grups s'exposa a la Taula XI del document.

Taula XI Valors de colesterol i triglicèrids

		Total	NT	T	TA	TV
Colesterol (mg/dl)	X	196	193	204	207	203
	DS	53	47	58	74	66
Triglicèrids (mg/dl)	X	159	110	162	185	146
	DS	89	72	120	164	63

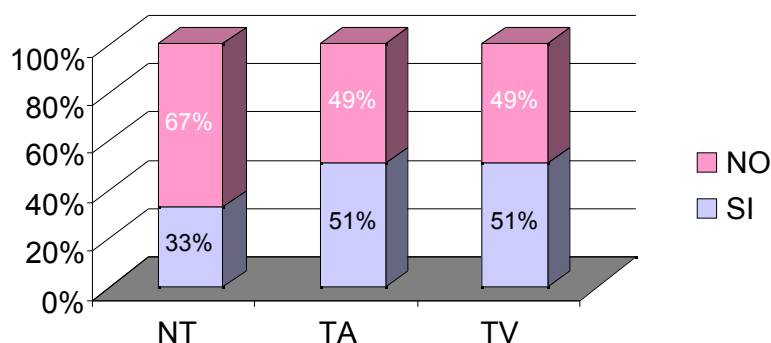
No vàrem trobar associació estadística de la dislipèmia amb la trombosi arterial ni venosa. Diferenciats per hipercolesterolèmia i hipertrigliceridèmia tampoc vàrem trobar diferències significatives entre els grups.

3.3. Tabac.

L'hàbit tabàquic es va recollir per història clínica. Vàrem considerar fumadors aquells pacients que fumaven de forma habitual.

Un 38% dels pacients estudiats eren fumadors i un 34% dels fumadors van presentar un episodi trombòtic.

Un 33% del grup sense trombosi eren fumadors i un 51% respectivament dels grups de trombosi arterial i venosa.

Gràfica 5. Tabac i trombosi.

No vàrem trobar associació estadística entre el fet de fumar i la trombosi arterial o venosa.

Es van valorar el nombre de cigarretes fumades per dia en els diferents grups. El grup sense trombosi fumava 16 cigarretes/dia, el grup amb trombosi arterial 17,57 i el grup amb trombosi venosa 16,4.

Tampoc vàrem trobar associació estadística comparant les diferents mitjanes entre els grups.

3.4. Obesitat.

Valorada l'obesitat com un índex de massa corporal superior a 27, un 5,8% de la nostra sèrie, presentarien obesitat. Un 7% del grup de trombosi arterial i un 12% de la venosa.

No hi ha associació estadística entre obesitat i trombosi.

3.5. Activitat de la malaltia.

Vàrem considerar de forma arbitrària un valor igual o superior a 5 de l'índex de SLEDAI com a activitat de la malaltia.

En el moment de l'obtenció de la mostra la mitjana de SLEDAI de tots els pacients era de 4, dels pacients sense trombosi era de 3,8 i els de trombosi de 5, tant per l'arterial com per la venosa (taula VII).

Respecte el moment de la trombosi, el SLEDAI en el grup de la TA va ser de 9 de mitjana amb una desviació estàndard de 4 i un rang de valors entre 1 i 14. Pels pacients amb trombosi venosa, el SLEDAI va ser de

de 7,6 de mitjana amb un rang entre 0 i 19 i una desviació estàndard de 6,4 (taula XII).

Tretze pacients del grup amb trombosi arterial i catorze del grup amb trombosi venosa tenien un índex igual o superior de 5 en el moment de presentar la trombosi.

Taula XII Valors dels SLEDAI en el moment de la trombosi

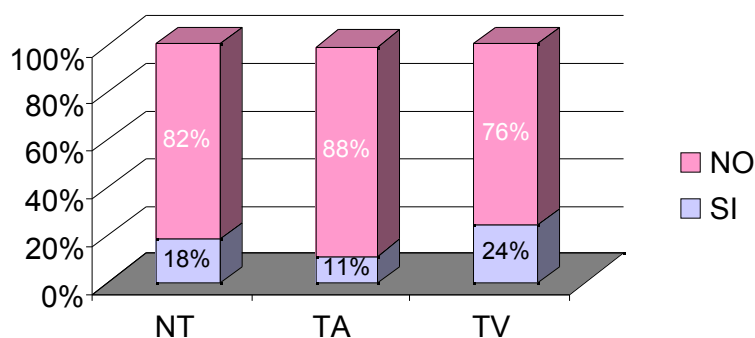
	TA	TV
Mitjanes	9	7,6
DS	4	6,4
Rang	1-14	0-19

Vàrem aplicar un test de Wilcoxon per comparar les mitjanes dels valors dels SLEDAI del grup amb trombosi en el moment de la trombosi respecte al moment de la recollida dels sèrums i vàrem trobar diferències significatives entre els grups (p 0,009).

3.6. Síndrome nefròtica.

Un 18% de la nostre sèrie de pacients havia presentat síndrome nefròtica al llarg de la seva evolució. D'aquets un 24% ha presentat un episodi trombòtic al llarg de la seva evolució.

Del grup TA un 11% presentava síndrome nefròtica en el moment de la trombosi respecte el 24% del grup TV.

Gràfica 6. Sd.nefròtica i trombosi.

No hem trobat diferències significatives entre els diferents grups.

3.7. Insuficiència renal.

Un 5,4% dels pacients amb LES de la nostra sèrie presenten insuficiència renal.

D'aquest ha presentat algun episodi trombòtic un 46%.

Dividits per grups, en el grup sense trombosi hi ha un 4%, en el de TA un 14,8% i en el de TV un 6%.

Tampoc hem trobat diferències significatives entre els diferents grups.

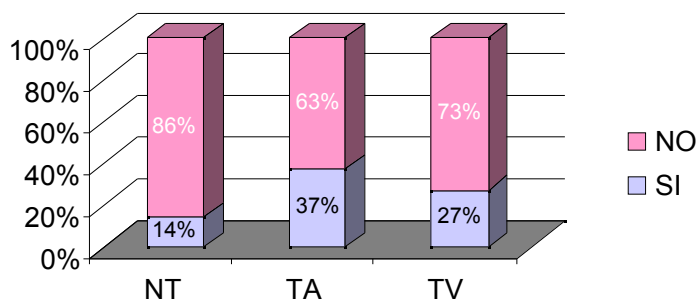
3.8. Hiperhomocisteïnèmia.

Es varen considerar valors positius els superiors a 15 μ mol/L.

Un 19% dels nostres pacients presentaven xifres elevades d'homocisteïna. D'aquest grup un 42% va presentar una trombosi.

Presentaven hiperhomocisteïnèmia un 14% del grup sense trombosi, un 44% del grup amb trombosi arterial i un 27% del grup amb trombosi venosa.

Gràfica 7. Hiperhomocisteïnèmia i trombosi.



Un 38% dels pacients amb hiperhomocisteïnèmia eren aquells que presentaven nefropatia i el subgrup de pacients amb xifres més elevades eren aquells que tenien insuficiència renal.

Taula XIII Nivells d'homocisteïna

	Total	NT	TA	TV
Nivells d'homocisteïna (_mol/L)	13,09	12,03	16,9	15,5
	Nefropatia		IRenal	
Nivells d'homocisteïna (_mol/L)	15,29		22,28	

Vàrem trobar associació estadística entre hiperhomocisteïnèmia i trombosi arterial (p 0,020).

3.9. Embaràs i puerperi

De les 203 dones de la nostra sèrie, 95 (47%) ha estat embarassada durant la seva evolució.

Taula XIV Embaràs

	Total	NT	TA	TV
Nº	203	159	22	22
Si	95 (46,7%)	70 (44%)	14 (63%)	11 (50%)
No	108 (53,3%)	89 (66%)	8 (37%)	11 (50%)

Respecte el moment de la trombosi, pel què fa a la trombosi arterial 1 estava embarassada i una altre en el puerperi.

Respecte la trombosi venosa 3 estaven embarassades en el moment de la trombosi i 2 d'elles en el puerperi.

L'embaràs i el puerperi són factors de risc per la trombosi venosa (p 0,009).

3.10. Corticoterapia.

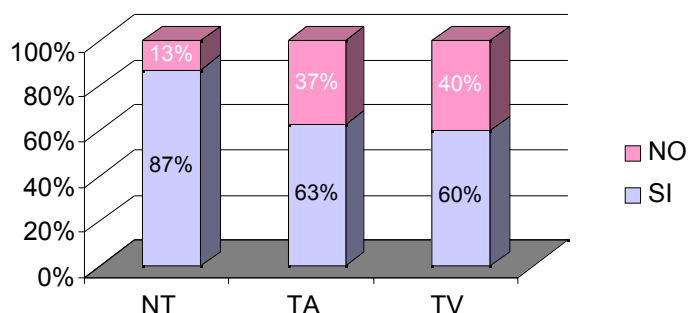
La majoria dels nostres pacients, un 81%, han rebut tractament amb corticoides al llarg de la seva evolució.

Un 19% dels pacients que han pres corticoides en la seva evolució han presentat un episodi trombòtic.

Diferenciats per grups, del grup sense trombosi un 87% havia consumit corticoides, del grup amb TA un 63% i del grup amb TV un 61%.

Respecte el moment de la trombosi, 25 pacients, és a dir, un 41,6% dels pacients amb trombosi, prenen corticoides.

Gràfica 8. Corticoterapia i trombosi



S'ha trobat associació estadística entre el fet de consumir corticoides i la trombosi, tant per l'arterial ($p 0,021$) com per la venosa ($p 0,115$).

3.11. Antipalúdics.

Un 65% de la nostre sèrie havia rebut tractament amb antipalúdics. D'aquest un 93% no han presentat cap event trombòtic.

No s'ha trobat associació estadística entre la no trombosi i el consum d'antipalúdics.

3.12. Anticonceptius orals.

Un 22% de les nostres pacients han pres anticonceptius orals al llarg de la seva evolució. Un 86% no ha presentat mai cap episodi trombòtic.

Cinc pacients prenien anticonceptius orals durant l'episodi trombòtic, 3 varen presentar trombosi arterial i 2 venosa.

No vàrem trobar associació estadística entre el fet de consumir ACO i la trombosi.

3.13. Altres factors de risc.

De la nostre sèrie 2 pacients varen presentar neoplàsia, però cap d'elles va presentar trombosi i 2 pacients són diabètics, tampoc cap d'ells ha presentat trombosi.

Dos dels pacients amb trombosi venosa varen presentar estasi com a factors de risc clínics.

3.13.A. FACTORS DE RISC CLÍNICS COINCIDENTS AMB LA TROMBOSI

Tots els pacients amb TA presentaven en el moment de la trombosi un o més factors de risc (FR). La mitjana de factors de risc clínics en el moment de la trombosi va ser de 2,7 amb una DS de 1,22 i un rang (1-6). Els més prevalents varen ser l'ús de corticoides, l'hàbit tabàquic, l'hiperhomocisteïnèmia i l'activitat de la malaltia.

La majoria de pacients amb TV menys cinc, varen presentar en el moment de la trombosi un factor de risc clínic. La mitjana de factors de risc va ser de 2,3 amb una DS de 1,27 i un rang (0-4) Els factors més prevalents varen ser l'activitat de la malaltia, la nefropatia en forma de síndrome nefròtica i l'hàbit tabàquic.

La següent taula mostra els diferents factors de risc en els diferents grups.

Taula XV. Nombre de FR no immnes				
	NT	TA	TV	RT
Mitjana	2,3	2,7	2,39	2,8
DS	1,24	1,22	1,27	1,27

Aplicant un test de mitjanes de Mann-Withney no trobem diferències estadísticament significatives entre els diferents grups en quant el nombre de factors de risc no immunes.

Les taules de les pàgines següents mostren els factors de risc no immunes per la trombosi arterial i per la venosa.

Taula XVI. Factors de risc clínics i trombosi

	Total		NT		TA		TV	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
TOTAL	239		179		27		33	
HTA								
Si	63	26,4	47	25	11	40,7	5	15
No	176	73,6	132	75	16	59,3	28	85
Dislipèmia								
Si	56	23,4	37	20,6	6	22,2	13	39
No	183	76,6	142	79,4	21	77,8	20	60,6
Fumadors								
Si	91	38	60	33,5	14	51	17	51
No	148	62	119	66,5	13	49	16	49
Hiperhomocisteïna								
Si	47	19,6	26	14,5	12	44	9	27
No	192	80,4	153	85,5	15	66	24	73
Sd.nefròtica								
Si	44	18,4	33	18,4	3	11,1	8	24,2
No	195	81,6	146	81,6	24	88,9	25	75,8
I Renal								
Si	13	5,4	7	4	4	14,8	2	6
No	226	94,6	172	96	23	85	31	94
Obesitat								
Si	14	5,8	8	4,4	2	7,4	4	12
No	225	94,2	171	95,6	25	92,6	29	88
Corticoides								
Si	194	81,2	157	87,7	17	63	20	60,6
No	45	18,8	20	12,3	10	37	13	39,4
Antipalúdics								
Si	155	64,9	141	78,7	4	14,8	10	30,3
No	84	35,1	38	21,3	23	85,2	23	69,7
ACO								
Si	51	21,3	44	24,5	4	14,8	3	9,1
No	188	78,7	135	75,5	23	85,2	30	90,9

Taula XVII FR no immunes trombosi arterial

		FR clinic	nº
1	CAP	fumador,corticoides,homocisteïna	3
2	MBE	fumador,corticoides,homocisteïna	3
3	VBR	fumador,corticoides,homocisteïna,brot	4
4	JCR	hipertensió,corticoides,nefropatia,homocisteïna	4
5	LCC	fumador,dislipèmia,nefropatia,homocisteïna,brot	5
6	LCR	hipertensió,corticoides	2
7	JCL	fumador,homocisteïna,brot	3
8	MCS	fumador,corticoides,puerperi	3
9	PGG	fumador,dislipèmia	2
10	MLL	corticoides,brot	2
11	CMS	hipertensió,corticoides,homocisteïna,brot	4
12	JMV	fumador,dislipèmia	2
13	GMP	hipertensió	1
14	FMS	fumador	1
15	CMP	hipertensió	1
16	TMS	brot	1
17	ANG	hipertensió,dislipèmia,corticoides,nefropatia,homocisteïna	5
18	BNA	hipertensió,dislipèmia,corticoides,nefropatia,homocisteïna	5
19	COC	fumador,corticoides,embaràs,brot	4
20	APR	fumador,hipertensió,corticoides,nefropatia,homocisteïna,brot	6
21	RPC	corticoides,brot	2
22	CPL	hipertensió	1
23	ARM	fumador,homocisteïna	2
24	MRV	fumador,hipertensió,corticoides,brot	4
25	MRA	hipertensió,dislipèmia,corticoides,brot	4
26	ASM	fumador,corticoides,brot	3
27	PSS	corticoides,homocisteïna,brot	3

En vermell, pacients amb retrombosi.

Taula XVIII Trombosi venosa

FR no immunes			nº
1	AAP	puerperi,brot	2
2	ABE	embaràs,brot,obesitat,fumador	4
3	MCA	obesitat	1
4	JCN	fumador	1
5	MCC	brot,ACO,fumador,nefropatia	4
6	FCG		0
7	SCZ	embaràs,fumador	2
8	ACN	obesitat	1
9	ICC	brot,nefropatia,fumador	3
10	JCG	brot,nefropatia,homocisteïna	3
11	PCG	brot,nefropatia,fumador	3
12	FFS	fumador	1
13	EGM	gestació,fumador	2
14	JGL	fumador	1
15	CGM	fumador,puerperi,immobilització	3
16	AGP		0
17	MGR	fumador,obesitat	2
18	MMG	fumador,ACO	2
19	FIM	brot,nefropatia,homocisteïna,fumador	4
20	ALG	fumador	1
21	GLM	brot,nefropatia,homocisteïna,fumador	4
22	CMS		0
23	JPC	brot,nefropatia,homocisteïna	3
24	CRD	puerperi,homocisteïna	2
25	GSH	fumador,homocisteïna	2
26	SSV	estasi,fumador	2
27	ISD	brot,nefropatia,homocisteïna	3
28	RLT	brot,nefropatia,homocisteïna	3
29	EVG	brot	1
30	BVR	brot,nefropatia,immobilitzacio,homocisteïna	4
31	JVB		0
32	EVG		0
33	EVS	brot	1

En vermell, pacients amb retrombosi.

