

SÍNDROME DE HIPOPROTROMBINÉMIA - Anticoagulante Lúpico

Maria Manuel CAMPOS, Isabel REIS SANTOS

RESUMO

A síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos é abordada sucintamente em termos de critérios de diagnóstico, mecanismos patogénicos, incidência e prevalência.

A Hipoprotrombinémia (HPT) pode ser hereditária ou adquirida; a primeira forma é rara e de transmissão autossómica recessiva.

Apresentamos o caso clínico de uma doente, de 66 anos de idade, raça branca, com os diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), anemia hemolítica autoimune, periostite, hematomas, úlcera da perna com hemorragia e rectorragias, bem como doseamentos diminuídos da protrombina. Os episódios hemorrágicos foram relacionados com a especificidade anti-protrombina do Anticoagulante Lúpico (AL) detectado.

A associação LES/AL/HPT é menos frequente do que a correspondente a LES/AL/anticorpos anti- β 2Glicoproteína I, tendo sido descrita pela primeira vez em 1960, por Rapaport et al, numa doente de 11 anos, com manifestações hemorrágicas graves.

SUMMARY

HYPOPROTHROMBINEMIA - Lupus Anticoagulant Syndrome

M.M.C., I.R.S.: Serviço de Imuno-Hemoterapia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa

Diagnosis criteria, pathogenic mechanisms, incidence and prevalence of the Antiphospholipid Syndrome are focused in a brief review.

Hypoprothrombinemia (HPT) may be hereditary or acquired; the first is rare and with recessive autosomic transmission.

We report the case of a 66-year-old white woman with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), autoimmune haemolytic anaemia, periostitis, haematomas, bleeding leg ulcer and rectal haemorrhages; she had decreased levels of the prothrombin. Haemorrhagic episodes were related with the anti-prothrombin specificity of Lupus Anticoagulant (LA) detected. The SLE/LA/HPT association is less frequent than the correlated to SLE/LA/anti- β 2Glycoprotein I antibodies and was first reported in 1960 by Rapaport et al, in an 11-year-old girl with severe haemorrhagic manifestations.

INTRODUÇÃO

A. SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

A Síndrome dos Anticorpos (Ac) Antifosfolípidos (SAAF) é definida pela ocorrência de trombozes arteriais e venosas, frequentemente múltiplas, bem como por perdas fetais recorrentes, acompanhadas de trombocitopenia moderada, por vezes, na presença de Ac antifosfolípidos (AAF)¹⁻³.

A incidência de SAAF foi estimada em 5 novos casos/100000 pessoas/ano e a prevalência situa-se em 40 – 50 casos/100000 pessoas. A prevalência de AAF na população geral varia entre 1 e 5%, mas apenas uma minoria desenvolve SAAF^{1,4}.

A prevalência nos doentes com Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ronda os 30%, no caso de doentes com trombose venosa profunda (TVP) é de 30%, em pessoas com acidente vascular cerebral (AVC) e idade inferior a 50 anos situa-se em 25% e, no contexto de perdas fetais recorrentes, em 10%. Uma situação potencialmente fatal, que ocorre de modo raro (menos de 1% de todos os casos de SAAF) é a SAAF catastrófica, caracterizada por eventos oclusivos estabelecidos em poucos dias ou semanas^{1,4}.

No Quadro 1 apresentam-se alguns mecanismos patogénicos possíveis para os AAF, que são dirigidos contra proteínas plasmáticas com afinidade para superfícies (fosfolípidos) aniónicas. Os alvos antigénicos identificados são: β_2 - glicoproteína I (β_2 -GPI), protrombina (PT) ou factor (F.) II, cininogénio de elevado e baixo peso molecular, anexina V e proteínas C e S^{1,5}.

Segundo os critérios de Sapporo, propostos em 1998 e publicados em 1999, para a classificação de SAAF - revistos em 2004 (*workshop* em Sidney) e divulgados sob a forma de consensos em 2006 - é necessária a presença de pelo menos um critério clínico (trombose vascular ou morbidade durante a gravidez) e um critério laboratorial (Ac anti-cardiolipina – ACA, anticoagulante lúpico – AL ou Ac anti- β_2 GPI) para a classificação como SAAF¹⁻³.

Apresentam-se no Quadro 2 os critérios para a classificação de SAAF, actualizados e aceites internacionalmente.

