

SÍNDROMA ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMÁRIA CATASTRÓFICA

PAULA CASANOVA, JOÃO P. BAPTISTA, MARIA J. ANDRADE, PAULO MARTINS, J. P. ALMEIDA SOUSA,
VICTOR FERNANDES, ARMINDO SIMÕES, JÚLIO SOUTO-GONÇALVES, JANEIRO COSTA,
ARMINDO REBELO, LINA CARVALHO, JORGE PIMENTEL
Serviços de Medicina Intensiva e Anatomia Patológica, Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO / SUMMARY

A síndrome antifosfolípido na sua forma catastrófica ocorre numa minoria de doentes, tendo como elementos particulares, a oclusão trombótica aguda de pequenos vasos com envolvimento multiorgânico (três ou mais órgãos simultaneamente). A etiologia é desconhecida e o diagnóstico complexo, o tratamento é empírico e a mortalidade elevada (50%). Os autores descrevem um caso clínico de síndrome antifosfolípido catastrófica diagnosticada numa doente com dor abdominal e insuficiência respiratória grave.

Palavras chave: síndrome antifosfolípido, catastrófica, insuficiência respiratória aguda. BOOP, falência multiorgânica, medicina intensiva/UCI ARDS

CATASTROPHIC PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Catastrophic antiphospholipid syndrome develops in a minority of patients with antiphospholipid syndrome, and is characterized by acute thrombotic microvasculopathy with multiorgan involvement (three or more organs). The aetiology is unknown, the diagnosis is complex, and the treatment is empiric, mortality may approach 50%. The authors present a clinical case of catastrophic antiphospholipid syndrome, diagnosed in a patient with abdominal pain and severe respiratory failure.

Key words: catastrophic antiphospholipid syndrome, acute respiratory failure. BOOP, multiorgan failure, intensive care/ICU. ARDS

INTRODUÇÃO

O conceito de síndrome antifosfolípido (SAF), tem sofrido consideráveis alterações nos últimos 15 anos. Trata-se de uma doença autoimune não inflamatória, inicialmente considerada uma doença de mulheres jovens pela associação a lúpus eritematoso sistémico, sabendo-se actualmente que 50% dos doentes com SAF não têm outra doença sistémica subjacente, sendo designada SAF primária¹⁻⁶. A frequência do diagnóstico de SAF tem aumentado nos últimos trinta anos. A prevalência depende dos grupos estudados: nos doentes com tromboembolismo venoso ou arterial é de 18% e nos doentes com lúpus eritematoso sistémico é de 63%^{1,7}.

A trombose arterial e venosa compromete predominantemente grandes vasos periféricos, ocorre isolada, ou quando recorrente, acontece meses ou anos depois do primeiro episódio^{2,5,8,9}. Foi descrita em praticamente todos os órgãos e sistemas, contudo os locais mais frequentes são as veias profundas dos membros inferiores, sistema venoso abdominal e torácico, e os seios da dura-mater. A trombose nestes locais, na ausência de factores de risco, ou em combinação com trombose arterial ou doença isquémica do sistema nervoso central em doentes jovens, deve fazer pensar em SAF^{5,9}.

A SAF catastrófica é uma complicação rara da SAF, caracterizada pela formação aguda e generalizada de

tromboses predominantemente de pequenos vasos, afectando simultaneamente três ou mais órgãos ou sistemas^{2,3}. A prevalência é desconhecida⁸. Quanto à etiologia, pensa-se que a activação do endotélio vascular na presença do anticorpo-antifosfolípido, conduza à expressão na sua superfície de moléculas de adesão e factores tissulares que interagem com células inflamatórias circulantes e elementos dos factores de coagulação dependentes dos fosfolípidos e plaquetas⁸.

A apresentação clínica é habitualmente complexa, com envolvimento multiorgânico num curto espaço de tempo (dias ou semanas)². O diagnóstico precoce desta síndrome é crucial para a diminuição da morbidade e mortalidade¹.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 23 anos de idade, saudável, internada no Serviço Medicina Intensiva, no dia 25/12/99 com o diagnóstico de pneumonia intersticial e insuficiência respiratória grave.