Taula XIXa Trombosi arterial i factors de risc clínics

	Khi-quadrat	Fisher	Mann Withney	Wilcoxon	Significació
Sexe		independent			0,572
Temps d'evolució			dependent		0,034
SLEDAI				dependent	0,009
Hipertensió arterial	dependent				0,041
Hipercolesterolèmia	independent				0,814
Tabac	independent				0,16
Obesitat		independent			0,144
Sd.nefròtica	independent				0,276
I Renal		independent			0,079
Hiperhomocisteïnèmia	dependent				0,02
Embaràs		independent			0,301
Puerperi		independent			0,452
Corticoterapia	dependent				0,021
ACO	independent				0,32

Taula XIXb Trombosi venosa i factors de risc clínics

	Khi-quadrat	Fisher	Mann Withney	Wilcoxon	Significació
Sexe		dependent			0,004
Temps d'evolució			independent		0,085
SLEDAI				dependent	0,009
Hipertensió arterial		independent			0,228
Hipercolesterolèmia	independent				0,791
Tabac	independent				0,115
Obesitat		independent			0,144
Sd.nefròtica	independent				0,392
I Renal		independent			1
Hiperhomocisteïnèmia	independent				0,173
Embaràs		dependent			0,028
Puerperi		dependent			0,008
Corticoterapia	dependent				0,003
ACO	independent				0,871

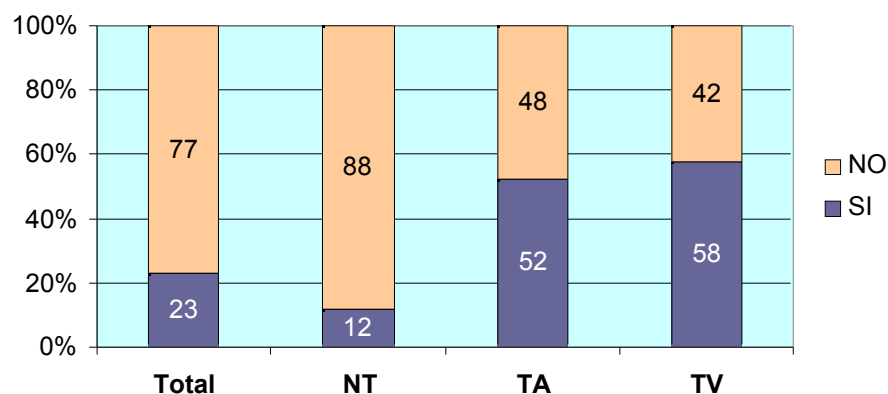
IV.4. RESULTATS DELS FACTORS IMMUNES

4.1. ANTICOAGULANT LÚPIC

Del total de 239 pacients amb LES, 55 d'ells (23%) presentaven anticoagulant lúpic. D'aquests 55 pacients amb AL, trenta-tres (60%) va presentar un episodi trombòtic.

Dins del grup de trombosi arterial es va detectar en 14 dels 27 pacients, és a dir, en un 52% i respecte el grup de trombosi venosa en 19 dels 33 pacients, és a dir, un 58%.

Es va detectar en 22 dels 179 (12%) pacients sense trombosi.

Gràfica 9. Anticoagulant lúpïc

Es va trobar associació estadística, tant per la trombosi arterial (p 0,000) com per la venosa (p 0,000) i la presència de l'AL.

Associació amb altres anticossos

L'anticoagulant lúpïc s'associa amb altres anticossos. Només quatre pacients de la nostre sèrie presenten l'AL com a l'únic anticòs detectat i dues d'elles varen presentar una trombosi.

Dels anticossos estudiats en el nostre treball, amb els que més s'associa són: amb l'anticardiolipina, els anti-B2GPI, anti-protrombina i l'aPE, tal com es mostra a la taula XX.

Taula XX Associació de l'AL amb altres anticossos

Anticossos	nºpacients (n=55)
AL+aCL IgG	39
AL+aCL IgM	14
AL+aBGPI IgG	30
AL+aB2GPI IgM	22
AL+aFII IgG	19
AL+aFII IgM	22
AL+aPE IgG	26
AL+aPE IgM	24
AL+aPC IgG	2
AL+aPC IgM	5
AL+aPS IgG	9
AL+aPS IgM	21
AL+aATIII IgG	2
AL+aATIIIIgM	7

4.2. ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA

Vàrem realitzar la determinació d'anticossos anticardiolipina de la classe IgG i de la IgM. Vàrem considerar valors positius els superiors a 10 GPL o MPL i valors molt positius els superiors a 40 GPL o MPL.

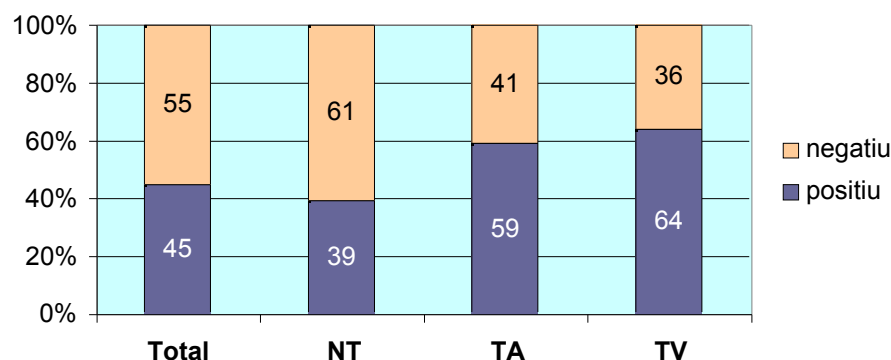
4.2.A. ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA IGG

Del total de 239 pacients, 107 (44,7%) presentaven nivells d'anticardiolipina IgG superiors a 10 GPL .

D'aquests 107 pacients, trenta-set (31%) van presentar un episodi trombòtic.

Diferenciats per grups, del grup sense trombosi setanta varen ser positius, del grup amb trombosi arterial 16 pacients i del grup de trombosi venosa 21.

Gràfica 10. Anticardiolipina IgG



Si considerem el llindà a 40 GPL, un total de 40 (16,7%) pacients eren positius, dels quals 18 no havien fet trombosi, 12 eren del grup de la trombosi arterial i 10 de la venosa.

Tenint en compte, els valors mitjans dels diferents grups, tenim que el grup que no ha presentat trombosi és de 18 GPL, el grup de trombosi arterial de 111 GPL i en el de la venosa de 64 GPL.

S'ha trobat associació estadística entre aCL superior a 10 GPL i trombosi arterial (p 0,003) i valorat per sobre de 40 GPL s'ha trobat associació estadística entre anticossos anticardiolipina i trombosi arterial (p 0,000) i venosa (p 0,000).

Associació amb altres anticossos

La majoria dels pacients presentaven associació amb altres anticossos, només 6 pacients presentaven únicament anticossos anticardiolipina IgG.

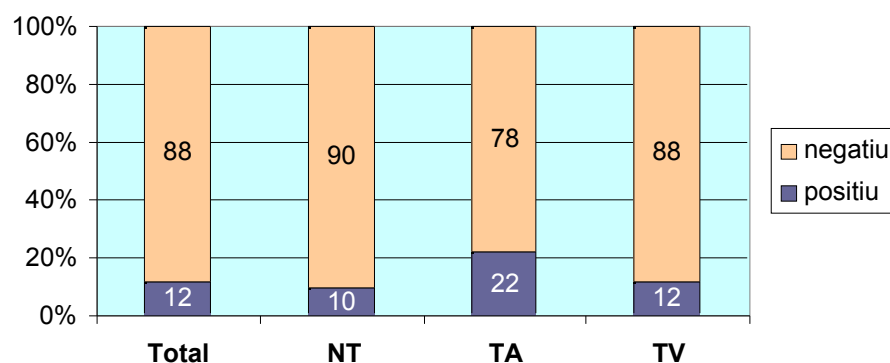
D'aquest pacients on l'anticardiolipina IgG era l'únic anticòs sols una pacient va presentar una trombosi venosa. Els altres estaven associats amb altres anticossos, el més freqüents són l'AL, els anti-B2GPI IgG, els anti- factor II i els anti-aPE IgG.

Taula XXI Associació de aCL IgG amb altres anticossos

Anticossos	nº pacients
aCL IgG+AL	35
aCL IgG+ aB2GPI IgG	38
aCL IgG+ aB2GPI IgM	18
aCL IgG+ aFII IgG	36
aCL IgG+ aFII IgM	35
aCL+ aPE IgG	54
aCL+ aPEIgM	32

4.2.B. ANTICOSSOS ANTICARDIOLIPINA IGM

Del total de 239 pacients, 29 (12%) varen presentar anticossos anticardiolipina amb valors superiors a 10 MPL. D'aquests 19 no varen presentar mai trombosi, 10 varen presentar trombosi, dels quals 6 la varen presentar arterial i 4 venosa.

Gràfica 11. Anticardiolipina IgM

Un total de 7 pacients (3%) presentaven nivells de IgM superiors a 40 MPL. D'aquests 7 pacients, 5 no havien fet cap trombosi, 1 l'havia presentada arterial i 1 venosa.

No hem trobat associació estadística entre trombosi ni arterial ni venosa amb anticossos anticardiolipina IgM ni per sobre de 10 ni de 40 MPL.

Tots els pacients amb aCl IgM presentaven associació amb algun altre anticòs, tal com es mostra en la següent taula.

Taula XXII Associació de aCl IgM amb altres anticossos

Anticossos	nº pacients
ACL IgM+AL	13
ACL IgM+ anti B2GPI IgG	7
ACL IgM+ anti B2GPI IgM	11
ACL IgM+ anti FII IgG	6
ACL IgM+ anti FII IgM	12
ACL IgM+ aPE IgG	8
ACL IgM+ aPE IgM	19

4.3. ANTICOSSOS ANTIB2-GLICOPROTEÏNA

4.3.A. ANTICOSSOS ANTI-B2GPI IGG

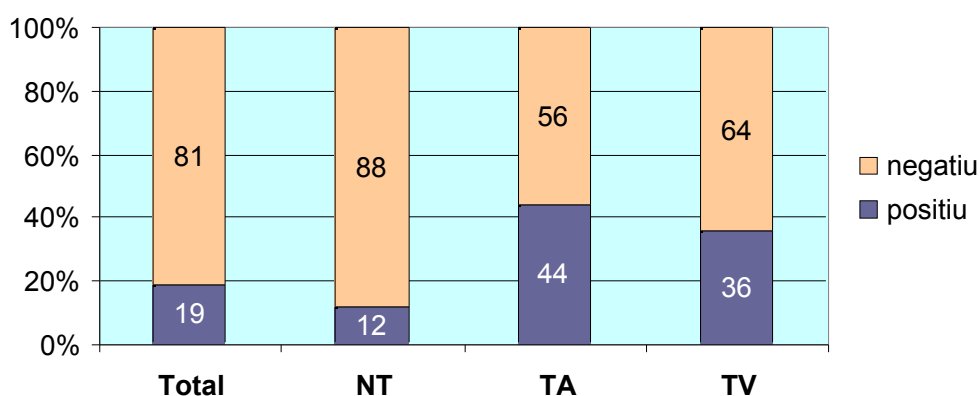
Per calcular els resultats positius es va considerar com a cut-off de la tècnica d'ELISA, la densitat òptica (OD) obtinguda de la mitjana dels resultats dels pacients del grup control a la que es varen sumar 3 desviacions estàndard (DS). Es va obtenir el valor de 0,162 OD.

Del total dels 239 pacients amb LES es varen detectar anticossos en front la B2GPI del tipus IgG en 46 d'ells (19%).

Dels pacients amb anti-B2GPI IgG positius, 24 d'ells un 52% va presentar un episodi trombòtic.

Diferenciats per grups, 22 (12%) pacients del grup sense trombosi es varen detectar aquests anticossos, en 12 del grup de la trombosi arterial (44%) i en 12 (36%) de la venosa.

Gràfica 12. Anti-B2GPI IgG



Cap pacient amb anti-B2GPI IgG sense AL o aCL varen presentar trombosi. No es va trobar cap anticòs en el grup control. Es va trobar

associació estadística entre la positivitat d'anticossos anti-B2GPI i la trombosi arterial (p 0,000) i venosa (p 0,023).

Associació amb altres anticossos

Únicament dues pacients, que no havien fet trombosi, tenien anticossos anti-B2GPI IgG com a únic anticòs. Setze dels 46 pacients (35%) també eren positius per anti-B2GPI IgM. El reste presentaven associació amb AL (30/46), anticardiolipina IgG (38/46) i anti-protrombina IgG (15/46).

4.3.B. ANTICOSSOS ANTI -B2GPI IGM

Es va calcular la positivitat, tal com es va fer per l'isotipus IgG, a partir de la densitat òptica obtingida de la mitjana de la del grup control més 3 desviacions estàndard. Vàren considerar un valor positiu el de 0,350 OD.

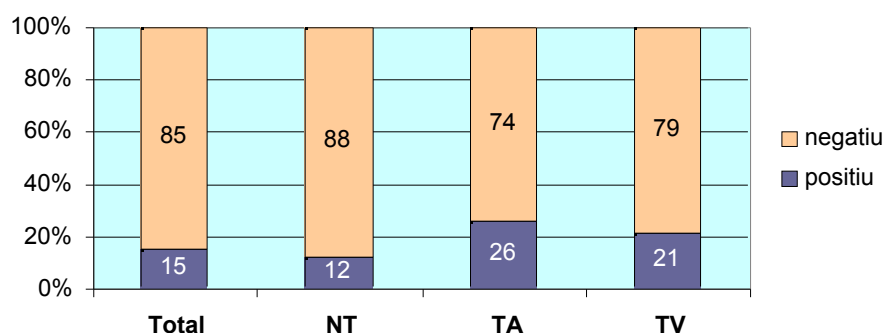
Del total de pacients amb LES, 35 (15%) van ser positius .

Dels pacients amb anti-B2GPI IgM, 14/35 (40%) va presentar un episodi trombòtic.

Diferenciats per grups, del grup sense trombosi 21 (12%) , del grup amb trombosi arterial 7 (26%) i del de trombosi venosa 7 (21%).

No es va trobar cap positiu en el grup control.

Gràfica 13. Anti-B2GPI IgM



Dels pacients amb anti-B2GPI IgM i trombosi, quatre no eren positius per l'isotipus IgG, però, tenien AL o aCL .

Únicament una pacient presentava anticossos anti-B2GPI IgM i no havia presentat cap fenomen trombòtic.

Vàrem trobar associació estadística de l'isotipus IgM únicament amb la trombosi arterial (p 0,045).

Associació amb altres anticossos

Setze (46%) tenien també l'isotipus IgG.

Dels 35 pacients, 21 eren també positius per AL, 18 per aCL IgG i 11 per ACL IgM.

4.4. ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA

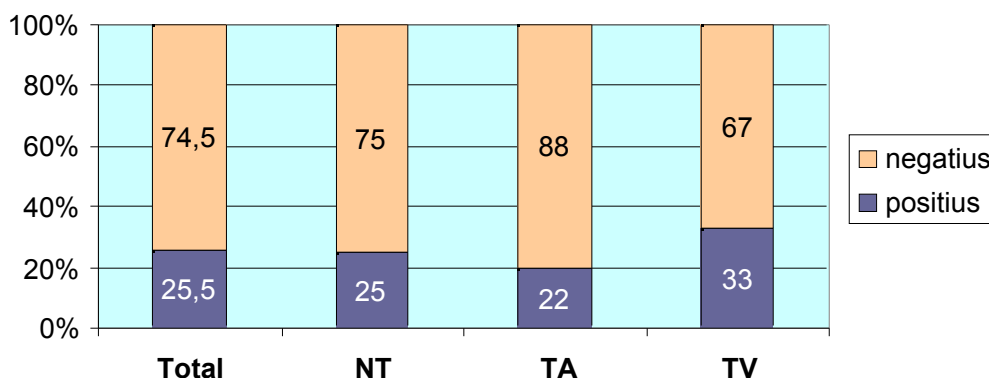
4.4.A. ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA IGG

Per calcular els resultats positius es va considerar el cut off obtinguda a partir de la tècnica d'ELISA, resultant de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. Es va considerar un resultat positiu a partir de 0,188 OD.

Del total de la nostra sèrie, 61 pacients (25,5%) vàren ser positius .

Del grup de pacients amb IgG positius, 17 (28%) va presentar algun fenòmen trombòtic, 6 vàren presentar una trombosi arterial i 11 de venosa.

Tenint en compte, els diferents grups estudiats, 44 pacients (25%) del grup sense trombosi, 6 pacients (22%) del grup amb trombosi arterial i 11 pacients (33%) del grup amb trombosi venosa, vàren resultar positius.

Gràfica 14. Anti-FII IgG

Únicament 5 pacients varen presentar anticossos anti-protrombina sense cap altre. D'aquests 2 també tenien IgM. Sols un pacient d'aquests va presentar una trombosi venosa.

No varen trobar associació estadística entre aFII IgG i trombosi .

Associació amb altres anticossos

Dinou dels 61 (31%) pacients presentaven concomitantment l'isotipus IgM.