B. SÍNDROME DE HIPOPROTROMBINÉMIA - ANTICOAGULANTE LÚPICO:

A Hipoprotrombinémia (HPT) pode ser hereditária (rara e de transmissão autossómica recessiva) e adquirida^{6,7}. A HPT adquirida isolada, geralmente é autoimune e associada a AL no LES, a vírus (adenovírus) e fármacos (antibióticos β -lactâmicos)^{6,7,8,9}.

Outras causas comuns (diminuição de factores pró/anticoagulantes) são a deficiência de vitamina K, a doença hepática, a coagulação intravascular disseminada e a hipocoagulação oral excessiva, conduzindo a

doseamentos baixos da PT⁶.

No âmbito das manifestações hemorrágicas, consideram-se as equimoses, as epistaxis, as perdas a nível da mucosa oral/aparelho digestivo, a hematúria, as hemartroses, as menometrorragias, os hematomas, a hemorragia intra-craniana e pós-cirurgia/extracção dentária^{6,8,9}.

Rapaport et al, em 1960, descreveram um caso de LES, com AL associado a HPT adquirida e manifestações hemorrágicas graves^{5,7,8}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 66 anos de idade, raça branca, com LES, anemia hemolítica autoimune (AHAI), periostite da região pélvica e coxa direita. Desde Março de 2006, refere astenia e adinamia, artralguas generalizadas, mas mais intensas a nível cervical e lombar, bem como hematomas

Quadro 1 – Mecanismos Patogénicos possíveis para a ocorrência de AAF

1. INIBIÇÃO DE REACÇÕES QUE CONTROLAM A COAGULAÇÃO
a) Inibição da actividade anticoagulante da β_2 -GPI
b) Inibição da Via da Proteína C
- Inibição da activação da Proteína C
- Inibição da proteína C activada
c) Inibição da activação da Antitrombina III
d) Deslocamento da Anexina A5
2. EVENTOS MEDIADOS POR CÉLULAS
a) A nível Endotelial
- Aumento da actividade procoagulante das células endoteliais
- Expressão do F. Tecidual
- Expressão de Moléculas de Adesão
- Diminuição da Fibrinólise
- Alteração da regulação dos Eicosanóides
- Diminuição da produção de Prostaciclina pelas células endoteliais
- Aumento da produção de Tromboxano A2 pelas plaquetas
b) A nível dos Monócitos
- Expressão do F. Tecidual
c) A nível das Plaquetas
- Aumento da activação e agregação plaquetárias

Adapt.^{1,5}

Quadro 2 – Classificação de SAAF - Critérios de Sapporo (consensos de 2006)

1. CRITÉRIOS CLÍNICOS
A. TROMBOSE VASCULAR (Um ou mais episódios confirmados de trombose arterial, venosa ou dos pequenos vasos)
B. MORBILIDADE DURANTE A GRAVIDEZ (Uma ou mais mortes inexplicadas de um feto normal ≥ 10 semanas de gestação; um ou mais nascimentos prematuros de neonato normal < 34 semanas de gestação – eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, insuficiência placentária; três ou mais abortos espontâneos < 10 semanas de gestação, excluindo alterações anatómicas e hormonais maternas e alterações cromossómicas maternas e paternas)
2. CRITÉRIOS LABORATORIAIS
A. ACA (IgG e/ ou IgM > 40 UGPL ou UMPL, ou $>$ percentil 99, ou $>$ média + 3 desvios padrão de 40 controlos saudáveis) *
B. AL (detectado por dois métodos diferentes) *
C. Ac Anti- β_2 GPI (IgG e/ ou IgM) *
* Em duas ou mais ocasiões com intervalos ≥ 12 semanas

Adapt.¹⁻³

dos membros. Em Setembro de 2007 foi descontinuada a antiagregação plaquetária (Ácido Acetilsalicílico); apresentava então provável componente de vasculite com edema do membro inferior esquerdo e úlcera da perna com hemorragia, bem como hematomas a nível dos membros, de dimensões limitadas, aparentemente espontâneos e com predomínio nos membros inferiores. Ocorreram episódios de rectorragias ligeiras, no segundo trimestre de 2008, excluindo-se doença inflamatória intestinal e oncológica a nível do aparelho digestivo, bem como hemorróidas de grandes dimensões ou prolapsadas; medicada com Hidroxicloroquina, Deflazacorte e Esomeprazol, nessa altura. Medicação anterior relevante: Prednisolona em 2006; Ciclofosfamida e Azatioprina em 2007.

