

Antifosfolipid sendromu

Antiphospholipid syndrome

Çağhan Töngel¹, Doruk Erkan²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, ²The Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease, Hospital for Special Surgery, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, ABD

Özet

Antifosfolipid sendromu (AFS), vasküler tromboz ve/veya gebelik morbiditesi ile seyreden ve antifosfolipid antikorlarına (aFL) sekonder ortaya çıkan otoimmün sistemik bir hastalıktır. Günümüzde aFL tespiti için lupus-antikoagülan (LA), antikardiolipin ELISA ve anti-β₂-glikoprotein-I ELISA testleri kullanılmaktadır. Bu testler AFS tanısı için gereklidir, ancak aFL'nin tromboz için gerekli olan risk faktörlerinden sadece bir tanesi olduğu ve diğer faktörlerin varlığında tromboz riskinin katlanarak arttığı unutulmamalıdır. aFL'nin kalıcı olarak pozitif olduğu ancak tromboz hikayesi olmayan hastaların takibinde tromboza yol açabilecek diğer risk faktörlerinin kontrolü ve cerrahi gibi yüksek tromboz riski taşıyan dönemlerde geçici profilaksi çok büyük önem taşımaktadır. Bu grup hastalarda düşük doz aspirin'in koruyucu etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır; ancak diğer tromboz faktörlerinin (hipertansiyon, sigara gibi) bulunduğu "yüksek kardiyovasküler risk" aFL-pozitif hastalarda aspirin düşünülebilir. Akut tromboz durumunda tedaviye heparin ile başlanır ve uzun dönemde tromboz tekrarı önlemek amacıyla tedaviye varfarin ile devam edilir (hedef INR 2.5-3). Sadece bir kere tromboz geliştirmiş olan AFS hastalarında hedef INR'nin 3'ün üstünde tutulması gerektiğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece gebelik morbiditesi ile AFS tanısı alan hastalar bir sonraki hamilelikleri sırasında düşük doz aspirin ve profilaktik doz heparin; tromboz hikayesi olan AFS hastaları ise hamilelikleri sırasında düşük doz aspirin ve tedavi dozu heparin ile tedavi edilmelidirler. Katastrofik AFS hastalarında en başarılı sonuçlar "intravenöz heparin, kortikosteroid ve intravenöz gamaglobülin ya da plazmaferez" kombinasyonu ile elde edilir. İmmünomodülasyonun aFL-pozitif hastaların tedavisindeki rolü, günümüzde laboratuvar ve pilot klinik çalışmalar eşliğinde araştırılmaktadır. Gelecekte, hidrosiklo-rokin, statin grubu ilaçların veya biyolojik ajanların etkinliğinin test edildiği kontrollü çalışmaların planlanması söz konusu olabilir.

Anahtar sözcükler: Antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikorları, lupus antikoagülan testi, tromboz, gebelik morbiditesi

Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease which occurs secondary to antiphospholipid antibodies (aPL) and results in vascular thromboses and/or pregnancy morbidity. The most commonly used tests to detect aPL are lupus-anticoagulant (LA) assay, anticardiolipin ELISA, and anti-β₂-glycoprotein-I ELISA. Although these aPL tests are important for diagnosis, physicians should keep in mind that the presence of aPL is only one of many thrombosis risk factors and the risk multiplies with additional factors. In persistently aPL-positive patients without thrombosis, the elimination of reversible thrombosis risk factors and aggressive prophylaxis during high-risk periods are crucial. In this group of patients, the effectiveness of low dose aspirin (LDA) is not supported by prospective controlled studies, however, LDA can be considered in "high cardiovascular (CVD) risk" aPL-positive patients with other CVD risk factors such as hypertension or smoking. In persistently aPL-positive patients with thrombosis, the acute treatment is heparin followed by the long-term warfarin to prevent recurrence (target INR: 2.5-3); in patients with single events, the effectiveness of high-intensity anticoagulation (INR: 3-4) is not supported by prospective controlled studies. During the pregnancies of aPL-positive patients, LDA and prophylactic dose heparin combination is used for APS patients with history of pregnancy morbidity only, and LDA and therapeutic dose heparin combination is used for APS patients with history of thrombosis regardless of pregnancy history. Catastrophic APS patients usually receive a combination of "anticoagulation, corticosteroids, and intravenous immunoglobulin or plasma exchange". The role immunomodulation in aPL-positive patients has been studied by experimental APS models and pilot clinical studies; controlled clinical trials testing the effectiveness of hydroxychloroquine, statins, or biologic agents can be considered in the near future.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus-anticoagulant assay, thrombosis, pregnancy morbidity

İletişim / Correspondence:

Dr. Doruk Erkan. The Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease, Hospital for Special Surgery, Weill Medical College of Cornell University, 535 E70th Street, New York, NY 10021, USA.
e-posta: erkand@hss.edu

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Yazarlardan biri (Doruk Erkan) Genentech'ten araştırma desteği almıştır. / One of the authors (Doruk Erkan) has received a research grant from Genentech.

Antifosfolipid sendromu (AFS), vasküler tromboz (arter, ven, küçük damar) ve/veya gebelik morbiditesi (genellikle hamileliğin 10. haftasından sonra görülen fetus kaybı) ile seyreden ve antifosfolipid antikorlarına (aFL) sekonder ortaya çıkan otoimmün sistemik bir hastalıktır.^[1] Günümüzde aFL tespiti için lupus-antikoagülan (LA), antikardiolipin (aCL) ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), ve anti- β_2 -glikoprotein-I (β_2 GPI) ELISA testleri kullanılmaktadır. AFS tanısı için klinik belirtilere ek olarak “klinik olarak önemli aFL profili” (en az 12 hafta arayla iki kere pozitif LA ve/veya orta/yüksek titrede aFL ELISA testi) gerekmektedir (**Tablo 1**). Bu testler AFS tanısı için gereklidir, ancak, aFL’nın tromboz için gerekli olan risk faktörlerinden sadece bir tanesi olduğu ve diğer faktörlerin varlığında tromboz riskinin katlanarak arttığı unutulmamalıdır.^[2] AFS herhangi bir başka sağlık problemi olmayan kişilerde (primer AFS) ya da sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi diğer sistemik romatizmal hastalıklarla beraber görülebilir.

