

SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI E RENE

D. Roccatello¹, D. Rossi¹, O. Giachino^{1,2}, M. Bazzan¹, G. Mazzucco³

¹ Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (CMID), Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Immunologia Clinica, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL 4, Torino

² Struttura Semplice Immunoematologia, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL 4, Torino

³ Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana dell'Università di Torino, A.O. S. Giovanni Battista, Torino

Antiphospholipid syndrome and kidney

The diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) relies on clinical and laboratory criteria, which have been recently outlined in specific consensus conferences. Renal involvement in APS is not infrequent and includes different clinical patterns. For clinical purposes a distinction can be made between large vessel and microvascular involvement. Renal artery stenosis is frequent in APS. In case of microvascular involvement with an acute clinical course a differential diagnosis with other thrombotic microangiopathic diseases has to be made, taking in account thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, malignant hypertension, drug nephrotoxicity (cyclosporin) and others. The disease is often chronic, with hypertension, different degrees of renal insufficiency and mild proteinuria. In patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies the prognosis of kidney disease is generally poorer than in lupus alone. Finally, the kidney is almost invariably a target in catastrophic antiphospholipid syndrome. Anticoagulation is the therapy of choice, especially in arterial stenosis and acute disease, but is probably also indicated in chronic and subacute patterns. The role of immunomodulatory therapy has to be assessed. (G Ital Nefrol 2007; 24: 111-20)

KEY WORDS:

Antiphospholipid antibodies, Antiphospholipid syndrome, Renal involvement

PAROLE CHIAVE:

Anticorpi antifosfolipidi, Coinvolgimento renale, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Dario Roccatello
Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (CMID), Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Immunologia Clinica, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL 4 Piazza del Donatore di Sangue, 3 10154 Torino
e-mail: dario.roccatello@unito.it

DEFINIZIONE

La Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (APS) è definita dalla combinazione di eventi trombotici arteriosi o venosi o di morbidità ostetrica e persistente presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL). Identificato nel 1986 (1), questo disordine può interessare tutto l'albero vascolare. Può essere primario (2) oppure secondario (3, 4), *in primis* a Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Si tratta di una condizione immuno-mediata che si manifesta in pazienti che presentano anticorpi rivolti contro cofattori proteici che si legano ai fosfolipidi. Il disordine potrebbe essere più opportunamente definito come "Sindrome da anti-cofattori fosfolipidici", oppure "Sindrome Trombotica anticorpo-mediata" perché il ruolo auto-anticorpale nella genesi dell'occlusione vascolare è ormai acquisito. La definizione storica di "Sindrome di Hughes", in onore del ricercatore che per primo ha descritto questa condizione patologica,

ovviando ad ogni pregiudiziale patogenetica potrebbe interlocutoriamente rimanere preferibile.

Specifici *consensus statement* sono stati sviluppati al fine di uniformare i criteri classificativi della sindrome. Dal 1999 sono stati utilizzati i cosiddetti criteri di Sapporo che, pur codificando in modo abbastanza preciso gli aspetti diagnostici, lasciavano spazio ad interpretazioni e critiche, sia per la definizione di evento clinico, sia per la diagnosi di laboratorio. Tali criteri, in realtà, erano stati sviluppati con l'intento di uniformare le diagnosi dei pazienti con APS nell'ambito di protocolli di ricerca clinici, più che di definire veri e propri criteri diagnostici per l'utilizzo clinico pratico quotidiano. Più recentemente, nell'ambito della *Consensus Conference di Sydney*, sono stati definiti e poi pubblicati i nuovi criteri (5) (Tab. I). Sono più complessi ed articolati rispetto a quelli di Sapporo, ed introducono diverse innovazioni: 1) viene introdotto il dosaggio immunoenzimatico degli anticorpi anti-β₂Glicoproteinal

TABELLA I - CRITERI DIAGNOSTICI APS

CRITERI CLINICI

Vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriosa o venosa o dei vasi di piccolo calibro, in qualsiasi tessuto od organo, confermata in modo inequivocabile con studi di immagine o evidenze istopatologiche (reperto istopatologico: trombosi senza evidenze significative di flogosi della parete vasale)

Ostetrici

- a) una o più morti intrauterine inspiegate, dopo la 10° settimana di gestazione, di un feto morfologicamente normale allo studio ultrasonografico o all'esame autoptico;
- b) una o più parti pretermine, prima della 34° settimana di gestazione, di un neonato morfologicamente normale, per eclampsia, preeclampsia grave o evidenze certe di insufficienza placentare;
- c) tre o più aborti spontanei consecutivi prima della 10° settimana gestazionale, in assenza di anomalie anatomiche o ormonali materne, o cause materne e paterne di tipo genetico.

CRITERI LABORATORISTICI

Positività anticorpale, su due o più campioni, ripetuti a distanza di almeno 12 settimane

- 1. **LAC:** determinato in accordo con le Linee Guida della *Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies)*.
- 2. **aCL** di isotipo IgG e/o IgM, a livello sierico o plasmatico, a medio o alto titolo (i.e. > 40 GPL o MPL, o > 99 percentile), determinati secondo la metodica ELISA standardizzata
- 3. **anti-β₂GPI** di isotipo IgG e/o IgM, a livello sierico o plasmatico, con titolo > 99 percentile, determinati secondo la metodica ELISA standardizzata.

(β₂GPI), mentre in precedenza erano considerati soltanto gli anticorpi anti-cardiolipina (aCL); 2) il tempo che intercorre per effettuare il test di conferma deve essere di almeno 12 settimane; 3) viene richiesto un titolo anticorpale elevato e definito per i due consecutivi dosaggi immunoenzimatici; 4) si raccomanda di stratificare a parte i pazienti con altri fattori di rischio per tromboembolismi oltre agli aPL; 5) non vi è più distinzione fra APS primitiva e secondaria.