Duas semanas antes do internamento iniciara tosse e congestão nasal autolimitadas, uma semana depois, dor epigástrica contínua progressiva, anorexia, náuseas e vómitos. Três dias após o início da dor foi observada noutro hospital, diagnosticada sub-oclusão intestinal e proposta laparoscopia, ficou em observação durante um dia e teve alta com o diagnóstico de doença péptica, medicada com ranitidina. Um dia antes do internamento a dor abdominal localizava-se à fossa ilíaca direita, acompanhada de distensão abdominal e febre. No dia 25/12/99 é transferida para os Hospitais da Universidade de Coimbra por insuficiência respiratória aguda.

Em Março de 99, fora submetida a exames de rotina para candidatura escolar, sendo identificada trombocitopenia, sem investigação posterior. Para além deste facto, a doente e os familiares inquiridos em diferentes oportunidades, afirmaram a ausência de antecedentes de doença ou uso crónico de medicamentos, nomeadamente anticonceptivos orais.

Na admissão estava consciente e colaborante, com palidez cutâneo-mucosa, temperatura 38,8°C, taquipneica (40 ciclos/minuto), taquicárdica (frequência cardíaca de 112/minuto), com hipertensão arterial (160/94 mmHg), tinha crepitações à auscultação pulmonar e a auscultação cardíaca era normal, o abdómen estava distendido e doloroso à palpação do epigastro, hipocôndrio direito, e fossa ilíaca direita, sem defesa, com hepatomegalia de 4 cm na linha média clavicular direita.

Os índices de prognóstico avaliados nas primeiras vinte e quatro horas de internamento, indicavam nesta data, gravidade moderada (SAPS II - Simplified Acute Physi-

ogy Score II - 27), com probabilidade de mortalidade de 15% (MPM24 - Mortality Prediction Model 24 H).

Dos exames complementares realizados inicialmente destacamos: insuficiência respiratória parcial grave (PaO₂- 38.4 mmHg, PaCO₂ - 28.1 mmHg), anemia normocrômica normocítica (hemoglobina - 9.9 g/dl), leucocitose (15.6 G/l), trombocitopenia (69 G/L), tempo de protrombina quatro segundos superior ao controlo, tempo de cefalina caolino três vezes o controlo, elevação do fibrinogénio (5.84 g/l) e PDFs (21 micg/ml), bem como da PCR (26 mg/dl) e Vs (112 mm), AST - cinco vezes o normal (xN), ALT - 3.5xN, GGT - 24xN, fosfatase alcalina- 6xN, LDH - 4xN, bilirrubina directa - 5.1 mg/dl, hipoproteinémia (5 g/dl), hipoalbuminémia (2 g/dl), creatinina elevada (2 mg/dl). A radiografia do tórax mostrava infiltrados intersticiais bilaterais com componente exsudativo marcado e agravamento radiológico notório oito horas depois (figura 1). A ecografia abdominal revelava vesícula biliar em vacuidade, espessamento parietal, discreta faixa de derrame peritoneal livre sub-hepático, sem outras alterações.

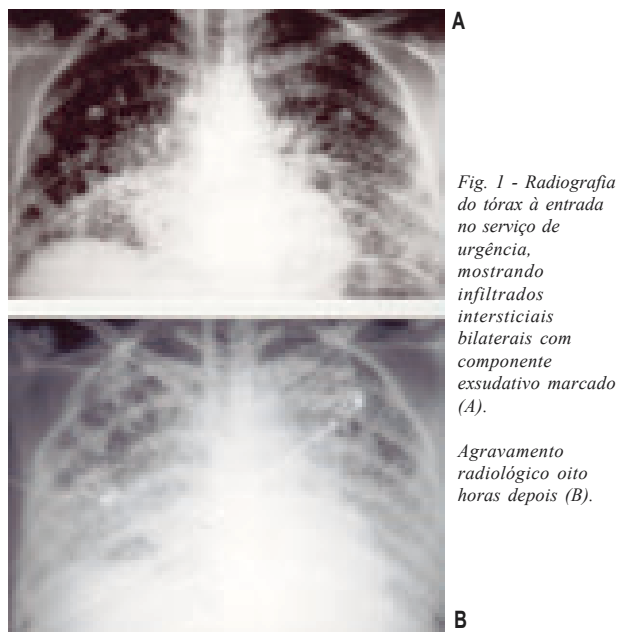


Fig. 1 - Radiografia do tórax à entrada no serviço de urgência, mostrando infiltrados intersticiais bilaterais com componente exsudativo marcado (A).