Epidemiyoloji

Genel sağlıklı popülasyonun kesitsel çalışmalarında aFL prevalansı %5-10 civarındadır; ancak kalıcı LA testi pozitifliği ve/veya orta-yüksek titrede aCL/ β_2 GPI pozitifliği nadirdir. Örnek vermek gerekirse, sağlıklı kan vericilerinde yapılan prospektif bir çalışmada, aCL %10 ve LA %1 vericide pozitif bulunmuştur. Ancak, bir yıl sonra aynı sağlıklı kan vericileri test edildiğinde, %1’inden daha az kişide aCL ya da LA testi pozitif olarak saptanmıştır.^[3]

Tromboz geliştiren hastalarda kalıcı LA test ya da orta-yüksek titrede aCL/ β_2 GPI pozitifliğini inceleyen ge-

nel popülasyon çalışmalarının sayısı sınırlıdır; bu tip hastalarda aFL prevalansı %5-20 arasındadır^[4-6] (çalışılan klinik popülasyon ve aFL test tipindeki farklılıklardan dolayı prevalans aralığı geniştir). Lupus hastalarının %30-40’ında^[5] ve tekrarlayan fetus kaybı olan kadınların yaklaşık %20’sinde^[7] aFL tespit edilir.

Kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, diğer otoimmün hastalıkları ya da tromboz risk faktörleri olmayan aFL pozitif bireylerde yıllık ilk risk tromboz riski muhtemelen çok düşüktür (<%1).^[8] Bunun yanında, SLE gibi sistemik otoimmün hastalıklara ya da oral kontraseptifler gibi diğer tromboz risk faktörlerine sahip olan hastalarda yıllık ilk tromboz riski daha yüksektir (<%4-5).^[8] aFL pozitif hastalarda tromboz riski, aFL dışındaki diğer tromboz risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda artar; vasküler tromboz hikayesi olan AFS hastalarının en azından yarısı tromboz geliştirdikleri dönemde aFL’dan başka risk faktörlerine sahiptirler.^[9,10]

Etiopatogenez

aFL, fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinlerine karşı gelişen otoantikorlardır ve aFL’nın en önemli hedef antijeni bir fosfolipid-bağlayıcı plazma proteini olan β_2 -GPI’dir (β_2 -GPI’nin tüm fonksiyonları bilinmemekle birlikte doğal antikoagülan özellikleri bulunmaktadır). Protrombin, trombomodulin, yüksek molekül ağırlıklı kininogen, düşük molekül ağırlıklı kininogen, antitrombin III, protein C, protein S ve aneksin I ve V gibi diğer fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinleri de hedef antijen olarak AFS’nun etiopatogenezinde rol oynayabilir.

Tablo 1. Antifosfolipid sendromu güncellenmiş Sapporo Sınıflandırma Kriterleri¹

Klinik kriterler
1. Vasküler Tromboz (a) ≥ 1 , herhangi bir doku ya da organda arteriyel, venöz, ya da küçük damar trombozu
2. Gebelik Morbiditesi (a) ≥ 1 , gebeliğin 10. haftasında ya da daha sonrasında fetus kaybı ya da (b) ≥ 1 , eklampsi, ağır preeklampsi, ya da plasental yetmezlik nedeniyle gebeliğin 34. haftasından önce morfolojik olarak normal olarak hayata gelen prematur doğum, ya da (c) ≥ 3 , gebeliğin 10. haftasından önce açıklanamayan tekrarlayan spontan düşükler (maternal, anatomik, hormonal ve paternal/maternal kromozomal nedenler ekarte edildikten sonra)
Laboratuvar kriterler
1. Lupus antikoagülanının plazmada var olduğunun, <i>International Society on Thrombosis and Hemostasis</i> ilkelerine göre, en az 12 hafta arayla iki ya da daha fazla durumda saptanması.
2. Antikardiolipin antikorunun IgG ve/veya IgM izotipinin serumda ya da plazmada standartize <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA) ile orta ya da yüksek titrede bulunduğu (i.e. >40 GPL ya da MPL ya da >99 persentil) en az 12 hafta arayla iki ya da daha fazla durumda gösterilmesi.
3. Anti- β_2 -glikoprotein-I antikorunun IgG ve/veya IgM izotipinin serumda ya da plazmada (titrede >99 persentil) standartize ELISA ile ölçülüp en az 12 hafta arayla iki ya da daha fazla durumda gösterilmesi.

En az bir klinik ve bir laboratuvar kriteri bulunması AFS tanısı için gereklidir.

Fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinleri fizyolojik şartlarda negatif yüklü fosfolipidlere (kardiolipin, fosfatidil gliserol, fosfatidil gliserin, fosfatidil inositol) ve çok sık olmamakla birlikte “zwitteriyonik” ya da nötral fosfolipidlere (fosfatidil etanolamin, fosfatidil kolin) bağlanırlar. İn vivo ortamda bu proteinlerin en sık bağlandığı fosfolipid, fosfatidil serin'dir ki bu molekül normalde hücrenin iç membranında bulunurken hücre aktivasyonu ve apoptoz sırasında dış membrana doğru çıkarak görünür hale gelir.