Dels 61 pacients, 17 (28%) presentaven també AL, 36 (59%) aCL IgG i 15 (24,5%) aB2GPI IgG.

4.4.B. ANTICOSSOS ANTI-PROTROMBINA IGM

Vàrem establir el cut off de positivitat, tal com en l'isotipus IgG, a partir de la mitjana obtinguda del valor dels controls més 3 DS. Es va obtenir un valor de 0,380 OD.

Del total dels 239 pacients, 60 pacients (25%) va presentar anticossos anti-protrombina IgM. D'aquests pacients 14 (23%) varen presentar una trombosi.

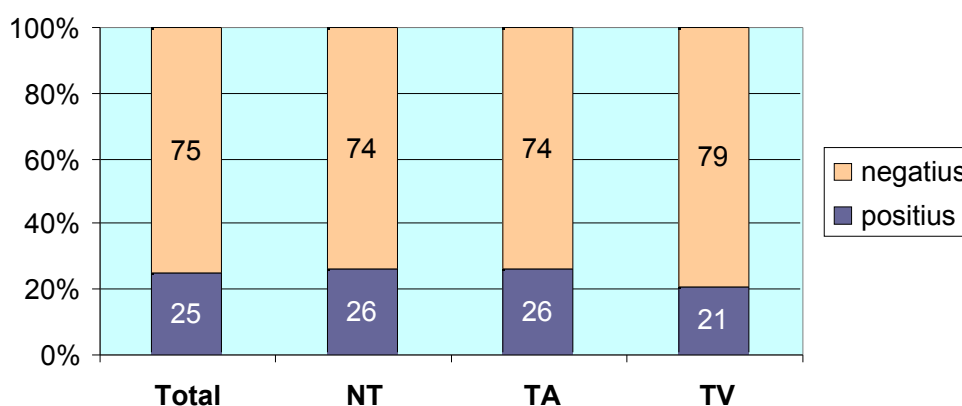
Dividits en els diferents grups, es varen detectar en 46 pacients sense trombosi, 7 amb trombosi arterial i 7 amb trombosi venosa.

D'aquest total de seixanta pacients, es va detectar l'isotipus IgG en 19 (32%) pacients.

La resta, és a dir, 41 pacients, únicament presentaven l'isotipus IgM, dels quals 8 varen presentar trombosi (4 arterial i 4 venosa).

Però, en cap dels pacients amb trombosi es va detectar l'antiprotrombina IgM com a l'únic anticòs.

Gràfica 15. Anti-FII IgM



Tampoc hem trobat associació estadística amb aquest isotipus i trombosi.

Associació amb altres anticòssos

D'aquest total de seixanta pacients, es va detectar l'isotipus IgG en 32% dels pacients.

Dels 60 pacients, 20 (33,3%) presentava AL, 12 (20%) a CL IgM i 15 (25%) per aB2GPI IgM.

4.5. ANTICOSSOS ANTI-FOSFATIDILETANOLAMINA

4.5.A. ANTICOSSOS ANTIFOSFATIDILETANOLAMINA IGG

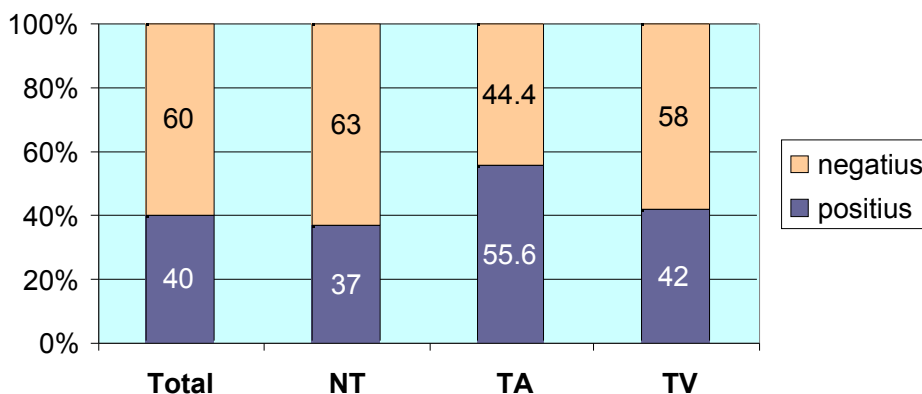
Per calcular els valors positius es va considerar l'obtingut de la mitjana més 3 DS del grup control. El valor considerat com a positiu va ser a partir de 0,301 OD.

Del total dels 239 pacients, es varen detectar anticòssos aPE en 95 pacients (40%) de la nostre sèrie.

Dels 95 pacients amb aPE IgG, varen presentar trombosi 29 pacients (30%).

Diferenciats en els diferents grups, del grup sense trombosi es varen detectar en 66 pacients (37%), del grup amb trombosi arterial en 15 pacients (56%) i del grup amb trombosi venosa en 14 pacients (42%).

Gràfica 16. Anti-PE IgG



Únicament 5 pacients varen presentar aPE IgG sense altres anticossos, d'aquest 2 va presentar trombosi, un arterial i un venós.

No varem trobar associació estadísticament significativa entre aPE IgG i trombosi.

Associació amb altres anticossos

El 57% dels pacients presentaven associació amb aCL i un 26% amb l'AL.

4.5.B. ANTICOSSOS ANTI FOSFATILETANOLAMINA IGM

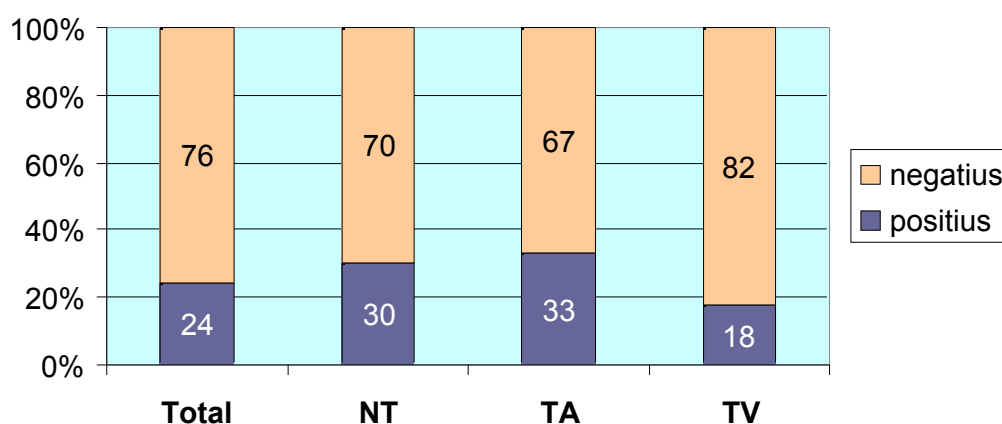
Per calcular els valors positius es va considera l'obtingut de la mitjana més 3 DS del grup control. El valor considerat com a positiu va ser a partir de 0,294 OD.

Cinquanta-set pacients de la nostra sèrie (24%) varen presentar anticossos anti-fosfatidiletanolamina IgM.

D'aquests 57 pacients, quinze (26%) varen presentar algun episodi trombòtic.

Diferenciats en els diferents grups, del grup de no trombosi 42 pacients (30%), del de trombosi arterial 9 (33%) i dels de venosa 6 (18%).

Gràfica 17. Anti-PE IgM



Només 2 pacients presentaven aPE IgM com a l'únic anticòs, dels quals cap ha presentat cap fenomen trombòtic.

Tampoc hem trobat associació estadística entre els anticòs aPE IgM i la trombosi.

4.6. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA C

4.6.A. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA C IGG

Per calcular els valors positius es va considerar com a cut-off la densitat òptica obtinguda de la mitjana dels resultats del grup control més 3 desviacions estàndard. D'aquest càlcul es va obtenir el valor de 0,109.

Del total dels 239 pacients es varen detectar aquests anticossos en cinc d'ells, és a dir, en 2% dels malalts.

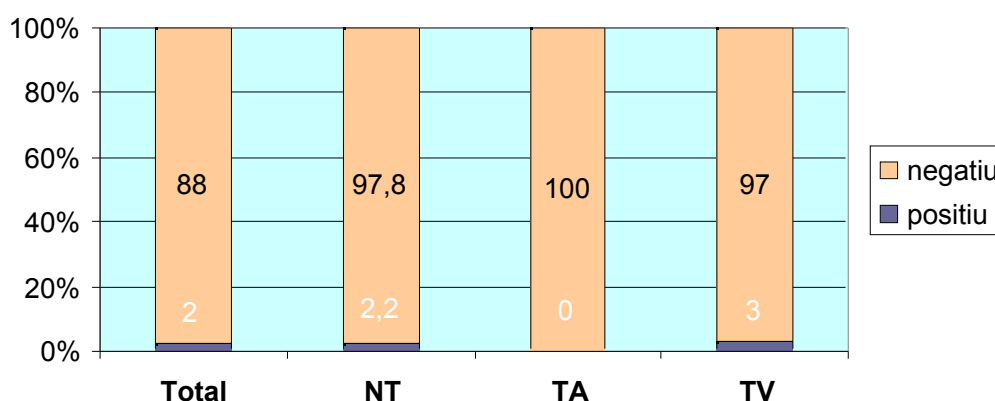
D'aquest cinc pacients únicament 1 pacient va presentar trombosi.

Del grup sense trombosi un 2% presentaven aquests anticossos, del grup amb trombosi arterial un 0% i del grup de trombosi venosa un 3%.

Cap d'aquest 5 pacients presentava aPC IgG com a l'únic anticòs detectat.

El pacient que va presentar trombosi també tenia anticossos anticardiolipina positius.

Gràfica 18. Anti-PC IgG



No es va detectar cap anticossos anti-proteïna C IgG en el grup control.

No s'ha trobat associació estadística entre anticossos anti-proteïna C IgG i trombosi.

Associació amb altres anticossos

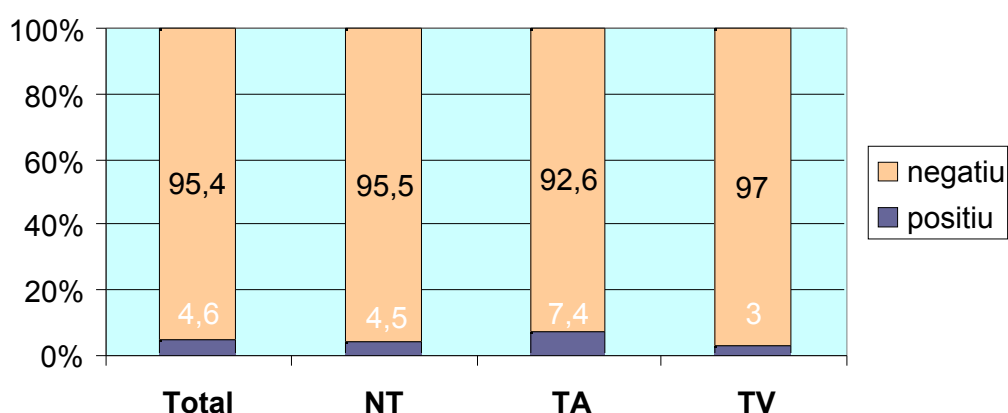
Els anticossos amb els que més s'associen són els aCL IgG (4 de 5) i els aPE IgG (3 de 5).

4.6.B. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA C IGM

Per calcular els valors positius d'aquests anticossos es va considerar el valor obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard i es va obtenir un valor de 0,191 OD.

Del total de 239 pacients es varen detectar aquests anticossos en 11 d'ells (4,6%). Tres d'aquests pacients (27%) varen presentar trombosi. Diferenciats en els diferents grups, del grup sense trombosi es varen detectar en un 4,5%, dins del grup de trombosi arterial un 7,4% i dels de la venosa un 3%.

Gràfica 19. Anti-PC IgM



Tampoc es va trobar associació estadística amb la trombosi.

Associació amb altres anticossos

Al igual que amb l'isotipus IgG cap pacient presentava solsament anti-PC IgM. La majoria d'aquests anticossos s'associaven amb els anticossos anti-PS IgM.

4.7. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA S

4.7.A. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA S IGG

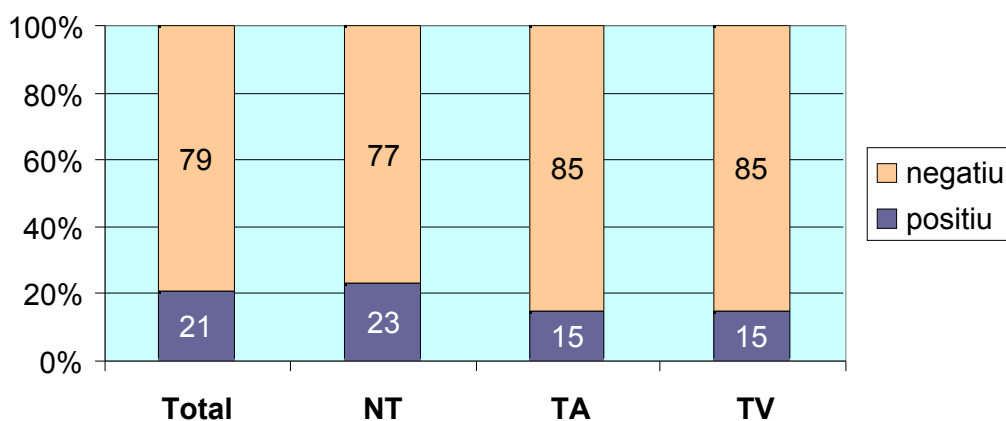
Es va considerar un valor positiu, l'obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. El valor obtingut va ser de 0,082 OD.

Del total de pacients, varen ser positius 50 (21%). Diferenciats per grups, del grup sense trombosi varen ser positius 41 (23%), del grup de trombosi arterial 4 (15%) i del de venosa 5 (15%).

Dels 50 pacients amb anticossos anti-proteïna S un 18% va presentar un fenomen trombòtic.

Solsament un pacient que va presentar una trombosi arterial, presentava anticossos anti-proteïna S com a l'únic anticòs.

Gràfica 20. Anti-PS IgG



No es va trobar associació estadística d'aquest anticòs amb la trombosi.

Associació amb altres anticossos

Únicament es varen detectar en quatre pacients aquest anticòs com l'únic. En el reste estaven associats a altres dels anticossos estudiats, amb els que més s'associa és amb els aCL IgG i amb les aPE IgG.

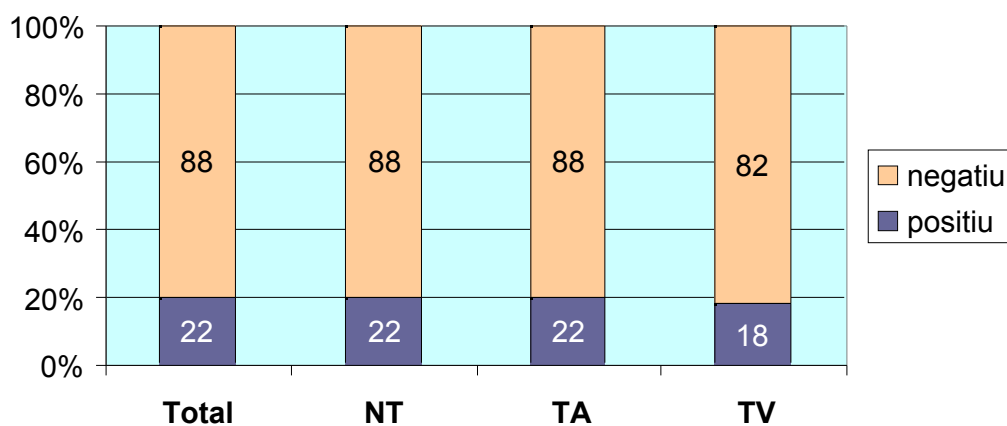
4.7.B. ANTICOSSOS ANTI-PROTEÏNA S IGM

Es va considerar un valor positiu, l'obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. El valor considerat com a positiu va ser el de 0,222 OD.

Vàren detectar aquests anticossos en 52 pacients, és a dir, en un 22% dels nostres pacients. Del grup sense trombosi en 40 pacients (22%), del grup de trombosi arterial en 6 pacients (22%) i del grup de trombosi venosa en 6 pacients (18%).

Dels 52 pacients amb anticossos anti-proteïna S IgM vàren presentar trombosi 12 pacients (24%).

Gràfica 21. Anti-PS IgM



No hem trobat associació estadística entre aquest anticòs i la trombosi.

Associació amb altres anticossos

Únicament 2 pacients vàren presentar aquest anticòs com a l'únic anticòs detectat. Els anticossos amb els que més s'associa són amb aPE IgM i l'AL.