Agravamento radiológico oito horas depois (B).

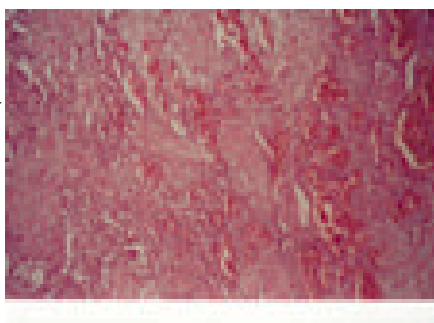
Iniciou ventilação mecânica, mantendo insuficiência respiratória grave (PaO₂/FiO₂ <200) nos primeiros trinta e sete dias de internamento. Durante esse período foi diagnosticado derrame pleural bilateral, seguido de pneumotórax bilateral com fistula bronco-pleural de alto débito, iatrogénica por barotrauma .

Um mês depois do internamento foi submetida a cirurgia torácica para resolução da fistula bronco-pleural e realização de biópsia pulmonar na tentativa de acrescentar

elementos de diagnóstico (a etiologia da insuficiência respiratória não era conhecida), bem como elementos de prognóstico, nomeadamente a existência de fibrose pulmonar num contexto de provável SDRA com evolução desfavorável.

A biópsia pulmonar cirúrgica mostrou alterações graves da arquitectura lobular, traduzidas por padrões de destruição alveolar difusa DAD e por pneumonia em organização com bronquiólite obliterante BOOP (figura 2). Estes padrões coexistem como resposta a agressão pulmonar aguda que compromete os eixos bronco-vasculares e os septos interalveolares. Era já muito exuberante a deposição septal de colagéneo, ainda com algumas áreas de formação de membranas hialinas e em zonas periféricas era evidente o aspecto que radiograficamente se caracteriza por favo de mel. Também estavam presentes pequenos pólipos inflamatórios miofibroblásticos intra-alveolares e intra-brônquicos e havia hemorragia alveolar focal. Não se identificaram fenómenos de trombose.

Fig. 2 - Aspecto das lesões pulmonares traduzidas pela presença de tecido conjuntivo laxo intra-alveolar –BOOP– (no centro da figura), e colagenização septal difusa com hiperplasia de pneumócitos tipo II e hemorragia alveolar focal. Hematoxilina-Eosina X 200.



A biópsia pulmonar acrescentou elementos de prognóstico dada a fibrose e destruição alveolar, e permitiu o reforço da terapêutica corticosteroide dada a actividade inflamatória observada.

Dos exames complementares realizados durante o internamento destacamos: trombocitopenia; tempo de protrombina e tempo cefalina caolino aumentados; proteinúria nefrótica, hematúria microscópica; anticoagulante lúpico positivo; teste de Coombs directo positivo; Factor XI - 45%, Factor IXc - 48%. Os aspirados traqueobrônquicos, hemoculturas e uroculturas realizados nas duas primeiras semanas de internamento foram negativos; as serologias para legionella, micoplasma, coxiella, CMV, EBV, HSV, VHB, VHC, HIV foram negativas; ausência de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico; populações e sub-populações linfocitárias séricas normais; imunoglobulinas e complemento (C3, C4) normais; antitrombina III, proteína C e S normais; Factor V e VII normais; Ac-Anti Nucleares, Ac-Anti Citoplasmáticos, Ac-anticardiolipinas, β_2 -glicoproteína I e VDRL negativos.

Manteve terapêutica de suporte, anti-infecciosa (infecção nosocomial), corticosteróides e anticoagulação profiláctica.

Dois meses depois do internamento iniciou ventilação espontânea, mas duas semanas após desencadeou novo episódio de insuficiência respiratória, com hipertensão arterial, taquicardia, dor no hipocôndrio direito, livedo reticularis e obnubilação. Reiniciou ventilação mecânica (PaO₂/FiO₂ <300).