Non mancano le critiche ai nuovi criteri di Sydney, in particolare alcuni Autori affermano che tutti i pazienti che hanno avuto almeno un evento tromboembolico soddisfano automaticamente il primo criterio clinico; non è raro che tali pazienti abbiano uno dei tests per aPL positivo con gli altri negativi, ed il clinico non sappia a quale di questi tests dare credito. Si passa poi alla critica più generale relativa alla utilità di applicazione di tests più sensibili (ma ovviamente meno specifici) o più specifici (con minore sensibilità e rischio di "perdere" pazienti con la sindrome) (6). In effetti ancora non è chiaro perché in qualche caso gli anticorpi siano associati ad eventi (tromboembolici o ostetrici) ed in altri no. Alcuni Autori concludono che non vi sono ancora sufficienti evidenze per includere nel panel di tests di routine diagnostica gli anticorpi anti-β₂GPI.

D'altro canto, tra i cofattori proteici implicati nella patogenesi dell'APS sono state accumulate evidenze di un coinvolgimento del fattore V, della proteina C e della proteina S, dell'annessina V e del chininogeno di

alto e basso peso molecolare, che sono ancora in fase di valutazione, ma che tutt'oggi sono considerati a bassa specificità.

Non è noto come si sviluppino gli aPL. Differentemente dagli anticorpi determinati in corso di infezione, direttamente rivolti contro i fosfolipidi, nei pazienti con questa sindrome, gli anticorpi riconoscono epitopi espressi su proteine leganti i fosfolipidi. Le infezioni, d'altronde, possono giocare un ruolo rilevante nell'insorgenza dei fenomeni trombotici mediati dagli aPL, come sembrano suggerire sia modelli animali che associazioni tra aPL ed infezioni virali, ad includere quelle da virus dell'epatite C, da HIV, da cytomegalovirus, da virus di varicella-zoster, da virus Epstein-Barr, da Adenovirus e Parvovirus B.

All'interno del complesso scenario patogenetico, gli effetti degli aPL sull'endotelio vascolare sono stati oggetto di numerosi studi. Le cellule endoteliali attivate dagli anticorpi potrebbero rilasciare microvescicole che aumenterebbero la disponibilità del substrato fosfolipidico creando un potenziale "volano" di intensificazione dei fenomeni trombotici. Di più, gli aPL potrebbero reagire con le LDL ossidate ed accelerare i processi aterosclerotici.

DIAGNOSI

Sono ancora oggetto di valutazione le tecniche di dosaggio. Gli aPL sono di solito determinati median-

te sistemi immunoenzimatici che utilizzano fosfolipidi in fase solida (in particolare cardiolipina e fosfatidilserina) e cofattori proteici come bersaglio antigenico oppure con test di coagulazione che riflettono l'inibizione delle reazioni di coagulazione fosfolipido-dipendenti, il cosiddetto *fenomeno dell'anticoagulante lupico*. L'anticoagulante lupico (LA) è una causa frequente di prolungamento del tempo parziale di tromboplastina attivato, soprattutto nei soggetti senza storia di diatesi emorragica. Sebbene non sia stato ancora raggiunto un accordo uniforme sui test più specifici per la determinazione del LA, esiste un generale consenso sui criteri di definizione del fenomeno: prolungamento del tempo di coagulazione nei test fosfolipido-dipendenti, identificazione di un'attività inibitoria nel plasma allo studio mediante test di combinazione con siero normale, test di conferma, con l'aggiunta di adeguato substrato, della natura fosfolipido-dipendente dell'anomalia coagulatoria. La forza predittiva del test LA è superiore alle determinazioni immunoenzimatiche degli aCL ed il tempo del veleno di vipera di Russell diluito è tra i più sensibili e meglio standardizzati. Il veleno di vipera di Russell attiva direttamente il fattore X favorendo la formazione di trombi fibrinici. Il LA prolunga il tempo del veleno di vipera di Russell interferendo con l'assemblaggio del complesso protrombinico.

Numerose questioni rimangono aperte. Si tratta innanzitutto di problematiche diagnostiche. Sono state di recente rivisitate nel lavoro dell'*International Consensus Statement* (5) nel quale vengono scorporate come manifestazioni associate (ma prive di dignità di criterio diagnostico) la *livedo reticularis*, le alterazioni valvolari cardiache e la trombocitopenia, ma anche la presenza di manifestazioni potenzialmente caratterizzanti il quadro clinico complessivo, come alcuni quadri di nefropatia e le numerose manifestazioni neurologiche o, sotto il profilo laboratoristico, il riscontro di isotipi anticorpali IgA aCL o anti- β_2 GPI o di anticorpi anti-fosfatidilserina o anti-protrombina, di rilievo bensì frequente nella APS, ma ritenuti non ancora sufficientemente specifici. Nondimeno, nella pratica clinica, i pazienti possono essere utilmente ritenuti sospetti portatori del disordine anche senza criteri stringenti, purché si consideri che bassi titoli di aPL possono rilevarsi transitoriamente nel 5% della popolazione *a priori* normale e che l'associazione della sindrome con il solo isotipo anticorpale IgA non è ancora stata definitivamente stabilita.

TEST DI VERIFICA

1) Quale fra le seguenti combinazioni di osservazioni soddisfa i criteri diagnostici proposti dall'*International Consensus on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome*?

- Trombosi venosa profonda, LA test positivo in due occasioni a distanza di 1 mese
- Ischemia cerebrale, anticorpi aCL 30GPL, anticorpi anti- β_2 GPI 25GPL in due occasioni a distanza di 5 mesi
- Trombosi venosa superficiale, anticorpi aCL > 40GPL in due occasioni a distanza di 4 mesi
- Due aborti nel I trimestre, LA test positivo in due occasioni a distanza di 6 mesi
- Trombocitopenia (40000/ μ L), anticorpi anti- β_2 GPI > 50GPL in due occasioni a distanza di 4 mesi.