4.8. ANTICOSSOS ANTI-ANTITROMBINA III

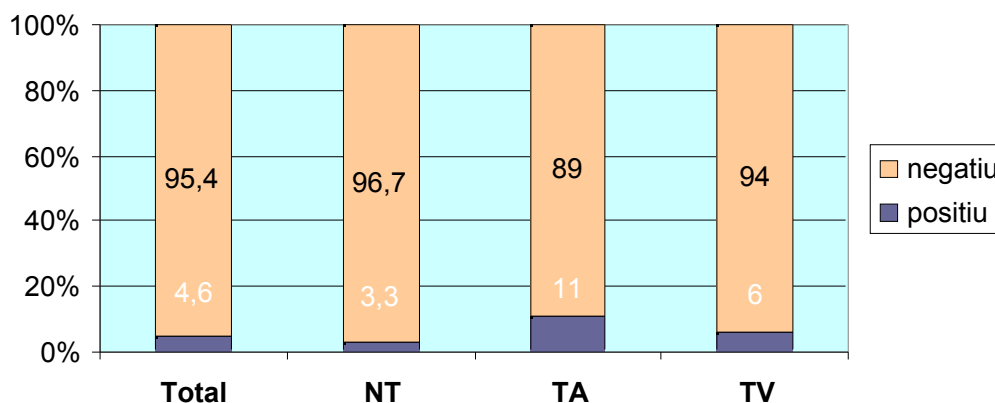
4.8.A. ANTICOSSOS ANTI-ANTITROMBINA III IGG

Es va considerar un valor positiu, l'obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. El valor obtingut va ser de 0,153 OD.

Vàrem detectar aquests anticossos en onze pacients, un 4,6% de la sèrie.

Dividits en els diferents grups, en el grup de trombosi arterial els vàrem detectar en 3 pacients (11%), en el grup de trombosi venosa en 2 pacients (6%) i del grup sense trombosi en 6 pacients (3,3%).

Gràfica 22. Anti-ATII IgG



Es vàren detectar com a únics anticossos en 2 pacients, dels quals una havia presentat trombosi arterial.

No es va trobar associació estadística entre aquests anticossos i la trombosi.

4.8.B. ANTICOSSOS ANTI-ANTITROMBINA III IGM

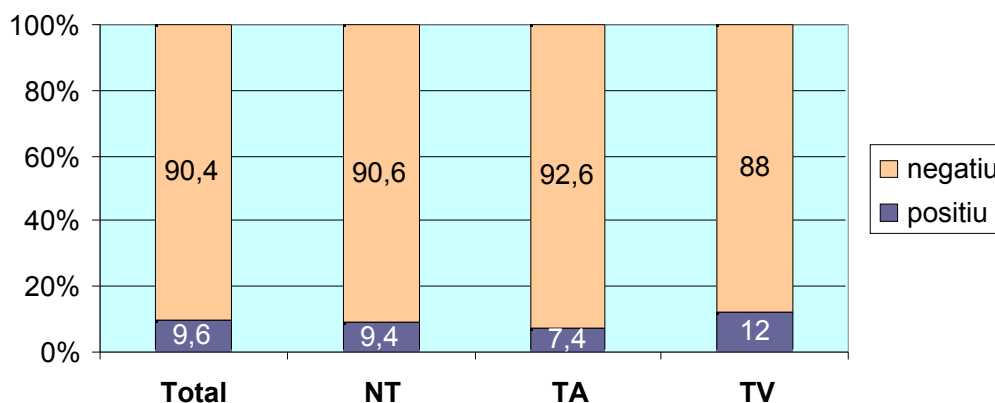
Es va considerar un valor positiu, l'obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. El valor obtingut va ser de 0,141 OD.

La prevalença d'aquest isotipus en la nostra sèria és 9,6%.

Dividitis en els diferents grups estudiats, els trobem en un 9,4% del grup sense trombosi, en un 7,4% del grup amb trombosi arterial i en 12% del grup amb trombosi venosa.

Vàrem detectar-los com a únic anticòs en quatre pacients. En una pacient amb trombosi venosa va ser l'únic anticòs detectat.

Gràfica 23. Anti-ATII IgM



Tampoc vàrem trobar associació estadística amb la trombosi.

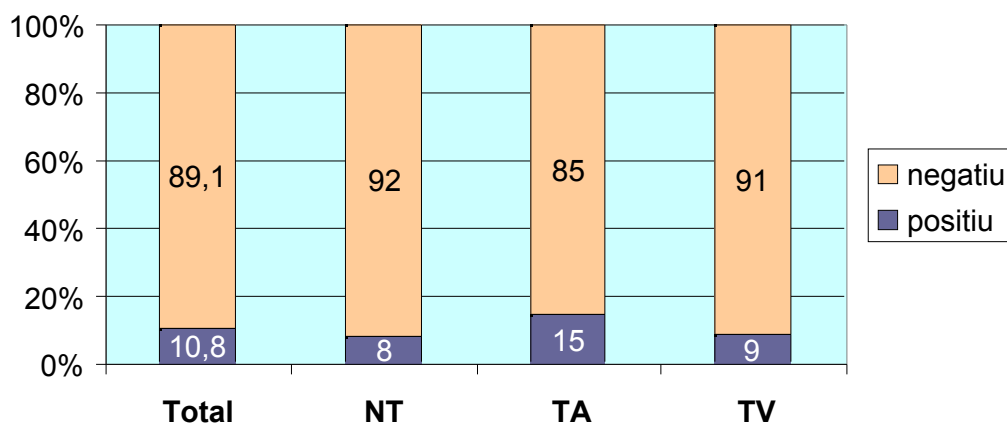
4.9. **ANTICOSSOS ANTI-FACTOR XII**

4.9.A. ANTICOSSOS ANTI-FACTOR XII IGG

Es va considerar un valor positiu, l'obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. Es valor obtingut va ser de 0,124 OD.

Vàrem detectar aquests anticossos en un 11% dels nostres pacients. Dividits en els diferents grups, en el grup sense trombosi es vàren detectar en 19 pacients 10%, en el grup de trombosi arterial en 4 (15%) i del grup de trombosi venosa en 3 pacients (9%). Del grup amb anti-factor XII IgG un 37% va presentar trombosi. Dues pacients vàren presentar anti-factor XII com a l'únic anticòs detectat, però cap d'elles va presentar trombosi.

Gràfica 24. Anti-FXII IgG

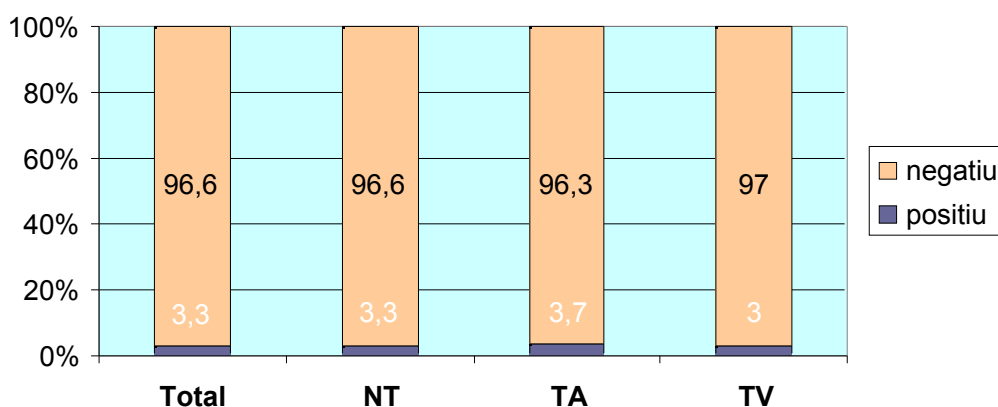


No vàrem trobar associació estadística entre trombosi i aquest anticòs.

4.9.B. ANTICOSSOS ANTI-FACTOR XII IGM

Es va considerar un valor positiu, l'obtingut de la mitjana del grup control més 3 desviacions estàndard. Es valor obtingut va ser de 0,272 OD.

Vàrem detectar aquest anticòs en un 8 pacients de la nostra sèrie, dels quals 2 vàren presentar trombosi. Els diferents percentatges en els diferents grups es mostren en la següent gràfica.

Gràfica 25. Anti-FXII IgM

Tampoc vàrem trobar associació estadística entre aquest anticòs i la trombosi.

4.9.C. FACTORS DE RISC IMMUNES COINCIDENTS AMB LA TROMBOSI

La majoria dels pacients amb trombosi arterial, menys dos, presentaven un o més dels anticossos estudiats.

Considerats tant per l'isotipus IgG o IgM presentaven entre 1 i 8 factors de risc immunes, de mitjana 3,6.

Dels pacients amb trombosi venosa, dos tampoc vàren presentar cap anticòs trombogènic. El nombre de factors de risc immunes estaven entre 1 i 6, de mitjana 3,3.

Del grup de pacients sense trombosi presentaven entre 0 i 8 factors de risc immunes, de mitjana 2,32 i amb una DS de 1,7.

Taula XXIII Nombre de FR immunes

	NT	TA	TV	RT
\bar{x}	2,32	3,6	3,3	4,4
DS	1,7	2,2	1,87	2,18

Aplicant el test de mitjanes de Mann-Withney vàrem trobar diferències significatives entre el grup sense trombosi respecte el grup de trombosi arterial (p 0,031) i venosa (p 0,007).

Taula XXIV. Factors de risc immunes i trombosi arterial

pacient	FR IMMUNOLOGICS (IgG o IgM)	nº	
1	CAP	AL,aCL,aB2GPI	3
2	MBE	aCL,aB2GPI, aPE,aPC, aPS	5
3	VBR	aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPC,aPS	6
4	JCR	AL,aB2GPI	2
5	LCC*	AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS	6
6	LCR	aCL,aFII,aPE,aFXII	4
7	JCL		0
8	MCS	AL,aCL,aB2GPI,aPE	4
9	PGG	AL,aCL,aB2GPI,aPE,aPS,aFXII	6
10	MLL	AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS	6
11	CMS		0
12	JMV	AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS,aPC,aFXII	8
13	GMP	AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aFXII	6
14	FMS	aPE	1
15	CMP	AL,aCL,aB2GPI,aFII	4
16	TMS	AL	1
17	ANG	aCL,aPE	2
18	BNA	aFII,aPE	2
19	COC	aPE,aFXII	2
20	APR	aCL,aB2GPI,aPE,aPS	4
21	RPC	aATIII	1
22	CPL	AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE	5
23	ARM	aPS	1
24	MRV	AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aATIII	6
25	MRA	AL,aCL,aB2GPI,aPE,aATIII,aFXII	6
26	ASM	aCL,aPS	2
27	PSS	AL,aCL,aB2GPI,aPE	4

(*) En vermell, pacients amb retrombosi

Taula XXV. Factors de risc immunes i trombosi venosa.

pacient	anticos IgG o IgM	n°
1	AAP* AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS	6
2	ABE AL,aCL,aB2GPI,aPE,aPS	5
3	MCA AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS	6
4	JCN AL,aCL,aB2GPI,aPE	4
5	MCC aCL,aPE	2
6	FCG aCL,aPE,aPS	3
7	SCZ aCL	1
8	ACN AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS	6
9	ICC aCL,aPE	2
10	JCG aFII,aPE,aFXII	3
11	PCG AL,aCL,aB2GPI,aFII	4
12	FFS aFII	1
13	EGM AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS,aFXII	7
14	JGL AL,aCL,aFII,aPC	4
15	CGM AL,aB2GPI	2
16	AGP AL,aCL,aPE,aPC	4
17	MGR AL,aCL,aB2GPI,aPS,aATIII	5
18	MMG AL,aCL,aFII,aPE,aPS	5
19	FIM AL,aCL,aB2GPI,aFII	4
20	ALG aATIII	1
21	GLM aPE,aATIII,aFXII	3
22	CMS AL,aFII,aPE,aPS	4
23	JPC AL,aB2GPI,aFII,aPE	4
24	CRD AL,aCL,aFII	3
25	GSH aCL,aPC	2
26	SSV	0
27	ISD aPE	1
28	RLT aCL,aFII	2
29	EVG AL	1
30	BVR aCL,aPE,aATIII,aFXII	4
31	JVB AL,aCL,aB2GPI,aFII,aPE,aPS	6
32	EVG	0
33	EVS AL,aCL,aFII,aPS	4

(*) En vermell, pacients amb retrombosi

Taula XXVI. Resum dels resultats dels diferents anticossos

ANTICOS IgG i/o IgM	TOTAL		TROMBOSI		NO TROMBOSI	
	<i>(total=239)</i>		<i>(total=60)</i>		<i>(total=179)</i>	
	nº	%	nº	%	nº	%
AL	55	23%	33	55%	22	12%
aCL	119	49.70%	40	66.60%	71	39.60%
anti-B2GPI	65	26.70%	28	46.60%	37	20%
anti-FII	102	42%	25	42%	77	42%
anti-PE	124	51.80%	36	60%	88	49.00%
anti-PC	15	6%	4	6.60%	11	6.10%
anti-PS	89	37%	19	31%	70	39%
anti-ATIII	30	12%	9	15%	21	11.70%
anti-FXII	33	13.80%	9	15%	24	13.40%

AL						
Total	NT	T	TA	TV	RT	
55	22	33	14	19	14	

aCL						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
aCL IgG o IgM	119	79	40	18	22	14
aCL IgG	107	70	37	16	21	13
aCL IgM	29	19	10	6	4	2
aCL IgG +IgM	17	10	7	4	3	1

Continua...

aB2GPI						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	65	37	28	16	12	12
IgG	46	22	24	12	12	12
IgM	35	21	14	7	7	7
IgG+IgM	16	6	10	3	7	7

aPT						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	102	77	25	10	15	9
IgG	61	44	17	6	11	6
IgM	60	46	14	7	7	5
IgG+IgM	19	13	6	3	3	2

aPE						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	124	88	36	18	18	12
IgG	95	66	29	15	14	9
IgM	57	42	15	9	6	6
IgG+IgM	28	20	8	6	2	3

Continua...

aPC						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	15	11	4	2	2	0
IgG	5	4	1	0	1	0
IgM	11	8	3	2	1	0
IgG+IgM	1	1	0	0	0	0

aPS						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	89	70	19	9	10	8
IgG	50	41	9	4	5	3
IgM	52	40	12	6	6	5
IgG+IgM	13	11	2	1	1	0

aATIII						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	30	21	9	3	6	4
IgG	11	6	5	3	2	2
IgM	23	17	6	2	4	4
IgG+IgM	4	2	2	2	0	2

Continua....

aFXII						
	Total	NT	T	TA	TV	RT
IgG o IgM	33	24	9	5	4	2
IgG	26	19	7	4	3	2
IgM	8	6	2	1	1	0
IgG+IgM	1	1	0	0	0	0

Taula XXVIIa. Trombosi arterial i factors de risc immunes

	Khi-quadrat	Fisher	Significació
AL	dependent		0
aCL IgG(>10GPL)	dependent		0,003
aCL IgM(>10MPL)		independent	0,11
aCL IgG(>40GPL)		dependent	0
aCL IgM(>40MPL)		independent	0,546
aB2GPI IgG	dependent		0
aB2GPI IgM		dependent	0,045
aFII IgG		independent	1
aFII IgM		independent	0,817
aPC IgG		independent	1
aPC IgM		independent	0,2
aPS IgG		independent	0,534
aPS IgM		independent	0,388
aATIII IgG		independent	1
aATIII IgM		independent	0,6
aFXII IgG		independent	0,521
aFXII IgM		independent	1

Taula XXVIIb. Trombosi venosa i factors de risc immunes

	Khi-quadrat	Fisher	Significació
AL	dependent		0
aCL IgG(>10GPL)	independent		0,114
aCL IgM(>10MPL)		independent	0,266
aCL IgG(>40GPL)	dependent		0,016
aCL IgM(>40MPL)		independent	1
aB2GPI IgG	dependent		0,023
aB2GPI IgM	independent		0,471
aFII IgG	independent		0,443
aFII IgM	independent		0,65
aPC IgG		independent	0,305
aPC IgM		independent	1
aPS IgG		independent	0,776
aPS IgM		independent	0,793
aATIII IgG		independent	0,36
aATIII IgM		independent	0,083
aFXII IgG		independent	1
aFXII IgM		independent	1

IV.5. TRACTAMENT I RETROMBOSI

Els pacients amb trombosi arterial varen ser tractats després de l'episodi agut amb antiagregació amb àcid acetilsalilic o ticlopidina i aquells amb SAP secundari o amb retrombosi amb anticoagulació amb acenocumarol de forma indefinida.

Els pacients amb trombosi venosa varen ser tractats amb tractament anticoagulant després del primer episodi i dos pacients amb trombosi venosa d'extremitats inferiors van rebre tractament fibrinolític a nivell local.