Continuando o estudo complementar, foi diagnosticado alargamento moderado da aurícula esquerda, válvula mitral com insuficiência grave e estenose moderada, septo interventricular hipocinético com áreas de ecodensidade aumentada (ecocardiografia). Diminuição da diferenciação cortico-parenquimatosa renal (ecografia abdominal) e hepatomegalia difusamente heterogênea com espessamento difuso da árvore biliar intra e extra-hepática sem dilatação (TAC abdominal). Na TAC torácica com cortes de alta resolução, apresentava padrão pulmonar em “vidro despolido” generalizado, tipo alveolar com reticulação intra-lobular e pequenos quistos nos lobos superiores médio segmento lingular, traduzindo fibrose pulmonar (figura 3).

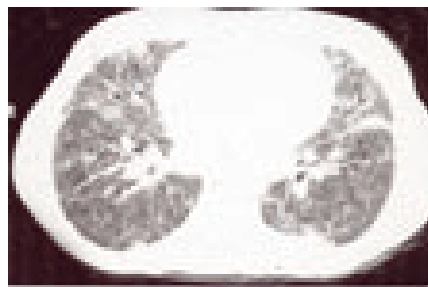


Fig. 3 - TAC torácica com cortes de alta resolução (1 mm) - padrão pulmonar em “vidro despolido” generalizado tipo alveolar com reticulação intra-lobular e pequenos quistos, traduzindo fibrose pulmonar.

No quinto mês de internamento, a doente apresentava elevação mantida da GGT e fosfatase alcalina, sem dor abdominal, tendo sido diagnosticado abscesso da loca vesicular com aparente solução de continuidade (TAC abdominal). Foi colecistectomizada, sendo o diagnóstico histológico colecistite aguda gangrenosa perfurada com abscesso perivesicular. Fez biópsia hepática cirúrgica que não foi conclusiva por se tratar de fragmento sub-capsular.

No oitavo dia do pós operatório reinicia dor abdominal, é repetida TAC abdominal que evidencia trombose segmentar da supra-hepática direita e veia cava inferior até à proximidade da aurícula direita, com shunt veno-venoso da supra-hepática média com a direita, hepatomegalia heterogênea à custa do lobo esquerdo e esplenomegalia de 17 cm. O Doppler e a cavografia confirmaram a obstrução observada na TAC.

A evidência de trombose, a presença de anticoagulante lúpico com tempo cefalina caolino aumentado e a

trombocitopenia mantida, impunham a hipótese de diagnóstico de SAF. Foi efectuada revisão dos exames laboratoriais de autoimunidade pedidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra até à data, surgindo um resultado positivo de Ac-anticardiolipinas e β_2 -glicoproteína I > 120 datado de 1996 e pedido por outro hospital (em 1996, o laboratório não doseava as sub-classes de imunoglobulinas da β_2 -glicoproteína I). Retrocedendo uma vez mais aos antecedentes pessoais, foi apurado que tinha sido internada três anos antes noutra hospital por púrpura dos membros inferiores, com Ac-anticardiolipinas, β_2 -glicoproteína I, anticoagulante lúpico e VDRL positivos e tempo cefalina caolino três vezes o controlo, não voltando a ser seguida desde essa data.

Em resumo, tratava-se de uma doente com insuficiência respiratória, compromisso cardíaco, insuficiência renal, Budd-Chiari, trombose da veia cava inferior, colecistite isquémica acalculosa, provável compromisso do SNC, com agravamento clínico após cirurgia e infecções intercorrentes, apresentando critérios clínicos e laboratoriais de SAF primária catastrófica. Iniciou terapêutica com heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica e antiagregante, mantendo metilprednisolona.

Sete meses após o internamento, foi transferida para uma enfermaria de Medicina Interna em ventilação espontânea. Repetiu novos episódios trombóticos, houve agravamento da trombocitopenia sem resposta à terapêutica médica. Fez CPRE por icterícia obstrutiva, a técnica foi complicada por hemoperitoneu, sem resposta á terapêutica médica ou cirúrgica, vindo a falecer no décimo mês de internamento. Não foi realizada autópsia anátomo - patológica.