Antecedentes Pessoais: Gesta 3 Para 3 (um parto eutócico e duas cesarianas posteriores); nega interrupções espontâneas e/ou voluntárias da gravidez; nega hábitos alcoólicos, tabágicos e episódios trombóticos; refere traumatismo com fractura a nível da coluna dorsal há mais de dez anos e hérnia discal a nível de L4-L5; internamentos ocorridos em Abril de 2006, devido a periostite e, em Novembro de 2006, por AHAI e LES; episódios de urgência: quatro em 2006, um em 2007 e outro em 2008.

Antecedentes Familiares: não relevantes.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Amostras de plasma para estudos da hemostase obtidas em tubos com citrato de sódio e analisadas no coagulómetro ACL TOP®, usando reagentes IL/HemosIL®:

- Tempo de Protrombina (TP) / Fibrinogénio funcional – PT-Fibrinogen Recombinant e RecombiPlasTin 2G (o primeiro reagente usado até Agosto de 2008, sendo então substituído pelo segundo) – método coagulométrico (turbidimetria).

- Tempo de Tromboplastina Parcial activada (APTT) – SynthASil e APTT SP (fosfolípidos sintéticos – bicamada e de fase hexagonal) – método coagulométrico (turbidimetria); o segundo reagente apresenta maior sensibilidade na detecção de **Anticoagulante Lúpido**.

- Tempo de Trombina (TT) – método coagulométrico (turbidimetria).

- **Deteção de Anticoagulante Lúpido: Silica Clotting Time (SCT) e Tempo do veneno de cobra Russell diluído (dRVVT) – (LAC); Screen (baixa concentração de fosfolípidos – para despiste) e Confirm (elevada concentração de fosfolípidos – confirmatório; neutralização do efeito anti-coagulante do AL) em ambos os métodos coagulométricos (turbidimetria), cumprindo os critérios de diagnóstico exigidos por Scientific and Standardization Committee, Subcommittee on antiphospholipid antibodies/lupus anticoagulant of the International Society on Thrombosis and Haemostasis¹⁰.**

- **Doseamento de Factores da Coagulação:** II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII (plasma deficiente) – método coagulométrico (turbidimetria).

- Doseamento do F. von Willebrand (F. vW) e actividade do F. vW – método imunológico (turbidimetria).

- Estudos de Mistura: TP, APTT SynthASil, APTT SP, F. II e VIII; sem e com incubação a 37°C, durante duas horas – método coagulométrico (turbidimetria).

- Plasma Normal

- Plasma da Doente

- Plasma da Doente após mistura com Plasma Normal em iguais volumes

- ↳ Determinação imediata

- ↳ Determinação após incubação a 37°C, durante 2 horas.

- Paralelismo de Factores: II, V, VII, VIII, IX, X, XI e XII (realizado o doseamento específico na amostra a 100% e com as diluições a 50% e 25%, permitindo comparar os resultados da amostra de plasma e da curva de calibração, considerando várias diluições em cada caso; os critérios baseiam-se em análise matemática, sendo os seguintes: o r^2 (coeficiente de determinação ou correlação) das curvas, o declive das curvas e a percentagem do coeficiente de variação (CV) dos resultados corrigidos (RC) – método coagulométrico (turbidimetria).

Interpretação: Se r^2 da curva da amostra $< 0,980$, é sugestivo da presença de inibidor.

Outros critérios: % CV de RC da amostra $> 15\%$ do máximo aceitável e desvio do declive da curva da amostra $> 15\%$ do referente à curva de calibração podem também sugerir a existência de inibidor.

- Quantificação de D-Dímeros – método imunológico (turbidimetria).

- Determinação da actividade de Antitrombina III e Proteína C – método cromogénico (absorvância); doseamento da Proteína S livre – método imunológico (turbidimetria).

- Teste de Resistência à Proteína C activada (APCR) – método coagulométrico modificado (turbidimetria), usando plasma deficiente em F. V.

2. Amostra de sangue total para Estudo da Função Plaquetária obtida em tubo com citrato de sódio e analisada no aparelho PFA 100® com os agonistas Epinefrina e Difosfato de Adenosina (ADP).