La duració del tractament anticoagulant va ser variable. En aquells pacients sense AL ni nivells elevats d'aCL es va mantenir l'anticoagulació mentres durava el factor de risc presdisponent (activitat de la malaltia, nefropatia) i en aquells amb AL o aCL a títols elevats o amb més d'un episodi trombòtic es va mantenir l'anticoagulació de per vida.

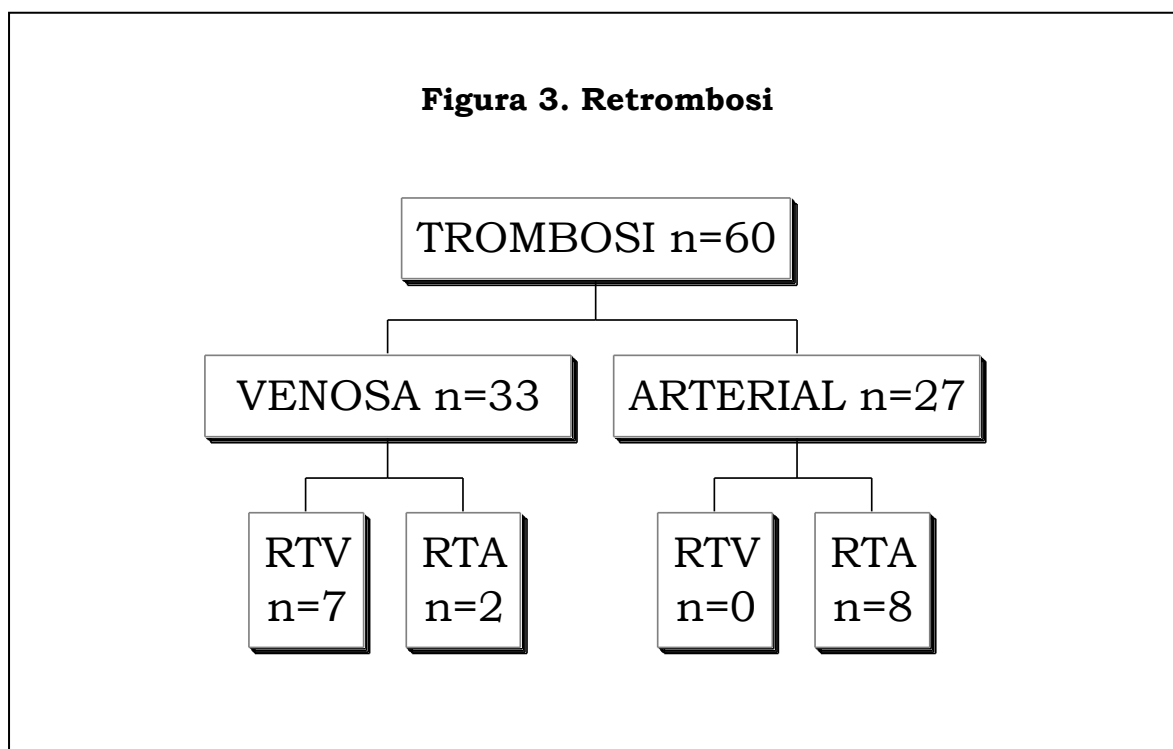
Disset pacients, un 28% dels pacients amb trombosi, varen presentar més d'un episodi trombòtic al llarg de la seva evolució.

Aquests pacients amb retrombosi varen ser 14 dones i 3 homes.

Nou pacients havien presentat el primer episodi en forma de trombosi venosa i 8 en forma de trombosi arterial (figura 3).

El temps transcorregut des del primer episodi va ser de 5 anys de mitjana amb una DS de 6,6 anys i un rang entre 4 mesos i 24 anys.

Respete la localització de la trombosi, la majoria varen repetir el segon episodi en el mateix territori que la primera. Dels nous pacients que varen presentar el primer episodi en el territori venós, set (78%) la varen repetir en el territori venós i dos en l'arterial. Els 7 pacients que varen presentar el primer episodi en el territori arterial el 100% el varen repetir en el territori arterial (Taula XIX).



Taula XXIX Localitzacions de les retrombosis

Retrombosi arterial				Retrombosi venosa			
1	LCC	Glomerular	AVC	9	AAP	TEP	TV
2	MCS*	AVC	AVC	10	ABE	TV	TV
3	GMP	AVC	AVC	11	ACN	Retiniana	TV
4	TMS	AVC	AVC	12	ICC	TV	AVC
5	CPL*	AVC	AVC	13	EGM	TV	TV
6	ARM	AVC	AVC	14	MGR	TV	TV
7	MRV	Glomerular	AVC	15	CRD	TV	TV
8	MRA*	AVC	AVC	16	JVB	TV	Retiniana
				17	EVG	TV	AVC

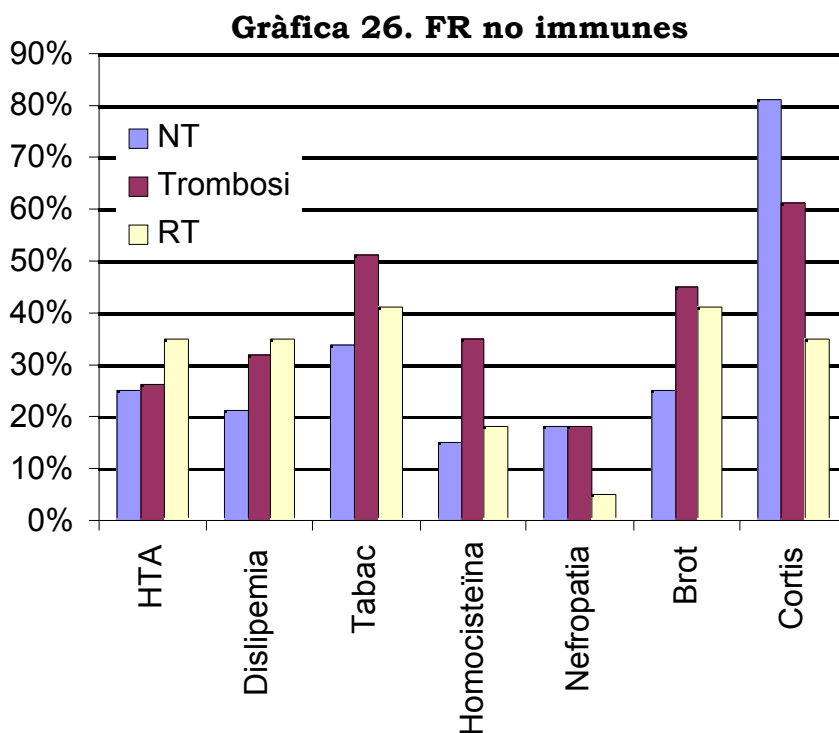
(*) Pacients amb més d'una retrombosi

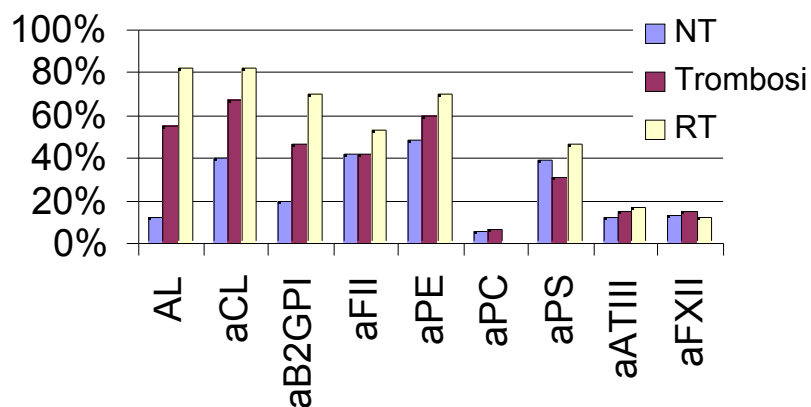
Aquest grup de pacients amb retrombosi es caracteritzen per presentar més factors de risc que el grup de LES sense trombosi i que els pacients que varen presentar un únic episodi trombòtic. (veure taules XV, XXIII).

La mitjana de factors de risc no immunes va ser de 2,8 amb una DS de 1,27. El nombre de factors de risc no immunes del grup de pacients amb retrombosi no va ser estadísticament diferent dels altres grups estudiats (p 0,652).

La mitjana de factors de risc immunes va ser de 4,4 amb una DS de 2,18. Aplicant el test de mitjanes de Mann-Whitney el nombre de factors de risc immunes d'aquest grup va ser diferent al grup sense trombosi (p 0,01).

La prevalença dels diferents factors de risc en aquest grup es mostra en la següents gràfiques.



Gràfica 27. FR immunes

Un alt percentatge d'aquest grup presentaven AL i aCL. Hi vàren haver tres pacients del grup de la trombosi arterial que vàren presentar més d'una retrombosi. Aquests pacients amb episodis trombòtics repetits vàren ser tres dones que vàren presentar accidents vasculars cerebrals de repetició i que es caracteritzaven per presentar livido reticularis amb AL+aCl+aB2 glicoproteïna.

V. DISCUSSIÓ

La trombosi, tant arterial com venosa, és un fet més comú en els pacients amb LES que en la població general.

Els diferents treballs situen aquesta prevalença entre un 9% i un 38% en les diferents sèries.

En l'estudi prospectiu de Hopkins en pacients amb LES la incidència de trombosi va ser 2/100 per any. En un meta-anàlisi de 29 sèries publicades on inclouen 1000 pacients amb LES, Love i Santoro (9), troben una prevalença d'un 28% de complicacions trombòtiques en pacients amb LES.

La patogenia de la trombosi en aquesta població es podria explicar per la interacció entre uns factors de risc clínics o no immunes i uns factors de risc immunes que comportaria un estat d'hipercoagulabilitat. Aquest estat d'hipercoagulabilitat és el que ens podria explicar el per què alguns d'aquests pacients presenten un fenomen trombòtic i d'altres no i perquè el presenten en un moment donat de la seva evolució.

En quant els factors de risc clínic, alguns d'ells es donen de forma més prevalent en aquests pacients que en la població general. Hi ha diferents treballs que demostren una prevalença superior dels factors de risc implicats en l'arteriosclerosi prematura en aquests pacients. Per altra banda, també hi ha factors específics protrombòtics derivats de la pròpia malaltia com la síndrome nefròtica i l'activitat de la malaltia i un tercer factor que contribueix en l'increment dels factors de risc clínic són els derivats del seu tractament com la corticoteràpia.

Els factors de risc immunes, és a dir, on els anticossos són els que hi participen, ha estat la síndrome antifosfolípid el que ha tingut el major protagonisme. Amb l'intent d'entendre els diferents mecanismes patogènics d'aquests anticossos, al llarg dels darrers anys, s'han buscat nous antígens com a responsables de la trombosi mitjada per anticossos. El fet de què aquests anticossos siguin marcadors o què contribueixen directament en la trombosi es basa en el fet de què els antígens implicats es troben en el plasma o en superfícies que estan exposades al plasma i que alguns d'aquests antígens són molècules implicades directament en l'hemostasi.

Aquesta variabilitat antigènica podria explicar el per què alguns pacients experimenten únicament trombosi venosa i perquè d'altres únicament arterials.

A continuació discutirem els resultats obtinguts en el nostre treball en quant els fenòmens trombòtics i els seus factors de risc implicats.

V.1. 1.EPISODIS TROMBÒTICS

1.1. Prevalença.

Seixanta dels 239 pacients, és a dir, un 25% dels pacients amb LES ha presentat un o més episodis trombòtics al llarg de la seva evolució. D'aquests seixanta pacients, disset (18%) n'ha presentat més d'un.

Aquesta prevalença és similar a altres sèries amb una mostra de pacients similar a la nostra i en la què es consideren els episodis trombòtics tant arterials com els venosos (86,87,130,201). Les prevalences de complicacions trombòtiques en aquests treballs es situen entre un 14 i 29%.

Altres sèries com les de Gladman (6) i la de Peck (202), on només descriuen episodis trombòtics venosos, troben prevalences més baixes en un 9% i un 12% respectivament .

1.2. Localització de la trombosi

La localització de la trombosi va ser majoritàriament en el territori venós.

Dels seixanta episodis trombòtics, trenta-tres (55%) varen ser venosos i vint-i-set (45%) arterials.

La localització de la trombosi en la majoria dels treballs amb LES són en el territori venós (38,86). En canvi, en altres sèries com la de Petri (8) ,la de Puurunen (68) i la de Betolaccini (101) situen el territori arterial com el més prevalent.

Els episodis trombòtics més freqüents en el territori arterial han estat en primer lloc els accidents vasculars cerebrals en un 52% seguits pels episodis coronaris en un 26% .

L'episodi trombòtic més freqüent en el territori venós ha estat la trombosi venosa profunda d'extremitats inferiors en un 66,6% dels episodis.

Aquest ordre en les diferents localitzacions són també les descrites en els diferents treballs de la literatura.

1.3. Dades epidemiològiques

1.3.A. SEXE.

Malgrat la majoria dels pacients que varen presentar una trombosi, tant arterial com venosa, varen ser dones en un 77%, un alt percentatge dels

homes (44%) va presentar una trombosi i aquesta va succeir en el territori venós.

1.3.B. EDAT DE LA TROMBOSI.

L'edat de presentar la trombosi tant arterial com venosa va ser als 36 anys de mitjana. Respecte a altres treballs tenim una edat similar a la sèrie de Horbach en què la situa als 38 anys (86) sense diferenciar per trombosi arterial ni venosa, en canvi, en la sèrie de Petri (5) troben que l'edat de presentació de la trombosi arterial és als 30 anys i la venosa entre els 40 i 50 anys.

Nosaltres no hem trobat diferències respecte l'edat de presentació de la trombosi arterial respecta la venosa.

1.3.C. TEMPS D'EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA I RISC TROMBÒTIC.

Nosaltres podem parlar d'un patró bimodal de presentació de la trombosi respecte el temps d'evolució de la malaltia.

Els episodis venosos es donen de forma més prematura en el curs de la malaltia que els arterials (3,5 vs 6,6 anys). Una explicació seria el fet què els episodis arterials estan més influenciats per factors de risc que apareixen amb l'edat com la hipertensió arterial, la dislipèmia i la diabetes i que l'arteriosclerosi depen del temps d'evolució de la malaltia (12,203).

V.2. FACTORS DE RISC NO IMMUNES

La majoria dels pacients presentaven en el moment de l'episodi trombòtic més d'un factor de risc no imune. Els pacients amb trombosi arterial vàren presentar 2,9 factors de risc de mitjana i els de trombosi venosa 1,9.

A continuació discutirem els diferents resultats obtinguts en el treball per cadascun dels factors de risc.

2.1. Tabac

Un 38% dels pacients eren fumadors. La prevalença de fumadors en pacients amb LES varia entre les sèries entre un 20-67%.

Un 34% dels fumadors va presentar un episodi trombòtic, però no hem trobat associació estadística entre la trombosi, ni arterial ni venosa, amb el fet de ser fumador. Hi ha altres autors que no troben relació amb el tabac (19,204) i d'altres que n'hi troben tant per la trombosi arterial com per la venosa (14).

2.2. Hipertensió arterial

La hipertensió arterial és un factor de risc amb una elevada prevalença en els pacients amb LES en els diferents treballs (40-60%). Nosaltres hem trobat una menor prevalença que en les altres sèries. Un 26% dels pacients eren hipertensos i un 25% d'ells va presentar un episodi trombòtic.

Al igual que altres autors (13,14,19) hem trobat relació entre la hipertensió arterial i la trombosi arterial.

2.3. Dislipèmia

Un 23% de la nostra sèrie són dislipèmics i un 34% va presentar un episodi trombòtic. Molts dels pacients amb dislipèmia presentaven concomitantment síndrome nefròtica (34%), insuficiència renal (16%) o prenien de forma habitual corticoides (82%).

Malgrat en els diferents estudis s'ha considerat la dislipèmia com una factor predictiu d'arteriosclerosi prematura i de trombosi arterial en pacients amb LES (10,12,14) nosaltres no hem trobat ni per

l'hipercolesterolèmia ni per l'hipertrigliceridèmia associació estadística amb la trombosi arterial ni amb la venosa.

Un raó d'aquesta situació es deuria a què els estudis han estat realitzats en diferents poblacions i que tenim una baixa prevalença d'aquest factor de risc en la nostra sèrie.

2.4. Obesitat.

Al igual que els anteriors factors de risc, tenim una població de LES amb menys obesitat que altres. Nosaltres tenim un 5,8% d'obesitat entre els nostres pacients. Aquesta xifra és més baixa comparada amb altres sèries (la majoria americanes) en què també valoren aquest risc pel ICM > 27 de manera que aquesta xifra es situa entre un 24-39%.