DISCUSSÃO

Os critérios de classificação da SAF, incluem a presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial. Os critérios clínicos incluem: trombose vascular confirmada (um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão) e morbidade durante a gravidez. Os critérios laboratoriais incluem a presença de anticorpos anticardiolipinas e anticoagulante lúpico (duas ou mais determinações positivas com seis semanas de intervalo)⁴.

No caso clínico que apresentamos, o diagnóstico de SAF primária catastrófica, foi definido pela presença de trombose (Budd-Chiari, veia cava inferior), anticoagulante lúpico positivo e falência multiorgânica, numa doente com antecedentes de SAF provável⁴ não medicada, com pelo menos três anos de evolução e sem outra doença associada^{4,8}.

A apresentação clínica da SAF catastrófica, é habitualmente complexa, com envolvimento multiorgânico num curto espaço de tempo (dias ou semanas)². A trombose microvascular generalizada é responsável pelas características clínicas da SAF catastrófica, pela produção de lesão tissular que pode incluir lesão capilar pulmonar com SDRA (síndrome de dificuldade respiratória aguda), lesão capilar cerebral, disfunção miocárdica ou, potencialmente, síndrome de resposta inflamatória sistémica com falência multiorgânica. A SAF catastrófica e a síndrome de resposta inflamatória sistémica partilham mediadores e consequências clínicas comuns⁸. Os órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos são (ver Quadro I): rim, pulmão, sistema nervoso central, coração, aparelho digestivo, supra-renal e pele^{2,6,9,10}.

Quadro I - Órgãos e sistemas mais frequentemente envolvidos na síndrome antifosfolípido catastrófica

Rim	Hipertensão arterial, insuficiência renal, microangiopatia renal
Pulmão	Dispneia, ALI/ARDS, embolia, hipertensão pulmonar por tromboembolismo recorrente histologia: trombose microvascular <i>in situ</i> , capilarite, hemorragia alveolar
SNC	Alterações do comportamento, labilidade emocional, confusão, obnubilção, convulsões, sinais focais centrais ou periféricos
Coração	Hipertensão arterial, taquicardia sinusal, insuficiência cardíaca (esquerda mais frequente), valvulopatia (insuficiência mitral mais frequente), enfarte, microtrombose miocárdica múltipla
Gastrointestinal	Dor abdominal, oclusão vascular (mesentérica, portal, VCI), isquemia intestinal e esplénica, microtrombose (elevação enzimas hepáticas) e enfartes hepáticos, colecistite isquémica acalculosa
Supra-renal	Isquemia, insuficiência
Pele	Livedo reticularis, púrpura, acrocianose, gangrena ou isquemia digital

O quadro clínico da nossa doente, caracterizou-se inicialmente pela instalação aguda de dor abdominal e insuficiência respiratória grave exigindo ventilação mecânica. A falência multiorgânica comprometeu o pulmão (insuficiência respiratória grave, fibrose pulmonar, DAD e BOOP), o coração (taquicardia sinusal, insuficiência mitral e sequelas de enfarte), o rim (insuficiência renal, hipertensão arterial, proteinúria nefrótica, hematúria), o fígado e vesícula

(Budd-Chiari, insuficiência hepática, colecistite aguda gangrenosa perfurada acalculosa), a pele (livedo reticularis), o cérebro (períodos de obnubilação, labilidade emocional) e a veia cava inferior com trombose².

Quanto às alterações laboratoriais, pode ocorrer presença de anticorpos antifosfolípidos (Ac-anticardiolipinas e anticoagulante lúpico) e VDRL falsamente positiva. A maioria dos doentes com SAF apresenta Ac-anticardiolipinas e anticoagulante lúpico positivos, 25% têm Ac-anticardiolipinas positivos e anticoagulante lúpico negativo, 10-16% têm Ac-anticardiolipinas negativos e anticoagulante lúpico positivo. Os Ac-anticardiolipinas são mais sensíveis no diagnóstico de SAF, mas pouco específicos (60%); o doseamento de β_2 -glicoproteína I aumentou a especificidade (82%) do doseamento de anticorpos na SAF, contudo, a sensibilidade (74%) é influenciada pela técnica laboratorial usada; a pesquisa de anticoagulante lúpico é o teste mais específico, apesar de ser pouco sensível^{11,12}. A presença simultânea de anticoagulante lúpico, Ac-anticardiolipina e β_2 -glicoproteína I identificam um grupo de doentes com SAF primária com pior prognóstico¹³. A presença de um valor positivo de β_2 -glicoproteína I IgG tem sido apresentada como um possível marcador de futuros eventos trombóticos¹⁴.