Antifosfolipid antikorlarının orijinine dayanan en fazla kabul görmüş hipoteze göre, antijenleri β_2 -GPI benzeri peptid içeren çevresel ajanlara doğal olarak maruz kalma sonucunda, moleküler benzerlik yoluyla, duyarlı bireylerde aFL oluşumu tetiklenmektedir. Hayvan araştırma modellerinde, viral peptidlerle,^[11] bakteriyel peptidlerle,^[12] ve heterolog β_2 -GPI^[13] ile pasif ve aktif immunizasyon poliklonal aFL'nı ve AFS ile ilişkili klinik bulguları tetikler. Ayrıca, yine hayvan araştırma modellerinde, aFL fetus rezorpsiyonuna neden olur^[14] ve travma ile indüklenen venöz/arteriyel tromboz boyutunu ve oluşma süresini artırır.^[15] İnsanlarda, her ne kadar kesitsel ve prospektif kohort çalışmaları aFL'nin tromboz için risk faktörü olduğunu gösterse de,^[8] patojenik mekanizmanın tüm detayları bilinmemektedir; büyük olasılıkla birden fazla mekanizma aynı anda rol oynamaktadır.^[16]

Tromboz oluşumundaki aFL-aracılı patogenezlere bazıları şu şekilde özetlenebilir. Trombositlerin, endotel hücrelerinin ya da trofoblastların belli tetikleyiciler ile aktivasyonu (enfeksiyon, travma gibi) ya da apoptozu sonucunda, normalde hücrelerin iç membranında bulunan negatif yüklü bir fosfolipid olan fosfatidil serin elektriksel olarak nötr olan dış membrana doğru göç eder. Bunu takiben, β_2 GPI fosfatidil serin'e bağlanır. Ardından aFL, β_2 GPI dimerine bağlanarak kompleman sistemini (C3 ve C5a platelet ve endotel hücre aktivasyonu için potent mediatörlerdir), *tissue factor* (TF) (doku faktörü) ekspresyonunu (koagülasyonun fizyolojik bir başlatıcısıdır) ve adezyon moleküllerini aktive eder. Bu mekanizma sonucunda ortaya çıkan, trombosit agregasyonu, koagülasyon sisteminin tetiklenmesi ve diğer doğal immün sistem komponentlerinin aktivasyonu tromboz oluşumuna katkıda bulunur. Antifosfolipid antikorları koagülasyon kaskadında yer alan fosfolipid-bağımlı reaksiyonları da inhibe edebilir (fibrinoliz, antitrombin III aktivitesi, protein C ve S aktivasyonu gibi). Ayrıca, aFL'in direk olarak trombosit membranlarına bağlanması da trombositleri aktive edebilir.

Gebelik morbiditesinin oluşmasında, aFL trofoblast sınıyımunun oluşmasını, plasental apoptozu ve trofoblast invazyonunu olumsuz yönde etkiler; tüm bu süreçler plasental fonksiyonun normal olarak kurulması için gereklidir. Antifosfolipid antikorları ve anneksin V antikoagülan kalkanı arasındaki interaksiyon da gebelik morbiditesi için başka bir mekanizmadır.^[17] Kompleman sisteminin inhibisyonunun aFL ile indüklenen fetal ölümleri

deneysel olarak önlemesi ve C5 *knock-out* farelerin gebeliği aFL bulunmasına rağmen normal olarak sürdürmesi bir kompleman aracılı efektör mekanizmanın fetus kayıpları için gerekli olduğunu göstermektedir.¹⁴

Antifosfolipid antikorlarının herhangi bir klinik problem yaratmadan yıllarca kalıcı olabilmesi nedeniyle, aFL dışındaki faktörlerden dolayı ortaya çıkan vasküler zedelenme ve/veya endotelial hücre aktivasyonunun, aFL taşıyan kişilerde tromboza yol açtığı gün geçtikçe daha çok kabul görmektedir. *Second-hit* hipotezine göre, bir ikinci tetikleyici etki (oral kontraseptif kullanımı ya da cerrahi prosedür gibi), aFL pozitif hastanın tromboz geliştirmesi için gereklidir, aksi takdirde tromboz gelişimi meydana gelmez. Kazanılmış faktörlerin yanı sıra, kalıtsal trombotik risk faktörleri de (protein C, protein S ya da antitrombin III eksikliği, faktör V mutasyonları [a506G, faktör V_{Leiden}], protrombin [G20210A] ya da metilen tetrahidrofolat redüktaz [MTHFR C677T] mutasyonu) aFL-pozitif kişilerde tromboz riskini artırmaktadır.

Klinik Bulgular

Antifosfolipid antikoruna bağlı klinik bulgular asemptomatikten katastrofik (multiorgan trombozu) AFS'e kadar geniş bir spektrum sergiler (**Tablo 2**) ve AFS tek bir hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Antifosfolipid sendromunun başlıca bulguları venöz/arteriyel tromboz ve gebelik kayıplarıdır. Buna ek olarak, aFL-pozitif olan ancak herhangi bir klinik belirti geliştirmeyen (asemptomatik) ya da sadece Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri'nde^[1] yer almayan belirtilere sahip olan (trombositopeni, livedo, kalp kapak tutulumu gibi) hastaların da olduğu unutulmamalıdır.

İnme (felç) ve geçici iskemik atak arteriyel trombozun en sık prezentasyonu iken, derin ven trombozu (genellikle pulmoner emboli ile birlikte) AFS'de görülen en sık venöz bulgudur. Tromboz görülebilecek organlar çok geniş bir spektruma sahiptir ve AFS hastalarında çok farklı klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Mezenterik iskemik, adrenal infarkt/yetmezlik, Budd-Chiari sendromu ve gözde da-

Tablo 2. Antifosfolipid antikorlarına (aFL) bağlı ortaya çıkabilecek klinik belirtiler.