Nosaltres al igual que altres autors (12,14) i a diferència d'altres (19) no hem trobat relació amb l'obesitat i el risc trombòtic en aquesta població.

2.5. Activitat de la malaltia

L'activitat de la malaltia comporta un estat d'hipercoagulabilitat (13,21,23,19) i segons Petri et al (8) és un factor de risc trombòtic en el futur.

Hem mesurat l'activitat de la malaltia amb l'índex SLEDAI (4) i hem considerat activitat de la malaltia quan l'índex era superior a 5. Un 48% dels pacients en el moment de la trombosi arterial i un 42% en el moment de la venosa, presentaven un valor superior a 5.

Hem trobat associació entre l'activitat de la malaltia i la trombosi arterial i venosa.

2.6. Síndrome nefròtica i insuficiència renal.

La síndrome nefròtica comporta per diferents mecanismes un estat d'hipercoagulabilitat. No únicament per si mateixa, sinó que també es relaciona amb altres factors protrombòtics com l'activitat de la malaltia, la hipertensió arterial i la hipercolesterolèmia (25).

Un 19% dels pacients de la nostra sèrie ha presentat síndrome nefròtica al llarg de la seva evolució, dels quals un 24% ha presentat un episodi trombòtic, la majoria d'ells venosos.

La insuficiència renal també comporta un estat d'hipercoagulabilitat per afavorir altres factors de risc.

Nosaltres no vàrem trobar associació significativa entre aquests factors de risc i la trombosi.

2.7. Hiperhomocisteïnèmia

La hiperhomocisteïnèmia és un factor de risc per la trombosi arterial en pacients amb LES tal com demostren Petri et al i Fijner et al (50,51).

La prevalença de l'hiperhomocisteïnèmia en la nostra sèrie és també més elevada que en la població general (19% vs 5%) i similar a treballs d'altres autors.

Un 37% dels pacients amb trombosi arterial i un 27% amb trombosi venosa presentaven nivells elevats d'homocisteïna.

També hem trobat que constitueix un factor de risc per la trombosi arterial i que el grup de pacients amb xifres més elevades és aquell que presenta insuficiència renal.

2.8. Embaràs i puerperi

Tant l'embaràs com el puerperi són factors ben coneguts que predisposen a la trombosi venosa.

Un 47% de les dones de la nostra sèrie han estat embarassades. En el moment de fer la trombosi arterial una malalta estava embarassada i un altra en el puerperi i en el moment de la trombosi venosa tres estaven embarassades i dues d'elles en el puerperi.

Hem trobat associació entre el fet d'estar embarassada o en el puerperi i el risc de presentar una trombosi venosa.

2.9. Corticoterapia.

L'ús de corticoides s'ha associat a l'arteriosclerosi prematura (12,13). Els corticoides incrementen altres factors de risc com el colesterol, la pressió arterial i el sobrepes.

La majoria dels nostres pacients havien rebut corticoides pel tractament de la seva malaltia.

No vàrem calcular ni la durada ni la dosi màxima administrada, sino el fet de haver estat tractat o no amb corticoides.

Hem trobat associació estadística amb la corticoterapia i la trombosi arterial. També hem trobat relació amb la trombosi venosa, això pot traduir un grup de pacients amb activitat de la malaltia i en el què es poden associar altres dels factors de risc com la nefropatia.

2.10. Antipalúdics.

Donat que els antipalúdics tenen un efecte sobre el perfil lipídic en pacients en LES s'ha considerat un factor protector d'arteriosclerosi per aquest mecanisme.

Nosaltres no podem associar un efecte protector per la trombosi a aquests fàrmacs al igual que Manzi et al (12).

V.3. FACTORS DE RISC IMMUNES

La majoria de pacients amb trombosi presenten un o més dels anticossos que s'han estudiat, de mitjana, el grup de pacients amb trombosi arterial en presenta 3,6 i els de trombosi venosa 3,3.

A continuació discutirem els diferents anticossos estudiats i la seva implicació en la trombosi.

3.1. L'anticoagulant lúpic.

Les diferents sèries en la literatura troben AL al voltant del 30% dels pacients amb lupus eritematós sistèmic. Aquest percentatge varia en les diferents sèries entre el 10 i el 60% (9,38,63,77). Aquesta diferència en la literatura es deu a la diferent metodologia utilitzada per cada grup en quan el tipus de pacients i el tipus de metodologia utilitzada per la detecció de l'AL.

En quant els grups de pacients en els diferents estudis, es troben diferències en el nombre i en el tipus de pacient, com per exemple, el fet de què alguns d'aquests treballs s'havien fet abans de la revisió dels criteris del Col·legi Americà de Reumatologia de l'any 1982.

Respecte la metodologia utilitzada hi ha dificultats en la interpretació i realització dels test de coagulació. Per una banda donat que es basa en test de coagulació són test no específics donat que s'utilitzen diferents test de coagulació i esta subjecte a variacions en la seva sensibilitat com per exemple en la contaminació per fosfolípids d'origen plaquetar, donat que el plasma a utilitzar ha de ser pobre en plaquetes.

Nosaltres hem trobat que un 23% de la nostre sèrie presenta AL.

Molts estudis han demostrat que l'anticoagulant lúpic caracteritza un subgrup de pacients amb LES que presenten una alta prevalença de trombosi. Entre un 25% i un 40% d'aquests pacients presenten trombosi (142,205,206).

L'anticoagulant lúpic s'ha associat tant a la trombosi arterial com a la venosa i en la revisió de la literatura la localització més freqüent ha estat la venosa.

Dels 55 pacients amb anticoagulant lúpic, trenta-tres pacients, un 60% ha presentat trombosi. Diferenciat per localitzacions tant ha afectat en el territori arterial com en el venós, en un 42 i un 58%, respectivament. Del grup de pacients amb trombosi un 55% presentava AL i del grup sense trombosi un 12%.

Nosaltres hem trobat associació estadística entre la trombosi arterial i la venosa i la presència de l'anticoagulant lúpic.

Tal i com es descriu en la literatura hi ha una associació de l'AL amb altres anticossos (92).

Nosaltres hem trobat que un 70% dels pacients amb AL tenien anticossos anticardiolipina IgG, un 58% anticossos anti-B2GPI IgG i un 34% anti-protrombina IgG.

3.2. Anticossos anticardiolipina.

Els anticossos anticardiolipina es troben en un 2-9% de la població general.

En els pacients amb LES la seva positivitat es situa entre un 20 i 60% segons els diferents treballs. (la majoria entre 30-40%). Aquesta variabilitat es deu a diferències en les poblacions estudiades, tal com succeix amb l'anticoagulant lúpic, i també en la metodologia utilitzada. Així hi ha variabilitat en els diferents test utilitzats i en els nivells considerats com a positius. Per exemple, en les tècniques d'ELISA alguns consideren valors positius els que són superiors a la mitjana dels controls més dues desviacions estàndard i altres a partir de 5 desviacions estàndard. Una altra diferència en la tècnica és el valorar la unió inespecífica a la placa que és molt freqüent en l'isotipus IgM.

Nosaltres valorem els resultats positius en forma quantitativa. Hem trobat que un 44,7% i un 16,7% dels pacients presentaven valors superiors a 10 i 40 GPL respectivament. Respecte a l'isotipus IgM un 12% i un 3% presentaven valors superiors 10 i 40 MPL.

Valorats de forma global, és a dir, considerant com a positius, aquells pacients amb anticossos IgG i/o IgM, un 49,7% presentaven valors superiors a 10 GPL i/o MPL i un 6% superiors a 40 GPL i/o MPL.

En els diferents treballs entre un 11 i un 67% dels pacients amb aCL positius presenten trombosi, de mitjana del 40% (9). El 34,5% dels pacients de la nostra sèrie amb aCL IG ha presentat trombosi i un 35 % dels que tenen IgM amb valors superiors a 10 MPL.

Quan valorem com a positius aquells superiors a 40 GPL un 55% ha presentat un episodi trombòtic.

Clínicament se l'ha associat tant a la trombosi arterial (78,207) com a la venosa (20).

En quant a l'isotipus, hi ha autors com Harris et al (78) i altres (77) que el vinculaven a l'isotipus IgG, però, altres estudis o no mesuren els dos isotipus o la importància relativa de cadascun d'ells no pot ser determinada perquè presenten nivells elevats dels dos isotipus.

En quan a la localització de la trombosi, alguns autors troben relació de l'isotipus IgG únicament amb la trombosi arterial (7,207) i d'altres amb la venosa (77).

Hem trobat relació entre l'isotipus IgG i la trombosi arterial quan valorem nivells superiors a 10 GPL i trobem relació tant per la trombosi arterial com per la venosa, quan valorem nivells superiors a 40 GPL.

En canvi, no hem trobat cap associació amb els anticossos IgM i la trombosi.

Els anticossos anticardiolipina s'associen a d'altres. Sols una pacient amb trombosi venosa va presentar anticossos anticardiolipina a títols baixos (15 GPL).

Un 33%, 35%, 33% i un 49% dels pacients aCL IgG presentaven AL, aB2GPI IgG, aFII IgG i aPE IgG, respectivament.

3.3. Anticossos anti-B2glicoproteïna.

La prevalença dels anticossos antiB2GPI en els pacients amb LES es situa entre 5 i el 40% en la revisió de la literatura, però en la majoria dels treballs aquesta positivitat oscila entre el 20 i el 30%.

Al igual que succeix amb altres anticossos aquesta variabilitat en els resultats es deu a la diferència entre la metodologia utilitzada en cada treball, com per exemple, en la concentració de B2GPI i el tipus de placa d'ELISA (irradiades, no irradiades).

Hem trobat que un 19% dels pacients amb LES presenten anti-B2GPI de l'isotipus IgG i un 15% de l'isotipus IgM.

Valorats de forma global, és a dir, considerant com a positius, aquells pacients amb anticossos Ig i/o IgM, un 27% presentaven anticossos anti-B2GPI. Del grup amb anti-B2GPI IgG positius un 52% ha presentat una trombosi i un 40% dels que tenien l'isotipus IgM.

Hem trobat associació estadística entre trombosi i anticossos aB2GPI, tant arterial com venosa, al igual que altres autors (79,83,84,90,91,92) i a diferència d'altres en què no troben aquesta associació (86,87,121).

Pel què fa a l'isotipus, hem trobat associació pels dos isotipus en la trombosi arterial i únicament amb l'isotipus IgG per la venosa. Lee et al (208) troben relació de tots els isotipus amb la TA, però només amb IgA per la venosa. En canvi, altres autors com Tsutsumi et al (83) han trobat associació de l'isotipus IgM únicament amb la trombosi venosa.

Malgrat que en la majoria de les ocasions els anti-B2GPI s'associen als anticossos anticardiolpina i a l'anticoagulant lúpic, també es detecten com a únics anticossos.

Tres pacients presentaven únicament anticossos anti-B2GPI IgG o IgM, però, cap d'elles va presentar una trombosi.

Del grup de pacients amb trombosi no vàrem identificar cap pacient amb anti-B2GPI sense AL i/o a CL.

Dels pacients amb anti-B2GPI IgG un 63% presentaven AL i un 86% aCL IgG i del anti-B2GPI IgM positius un 37% presentaven AL i un 35% aCL IgM.

3.4. Anticossos antiprotrombina o anti -factor II

La protrombina és un dels cofactors de l'anticoagulant lúpic, però, també s'ha la considerat com un veritable antígen de la família dels anticossos anti-proteïna-fosfolípids.

Els anticossos anti-protrombina s'han detectat en grups controls fins un 5% i en les sèries amb LES entre un 28-40%. Tal com succeix amb altres anticossos, aquestes variacions en la seva prevalença es deuen a diferències en els grups de pacients estudiats i en la metodologia emprada.

Respecte la metodologia, des de que a l'any 1995 es va desenvolupar el primer ELISA per la detecció d'anticossos antiprotrombina, una sèrie de problemes metodològics encara estan per resoldre (106). Aquests problemes són en primer lloc el tipus de placa emprada, l'antigen utilitzat donat que els anticossos antiprotrombina són específics d'espècie, la forma d'expressar els resultats i la manca d'assatjos estandaritzats. També el fet de servir Tween 20 pels rentats altera els resultats perquè aquest sabó conté lípids que podrien actuar com fosfolípids i augmentarien la seva unió (68).

Detecten un 25% d'aquests anticossos en els pacients amb LES, tant pel que fa a l'isotipus IgG com a l'IgM i no hem trobat diferències de prevalença entre els diferents grups estudiats.

Una explicació probable de la més baixa prevalença en la nostra sèrie és el fet de no haver utilitzat Tween 20.

Valorats de forma global, és a dir, considerant com a positius, aquells pacients amb anticossos Ig i/o IgM, un 42% presenten anticossos antiprotrombina.

Dels pacients amb anti-protrombina IgG un 38% ha presentat una trombosi i del grup IgM un 30%.

La implicació clínica d'aquest anticòs pel què fa a la trombosi, ha estat discutida en la literatura. Hi ha treballs que l'associen amb la trombosi arterial i venosa (7), altres únicament amb la venosa (68,100), altres amb l'arterial (102,130) i altres no els relacionen amb la trombosi (209). També l'isotipus implicat, sobretot respecte el que fa a l'isotipus IgM, ha estat discutit (7,153).

Nosaltres, com altres autors Swadzaba et Pengo et al, Forasterio et al i (92,98,209) no hem trobat relació entre anticossos anti-protrombina i trombosi.

Tal com es descriu en la literatura, hi ha associació d'aquests anticossos amb l'anticoagulant lúpic, els anticossos anticardiopina i l'antiprotrombina.

Sis pacients presenten anticossos anti-protrombina IgG i/o IgM com a l'únic anticòs detectat. D'aquests solsament un pacient va presentar una trombosi, en el territori venós, però els nivells de l'anticòs no eren elevats.

Dels pacients amb anti-protrombina IgG un 28% presentaven AL, un 59% aCL IgG i un 24% aB2GPI IgG i dels anti-protrombina IgM un 33,3% presentaven AL, un 25% aCL IgM i un 25% aB2GPI IgM.

3.5. Anticossos anti-fosfatidiletanolamina.

Els aPE formen part de la família dels anticossos antifosfolípid i al igual que succeix amb altres anticossos s'han descrit com a l'únic anticòs d'aquesta família en pacients amb malaltia trombòtica (110,112,113).

La seva detecció pel mètode d'ELISA es fa amb una gran variabilitat de metodologies i d'antígens (121).

La prevalença d'aquests anticossos en pacients amb LES varia entre un 16 i un 40% en les diferents sèries (112,130).

Un 40% de la nostra sèrie presenten l'isotipus IgG i un 24% aPE IgM.

Valorats de forma global,és a dir, valorant com a positius pacients amb aPE IgG i/o IgM, un 52% presenten anticossos aPE.

Respecte, l'isotipus, hi ha treballs amb malalts amb SAP primari i en LES que han trobat una major prevalença de l'isotipus IgM que del IgG (111,112,210).

Del total de pacients amb aPE 36/124 (60%) ha presentat un fenomen trombòtic.

Sols hi ha dos pacients amb trombosi, un arterial i un venós, on l'aPE IgG és l'únic anticòs detectat.

La majoria de pacients amb aPE presenten aCL o AL. Un 26% dels pacients amb aPE IgG presenten AL i un 57% aCL IgG. Respecte a l'isotipus IgM, un 40% s'associen a AL i un 33,3% a l'aCL.

Malgrat hem trobat una prevalença molt elevada d'aquest anticòs entre el grup que ha fet trombosi, no hem trobat associació estadística entre els anticòssos aPE i la trombosi.

3.6. Anticòssos anti-proteïna C

De la mateixa manera que un dèficit congènit dels anticoagulants naturals (proteïna C, proteïna S, antitrombina III) s'associen a trombosi recurrent, un dèficit adquirit d'aquestes proteïnes per acció d'un autoanticòs neutralitzant podria explicar un dels mecanismes trombogènics en el LES.

El primer treball d'anticòssos anti-proteïna C en malalts amb LES és de Ruiz Arguelles (129) de l'any 1993. En aquest treball valora únicament la prevalença de l'isotipus IgG en aquesta població i valora els dèficits de proteïna C, tant antigènics com funcionals i la clínica de trombosi. D'un total de 108 pacients el detecten en un 11% i no varen trobar relació amb dèficits de proteïna C ni amb la clínica de trombosi.

Nojima et al (130) detecten aquests anticòssos IgG en un 21% de pacients amb LES, però, no el consideren factor de risc per la trombosi ni arterial ni venosa.

Nosaltres varem trobar una prevalença menor que en els altres treballs. Valorats globalment els isotipus IgG i/o IgM varem trobar un 6% d'aquets anticòssos i no varem trobar associació amb la trombosi.

Cap pacient amb trombosi va presentar aPC com a l'únic anticòs detectat.