3. Amostras de sangue para estudos imuno-hematológicos obtidas em tubos com ácido etileno-diamino-tetra-acético (EDTA) e destinadas a: determinação do grupo sanguíneo ABO e Rh e do fenotipo Rh/ K, pesquisa de Ac irregulares (PAI), identificação de anticorpos eritrocitários e teste de antiglobulina humana directo (TAD) com reagentes poli- e monoespecíficos/ subclasses de IgG, em tecnologia de coluna de gel; eluição eritrocitária (método: ácido); adsorção eritrocitária com adição de polietilenoglicol (PEG).

4. Amostras de sangue para Hemograma obtidas em tubos com EDTA e analisadas no aparelho Pentra 80®.

5. Análises Imunológicas:

- Pesquisa de Ac Antinucleares (ANA) e anti-dsDNA (cadeia dupla) por Imunofluorescência indirecta em Hep2 e *Crithidia luciliae*

- Caracterização de ANA por Imunodots

- Quantificação de anti-dsDNA, ACA (IgG e IgM) e anti-β₂GPI (IgG e IgM) por técnicas imuno-enzimáticas (ELISA).

RESULTADOS

Apresentam-se os resultados de hemostase, hemogramas, imuno-hematologia, imunologia e bioquímica, essencialmente sob a forma de quadros ou através de exposição esquemática, sintetizando a evolução labora-

Quadro 3 – Estudo Básico da Coagulação

Parâmetros	Novembro 2006	Abril 2008	Mai 2008	Agosto 2008
TP	26,9 ^{''} /36,1%	23,0 ^{''} /39%	27,3 ^{''} /32%	25,8 ^{''} /34%
INR	2,54	1,72	2,00	1,91
APTT	30,0 ^{''}	35,0 ^{''}	41,3 ^{''}	42,0 ^{''}
Razão	1,03	1,21	1,42	1,45
TT		22,8 ^{''}		25,0 ^{''}
Razão		1,11		1,22

Quadro 4 – APTT (Resultados com dois Reagentes)

APTT SynthASil	APTT SP
43,3 ^{''}	61,4 ^{''}
1,49 (Razão)	2,05 (Razão)
Agosto de 2008	

Quadro 5 – Detecção de AL (dois métodos) – Razão Screen/ Confirm

Novembro 2006	Abril 2008	Mai 2008	Agosto 2008	Métodos
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	
1,45	1,53	1,57	1,34	LAC
			1,48	SCT

Quadro 6 – Doseamento de Factores da Coagulação, F. vW e Actividade do F. vW

Parâmetros	Novembro 2006	Abril 2008	Mai 2008	Julho 2008	Agosto 2008
Fibrinogénio (mg/dl)	503	480	428		435
II (%)			34,4/35,8		39,0
V (%)		50,1	43,9		47,9
VII (%)			127,2		52,9
VIII (%)			55,8		60,6
IX (%)			39,3		46,0
X (%)			58,5		61,0
XI (%)					44,4
XII (%)					67,8
F. vW (%)				291	
Actividade F. vW (%)				378	

Destacados os doseamentos abaixo do limite inferior da normalidade. Variação da normalidade para os factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI e XII: 50 – 150%.

torial da doente. Apresentam-se dois gráficos do paralelismo do F. II e do F. IX, referentes a Agosto de 2008; o segundo tem características diferentes do primeiro, com um padrão semelhante ao verificado para os outros factores que mantêm paralelismo.

• **ESTUDOS DE MISTURA (2008/08/08):**

A diferença entre os valores expressos em segundos (’’) do plasma da doente pré-mistura e do plasma da doente pós-mistura foi inferior a 50% da diferença entre os valores do plasma da doente pré-mistura e do plasma normal, sem incubação, para o APTT SynthASil e APTT SP (ausência de correcção que sugere a presença de inibidor); relativamente ao TP, os resultados foram iguais a 50% (*borderline*) – resultados apresentados mais adiante, no contexto do Índice de Anticoagulante Circulante (Índice de Rosner). Após incubação, os resultados do TP mantiveram-se semelhantes e os do APTT foram menos expressivos. Os estudos de mistura, realizados para os F. II e VIII (determinação imediata e após incubação a 37°C, durante duas horas), não demonstraram correcção para o F. II, tendo ocorrido correcção para o F. VIII.

Apresentamos o cálculo do Índice de Rosner (razão entre o valor obtido na diferença do resultado da mistura e do normal e o valor obtido na doente x 100, sem incubação).