Durante o internamento, a doente apresentou anticoagulante lúpico positivo, contudo, os Ac-anticardiolipinas, β_2 -glicoproteína I e a VDRL (positivos numa determinação três anos antes da história actual), foram agora negativos. Este facto, poderá ser explicado pela heterogeneidade dos anticorpos envolvidos, pois os testes laboratoriais não identificam os mesmos anticorpos (os Ac-anticardiolipina e β_2 -glicoproteína I são anticorpos determinados por radioimunoensaio sendo a β_2 -glicoproteína I um co-factor na ligação das cardiolipinas, o anticoagulante lúpico é detectado em três testes diferentes de coagulação fosfolípido-dependentes). A flutuação dos níveis de anticorpos durante a evolução da doença é comum, está ainda descrita a possibilidade de ocorrer negatividade transitória dos anticorpos antifosfolípidos durante o episódio agudo de trombose, presumivelmente por deposição tissular dos anticorpos circulantes. A técnica laboratorial usada para determinação dos anticorpos pode condicionar os resultados¹¹⁻¹⁵.

A doente tinha ainda trombocitopenia, inicialmente ligeira e com resposta à corticoterapia, mas de agravamento progressivo e com tendência hemorrágica. A trombocitopenia grave com hemorragia, é uma complicação rara da SAF catastrófica (6%)^{16,17}. Outras alterações laboratoriais descritas mas ausentes neste caso, são ane-

mia hemolítica microangiopática, coagulação intravascular disseminada e ainda anticorpos antinucleares positivos em baixo título^{2,3,8}.

Na SAF catastrófica pode haver história anterior de trombose arterial ou venosa, e abortamentos, sendo os desencadeantes conhecidos mais frequentes as infecções, os fármacos (captopril, diuréticos tiazídicos, anti-conceptivos orais, e outros), a suspensão de anticoagulação, a cirurgia *major* ou *minor* e o pós-parto^{2,3}. No presente caso, como factores desencadeantes do episódio inicial e apesar de não ter sido identificado nenhum microorganismo, a hipótese de coexistência de infecção não poderá ser excluída dada a clínica (febre), a imagiologia (infiltrados intersticiais pulmonares bilaterais) e o laboratório (leucocitose e PCR elevada). Durante o internamento houve agravamento após infecção nosocomial e após cirurgia⁸.

O diagnóstico diferencial foi particularmente difícil, devido ao desconhecimento dos antecedentes da doente e ao facto da evidência de trombose confirmada ter surgido tardiamente no internamento. A microvasculopatia trombótica não inflamatória⁸ que caracteriza a SAF catastrófica, dificultou o diagnóstico de trombose. A biópsia pulmonar só se revelou esclarecedora depois de conhecido o diagnóstico clínico. Estão descritos alguns casos em que a resposta pulmonar à agressão indutora de trombose não é relevante, havendo resposta local segundo os padrões histológicos observados nesta doente, assim, não é possível demonstrar a existência de microtrombos e a resposta histológica poderá ser tradutora do envolvimento multifactorial, nomeadamente a SAF, infecções nosocomiais, oxigénio e fármacos.

A púrpura trombótica trombocitopénica foi excluída com base na ausência de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico e pelo envolvimento ligeiro do SNC²; o lúpus eritematoso sistémico foi excluído pela ausência de critérios de classificação; a ausência de consumo de fibrinogénio excluiu coagulação intravascular disseminada^{3,10}; estando também ausentes os critérios de diagnóstico de outras doenças protrombóticas como a deficiência de proteína C e S e antitrombina III⁵.