2) Quale fra le seguenti manifestazioni costituisce un criterio clinico non sufficiente per la diagnosi di APS?

- Tromboembolismo polmonare
- Livedo reticularis
- Ischemia arteriosa periferica
- Aborto ripetuto nel I trimestre
- Eclampsia.

3) Fra gli anticorpi elencati quale non viene ritenuto potenzialmente associato con la APS?

- Anti-protrombina
- Anti-annessina V
- Anti-peptide ciclico citrullinato
- Anti proteina S
- Anti-cardiolipina.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gjn e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

IL COINVOLGIMENTO RENALE

Secondo la definizione dell'*International Consensus Statement* (5), la nefropatia associata agli anticorpi anti fosfolipidi è determinata dalla coesistenza di aPL e dal rilievo istopatologico di microangiopatia trombotica a coinvolgimento sia arteriolare che glomerulare e/o iperplasia fibrointimale, occlusioni fibrose o fibrocellulari di arterie o arteriole, associate ad atrofia cor-

ticale focale o trasformazione simil-tiroidea dei tubuli (tubuli dilatati contenenti cilindri eosinofili). Lesioni analoghe sono rilevabili in casi di APS secondaria a LES.

Le possibili modalità di coinvolgimento renale in corso di APS tuttavia non sono limitate al microcircolo e, a parte i rari casi di insufficienza renale acuta da microangiopatia trombotica, l'interessamento renale è spesso misconosciuto, clinicamente subdolo e lentamente progressivo; può dipendere sia dall'ischemia secondaria all'occlusione trombotica dei capillari e delle arteriole che dall'interessamento di grossi tronchi arteriosi o venosi. Devono pertanto essere distinti quadri di nefropatia associata a lesioni vascolari arteriolarie o glomerulari, accessibili all'indagine nefrobiptica, e quadri di trombosi dei grossi vasi, quali la vena o l'arteria renale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE CORRELATE AL COINVOLGIMENTO DEI VASI ARTERIOSI MAGGIORI

Iperensione arteriosa

Nei pazienti con anticorpi aPL l'ipertensione arteriosa ha una prevalenza del 30% (7) e dovrebbe essere ricercata sistematicamente. Particolarmente in presenza di *livedo reticularis*, andrebbe escluso un interessamento renale. Tra gli esami di primo livello sono indicati una valutazione della filtrazione glomerulare, della proteinuria e del sedimento urinario, l'ecografia (per la valutazione dello spessore del parenchima) con ecodoppler (per l'esclusione di una stenosi dell'arteria renale) e la scintigrafia statica con DMSA o la RNM (intese ad evidenziare piccole aree infartuali). L'elevato rischio di *stroke* e di infarto miocardico giustifica in questi pazienti un trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa.

Stenosi dell'arteria renale

Circa un quarto dei pazienti con anticorpi aPL ed ipertensione arteriosa mal controllata sottoposti ad angiografia o ad angiorisonanza, risultano portatori di stenosi dell'arteria renale (8). Si tratta di stenosi del segmento prossimale dell'arteria renale con qualche peculiarità. Sono stenosi piane, spesso non critiche, ben delineate, differenti da quelle osservate in corso di arteriosclerosi o displasie fibromuscolari. La natura di queste lesioni stenotiche rimane incerta (trombo intramurale o aterosclerosi accelerata) sebbene la risposta al trattamento anticoagulante ne suggerisca una genesi trombotica. In tutti i pazienti ipertesi con anticorpi aPL e stenosi dell'arteria renale dovrebbe essere considerata l'eventuale indicazione all'anticoagulazione anche in assenza di precedenti trombotici.

Un'insufficiente anticoagulazione nei casi sottoposti a rivascularizzazione si associa a riuclusione, insufficienza renale e aggravamento dell'ipertensione.

Ischemia corticale

Occlusioni di vasi di piccolo calibro possono produrre focali aree di ischemia o necrosi corticale. All'esame anatomico-patologico (9, 10), sono rilevabili trombosi arteriose, glomeruli ischemici e, essendo la circolazione peritubulare dipendente dalle arteriole efferenti, tubuli atrofici con fibrosi interstiziale. L'andamento clinico può essere insidioso con insufficienza renale a lenta progressione senza significative anomalie del sedimento urinario (11). L'ipertensione arteriosa è costante. Alla scintigrafia renale statica con DMSA sono rilevabili piccole aree ipocaptanti.

MANIFESTAZIONI RENALI CORRELATE AL COINVOLGIMENTO DEL MICROCIRCOLO

Nefropatia aPL-associata idiopatica

Si tratta di una malattia vaso-occlusiva intrarenale non infiammatoria che progredisce verso l'occlusione fibrosa dei vasi colpiti con sequele ischemiche che interessano la corticale superficiale (atrofia sottocapsulare). Le lesioni sono facilmente accessibili alle biopsie a cielo aperto, lo sono meno alle agobiopsie e meno ancora alle nefrobiopsie transgiugulari (da alcuni Autori ritenute elettive nei pazienti a rischio emorragico).

Questa nefropatia vascolare può avere carattere lentamente evolutivo, può rimanere stabile nel tempo (soprattutto quando vengano applicate misure terapeutiche adeguate), può rapidamente aggravarsi con *poussées* acute.

Forma acuta

Assai più spesso descritta dei quadri cronici per la sua presentazione tumultuosa, la forma acuta di nefropatia aPL-associata è istologicamente caratterizzata da una *microangiopatia trombotica arteriolare e/o glomerulare* con mesangiolisi e/o doppi contorni della parete glomerulare. In immunofluorescenza i trombi si rivelano costituiti da fibrina. Talora di esordio clinicamente eclatante, si accompagna ad insufficienza renale acuta ed ipertensione maligna, proteinuria di entità spesso ragguardevole (subnefrosica o nefrosica) ed anemia emolitica microangiopatica (12-16).