El fet de trobar-se aquest anticòs en malalts amb LES, pot solsament reflectar la producció augmentada d'autoanticòssos en aquests malalts,

però, també poden actuar com a cofactors d'altres anticossos que tenen un paper més relevant en la patogènesi de la trombosi.

3.7. Anticossos anti-proteïna S

El dèficit d'aquesta proteïna degut a la presència d'un autoanticòs s'ha associat a malaltia tromboembòlica.

Malgrat la prevalença d'aquests anticossos en el LES no és baixa, tant en la nostra sèrie, com en els altres treballs de la literatura, no hi ha una clara evidència de la seva relació amb la trombosi.

Les altres sèries en què es detecten aquests anticossos en pacients amb LES consten d'un nombre baix de pacients respecte la nostra sèrie, únicament valoren l'isotipus IgG i no s'estableix cap relació directa amb la seva capacitat trombogènica. Únicament Nojima et al (130) que detecten en un 28% d'anticossos anti-proteïna S IgG en pacients amb LES, consideren aquests anticossos com un factor de risc per la trombosi venosa.

En la nostra sèrie detecten l'isotipus Ig G i IgM en un 21% i 22% dels pacients. Es troba l'isotipus IgG com a l'únic anticòs detectat en 4 pacients i en dos pacients pel què fa a l'isotipus IgM.

Únicament un pacient amb trombosi arterial presenta aPS IgG com a l'únic anticòs detectat.

3.8. Anticossos anti-antitrombina III

Malgrat no hem trobat a la literatura ni la prevalença d'aquest anticòs ni la seva implicació en la trombosi, semblaria lògic, que com a proteïna del grup dels inhibidors fisiològics de la coagulació, on els defectes congènits s'associen a trombosi, autoanticossos dirigits en front d'ella podrien estar implicats en els mecanismes immunes de la trombosi.

Vàrem elaborar un ELISA per la seva detecció. Vàrem trobar aquests anticossos, valorats IgG i/o IgM en 29 pacients, majoritàriament vàren trobar l'isotipus IgM.

Hi ha haver sis pacients en els que va ser l'únic anticòs detectat i en una pacient que va presentar trombosi venosa va ser l'únic anticòs detectat, però, a títols baixos.

No hem trobat associació estadística d'aquest anticòs amb la trombosi.

3.9. Anticossos anti-Factor XII

El factor XII és un dels components de la fibrinolisi de la via intrínseca. El dèficit d'aquest factor comportaria també una tendència a la trombosi.

Anticossos anti-FXII s'han descrit en pacients amb anticoagulant lúpic (142).

Vàrem detectar aquest anticòs pel què a l'isotipus IgG en un 11% de la nostra sèrie i en un 3% pel què a l'isotipus IgM.

En la majoria de les ocasions es detectava aquest anticòs junt amb aCL o AL. Però es va detectar com a l'únic anticòs en dues pacients.

Cap pacient dels que havia presentat una trombosi tenia aFXII.

V.4. Retrombosi

Disset dels seixanta pacients, és a dir un 28% dels pacients, que vàren presentar una trombosi vàren presentar més d'un episodi trombòtic.

Aquest segon episodi és va repetir en la majoria de les ocasions en la mateixa localització que la primera trombosi. Aquesta fidelitat en el territori es podria explicar per la persistència dels diferents factors de risc que contribueixen a la trombosi.

Aquests pacients es caracteritzen per presentar un major nombre de factors de risc respecte el grup que no ha fet trombosi i també respecte

el grup que únicament n'ha presentat en una ocasió. La diferència del nombre de factors de risc és més evident pel què fa al nombre de factors de risc immunes.

VI. CONCLUSIONS

1. La trombosi és una manifestació freqüent en el lupus eritematós sistèmic. En la nostra sèrie un 25% dels pacients ha presentat un o més episodis trombòtics .
2. La trombosi venosa és més elevada que la trombosi arterial.
3. La retrombosi és elevada en aquest grup de pacients (28%) i hi ha una fidelitat en la localització de la primera trombosi.
4. Els factors de risc clínics implicats en la trombosi arterial han estat el temps d'evolució de la malaltia, la hipertensió arterial, la hiperhomocisteïnèmia, l'activitat de la malaltia i la corticoterapia.
5. Els factors de risc clínics implicats en la trombosi venosa han estat el sexe masculí, l'embaràs i el puerperi, l'activitat de la malaltia i la corticoterapia.
6. Els factors de risc immune implicats en la trombosi arterial han estat l'AL, aCL IgG i els anti-B2GPI IgG i IgM.
7. Els factors de risc immunes implicats en la trombosi venosa han estat l'AL, aCL IgG i els anti-B2GPI IgG.
8. El nombre de factors de risc en el grup de pacients que ha presentat trombosi és superior al grup sense trombosi. Aquesta diferència és més evident amb els factors de risc immunes i en aquell grup de pacients amb retrombosi.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Kammer G, Stein R. T lymphocyte immune dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1990;115 (3):273-9.
2. Fernández-Gutierrez B, de Miguel S, Morado C, Hernández-García C, Bañares A, Jover JA. Defective early T and T-dependent B cell activation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:314-322.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
4. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Hsing Chang C. Derivation of the SLEDAI. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-640.
5. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
6. Gladman DD, Urowitz MB. Venous syndromes and pulmonary embolism in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39(4):340-3.
7. Muñoz-Rodríguez F, Reverter J, Font J, Tassies D, Cervera R et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000;85:632-637.
8. Petri M. Thrombosis and Systemic Lupus Erythematosus: The Hopkins lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol* 1996;25:191-193.
9. Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:6682-698.
10. Petri M, Spence D, Bone L, Hochberg M. Coronary artery disease risk factors in the Hopkins Lupus Cohort: Prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 1992;71(5):291-302.

11. Rahman P, Urowitz M, Gladman D, Bruce I, Genest J. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(11):2363-8.
12. Manzi S, Selzar F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Rairie J, Tracy R, Kuller L. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60.
13. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9:170-75.
14. Hansen K, Kong D, Moore K, Ortel T. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001;28:2018-24.
15. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaratis R, Cote R, Grover S et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2331-7.
16. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1994;96:254-259.
17. Leong K, Koh E, Feng P, Boey M. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21(7):1264-7.
18. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:533-539.
19. Petri M, Perez-Gutthann S, Spense D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-519.
20. Glas-Greenwalt P, Shashi Kant K, Allen C, Pollak V. Fibrinolysis in health and disease: Severe abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1984;104:962-976.
21. Hardin J, Cronlund M, Haber E, Bloch K. Activation of blood clotting in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1978; 65:430-436.

22. Ginsberg C, Demers C, Brill-Edwards P, Johnston M, Bona R, Burrows RF, Weitz J, Denburg JA. Increased thrombin generation and activity in patients with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies:evidence for a prothrombotic state. *Am Soc Hematol* 1993;1:2958-2963.
23. Inoh M, Tokuda M, Kiuchi H, Kurata N, Takahara J. Evaluating systemic lupus erythematosus disease activity using molecular markers of hemostasis. *Arthritis Rheum* 1996;39:287-291.
24. Lai K, Leung J, Bik Lai K, Fernandez M, Wong K. Increased release of von Willebrand factor antigen from endothelial cells by anti-DNA autoantibodies. *Ann Rheum Dis* 1996;55:57-62.
25. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, Perani G, Martini A. Nephrotic-range proteinuria, the major risk for early atherosclerosis in juvenile-onset lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1405-9.
26. Zwanginga J, Koomans H, Sixma J, Rabelink T. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest* 1994;93:204-211.
27. Greer I. Thrombosis in pregnancy:maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-1265.
28. McColl M, Ramsay J, Tait RC, Walker I, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer I. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
29. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
30. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2001;Jun (30):426-35.
31. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32(3):227-30.
32. Aranow C. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-9.

33. Shan Tam L, Gladman D, Hallett D, Rahman P, Urowitz M. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2000;27:2142-5.
34. Lane D, Mannuci P, Bauer K, Bertina R, Bochkov N, Boulyjenkov V, Chandy M et al. Inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1996;76(5):651-662.
35. De Stefano V, Finazzi G, Manuucci P. Inherited thrombophilia. *Blood* 1996;87(9):3531-3544.
36. Ruiz-Arguelles G, Ruiz-Arguelles A, Alarcón-Segovia D, Drenkard C, Villa A, Cabriedes J, Prenso-Bernal M et al. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4bp associates with recent history of venous thromboses, antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:552-558.
37. Nachman R, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993;119:819-827.
38. Tomas J, Alberca I, Tabernero M, Cordero J, Vicente V. Natural anticoagulant proteins and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25(1):57-62.
39. Keeling DM, Campbell SJ, Mackie I, Machin SJ, Insenberg D. Total and free protein S in systemic lupus erythematosus. *Thromb Res* 1990;60:237-240.
40. Amster M, Conway J, Zeid M, Pincus S. Cutaneous necrosis resulting from protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:853-7.
41. Hasselaar P, Derksen R, Blokzijl L, Hessing M, Nieuwenhuis H, Bouma B, de Groot P. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1989;48: 933-940.
42. Ohlin A, Marlar R. The first mutation identified in the trombomodulin gene in a 45 year old man presenting with tromboembolic disease. *Blood* 1995;85:330-336.

43. Schafer A. Hypercoagulable states:molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344:1739-1742.
44. Koneti Rao A, Kaplan R, Sheth S. Inherited thrombophilic states. *Sem. Thrombosis Hemostas* 1998;24 S1:3-12.
45. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;15;88(10):3698-703.
46. De Stefano. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G 20210A prothrombin mutation. *New Engl J Med* 1999;341:801-806.
47. Hankey G, Eikelboom J. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-412.
48. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, Fowler B, Selingsohn U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden. *N Engl J Med* 1996;334:763-768.
49. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81(2):165-76.
50. Fijnheer R, Roest M, Haas F, de Groot P, Derksen R. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol* 1998;25:1737-42.
51. Petri M, Roubenoff R, Dallal G, Nadeau M, Selhub J, Rosenberg J. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-24.
52. Vermylen J, Van Geet C, Arnout J. Antibody-mediated thrombosis:relation to the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;7 S 2:63-66.
53. Warkentin T, Chong B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1-7.

-
54. Walenga J, Jeske WP, Messmore HL. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2000 Nov;10 S 1:13-20.
55. Hoylaerts M, Thys C, Arnout J, Vermynen J. Recurrent arterial thrombosis linked to autoimmune antibodies enhancing von Willebrand factor binding to platelets and inducing FC_{RII} receptor-mediated platelet activation. *Blood* 1998;91:2810-2817.
56. Tsai Han-Mou. High titers of inhibitors of von Willebrand factor-cleaving metalloproteinase in a fatal case of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2000;65:251-255.
57. Abramowich D, Pradier O, Marchant A, Florquin S, Pauw L, Vereerstraeten P, Kinnaert P, Vanherweghem JL, Goldman M. Induction of thrombosis within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 1992;339:777-778.
58. Triplett D. Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies. *Thromb Haemost* 1995(74)1:329-337.
59. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96(1):3-9.
60. Wendell A, Gharavi A, Koike T, Lockshin M, Branch W, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris N, Hugues G, Triplett D, Khamashta M. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arth Rheum* 1999;42:1309-1311.
61. Vermynen J, Arnout J. Is the antiphospholipid syndrome caused by antibodies directed against physiologically relevant phospholipid-protein complexes?. *J Lab clin med* 1992;120(1):10-12.
62. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Lupus anticoagulants and thrombosis. *Haemostasis* 1985;15:254-262.

63. Wahl DG, Guillemin F, Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:467-473.
64. Exner T. Diagnostic methodologies for circulating anticoagulants. *Thromb Haemostas* 1995;74(1): 338-344.
65. Santoro S. Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: underlying pathogenetic mechanisms. *Blood* 1994;83:2389-2391.
66. Samuel L, Salem H, Howard M, Oldmeadow M, Firkin B. Studies of natural anticoagulant proteins and anticardiolipin antibodies in patients with the lupus anticoagulant. *Br J Haematol* 1990;380-386.
67. Derksen R, Hasselaar P, Blozijl L, Meyling F, de Groot P. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1988;47:364-371.
68. Puurunen M, Vaarala O, Julkunen H, Aho K, Palosuo T. Antibodies to phospholipid-binding plasma proteins and occurrence of thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80(1):16-22.
69. Ordi J, Selva A, Monegal F, Porcel JM, Martinez-Costa X, Vilardell M. Anticardiolipin antibodies and dependence of a serum cofactor. A mechanism of thrombosis. *J Rheumatol* 1993; 20(8): 1321-4.
70. Shapiro S. The lupus anticoagulant/Antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 1996;47;533-53.
71. Harris EN. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;26;2:1211-4.
72. Harris EN, Ghavaravi AE, Patel P, Hugues G. Evaluation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop held. *Clin Exp Immunol* 1987;68:215-222.

-
73. Harris EN, Phil M. The Second International Anti-Cardiolipin Standardization Workshop/ The Kingston anti-phospholipid antibody study (KAPS). *Am J Clin Pathol* 1994;476-484.
74. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72(2):209-13.
75. Ginsburg K, Liang M, Newcomer L, Goldhaber S, Schur P, Hennekens C, Stampfer M. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002.
76. Bich RL, Ancypa D. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. Clinical and laboratory correlates. *Clin Lab Med* 1995;15(1):63-84.
77. Alarcon-segovia D, Delezé M, Oria C, Sánchez-Guero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L, Ponce de León S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1989;68:353-365.
78. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Ghavari AE, Hughues GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1986;146:2153-2156.
79. Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-B2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:181-186.
80. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, Baets MH, van Breda-Vriesman P, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein. *Lancet* 1990;30:1544-1547.
81. Mc Neil 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4124.

-
82. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990;336:177-178.
83. Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K, Fujisaku A, Mukai M, Kobayashi S, Koike T. Antibodies to B2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1466-1473.
84. Kaburaki J. Clinical significance of phospholipid-dependent anti-beta-2-glycoprotein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4(46):472-476.
85. Ordi Ros J, Falgà C, Monegal F, Selva A, Pérez P, Cucurull E, Vilardell M. Anti-beta glycoprotein I antibodies. Relationship with antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Med Clin (Bar)* 1995;104(7):245-8.
86. Horbach D, Oort E, Donders JM, Derksen M, de Groot P. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996;76(6):916-24.
87. Bruce I, Clark-Soloninka C, Spitzer K, Gladman D, Urowitz M, Laskin C. Prevalence of antibodies to B2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid antibody syndrome criteria: a single study and literature review. *Journal Rheumatol* 2000;27:2833-7.
88. Cabral A, Amigo C, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. The antiphospholipid /cofactor syndromes: a primary variant with antibodies to B2-glycoprotein-I but not antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 1996;101:472-481.
89. Mc Nally T, Mackie IJ, Machin SJ, Isenberg DA. Increased levels of B2-glycoprotein antigen and beta 2 glycoprotein-I binding antibodies are associated with a history of thromboembolic complications in patients with SLE and primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34:1031-6.

-
90. Gómez-Pacheco L, Villa A, Drenkard C, Cabiedes J, Cabral A, Alarcón-Segovia D. Serum anti-B2-glycoprotein-I and anticardiolipin antibodies during thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1999;106:417-423.
91. Teixidó M, Font J, Reverter J, Cervera R, Tàssies D, Ingelmo M, Escolar G, Ordinas A. Anti-B2-glycoprotein I antibodies: a useful marker for the antiphospholipid syndrome. *Bri J Rheumatol* 1997;36:113-116.
92. Swadzba J, de Clerck L, Stevens W, Bridts C, Cotthem K, Musial J, Jankowski M, Szczeklik A. Anticardiolipin, anti-B2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and systemic lupus erythematosus with history of thrombosis. *J Rheumatol* 1997;24:1710-1715.
93. Tubach F, Hayem G, Marchand J, Webwe M, Palazzo E, Bandt M, Roux S, Kahn MF, Meyer O. IgG anti-B2-Glycoprotein I Antibodies in adult patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and diagnostic value for the Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:1437-43.
94. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983;61(4):684-92.
95. Edson JR, Vogt JM, Hasegawa DK. Abnormal prothrombin crossed-immunoelectrophoresis in patients with lupus inhibitors. *Blood* 1984;64(4):807-16.
96. Fleck R, Rapaport S, Mohan Rao V. Anti-prothrombin antibodies and lupus anticoagulant. *Blood* 1988;72(2):512-519.
97. Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers E, Barbui T. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997;77:486-91.