1. Asemptomatik kalıcı aFL pozitifliği
2. Sapporo Tanı kriterinde yer almayan aFL belirtileri (livedo retikularis, trombositopeni, hemolitik anemi, aPL-nefropatisi, kalp kapak tutulumu)
3. Antifosfolipid sendromu (sadece gebelik morbiditesi)
4. Antifosfolipid sendromu (vasküler tromboz)
5. Katastrofik antifosfolipid sendromu

mar tıkanıklıkları gibi normalden daha ender bölge tutulumları da AFS hastalarında görülebilir.

Küçük damar tutulumu AFS'da daha nadirdir. Renal tutulum (aFL-nefropatisi) akut renal mikroanjyopati ve kronik kortikal iskemik/infarkt formunda olabilir; hastalar proteinüri, hipertansiyon ve/veya renal yetmezlik geliştirebilirler. Pulmoner hipertansiyon tekrarlayan pulmoner emboli ya da küçük damar tutulumu sonucunda gelişebilir; hastalarda diffüz pulmoner hemoraji de görülebilir. Mikrotromboza bağlı iskemik deri ülserleri aFL'in nadir görülen fakat tedavisinin zor olduğu başka bir durumdur.

Antifosfolipid antikorlarına bağlı olarak hafif trombotopeni, livedo retikularis (yüzeysel deri venlerinin kafes benzeri paterni), Coombs-pozitif hemolitik anemi, kalp kapak hastalıkları (vejetasyonlar, kapak kalınlaşması ve disfonksiyonu) gibi Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri'nde^[1] yer almayan klinik belirtiler de gelişebilir. Halen tartışmalı olsa da nöbet, kore, migren, kognitif disfonksiyon ve ak madde lezyonları gibi diğer nöropsikiyatrik sendromlar da aFL pozitif (AFS olsun ya da olmasın) hastalarda görülebilir.

Gebelik morbiditesi bazı hastalarda aFL'in tek klinik belirtisi olabilir. Asemptomatik aFL pozitif hastalarda ya da sadece vasküler olaya sahip AFS hastalarında gebelik morbidite riski bilinmemektedir. Ancak geç (>10 hafta) fetus kaybı öyküsü olan ve bir sonraki hamilelikleri sırasında tedavi edilmeyen AFS hastalarında düşük riski %90'a kadar varabilmektedir. Antifosfolipid antikorları bulunan hastalarda gebelik kayıpları tipik olarak gestasyonun 10. haftasından (fetal düşük) itibaren görülür, fakat erken kayıplar da (pre-embriyonik ya da embriyonik) ortaya çıkabilir. Antifosfolipid sendromu hastaları preeklampsi ve HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) sendromu da geliştirebilirler.

Katastrofik AFS, ≥ 3 organ trombozu ve genellikle akut trombotik mikroanjyopati ile seyreden, nadir (tüm AFS hastalarının <%1'i) fakat hayatı tehdit eden (mortalite %30-50) bir AFS tipidir.^[18,19] Katastrofik AFS için tasarlanan uluslararası sınıflandırma kriterleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.^[18]

Tanı

Antifosfolipid antikor testlerini yorumlarken, şu kurallar göz önüne alınmalıdır:

- Her aFL pozitif test klinik öneme sahip değildir ve her aFL pozitif hasta aynı tromboz riskine sahip değildir;
- Enfeksiyonlarda geçici aFL pozitifliği yaygındır^[20] ve bu yüzden aFL'nın kalıcılığının dokümantasyonu (en az 12 hafta arayla) önemlidir;
- aFL ile ilişkili klinik olgular için aCL and a β_2 GPI testlerinin spesifitesi yüksek titrelere artar;

- Aynı anda birden fazla pozitif aFL testi pozitifliği, herhangi bir tek tip test pozitifliğine göre daha kötü prognoza sahiptir;^[21] ve
- aFL ile ilgili klinik bulgular açısından, diğer aFL ELISA testleri ile karşılaştırıldığında, LA testi pozitifliği daha spesifik olmasına rağmen,^[22] antikoagülan alan hastalarda hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif LA test sonuçları görülebilir.^[23]

Dolayısıyla, hastanın "klinik olarak anlamlı" aFL profilinin olup olmadığına karar vermek önemlidir. Klinik olarak anlamlı aFL profili: *International Society of Thrombosis and Hemostasis*^[24] prensiplerine göre LA test pozitifliği, antikardiolipin antikorları (aCL) IgG/M ≥ 40 U ve/veya anti- β_2 -glikoprotein-I antikorları (a β_2 GPI) IgG/M ≥ 40 U olduğunun 12 hafta ara ile gösterilmesi şeklinde tanımlanabilir. Ancak, LA testi antikoagülasyon alan hastalarda yapılmışsa, aCL/a β_2 GPI IgG/M titreleri 20-39 U aradaysa, ve/veya aCL/a β_2 GPI IgA tek pozitif aFL ELISA testi ise, bu hastalarda aFL'nın "klinik olarak" anlamlı olup olmadığına klinik belirtiler eşliğinde dikkatli bir şekilde karar verilmelidir.