Questo tipo di lesioni istologiche, e la loro estrinsecazione clinica, riflettono una condizione di severa sofferenza endoteliale. Nonostante siano stati riportati aspetti ritenuti peculiari e relativamente specifici, una vasculopatia trombotica con caratteri molto simili è

stata descritta in una grande varietà di condizioni patologiche ad includere la porpora trombotica trombocitopenica, la sindrome uremico-emolitica, la sepsi da gram-, la nefroangiosclerosi maligna, la pre-eclampsia e l'insufficienza renale post-partum, la nefrotossicità da ciclosporina e da alcuni chemioterapici, il rigetto nel trapianto e le nefropatie vascolari dei cocainomani (16). La crisi renale sclerodermica, che ha un substrato anatomo-patologico indistinguibile, pone ulteriori difficoltà diagnostico-differenziali in relazione alle possibili associazioni tra anticorpi aPL, sclerodermia e microangiopatia trombotica.

Forma cronica

La nefropatia cronica aPL-associata è la forma più frequente (75% dei casi) (15). È pressoché costantemente associata ad ipertensione arteriosa (90% dei casi), generalmente moderata, insufficienza renale (75% dei casi), proteinuria di solito modesta (inferiore ad 1 g/24 ore) e, incostantemente, microematuria.

La correlazione tra aPL e lesioni renali croniche con vasculopatia delle piccole arterie e lesioni ischemiche, è supportata da studi retrospettivi in uno spettro ristretto di soggetti rappresentativi (livello di evidenza III) (15-17).

La nefropatia cronica si caratterizza per una frequente *arterio/arteriolosclerosi* (75% dei casi) e per lesioni peculiari abitualmente assenti in altre nefropatie vascolari: iperplasia fibrointimale con trombosi organizzata delle arteriole e delle arterie interlobulari ed occlusioni arteriolari fibrose (70%) ed atrofia corticale focale (60%), in tutti i casi associate ad una atrofia tubulare in trasformazione simil tiroidea e fibrosi con infiltrati infiammatori interstiziali della corticale superficiale.

L'*iperplasia fibrointimale* delle arterie interlobulari è caratterizzata da un ispessimento dell'intima per fibrosi e proliferazione di cellule miofibroblastiche. Il lume dei vasi è stenotico, parzialmente occupato da proliferazioni intimali che aggettano nel lume e corrispondono a trombi organizzati e ricanalizzati. Lesioni identiche sono state riportate in altri organi, ad includere encefalo, cuore, polmoni (18, 19).

L'*atrofia corticale focale*, altra lesione cronica caratteristica, è localizzata nella corticale sottocapsulare a costituire una cicatrice fibrosa retratta di forma approssimativamente triangolare, nettamente limitata dal resto del parenchima renale sano. In queste aree i flocculi sono collassati all'ilo conferendo ai glomeruli un aspetto pseudocistico, talora associato ad una condizione di ialinosi segmentaria e focale.

Benché meno frequentemente descritte, queste lesioni croniche si ritrovano in letteratura anche con diversa nomenclatura (18, 20-22). Sono manifestamente di natura ischemica, espressione della particolare condi-

zione di vascolarizzazione terminale del rene (analogamente a cuore e cervello) e favoriscono un'iperattivazione del sistema renina-angiotensina.

Tipicamente assenti sono le lesioni infiammatorie caratteristiche delle patologie vasculitiche.

Le forme croniche di nefropatia aPL-associata vanno differenziate dalle lesioni in corso di nefroangiosclerosi. È presente in questi casi arteriosclerosi, fibrosi interstiziale diffusa con atrofia tubulare ed anche trasformazione pseudotiroidea. Le arterie hanno una maggiore componente fibrosa che proliferativa, ma sia l'iperplasia fibrointimale che la trombosi organizzata sono usualmente assenti. La sola condizione clinica virtualmente indistinguibile dalle lesioni istologiche croniche della nefropatia da anticorpi aPL è la nefropatia ischemica in corso di stenosi serrata dell'arteria renale. Lesioni analoghe a quelle della nefropatia cronica aPL-associata sono state infatti descritte in preparati istologici di nefrectomie effettuate in casi estremi di ipertensione arteriosa secondaria a stenosi dell'arteria renale. Una comune patogenesi potrebbe essere riconducibile alla condizione di iperattività del sistema renina-angiotensina.

L'associazione di lesioni croniche e acute (nella forma di microangiopatia trombotica) è frequente.

Aspetti caratteristici

Alcune modificazioni ultrastrutturali sono state di recente proposte come patognomiche nella nefropatia aPL-associata: membrane basali glomerulari ripiegate ed ispessite (con un aspetto corrugato del versante esterno della membrana basale) ed immagini di reduplicazione da interposizione cellulare di natura incerta: mesangiale, o, come suggeriscono alcuni Autori, endoteliale (23). La neoformazione per deposizione lamellare della membrana basale nello spazio sottoendoteliale rifletterebbe il ricorrere di episodi di trombosi e ricanalizzazione e le cellule interposte potrebbero essere cellule endoteliali intrappolate nei processi di trombosi/ricanalizzazione. Immagini di reduplicazione della membrana basale possono anche essere apprezzate in corso di Sindrome uremica-emolitica e di glomerulopatia in corso di trapianto (nefropatia cronica da trapianto).

Non è noto se i pazienti con APS senza segni clinici di nefropatia presentino queste alterazioni morfologiche.

Altri quadri istopatologici

Circa il 30% dei pazienti con APS presentano, in assenza di malattie sistemiche associate (quali il LES), quadri differenti dalla tipica triade della nefropatia aPL-associata costituita da iperplasia fibrointimale, atrofia corticale focale e microangiopatia trombotica.