O tratamento da SAF catastrófica é empírico dada a ausência de séries com número suficiente de doentes. O objectivo é prevenir a trombose bem como a produção e circulação de mediadores (antifosfolípidos, produtos de degradação do complemento, Ac-anticélulas endoteliais, etc.), recorrendo assim aos anticoagulantes (heparina, anticoagulantes orais), corticosteróides, plasmaferese, ciclofosfamida, gamaglobulinas e esplenectomia. Os doentes tratados com regimes que incluem anticoagulação, corticosteróides associados a plasmaferese ou

gamaglobulinas, tiveram as maiores taxas de sobrevivência (70%)^{2, 8,10}.

A decisão terapêutica foi limitada pelas condições da doente, nomeadamente pela trombocitopenia com tendência hemorrágica, pelo risco de iniciar ciclofosfamida aumentando a probabilidade de infecção nosocomial, com o consequente agravamento da doença de base tal como se tinha vindo a verificar ao longo do internamento^{12,18,19}.

Os índices de gravidade determinados nas primeiras 24 horas de internamento, indicadores nessa data, de gravidade moderada e baixa probabilidade de morte, não se revelaram úteis uma vez que não consideram a doença de base, nem a falência multiorgânica, nem as complicações que posteriormente se instalaram.

A morte sobrevem em 50% dos casos na fase aguda, sendo mais frequente a causa cardíaca (microtrombose miocárdica com insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio), ou respiratória (insuficiência respiratória com SDRA ou hemorragia alveolar difusa). A morbidade dos sobreviventes é elevada (coma, trombose cerebral de grandes vasos ou de múltiplos pequenos vasos, convulsões, hemorragia cerebral)^{2,3,8}.

BIBLIOGRAFIA

1. GODFREY T, CRUZ D: Antiphospholipid Syndrome: General Features. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 8-19
2. ASHERSON RA, CERVERA R, PIETTE JC et al: Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Laboratory Features of 50 patients. *Medicine* 1998; 77(3): 195-207
3. CERVENY KC, SAWITZKE AD: Relapsing catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a mimic for thrombotic thrombocytopenic purpura? *Lúpus* 1999; 8: 477-481
4. WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311
5. VINCENT T, MACKWORTH-YOUNG CG: The Primary Antiphospholipid Syndrome. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 111-126
6. MAGGIORINI M, KNOBLAUCH A, SCHNEIDER J, RUSSI EW: Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 727-730
7. KHAMASHTA MA: Hughes Syndrome: History. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 3-7
8. BELMONT HM: Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 127-134
9. PROVENZALE JM, ORTEL TL: Anatomic Distribution of Venous Thrombosis in Patients with antiphospholipid antibody: Imaging Findings. *AJR* 1995; 165: 365-368
10. ASHERSON RA: The catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J of Rheumatol* 1992; 19:4
11. PIERANGELI SS, GHARAVI AE, HARRIS EN: Anticardiolipin Testing. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer - Verlag London 2000; 205-213
12. PEREIRA MI: Anticoagulantes Lúpicos Versus Anticorpos Antifosfolípidos. *Acta Méd Port* 1998;11:349-357
13. DETKOVÁ D, GIL-AGUADO A, LAVILLA P et al: Do antibodies to β_2 -glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1999; 8:430-438
14. INANÇ M, DONOHOE S, RAVIRAJAN CT et al: Anti- β_2 -glycoprotein I, anti-prothrombin and anticardiolipin antibodies in a longitudinal study of patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheum* 1998; 37:1089-1094
15. ROUBEY RAS: Antiphospholipid Antibody – negative Syndrome – Other Phospholipids. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 253-259
16. GALLI M, BARBUI T: Management of Thrombocytopenia in Hughes Syndrome. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 408-418
17. MONTECUCCO C, CAPORALI R: Hemocytopenias in Antiphospholipid Syndrome. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000;20-31
18. WILLIAMS FMK, HUGHES GRV, LEACH RM: The Role of Antiphospholipid Syndrome in Critical Illness. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000;419-425
19. GHARAVI AE, PIERANGELI SS: Infections and Antiphospholipid Antibodies. Em: Munther A. Khamashta, ed. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome. Springer-Verlag London 2000; 135-143