Lupus antikoagülan testi, aFL'in protrombinin trombine dönüşümünü inhibe etme yeteneğini ölçmesi açısından fonksiyonel bir koagülasyon testidir. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*^[24] prensiplerine göre LA tanısı:

- Aktive parsiyel tromboplastin time (aPTT) ya da dilüe Russell Viper Venom time (dRVVT) gibi fosfolipid bağımlı koagülasyon tarama testlerinin uzamasının gösterilmesi;

Tablo 3. Katastrofik antifosfolipid sendromu sınıflandırma kriterleri.^[18]

- 3 ya da daha fazla organın, sistemin, ya da dokunun tutulumu
- Klinik bulguların eş zamanlı ya da bir haftadan daha az zamanda gelişmesi
- En az bir organ/dokuda küçük damar tıkanıklığının histopatolojik olarak doğrulanması
- Antifosfolipid antikorunun varlığının laboratuvar tarafından doğrulanması

Kesin Katastrofik AFS

- Dört kriterin hepsinin bulunması

Muhtemel Katastrofik AFS

- Sadece iki organ, sistem ve/veya dokunun katılımı dışında kriterlerin hepsinin bulunması
- Katastrofik AFS'ten önce aFL varlığı hiç test edilmemiş hastanın erken ölümünden dolayı altı hafta aralıklı laboratuvar doğrulanması olmadan diğer kriterlerin hepsinin bulunması
- 1, 2 ve 4
- 1, 2 ve 4 ve antikoagülan tedavisine rağmen üçüncü bir olayın bir haftadan fazla fakat bir aydan az bir zamanda gelişmesi

- b. Uzamış tarama testinin, hastanın plazması ile normal trombositten fakir plazmanın karıştırılması sonucunda (*mixing study*) kısalması;
- c. Uzamış tarama testinin aşırı fosfolipid ekleyerek kısalması ya da normale dönmesi (fosfolipid bağımlılığını gösterme); ve
- d. Diğer koagülopatilerin ekarte edilmesi kriterlerine ihtiyaç duyar. Doğrulama basamakları olmaksızın pozitif bir tarama testi pozitif LA testi değildir.

Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri'ne dahil olmayan aFL ELISA testleri (anti-fosfatidil serin, anti-fosfatidil inositol, anti-fosfatidil etanolamin, anti-protrombin gibi) henüz başarılı bir şekilde standartize edilmiş ya da geniş çapta kabul görmüş değildir; bu testlerin klinik ve prognostik önemleri bilinmemektedir.

Antifosfolipid antikoru pozitif olan hastalar klinikte değerlendirilirken, hem tromboza (kardiyovasküler risk faktörleri, doğum kontrol hapı gibi) hem de fetus kayıplarına (uterusa ait hastalıklar, kronik enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, hormonal dengesizlik, maternal ya da paternal karyotip bozuklukları, fetal genetik bozukluklar gibi) yol açabilecek diğer etkenler çok dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.

Katastrofik AFS hastarında erken tanı çok önemlidir. Ancak, AFS ya da aPL-pozitifliği hikayesi olmayan multiorgan trombozu hastalarında, özellikle akut trombotik mikroanjyopati ile seyredilen diğer hastalıkların varlığında (sepsis, dissemine intavasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura gibi), katastrofik AFS tanısına ulaşmak kolay olmayabilir. Katastrofik AFS düşünülen hastalarda güncellenmiş tanı algoritmalarından da yararlanılabilir.^[25]

Tedavi

Tromboz hikâyesi olmayan aFL pozitif hastalarda ilk trombozdan korunma

Antifosfolipid antikorlarının kalıcı olarak pozitif olduğu ancak herhangi bir klinik belirtisi (tromboz) olmayan hastaların takibinde tromboza yol açabilecek diğer risk faktörlerinin kontrolü (östrojen içeren oral kontraseptifler gibi), cerrahi gibi yüksek tromboz riski taşıyan dönemlerde geçici profilaksi, diğer sistemik romatizmal hastalıkların (SLE gibi) agresif tedavisi ve hasta eğitimi çok büyük önem taşımaktadır. Düşük doz 81 mg aspirin (ASA) tedavisinin aFL-pozitif hastalarda ilk tromboza karşı koruyucu etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.^[26] Diğer tromboz faktörlerinin (hipertansiyon, diabetes, sigara gibi) bulunduğu ve genel popülasyon kardiyovasküler hastalık koruma tüzüklerine göre ASA önerilen “yüksek kardiyovasküler risk” aFL-pozitif hastalarda ASA düşünülebilir.^[8,27]

Tromboz hikâyesi olan hastalarda tekrarlayan trombozdan korunma

Akut tromboz durumunda tedaviye heparin (non-fraksiyone heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin [LMWH]) ile başlanır ve uzun dönemde tromboz tekrarı önlemek amacıyla tedaviye varfarin ile devam edilir (hedef INR [*International Normalized Ratio*] 2.5-3). Geçmişteki retrospektif çalışmalar, varfarin tedavisi sırasında hedef INR'nin 3-4 arasında (INR 2-3 ile karşılaştırıldığında) tutulduğu zaman tromboz tekrar riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir.^[28] Ancak son zamanlarda tamamlanan prospektif randomize kontrollü çalışmalara göre (INR 2-3 ve 3-4 karşılaştırıldığında), sadece bir kere tromboz geliştirmiş olan AFS hastalarında tromboz rekürrensi oranında orta yoğunluklu varfarin (INR 2-3) ile artış görülmemiştir.^[29,30] Tromboz hikâyesi olan AFS hastalarında da aFL dışındaki diğer risk faktörlerinin kontrolü çok büyük önem taşımaktadır.

Çoğu aFL pozitif hasta iskemik inmeden sonra tekrarı önlemek için varfarin ile tedavi edilir; bununla birlikte, APASS (Antiphospholipid Antibody in Stroke Study) arteriyel fibrilasyonu ya da yüksek derece arteriyel stenozu olmayan aFL pozitif hastalarda aspirin ve varfarin tedavisinin (ortalama INR 2.2) etkinliği ve kanama komplikasyonları açısından eşdeğer olduğunu göstermiştir.^[31] Bu sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır çünkü araştırma grubunun ortalama yaşı 60'dır (AFS popülasyonunun yaş ortalamasından çok daha yüksek), aFL saptanması sadece araştırmaya girişte bir kere gerçekleştirilmiştir ve çalışmaya çoğunlukla düşük titrede pozitif aCL'a sahip hastalar dahil edilmiştir. Bununla birlikte, APASS sonuçlarına göre, sadece bir kere ve düşük titrede aCL testi pozitif olan inme geçiren hastalar için aspirin bir seçenektir.