Sono stati descritti casi di nefropatia membranosa, di

glomerulopatia a lesioni minime o glomerulosclerosi focale e segmentaria e di glomerulonefrite con depositi mesangiali di C3 (24). Spesso coesistono lesioni vascolari suggestive di nefropatia aPL-associata quali trombi intraluminali (glomerulari o arteriolar) o iperplasia fibrocellulare intimale o atrofia corticale focale.

Mentre in alcuni casi appare statisticamente accettabile una coincidenza di nefropatie differenti, almeno per la glomerulonefrite con depositi mesangiali di C3 (estremamente rara) la coesistenza incidentale di una nefropatia aPL-associata appare meno verosimile. Analogamente a quanto osservato in altri organi quali il polmone ed il cervello (25, 26), è stato ipotizzato si possa trattare di malattie immunomediate nel contesto di una APS idiopatica.

Ulteriori problematiche di diagnostica differenziale

Il riscontro in una APS di quadri istologici di glomerulopatia non vascolare rilevabili anche nel LES (la nefropatia membranosa *in primis*) rappresenta un elemento ulteriormente confondente nella discriminazione tra APS idiopatica e secondaria a LES. La revisione dei criteri ARA con l'inclusione degli anticorpi aPL ha ridotto il numero di criteri da quattro a tre nei pazienti con APS e da quattro a due in quelli con coinvolgimento renale. A ciò si aggiunga che, in presenza di trombocitopenia, assai frequente nell'APS, i criteri sufficienti per la diagnosi di LES, nei pazienti con APS e coinvolgimento renale, potrebbero ridursi addirittura ad uno.

È stato empiricamente suggerito di acquisire come differenziante sotto il profilo sierologico il rilievo combinato degli ANA e degli anticorpi anti-dsDNA determinati con il metodo *Crithidia Luciliae*, ed eventualmente degli anti ENA, invece che degli ANA isolati (24). Esperienze aneddotiche del nostro gruppo indicano come anche questo approccio, benché orientativo, non debba considerarsi definitivamente diagnostico. Qualche utilità si riconosce anche allo studio in immunofluorescenza della biopsia cutanea, che, in assenza di depositi immuni, rende meno suggestiva l'ipotesi di un'APS secondaria.

Trapianto renale

Le possibili implicazioni per il rene trapiantato della presenza di anticorpi anti aPL è oggetto di controversia. Classicamente è ritenuta un fattore prognosticamente sfavorevole (27) e alcuni Autori ritengono che esista un rischio almeno raddoppiato di trombosi dell'anastomosi o di microangiopatia trombotica del rene trapiantato con un'anamnesi positiva per APS (27-29). Il ruolo prognosticamente sfavorevole degli aPL sembrerebbe meno significativo in studi più recenti nei quali solo alti titoli di aCL sono stati associati, peraltro incostantemente, ad eventi trombotici.

Nefropatia associata ad anticorpi aPL in corso di Sindrome Catastrofica

La Sindrome Catastrofica non è frequente: colpisce meno dell'1% dei pazienti con APS (30), ma è gravata da una mortalità vicina al 50% (31). Si sviluppa nel volgere di pochi giorni con un coinvolgimento massiccio e diffuso del microcircolo nella forma di una microangiopatia trombotica evolutiva associata ad una coagulopatia intravascolare disseminata con interessamento simultaneo di almeno tre organi. L'interessamento renale (che si riscontra in circa l'80% dei casi) costituisce un aspetto preponderante (19). Oltre al rene possono essere colpiti il polmone, il cuore, la cute e spesso il cervello (18, 19). Miocardipatia, coinvolgimento splenico ed intestinale e, sotto il profilo biumorale, trombocitopenia, sono statisticamente associati all'*exitus*.

Nefropatia associata ad aPL in corso di LES

La prevalenza del Lupus Anticoagulant (LA) nel LES è di circa il 25% e quella degli aCL è del 35%. Una APS si osserva nel 25% dei pazienti (32). Una forte associazione tra gli anticorpi aPL e lo sviluppo di una insufficienza renale cronica nel lungo periodo è stata di recente riportata in una vasta casistica di pazienti con nefrite lupica (33). Fino a pochi anni or sono, le lesioni vascolari fibrose a carattere cronico (iperplasia fibrointimale con trombosi organizzata, atrofia corticale focale, occlusioni vascolari) apparivano solo eccezionalmente nella letteratura dedicata all'APS secondaria a LES (10, 20, 31, 34). Recentemente, in un lavoro anatomo-clinico retrospettivo su 114 pazienti con LES, lesioni caratteristiche della nefropatia idiopatica aPL-associata sono state ritrovate nel 32% dei casi (17). Come nella forma primitiva le lesioni croniche sono più frequenti della microangiopatia trombotica. Alterazioni istologiche tipiche della nefropatia aPL-associata si ritrovano con maggiore frequenza nelle donne meno giovani e con maggiore compromissione della funzione renale. Sono tipicamente accompagnate dalla presenza di LA (che ha valore predittivo sia per la compromissione renale che per le trombosi in altri distretti) e si correlano a complicanze ostetriche e allo sviluppo di trombosi arteriose (ma non venose) extrarenali (17) come osservato sia in studi retrospettivi su di una popolazione rappresentativa che in studi prospettici su piccole serie (evidenza di tipo II) (15-17, 21, 33).

La nefropatia aPL-associata non è correlata alla classe di nefrite lupica (17, 35-37). Le lesioni istologiche sono indipendenti da quelle lupiche. La nefropatia aPL-associata può manifestarsi nel corso di una APS secondaria a LES in qualunque momento della storia clinica, perfino in un paziente già in

trattamento sostitutivo con emodialisi o trapianto. Può infine precedere di molti anni l'insorgenza di un LES clinico. Questa è la ragione per la quale alcuni ricercatori suggeriscono di definire "idiopatica" solo una nefropatia aPL-associata che non sviluppi LES nei successivi cinque anni (38).