-
98. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, Tonetto S, Ruffatti A. Autoantibodies to phospholipid-binding proteins. *Thromb Haemost* 1996;75(5):721-724.
99. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, Tarjan P, Soltesz P, Zeher M, Bodolay E, Szucs G, Szakony S, Sipka S, Szegedi G. Antiprothrombin and Antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2000;27:924-9.
100. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, Kitani T, Iwatani Y, Kanakura Y. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anticoagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2001;114:647-654.
101. Bertolaccini M, Atsumi T, Khamashta M, Amengual O, Hugues G. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:1104-8.
102. Vaarala O, Puuren M, Mänttari M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996;75(3):456-459.
103. Palosuo T, Virtamo J, Haukka J, Taylor P, Aho K, Puurunen M, Vaarala O. High antibody levels to prothrombin imply a risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1997;78:1178-83.
104. Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S, Herbst KD. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management. *Blood* 1985;65(6):1538-43.
105. Arvieux J, Darnige L, Caron C, Reber G, Bensa JC, Colomb MG. Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1995;74(4):1120-5.

106. Galli M. Should we include anti-prothrombin antibodies in the screening of the antiphospholipid syndrome?. *J Autoimm* 2000;15:101-5.
107. Toshitaka S, McIntrey J. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. *Am Soc Hematol* 1995;86(8):3083-3089.
108. Boffa MC, Berard M, Sugi T, McIntrey J. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies detected by ELISA. Kininogen reactivity. *J Rheumatol* 1996;23:1375-9.
109. Falcón CR, Hoffer AM, Carreras Lo. Evaluation of the clinical and laboratory associations of antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Thromb Res* 1990;59:383-388.
110. Berard M, Chantome R, Marcelli A, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. Association with thrombosis and vascular cutaneous disease. *J Rheumatol* 1996;23:1369-74.
111. Weidmann C, Wallace D, Peter J, Knight P, Bear M, Klinenberg J. Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:74-78.
112. Sanmarco M, Alessi MC, Harle R, Sapin C, Aillaud MF, Gentile S, Juhan-Vague I, Weiller PJ. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001;85:800-5.
113. Karmochkine M, Cacoub P, Piette JC, Godeau P, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibody as the sole antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(6):603-605.
114. Staub HL, Harris EN, Khamashta M, Savidge G, Chahade W, Hugues G. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:166-169.

115. Karmochkine M, Berard M, Piette JC, Cacoub P, Aillaud MF, Harle JR, Godea MC, Harle JR. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2(6):157-160.
116. Berard M, Boffa MC. Influence of the phosphatidylethanolamine and bovin serum origins on anti-PE antibody detection by ELISA. *Thromb Res* 1997;85:439-442.
117. Falcon CR, Hoffer AM, Carreras LO. Evaluation of the clinical and laboratory associations of antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Thromb Res* 1990;59:383-388.
118. Balada E, Ordi-Ros J, Paredes F, Villarreal J, Mauri M, Vilardell-tarres M. Antiphosphatidylethanolamine antibodies contribute to the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):235-41.
119. Wagenknecht Dr, Fastenau DR, Torry RJ, Carter CB, Haag BW, Mc Intrey JA. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure: isolations of antiphospholipid antibodies from a thrombosed renal allograft. *Transplant Proc* 1999;31:285-288.
120. Kucuk O, Gilman-sachs K, Beaman K, Lis LJ, Westerman MP. Antiphospholipid antibodies in sickle cell disease. *Am J Haematol* 1993;42:380-383.
121. Mc Intrey J, Wagenknecht D. Antiphosphatidylethanolamine antibodies: a survey. *J Autoimm* 2000;15:185-193.
122. Matsuda J, Saitho N, Gohchi K, Gotoh M, Tsukamoto M. Anti-annexin antibody in systemic lupus erythematosus with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. *Am J Hematol* 1994;47:56-58.
123. Kaburani J, Kuwana M, Yamamoto M, Kawai S, Ikeda Y. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1997;54:209-213.
124. Matsuda J, Gotoh M, Saitoh N, Gohchi K, Tsukamoto M, Yamamoto T. Anti-annexin antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. *Thromb Res* 1994; 75 (1):105-106.

-
125. Satoh A, Suzufi K, Takayama E, Kojima K, Hidaka T, Kawakami M, matsumoto I, Ohsuzu F. Detection of the anti-annexin IV and V antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1715-20.
126. Malia RG, Kitchen S, greaves M, Preston FE. Inhibitions of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br Jhaematol* 1990;76:101-107.
127. Oosting J, Derksen R, Bobbink I, Hackeng T, Bouma B, de Groot P. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S. *Blood* 1993;10:2618-25.
128. Mitchell C, Rowell J, Hau L, Young J, Salem H. A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of the protein C. *N Engl J Med* 1987;24:1638-1642.
129. Ruiz-Arguelles A, Vazquez-Prado J, Deleze M, Perez-Romano B, Drenkard C, Alarcon-Segovia A, Ruiz Arguelles J. Presence of serum antibodies to coagulation Protein C in patients with systemic lupus erythematosus is not associated with antigenic or functional protein C deficiency. *Am J Hematol* 1993;44:58-9.
130. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa, E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, Iwatani Y, Kanakura Y. Association between the prevalence of antibodies to B2-Glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clinical Chemistry* 2001;47:6:1008-1015.
131. Roubey R. Autoantibodies to phospholipid binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulant and other antiphospholipid autoantibodies. *Blood* 1994;9:2854-2867.
132. Levin M, Eley B, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman R. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995;127:355-363.

133. D'Angelo A, Valle P, Crippa L, Pattarini E, Grimaldi L. Autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1993;328(24):1753-1757.
134. Ruiz-Argüelles G, Ruiz Argüelles A, Pérez-Romano B, Alarcón-Segovia D. Protein S deficiency associated to anti-protein S antibodies in a patient with mixed connective tissue disease and its reversal by danazol. *Acta Haematol* 1993;89:206-208.
135. Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with behçet's disease. *Thromb Res* 1997;86(3):197-204.
136. Sorice M, Arcieri P, Griggi T, Circella A, Misasi R, Lenti L, Nucci GD, Mariani G. Inhibition of protein S by autoantibodies in patients with acquired protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996;75(4):555-9.
137. Juhan-Vague MC, Alessi MC, Barthet MF, Aillaud MF, Harle JR, Piquet P. Acquired protein S deficiency, likely due to anti-PS autoantibodies following a thrombotic event in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1997;78:1416-7.
138. Soon Young K, Sook Park Y, Kyung Kim H. Prevalence of anti-protein S antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2000;43(3):557-560.
139. Guermazi S. Further evidence for the presence of anti protein S autoantibodies in patients with systemic lupus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 200;11(5):491-8.
140. Carson C, Comp P, Alireza R, Esmon N, Esmon C. Antibodies to thrombomodulin are found in patients with lupus anticoagulant and unexplained thrombosis. *J Rheumatol* 2000;27:384-90.
141. Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Pseudo factor XII deficiency and phospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996;74(5):693-9.
142. Jones DW, Gallimore MJ, Harris SL, Winter M. Antibodies to factor XII associated with lupus. *Thromb Haemost* 1999;81:387-390.
143. Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizabal E, Díaz-Gómez F, Pacheco E, Drenkard C, Alarcón-Segovia D. Disturbances in

- the tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor system in systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1991;37:9-13.
144. Ruiz-Arguelles A, Angles-Cano E, Perez-Romano B, Ruiz-Arguelles G, Deleze M, Alarcón-Segovia D, Gaussem P. Serum antibodies to distinct epitopes of the tissue-type plasminogen activator in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1995;49:109-114.
145. Salazar-Paramo M, Garcia de la Torre I, Fritzler M, Loyau S, Anglés-Cano E. Antibodies to fibrin-bound tissue-type plasminogen activator in systemic lupus erythematosus are associated with Raynaud's phenomenon and thrombosis. *Lupus* 1996;5:275-278.
146. Cugno M, Domonguez M, Cabibbe M, Bisiani G, Galli M, Anglés-Cano E, Agostoni A. Antibodies to tissue-type plasminogen activator in plasma from patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000 ;108:871-875.
147. Marvin J, Hart D, Wilson D, García I, Salazar-Páramo M, Vázquez M, Senecal JL, Loyau S, Anglés-Cano E. Antibodies to fibrin bound tissue type plasminogen activator in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1688-93.
148. Cugno M, Cicardi M, Bisiani G, Merlini P, Spinola A, Paonessa R, Agostoni A. Non neutralizing antibodies to tissue type plasminogen activator in serum of acute myocardial infarction patients treated with the recombinant protein. *Thromb Hemost* 1996;76:234-238.
149. Morse J, Barst R, Fotino M, Zhang Y, Flaster E, Ghavaravi A, fritzler M, Dominguez M, Anglés-Cano E. Primary pulmonary hypertension, tissue plasminogen activator antibodies and HLA-DQ7. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:274-278.
150. Roubey RAS. Mechanisms of autoantibody-mediated thrombosis. *Lupus* 1998; 7S:114-119.
151. Roubey R. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthr Rheum* 1996;39:1444-1454.
152. Esmon N, Smirnov M, Esmon C. Lupus anticoagulants and thrombosis: the role of phospholipids. *Haematologica* 1997;82:474-477.

153. Cariou R, Tobelem G, Soria G, Caen J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1986;314:1193-1194.
154. Amer L, Kisiel W, Searles R, Williams R. Impairment of the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Res* 1990;57:247-258.
155. Borrell M, Sala N, Castellarnau C, López S, Gari M, Fontcuberta J. Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1992;68:268-272.
156. Halbmayer WM, Haushofer A, Schön R, Fischer M. Influence of the lupus anticoagulant on a commercially available kit for APC-resistance. *Thromb Haemost* 1994;72:643-651.
157. Tsakiris D, Settas L, Makris P, Marbet G. Lupus anticoagulant-antiphospholipid antibodies and thrombophilia. Relation to protein C-protein S-thrombomodulin. *J Rheumatol* 1990;17:785-9.
158. Matsuda J, Gohchi K, Kawasugi K, Gotoh M, Saitoh N, Tsukamoto M. Inhibitory activity of anti-B2-glycoprotein I antibody on factor Va degradation by activated-protein C and its cofactor protein S. *Am J Hematol* 1995;49:89-91.
159. Oosting J, Derksen R, Hackeng T, Vliet M, Preissner K, Bouma B, de Groot P. In vitro studies of antiphospholipid antibodies and its cofactor, B2-glycoprotein I, show negligible effects on endothelial cell mediated protein C activation. *Thromb Haemost* 1991;66:666-671.
160. Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti-B2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulant activity of activated protein C. *Blood* 1998;91:1999-2004.
161. Smirnov M, Triplet D, Comp P, Esmon N, Esmon C. On the role of phosphatidylethanolamine in the inhibition of activated protein C by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;95:309-316.
162. Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras L. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991;78:2894-2899.

-
163. Hasselar P. Thrombosis associated with antiphospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial and platelet prostanoids synthesis. *Thromb Haemos* 1988;59:80.
164. Tannenbaum S, Finko R, Cines D. Antibody and immune complexes induce tissue factor production by human endothelial cells. *J Immunol* 1986;137:1532-1537.
165. Oosting J, Derksen R, Blokzijl L, Sixma J, de Groot P. Antiphospholipid antibody positive sera enhance endothelial cell procoagulant activity-studies in a thrombosis model. *Thromb Haemostasis* 1992;68:278-284.
166. Cuadrado MJ, López-Pedreira C, Khamashta M, Camps T, Tinahones F, Torres A, Hugues G. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheum* 1997;40:834-841.
167. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of the tissue factor-like activity in monocytes by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994;153:1328-1332.
168. Fillit H, Shibata S, Sasaki T, Spiera H, Kerr LD, Blake M. Autoantibodies to the protein core of vascular basement membrane heparan sulfat proteoglycan in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1993;14:243.
169. Shibat S, Harpel P, Ghavari A, Rand J, Fillit H. Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antitrombin III-trombin complexes. *Blood* 1994;83:2532-2540.
170. Chamley L, Mc Kay J, Pattison N. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism for thrombosis. *Thromb Res* 1993;71:103-111.
171. Rand J. Antibody-mediated disruption of the annexin V antithrombotic shield: a new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*;82(29):649-655.

172. Sammaritano L, Ghavaravi A, Soberano C, Levy R, Lockshin M. Phospholipid binding of antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant protein. *J Clin Immunol* 1992;12(1):27-35.
173. Violi. Tissue plasminogen activator inhibitor in patients with SLE with systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Br med J* 1990;300:1099-1102.
174. Schousboe I. B2-glycoprotein I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1986;66:1086-1091.
175. Henry M, Everson B, Ratnoff O. Inhibition of the activation of Hageman factor by b2-glycoprotein I. *J Lab Clin Med* 1988;111:519-23.
176. Khamashta M, Harris EN, Ghavari A, Derue G, Gil A, Vázquez JJ, Hugues G. Immune mediated mechanism for thrombosis. *Ann Rheum dis* 1988;47:849-854.
177. Weiner MH. Thromboagglutination by anticardiolipin antibody complex in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2001;1;103.
178. Glueck H, Kotagal K, Weiss M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern med* 1985;145:1389-1395.
179. Ostfeld I. Lupus anticoagulant antibodies inhibit collagen induced adhesion and aggregation of human platelets in vitro. *J Clin Immunol* 1992;12:415.
180. Sugi T, McIntrey J. Autoantibodies to kininogen-phosphatidylethanolamine complexes augment thrombin-induced platelet aggregation. *Thromb Res* 1996;84:97-109.
181. Qushmaq K, Esladaile J, Devine D. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Reseach* 1999;12(3):212-219.
182. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2001;346:752-763.
183. Khamashta M. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;7, Suppl 2;S162-165.
184. Ho YL, Chen MF, Wu CC, Chen WJ, Lee YT. Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with

- primary antiphospholipid antibody syndrome. *Cardiology* 1996;87:354-357.
185. Jankowiaki M, Dudek D, Dubiel JS, Musial J. Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coag Fibrinolysis* 1998;9(8):753-6.
186. Camps-Garcia MT, Sánchez-Lora J, Grana MI et al. Fibrinolytic treatment in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;Dec;5(6):627-9.
187. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(3):633-42.
188. Khamasta M, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub A, Hunt B, Hugues G. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-997.
189. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid Thrombosis. Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-308.
190. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7:Supl 2, 55-62.
191. Zahavi J, Charach G, Schafer R, Toeg A, Zahavi M. Ischaemic necrotic toes associated with antiphospholipid syndrome and treated with iloprost. *Lancet* 1993; 342:862.
192. Sandoval J. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1996;23:772-775.
193. Cucurull E, Ordi-Ros J, Murtra M, Mellibovsky L, Orriols R, Vilardell M. Pulmonary thromboendarterectomy in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Bar)* 1996;106(13):498-500.
194. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.

195. The sixth report of the joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
196. Wood D, de Backer G, Faergeman, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *European Heart Journal* 1998;19:1434-1503.
197. Brandt J, Triplett D, Alving B. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1995;74(4):1185-90.
198. Exner T, Rickard KA, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 1978;40(1):143-51.
199. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro S. The use of the dilute Russell Viper venom Time for the Diagnosis of Lupus Anticoagulant. *Blood* 1986;68:869-874.
200. Rosner E, Pauzner R, Lusky A, Modan M, Many A. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 1987;75:144-7.
201. Kalunian K, Peter J, Middlekauff H, Sayre J, Ando D, Mangotich M. Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988;85:602-608.
202. Peck B, Hoffman GS, Franck WA. Thromboprophylaxis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1978;240:1728-30.
203. Manzi S, Meilahan E, Rairie J, Conte C, Medsger T et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
204. Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, Witztum J, Frostegård J. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104(16):1887-93.

-
205. Boey ML, Colaco CB, Ghavari AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus : striking association with the presence of circulation lupus anticoagulant. *Br. J. Med* 1983;287: 1020-3.
206. Long A, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Turner C, Denburg JA, Bens WG, Hirsch J. The relationship of antiphospholipi antibodies to thromboembolic disease in LES. *Thromb Haemost* 1991;66(5):520-24.
207. Carreras L, Machin S, Deman R, Defreyen G, Vermeylen J, Spitz B. Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant:detection of immunoglobolin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;1:244-6.
208. Lee S, Cho M, Joo Y, Kim W, Hong Y, Min J, Lee SH, Park S, Cho CS. Isotypes of anti-B2-glycoprotein I antibodies: association with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:520-4.
209. Forasterio R, Martinuzzo M, Cerrato G, Kordich L, Carreras L. Relation of Anti B2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy Loss in Patients with Antiphospholipid Antibodies. *Thromb Haemost.* 1997;78:1008-14.
210. Vlachoyiannopoulos PG, Beigbeber G, Dueymes M, Youinou P, Hunt JE, Krillis S, Moutsopoulos HM. Antibodies to phosphatidylethanoalamine in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1993;16(4):245-249.