Tromboz geliştiren AFS hastalarında genellikle hayat boyu antikoagülasyon tavsiye edilir. Kazanılmış ya da geri dönüştürülebilir başka bir tromboz risk faktörü (doğum kontrol hapı gibi) eşliğinde tromboz geliştiren AFS hastalarının hayat boyu antikoagülana devam etmemesinin gerekli olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Varfarin alternatifi antikoagülan ilaçların (direk trombin inhibitörleri gibi) aFL-pozitif hastalarda kullanılabileceğini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Tekrarlayan trombozu olan AFS hastalarına yaklaşımda ilk adım, rekürrensin yetersiz antikoagülandan kaynaklanmadığından emin olmak için INR'i kontrol etmek ve aFL dışındaki risk faktörlerini ekarte etmektir. Diğer olası adımlar; düşük doz ASA, hidroksiklorokin (HCQ), ve/veya statin eklemek, varfarin yerine düşük molekül ağırlıklı heparine geçmek ya da varfarin dozunu (düşük doz ASA, HCQ ve/veya statin ile ya da tek başına) INR 3-4 arasına ulaşmak için artırmaktır.

Gebelik morbiditesi hikayesi olan hastalar

Sadece gebelik morbiditesi ile AFS tanısı alan hastalar bir sonraki hamilelikleri sırasında düşük doz ASA ve profilaktik doz heparin; tromboz hikayesi olan AFS hastaları ise hamilelikleri sırasında düşük doz ASA ve tedavi dozu heparin ile tedavi edilmelidirler. Tedavi gebeliğin tayininden sonra başlar, doğum zamanından (epidural anesteziye izin vermek için) 48 saat öncesine kadar kullanılır ve postpartum 8-12 hafta devam edilir. İlk hamilelikte aFL bulunanlarda, sadece çok erken düşük hikayesi olanlarda ya da aFL titreleri düşük olanlarda hamilelik sırasında tedavinin gerekliliğini kesin olarak doğrulayan bir çalışma yoktur. Bununla birlikte bu hastalara düşük doz ASA önerme yaygındır.

Katastrofik AFS

Tanıda ve tedavide gecikme prognozu önemli derecede etkileyeceği için, özellikle AFS hikâyesi olan ve birçok organ tutulumuyla gelen hastalarda katastrofik AFS düşünülmelidir. Katastrofik AFS hastalarında optimal tedavi bilinmemesine rağmen, bugüne kadar yayınlanan 280 katastrofik AFS hastası incelendiğinde en başarılı sonuçların “intravenöz heparin, kortikosteroid ve intravenöz gammaglobülin ya da plazmaferez” kombinasyon tedavisi ile elde edildiği görülmektedir.^[19,32]

Sapporo kriterlerinde yer almayan klinik belirtiler

Çok az çalışma aFL'nın Sapporo kriterlerinde yer almayan klinik bulgularının patogenezi ya da tedavisini incelemiştir ve halen antikoagülan tedavisinin etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Klinik olarak önemli trombositopeni geliştiren hastalar kortikosteroid ve/veya IVIG ile tedavi edilir; bu tedaviye cevap vermeyen vakalarda rituksimab ya da splenektomi düşünülebilir. Kalp kapak tutulumu olan hastalarda ASA, varfarin ya da immunosupresyonun etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışma bulunmamaktadır; yüksek riskli hastalarda (atrial fibrilasyon gibi) antikoagülasyonun rolü olabilir. Antifosfolipid nefropatisi genellikle yavaş bir seyir gösterir; bir çok hasta varfarin ve ACE (*angiotensin-converting enzyme*) ile tedavi edilmesine rağmen antikoagülasyonun etkinliği bilinmemektedir ve varfarin tedavisi sırasında böbrek tutulumu geliştiren hastalar bulunmaktadır.

İmmünmodulasyon

Antifosfolipid antikorlarını bloke edebilecek ya da dolaylı olarak kaldıracabilecek immünmodulasyon tedavisi gün geçtikçe artan bir şekilde araştırılmaktadır.^[33] Antifosfolipid antikorlarına sekonder gelişen intraselüller mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, gelecekte büyük ihtimalle spesifik immunomodulator ajanlar aFL-pozitif hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanacaktır.

Hidroksiklorokin (HCQ)

HCQ, antiinflamatuvar etkilerinin yanında, trombosit aktivasyonunu ve uyarılmış trombositlerden araşidonik asit salınımını inhibe etmesinden dolayı antitrombotik etkiye sahiptir.^[34] HCQ'in diğer immünomodulatuvar etkileri arasında intraselüler vakuollerdeki pH'ı artırarak anti-jen işlenmesine engel olmak^[35] ve T/B-hücre reseptörü bağımlı kalsiyum sinyalini inhibe etmek^[36] yer alır. aFL enjekte edilen farede, HCQ trombüs boyutunu ve oluşma zamanını doza bağımlı olarak azaltır.^[37] Ayrıca, HCQ, aFL bağımlı platelet GPIIb/IIIa reseptör ekspresyonunu (trombosit aktivasyonunu) doza bağımlı olarak inhibe eder^[35] ve aFL- β_2 GPI kompleksinin fosfolipidlere bağlanmasını tersine çevirir.^[38]

İnsanlarda, HCQ geçmişte kalça cerrahilerinden sonra derin ven trombozu ve pulmoner emboliye karşı profilaktik olarak kullanılmıştır.^[39] Lupus hastalarının klinik bilgilerinin toplandığı data bankalarının incelenmesi sonucunda HCQ'in tromboz oranını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen^[40-42] bu sonucu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.^[43,44]

Özetle, HCQ'nun tromboz insidansını azalttığı yönünde deneysel ve klinik kanıtlar (lupus hastalarında) olmasına rağmen, AFS'te primer ve sekonder korumada HCQ'nin etkisini belirlemek için kontrollü çalışmalara gerek vardır. Optimal antikoagülasyona rağmen rekürren tromboz geliştiren AFS hastalarında, antikoagülasyona HCQ eklenmesi düşünülebilir.