La presentazione clinica di una nefropatia aPL-associata in corso di LES con APS è variabile, da una microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta e ipertensione arteriosa maligna (35) ad una forma cronica con insufficienza renale lentamente progressiva (39) o una insufficienza renale cronica, ma associata ad un'ipertensione arteriosa maligna esclusivamente dipendente dalla nefropatia aPL-associata e non dalla componente immuno-mediata del LES (35). La combinazione di nefropatia aPL-associata e nefrite lupica favorisce l'instaurarsi di una insufficienza renale più severa con una fibrosi interstiziale importante e precoce. La nefropatia aPL-associata sembrerebbe quindi un fattore peggiorativo supplementare nel corso di LES e talora lo sviluppo di un'insufficienza renale terminale è esclusivamente riconducibile alle lesioni vascolari della nefropatia aPL-associata. Ciò giustifica il ricorso sistematico alla biopsia renale in pazienti con LES, anomalie urinarie anche modeste, tendenza all'insufficienza renale e anomalie sierologiche evocative di nefropatia aPL-associata. L'orientamento terapeutico, infatti, ne potrebbe risultare profondamente condizionato.

Durante il trattamento sostitutivo, quando l'attività immunologica del LES è più spesso contenuta, persiste nondimeno un significativo rischio di trombosi extrarenale.

TEST DI VERIFICA

4) La nefropatia cronica in corso di APS è caratterizzata dalla triade:

- Microangiopatia trombotica, trasformazione similtiroidea dei tubuli, interstiziopatia
- Microangiopatia trombotica, iperplasia fibrointimale, atrofia corticale focale
- Atrofia corticale focale, iperplasia fibrointimale, arteriolosclerosi
- Arteriolosclerosi, atrofia corticale focale, interstiziopatia
- Arteriolosclerosi, atrofia corticale focale, microangiopatia trombotica.

5) La lesione acuta più caratteristica della nefropatia APS-associata è:

- Trasformazione similtiroidea dei tubuli
- Atrofia corticale focale
- Arteriolosclerosi

- Microangiopatia trombotica
- Interstiziopatia con infiltrati cellulari.

6) Le lesioni istologiche renali nella Sindrome APS sono:

- Caratteristiche e specifiche
- Né caratteristiche né specifiche
- Caratteristiche ma aspecifiche si ritrovano, virtualmente identiche, in altre nefropatie
- Indistinguibili dalle lesioni lupiche
- Del tutto variabili.

Opzioni terapeutiche in rapporto allo scenario patogenetico

La β_2 GPI è una delle molecole maggiormente coinvolte nella genesi dell'APS primitiva e secondaria. È costituita da cinque domini omologhi, due dei quali (dominio 3 e 4) altamente glicosilati, ed è dotata di una regione di 20 aminoacidi provvista di un gruppo idrofobico capace di penetrare nei fosfolipidi di membrana e sfruttare le caratteristiche di carica elettrica (positiva) dei 14 residui vicini, che, grazie ad interazioni elettrostatiche, ne stabilizzano il legame con i fosfolipidi anionici del plasmalemma. Questa regione idrofobica è sensibile al clivaggio da parte della plasmina, che riduce nettamente l'avidità di legame della β_2 GPI nei confronti dei fosfolipidi di membrana.

Analogamente, la protrombina, altra molecola quasi sicuramente implicata nello sviluppo dell'APS, presenta un dominio N-terminale di carbossiglutamato ad alta densità di cariche positive che lo rende particolarmente suscettibile all'interazione con i fosfolipidi anionici di membrana.

Il siero normale contiene autoanticorpi naturali di classe IgG, prodotti in bassa quantità, e, rispetto agli anticorpi immuni, dotati di moderata affinità e caratteristiche di polireattività.

Si ammette, nel soggetto normale, una continua esposizione a β_2 GPI e protrombina. Livelli elevati di anticorpi anti β_2 GPI o protrombina potrebbero quindi riflettere un'aumentata produzione di anticorpi naturali dovuti alla rottura della tolleranza immunitaria. La tolleranza immunitaria si fonda sul controllo del turnover dei linfociti autoreattivi, in pratica sull'equilibrio tra la proliferazione di queste cellule e la regolazione dei geni che ne inibiscono l'eccessivo incremento. Agenti co-stimolatori (l'infezione *in primis*) oppure condizioni di disregolazione immune generalizzata (quale quella che si realizza nel LES) costituiscono altrettante condizioni di rischio di incrementata produzione di anticorpi aPL. In queste situazioni l'affinità di legame della β_2 GPI sola o

complessata con anticorpi naturali potrebbe essere aumentata dalla formazione di complessi con anticorpi a reattività bivalente (un anticorpo diretto contro due antigeni proteici) che ridurrebbero la mobilità della β_2 GPI legata ai fosfolipidi. La più tenace occupazione di *siti* sulla superficie dei fosfolipidi di membrana impedirebbe l'interazione dei fosfolipidi con componenti plasmatici che regolano, limitandolo, il processo coagulativo. Nondimeno, la presenza di aPL non è di per sé causa di trombosi. È probabilmente richiesto un danno iniziale che esponga i fosfolipidi anionici dell'endotelio all'interazione con β_2 GPI e protrombina facilitando l'interazione di queste proteine con anticorpi ad alta affinità in grado di produrre un'interferenza con le cascate anticoagulatorie fosfolipido-dipendenti.

Gli anticorpi aPL potrebbero in alternativa indurre un'attivazione cellulare con la produzione di microvescicole che aumentando la superficie fosfolipidica potrebbero favorire la generazione di trombina e promuovere la trombosi (40). Questi meccanismi sarebbero simili a quelli osservati nella trombosi in corso di trombocitopenia indotta da eparina (41).

Stante il quadro patogenetico complessivo, si possono profilare tre tipi di strategie terapeutiche: una di tipo sintomatico, una di tipo antitrombotico ed una specificamente indirizzata alla manipolazione del sottostante disordine immuno-mediato.