Statinler

Statinler kolesterol düşürücü ajanlardır. Buna ek olarak, monositlerdeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, lökosit-endotel hücresi interaksiyonunu engelleyerek, trombosit fonksiyonunu inhibe ederek, ve endotel hücrelerinde inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterirler.^[37] Antifosfolipid antikorlu ile tedavi edilen farelerde, fluvastatin sitokinlerin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız bir etki ile trombus boyutunu küçültür.^[45] Statinler ayrıca aFL ile indüklenen endotel hücre aktivasyonunu da inhibe eder (adezyon moleküllerinin ekspresyonunun ve NF κ B, aracılı interlökin 6 (IL-6)'nın inhibisyonu)^[46] ve TF ekspresyonunu doza bağımlı olarak tersine çevirir.^[47]

Klinik çalışmalarda, 25 AFS'li hastanın analizinde, inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunun bir aylık fluvastatin kullanımından sonra tersine çevrilebileceği gösterilmiştir.^[48] aFL-pozitif hastalarda devam eden fluvastatin çalışmasına katılan 9 hastanın ön analizinde (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00674297), 30 günlük fluvastatin tedavisinden sonra sırasıyla 7, 3 ve 6 hastanın VEGF (*vascular endothelial growth factor*), sTF ve TNF (*tumor necrosis factor*)-

α titrelerinde değişken fakat anlamlı bir azalma gösterilmiştir.^[49]

Son zamanlardaki randomize kontrollü genel popülasyon çalışmalarında, *low-density lipoprotein* (LDL) düzeyi normal fakat C-reaktif protein düzeyi yüksek (>2.0 mg/dl) olan sağlıklı kişilerde (tromboz hikayesi olmayan), günde bir defa alınacak 20 mg rosuvastatin ile hem kardiovasküler hastalık hem de semptomatik venöz tromboz riskinin azaldığı gösterilmiştir.^[50,51]

Özetle, statinlerin primer ve sekonder kardiovasküler hastalıkların önlenmesinde kullanılmasına rağmen aFL pozitif hastalarda trombozdan korunma adına bir veri bulunmamaktadır. Antifosfolipid sendromunun deneysel modellerindeki ve genel popülasyondaki pozitif klinik çalışmalardan dolayı, gebe olmayan aFL pozitif hastalarda statin ile klinik çalışmalar düşünülebilir.

Rituximab

B-hücrelerinin otoimmün hastalıklarda önemli rolleri bulunmaktadır (antikor üretimi, sitokin salınımı, antijen sunumu ve T-hücre kostimülasyonu gibi). Rituksimab bir anti-CD-20 kimerik (fare/insan) monoklonal antikör olup, pre-B ve olgun B lenfositlerine bağlanarak bu hücrelerin tahrip olmasına ve böylece periferdeki ortalama B hücre sayısının normalin altına düşmesine neden olmaktadır. Rituksimab hem B hücreli non-Hodgkin lenfoma hem de romatoid artrit hastaları için endike ilaçlardan bir tanesidir. Ayrıca, rituksimab idiyomatik trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi hastalarında da sıklıkla kullanılmaktadır.

İn vitro deneylerde ve AFS sıçan modellerinde:

- B hücrelerinin aFL bağımlı klinik olaylarda yer aldığı;^[52]
- BAFF (*B cell activating-factor*) blokajın hastalığın başlamasını bloke ettiği ve yaşam süresini uzattığı;^[53] ve
- CTLA4-Ig (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 immunoglobulin*)'nin de hastalığın başlamasını bloke ettiği gösterilmiştir.^[54]

Ayrıca, sınırlı sayıdaki vaka raporuna göre, rituksimab aFL pozitif hastalarda trombositopeni ve hemolitik anemiye karşı etkilidir.^[55,56] Katastrofik AFS ve/veya tekrarlayan tromboz hastalarında rituksimab kullanıldığına ilişkin vaka raporları olmasına rağmen,^[57] bu hastalar birçok ilaç ile aynı anda tedavi edildiği için (antikoagülasyon, kortikosteroid, diğer immünosupresif ajanlar gibi), rituksimab'ın aFL'na bağlı klinik belirtilere karşı tek başına etkili olup olmadığı ya da aFL düzeylerini klinik olarak anlamlı bir şekilde azaltıp azaltmadığı şu anda bilinmemektedir.

Şu anda devam eden "RITAPS" pilot klinik çalışmasında, rituksimabın etkisi ve güvenliği, aFL'nın antiko-

agülasyona dirençli bulgularına (trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, kalp kapak hastalığı, kronik deri ülserleri, aPL-nefropati, ve/veya kognitif disfonksiyon) sahip hastalarda test edilmektedir (Clinical Trials.gov Identifier: NCT00537290).

Özetle, ağır trombositopeni veya otoimmün hemolitik anemi geliştiren aFL-pozitif hastalarda rituksimab kullanımı düşünülebilir ancak aFL-pozitif hastalarda rituksimab'ın daha kapsamlı kullanılabilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

AFS, genellikle trombotik klinik bulgular ile seyreden otoimmün sistemik bir hastalıktır. Derin ven trombozu en sık venöz, ve inme en sık arteriyel tutulumdur. Klinikte, özellikle aFL ELISA testleri düşük titrede pozitif olan ve birden çok tromboz risk faktörü olan hastalarda AFS tanısı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastaların takibinde arter ve ven trombozuna yol açabilecek diğer risk faktörlerinin kontrolü, yüksek tromboz riski taşıyan dönemlerde geçici profilaksi, diğer sistemik romatizmal hastalıkların agresif tedavisi ve hasta eğitimi çok büyük önem taşımaktadır. Tromboz hikayesi olmayan aFL-pozitif hastalarda ideal trombozdan korunma stratejisi aFL profili, yaş ve diğer tromboz risk faktörlerinin varlığına göre değerlendirilmelidir. Tromboz geliştiren hastaların uzun dönem tedavisinde antikoagülasyon kullanılmasına rağmen, immünmodülasyonun aFL-pozitif hastaların tedavisindeki rolü, günümüzde laboratuvar ve pilot klinik çalışmalar eşliğinde araştırılmaktadır. Deneysel temel bilimsel çalışmalar (statinler ve hidroklorokin için) ve retrospektif/kesitsel klinik çalışmalar (hidroklorokin için) bu ajanların aFL-araçlı trombozu korumada faydalı olabileceğini önermektedir. Gelecekte, hidrosiklorokin'in, statin grubu ilaçların veya bazı biyolojik ajanların etkinliğinin test edildiği kontrollü çalışmaların planlanması söz konusu olabilir.

Kaynaklar

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
- Erkan D. Risk quantification in antiphospholipid syndrome. *Women's Health* 2010;6:179-82.
- Vila P, Hernandez MC, Fernandez MF, et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72:209-13.
- Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.

5. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-51.
6. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
7. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66:24-9
8. Barbhaiya B, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheum Rep* 202011;13:59-69.
9. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:924-9.
10. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007;66:927-30.
11. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN. Origin of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;7:551-63.
12. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:797-804.
13. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with beta 2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *J Clin Invest* 1992;90:1105-9.
14. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003;112:1644-54.
15. Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, et al. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM, and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1995;74:1361-7.
16. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2002;90:29-37.
17. Rand JH, Wu XX, Guller S, et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:918-23.
18. Asherson RA, Cervera R, de Groot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAFS): International Consensus Statement on Classification Criteria and Treatment Guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
19. Vero S, Asherson RA, Erkan D. Critical care review: catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med* 2006;21:144-59.
20. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:212-8.
21. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-42.
22. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than antio-cardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
23. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost* 2007;5:925-30.
24. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.
25. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74-9.
26. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007;56:2382-91.
27. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
28. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA, et al. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-95.
29. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. Comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
30. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAFS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
31. Levine SR, Brey R, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-84.
32. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:98-103.
33. Pierangeli S, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? *Lupus* 2010;19:475-85.
34. Jancinova V, Nosal R, Petrikova M. On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation. *Thromb Res* 1994;74:495-504.
35. Lombard-Platlet S, Bertolino P, Deng H, et al. Inhibition by chloroquine of the class II major histocompatibility complex-restricted presentation of endogenous antigens varies according to the cellular origin of the antigen-presenting cells, the nature of the T-cell epitope, and the responding T cell. *Immunology* 1993;80:566-73.
36. Goldman FD, Gilman AL, Hollenback J, et al. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood* 2000;95:3460-6.
37. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, González EB. New targeted therapies for treatment of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2007;9:1-15.
38. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008;112:1687-95.

39. Johnson R and Charnley J. Hydroxychloroquine in prophylaxis of pulmonary embolism following hip arthroplasty. *Clin OrthopRelat Res* 1979;(144):174-7.
40. Petri M. Lupus in Baltimore: evidence-based “clinical pearls” from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 1995;14:970-3.
41. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009;68:238-41.
42. Jung H, Bobbo R, Su J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863-8.
43. Ho KT, Ahn CW, Alarcon GS, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1303-7.
44. Mok CC, Tang SS, To CH, et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005;52:2774-82.
45. Ferrara DE, Liu X, Espinola LG, et al. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum* 2003;48:3272-9.
46. Meroni P, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* 2001;44:2870-8.
47. Ferrara DE, Swerlick R, Casper K, et al. Fluvastatin inhibits up-regulation of tissue factor expression by antiphospholipid antibodies on endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2004;2:1558-63.
48. Cuadrado MJ, Lopez_Pedrera J, Aguirre A, et al. Changes operated in protein pattern of monocytes from patients with antiphospholipid syndrome treated with statins [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl):782-3.
49. Kumar SS, Papalardo E, Jajoria P, et al. Effects of fluvastatin on prothrombotic/proinflammatory markers in patients with antiphospholipid syndrome [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl):172.
50. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
51. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
52. Youinou P, Reneaudineau Y. The antiphospholipid syndrome as a model for B-cell-induced autoimmune diseases. *Thromb Res* 2004;114:363-9.
53. Kahn P, Ramanujman M, Bethunickan R, et al. Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFF blockade. *Arthritis Rheum* 2008;58:2824-34.
54. Akkerman A, Huang W, Wang X, et al. CTLA4Ig prevents initiation but not evolution of anti-phospholipid syndrome in NZW/BXSB mice. *Autoimmunity* 2004;37:445-51.
55. Erre GL, Pardini S, Faedda R, et al. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus* 2008;17:50-5.
56. Tenedious F, Erkan D, Lockshin MD. Rituximab in the primary antiphospholipid antibody syndrome [abstract]. *Arthritis Rheum* 2005;52:4078.
57. Kumar D, Roubey RAS. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:40-4.