Il *trattamento sintomatico* si fonda sull'inibizione del sistema renina-angiotensina la cui responsabilità nella genesi delle lesioni renali è largamente acquisita. ACE-inibitori e sartani sono i sussidi terapeutici elettivi. L'effetto di blocco del sistema renina-angiotensina si traduce in una specifica azione nefroprotettiva (42), un contenimento della proteinuria ed un miglior controllo dell'ipertensione arteriosa. I valori pressori andrebbero ottimizzati ad ottenere livelli di Pressione Arteriosa Media non superiori a 90 mm di Hg, ciò che implica il mantenimento di valori di pressione sistolica al di sotto di 125 mm di Hg. Altre misure non specifiche di protezione della funzione renale includono le strategie di contenimento del rischio vascolare e, dove indicato (in genere con valori di creatininemia > 2 mg/dL), il ridotto apporto proteico con la dieta.

Il *trattamento anti-trombotico* non è codificato perché non sono disponibili studi di valutazione della terapia anticoagulante nella nefropatia aPL-associata. I dicumarolici sarebbero di particolare efficacia in presenza di anticorpi antiprotrombina perché impedirebbero la carbosilazione dei residui di acido glutammico prevenendo la deposizione dei complessi immuni. L'eparina inattiverebbe l'effetto della β_2 GPI aumentando il clivaggio plasmino-mediato del gruppo idrofobico che ne stabilisce l'interazione con i fosfolipidi anionici.

Nel coinvolgimento renale isolato, comunque, l'indicazione al trattamento anticoagulante andrebbe deciso caso per caso. I benefici di un trattamento anticoagulante soprattutto con valori di INR superiori a 3 sono oggetto di controversia. Esistono evidenze di un favorevole bilancio rischio/beneficio nelle trombosi dei grossi vasi (43). La malattia vaso-occlusiva intrarenale è probabilmente l'espressione di meccanismi patogenetici più complessi, ma gli effetti positivi del trattamento anticoagulante nelle Sindromi Catastrofiche (30) potrebbero giustificare l'applicazione di drastiche misure antitrombotiche anche nelle nefropatie aPL-associate isolate (cioè in assenza di manifestazioni trombotiche extrarenali), particolarmente nella forma acuta di microangiopatia trombotica.

Non esistono atteggiamenti condivisi sulla manipolazione delle presunte anomalie immunologiche alla base del disordine coagulativo.

Ciclofosfamida (boli mensili di 500 mg/m² per dodici mesi) o Azatioprina (2.0 mg/kg/die) e steroidi sono stati somministrati con qualche efficacia in pazienti con moderata insufficienza renale (1.0-2.7 mg/dL di Creatininemia) e proteinuria variabile (0.6-10.1 g/24 ore) in combinazione con dicumarolici (a garantire un INR > 2.5) e ACE-inibitori (44).

L'idrossiclorochina potrebbe essere protettiva nei confronti delle microtrombosi renali nelle APS secondarie a LES.

Le procedure di immunoassorbimento che selettivamente rimuovono anticorpi di classe IgG costituiscono un'opzione terapeutica rescue nella Sindrome Catastrofica e potrebbero avere un ruolo nelle forme acute di nefropatia aPL-associata istologicamente sostenuta da una microangiopatia trombotica. Il trattamento aferetico tradizionale, benché supportato da una più larga esperienza, è poco maneggevole in condizioni di anticoagulazione dicumarolica.

Le immunoglobuline ad alte dosi, il cui possibile ruolo di "trattamento di salvataggio" è per il momento supportato solo da esperienze non controllate su piccole serie nella APS e nella Sindrome Catastrofica, potrebbero, nella microangiopatia trombotica, accelerare la cinetica autoanticorpale, favorendo il catabolismo degli anticorpi aPL circolanti. La maneggevolezza delle immunoglobuline ad alte dosi nell'insufficienza renale è però limitata dalle possibili interferenze del farmaco con la secrezione tubulare della creatinina e dall'induzione di un'incrementata viscosità plasmatica, entrambe all'origine di escursioni anche importanti della creatininemia in corso di trattamento.

Nessuna delle misure terapeutiche di manipolazione delle presunte anomalie immunologiche alla base del disordine coagulativo è risultata incontestabilmente più

efficace del solo trattamento anticoagulante. Mancano tuttavia studi clinici prospettici, in cieco, controllati, stratificati per livello di rischio.

MANIFESTAZIONI CLINICHE CORRELATE AL COINVOLGIMENTO DEI VASI VENOSI

Trombosi delle vene renali o della vena cava inferiore con estrinsecazione clinica in Sindrome Nefrosica possono occasionalmente osservarsi in pazienti con APS primitiva o secondaria a LES (45). Quanto la condizione trombotica della Sindrome Nefrosica possa di per sé favorire l'evento vaso-occlusivo non è ancora stato completamente definito. Un trattamento anticoagulante sequenziale (dicumarolici "embricati" con un trattamento eparinico iniziale) è in questi casi di efficacia indiscussa.

TEST DI VERIFICA

7) In caso di APS il trattamento di più sicura e condivisa efficacia è:

- La terapia antiaggregante
- Il trattamento steroideo
- Il trattamento immunosoppressivo
- L'anticoagulazione
- La terapia anti-ipertensiva.

8) Nella APS l'ipertensione arteriosa:

- È rara, ma molto resistente alla terapia
- Ha una prevalenza elevata e si associa, soprattutto in presenza di nefropatia, a *livedo reticularis*
- È di riscontro virtualmente obbligato
- È presente solo in associazione alle anomalie valvolari cardiache
- È sempre associata a stenosi dell'arteria renale.

9) Nella Sindrome Catastrofica è stata dimostrata l'efficacia terapeutica di:

- Anticoagulazione
- Plasmaferesi
- Immunoassorbimento
- Immunoglobuline ev
- Immunosoppressori.

RIASSUNTO

La diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) si basa su criteri clinici e di laboratorio, recentemente puntualizzati nell'ambito di specifiche *consensus conference*. L'interessamento renale nella APS non è raro e comprende quadri clinici diversi. Una prima distinzione può essere posta fra l'interessamento dei grossi vasi e quello del microcircolo, responsabili di quadri clinici diversi. La stenosi dell'arteria renale è frequente nell'APS. In caso di interessamento microvascolare con decorso clinico acuto si pone un problema di diagnosi differenziale con le diverse condizioni di microangiopatia trombotica quali la porpora trombotica trombocitopenica, la sindrome emolitico uremica, l'ipertensione maligna, la nefrotossicità da farmaci (ciclosporina) e altre. Più frequentemente la malattia è cronica, associata a ipertensione, un grado variabile di insufficienza renale cronica e proteinuria non severa. Nei pazienti con LES e anticorpi antifosfolipidi la prognosi della malattia renale è generalmente peggiore che nel lupus isolato. Il rene è inoltre quasi invariabilmente uno degli organi bersaglio nella sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi. L'anticoagulazione costituisce certamente la principale opzione terapeutica nella stenosi dell'arteria renale e nelle malattie ad evoluzione acuta, ma è probabilmente indicata anche nei quadri subacuti o cronici. Non è ancora compiutamente chiarito il ruolo della terapia immunomodulante.

BIBLIOGRAFIA

- Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch Intern Med 1986; 146: 2153-6.
- Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? J Rheumatol 1988; 15: 1742-6.
- Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. Arch Intern Med 1985; 145: 1389-95.
- Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 1989; 68: 353-65.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International Consensus on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.
- Lackner KJ, Peetz D, von Landberg P. Revision of the Sapporo criteria for the antiphospholipid syndrome - Coming the grips with

- the evidence and Thomas Bayes? *Thromb Haemost* 2006; 95: 917-9.
7. Sangle S, D'Cruz D, Khamashta M, Hughes GRV. Prevalence of hypertension in 600 patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (Suppl. 2): S105-9.
 8. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W et al: Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 999-1002.
 9. Sangle S, D'Cruz D, Khamashta M, Hughes GRV. Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid syndrome: the effects of anticoagulation. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (Suppl. 2): S8-12.
 10. Cacoub P, Wechsler B, Piette JC, et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 479-85.
 11. Leaker B, McGregor AO, Griffiths M, Snaith A, Neild GH, Isenberg D. Insidious loss of renal function in patients with anticardiolipin antibodies and absence of overt nephritis. *Br J Haematol* 1991; 30: 422-5.
 12. Becquemont L, Thervet E, Rondeau E, Lacave R, Mougnot B, Sraer JD. Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 1990; 10: 254-8.
 13. Sokunbi DO, Miller F, Wadhwa NK, Nord EP. Reversible renal failure in the primary antiphospholipid syndrome: a report of two cases. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 28-35.
 14. Petras T, Rudolph B, Filler G, et al. An adolescent with acute renal failure, thrombocytopenia and femoral vein thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 480-3.
 15. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507-18.
 16. Amigo MC, Garcia-Torres R. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. In Khamashta MA ed. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome*. Springer 2000: 70-81. correggere
 17. Daugas E, Nochy D, Huong du IT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52.
 18. Perez RE, McClendon JR, Lie JT. Primary antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thromboses. *J Rheumatol* 1992; 19: 1289-92.
 19. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
 20. D'Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB. Anti-cardiolipin antibody and renal disease: a report three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 777-84.
 21. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 68: 795-815.
 22. Ramdane M, Gryman R, Bacques O, Callard P, Kleinknecht D. Renal cortex ischemia, right atrial thrombosis and coronary occlusion in anti-phospholipid antibody syndrome. *Nephrologie* 1989; 10: 189-93.
 23. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. *Q J Med* 2000; 93: 457-67.
 24. Fakouri F, Noel LH, Zuber J, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (6): 1205-11.
 25. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1224-8.
 26. Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 554-6.
 27. Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor EM, McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation* 1999; 68: 241-6.
 28. Radhakrishnan J, Williams GS, Appel GB, Cohen DJ. Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 286-9.
 29. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1040-7.
 30. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
 31. Hughson MD, Nadasdy T, Mccarty GA, Sholer C, Min KW, Silva F. Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 150-8.
 32. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
 33. Maroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (1): 28-36.
 34. Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O, Noel LH, Callard P, Ramdane M. Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 854-8.
 35. Tektonidou MG, Soutsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyianopoulou PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569-79.
 36. D'Angelo A, Safa O, Crippa L, Garlando A, Sabbadini MG, Viganò-D'Angelo S. Relationship of lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti-beta2-GPI and anti-prothrombin autoantibodies with history of thrombosis in patients with the clinical suspicion of APA-syndrome. *Thromb Haemost* 1997; 78: 967-8.
 37. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-24.
 38. Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome: five year follow up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805-10.
 39. Leaker B, McGregor A, Griffiths M, Snaith M, Neild GH, Isenberg D. Insidious loss of renal function in patients with anticardiolipin antibodies and absence of overt nephritis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 422-5.
 40. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.
 41. Khairy M, Lasne D, Brohard-Bohn B, Aiach M, Rendu F, Bachelot-Loza C. A new approach in the study of the molecular and cellular events implicated in heparin-induced thrombocytopenia. Formation of leukocyte-platelet aggregates. *Thromb Haemost* 2001; 85: 1090-6.
 42. Fogo AB. Fibrose rénale et système rénine-angiotensine. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger* 2001; 31: 73-88.
 43. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
 44. Korkmaz C, Kabukcuoglu S, Isiksoy S, Yalcin AU. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. *Lupus* 2003; 12: 760-5.
 45. Lai NS, Lan JL. Renal vein thrombosis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 562-4.