ÍNDICE DE ROSNER

(se superior a 13-15%, sugestivo de INIBIDOR):

- APTT SynthASil: 32,3% (Mistura = 43,0^{''}; Normal = 29,0^{''}; Doente = 43,3^{''})

- APTT SP: 66,6% (Mistura = 70,9^{''}; Normal = 30,0^{''}; Doente = 61,4^{''})

- TP: 24,8% (Mistura = 18,5^{''}; Normal = 12,4^{''}; Doente = 24,6^{''})

PARALELISMO DE FACTORES

(2008/05/15 e 2008/08/14):

Na primeira data, foi realizado o paralelismo para os F. II, V, VII, VIII, IX e X; na segunda data, acrescentou-se o paralelismo para os F. XI e XII.

F. II: r² = **0,970 / 0,962** F. V: r² = 0,999 / 1,000

F. VII: r² = 0,999 / 0,999 F. VIII: r² = 0,995 / 1,000

F. IX: r² = 0,999 / 1,000 F. X: r² = 0,999 / 0,999

F. XI: r² = --- / 1,000 F. XII: r² = --- / 0,999.

Relativamente à % CV de RC do F. II, o valor excedeu o limiar de 15% no primeiro estudo e foi *borderline* (14,682%) no segundo estudo; situou-se nitidamente abaixo de 15%, para os F. V, VII, VIII, IX e X na avaliação inicial e para os F. V, VII, IX, X, XI e XII, na ocasião posterior. Relativamente ao F. VIII, a % CV de RC foi de 24,612%, no segundo estudo. O desvio do declive excedeu o limite definido para o F. II,

Quadro 7 – Inibidores Naturais, APCR e D-Dímeros

Parâmetros	Abril 2008	Mai 2008	Agosto 2008
Antitrombina III (%)	105		101
Proteína C (%)	111	103	125
Proteína S livre (%)	247,8	281,2	267,0
APCR (Razão)			1,75 / 1,80 1,96 (diluição 1/2) 2,06 (diluição 1/5)
D-Dímeros (ng/ml)	8496	4692	

Quadro 8 – Hemograma

Parâmetros	Abril 2006	Dezembro 2006	Setembro 2007	Abril 2008	Julho 2008	Agosto 2008
Hemoglobina (g/dl)	11,3	10,4	11,1	11,0	11,7	13,0
Plaquetas (/mm ³)	194000	161000	188000	179000	193000	164000
Leucocitos (/mm ³)	7100	4300	8600	5100	5500	8100

Quadro 9 – Estudos Imuno-hematológicos

Estudos Laboratoriais	Novembro 2006	Agosto 2008
Grupo Sanguíneo/ Fenotipo	ARh+ (ccDee) K-	ARh+ (ccDee) K-
PAI	Positiva a 37°C	Positiva a 37°C
TAD	Positivo; IgG	Positivo; IgG1; título: 100
Eluição eritrocitária	Eluato reactivo (panaglutinina)	Eluato reactivo (panaglutinina)
Adsorção eritrocitária		Aloanticorpos excluídos

Quadro 10 – Estudos Imunológicos

Parâmetros	Abril 2006	Novembro 2006	Abril 2008
ACA IgG/IgM	Negativo/positivo		Negativo/negativo
Anti-β ₂ GPI IgG/IgM	Negativo/positivo fraco	Negativo/negativo	
ANA título; padrão	160; homogéneo	≥320; homogéneo	
Anti-dsDNA (cadeia dupla)	Negativo	Negativo	
C4	<1,32	<1,43	
Haptoglobina		9,56	8,35

dispondo-se numa percentagem inferior para os demais factores, avaliados em cada uma das determinações.

Perda de paralelismo para o F. II (sugestivo da presença de **inibidor**). Paralelismo mantido para os F. V, VII, VIII, IX e X (estudo de Maio de 2008); O F. VIII (estudo de Agosto de 2008) apresentou paralelismo, considerando o r² e o desvio do declive, mas não preencheu o critério de % CV de RC. Relativamente aos F. V, VII, IX, X, XI e XII cumpriram os três critérios de paralelismo, neste estudo posterior.

- **FUNÇÃO PLAQUETÁRIA** (2008/08/14):
- EPINEFRINA: 98''

Quadro 11 – Análises de Bioquímica

Parâmetro	Abril 2006	Dezembro 2006	Setembro 2007	Julho 2008
Desidrogenase Láctica (U/L)	894	1007	1004	785
Provas de função hepática e renal dentro da normalidade				
Proteínas totais: diminuídas em Abril 2006 e normais em Novembro 2006				

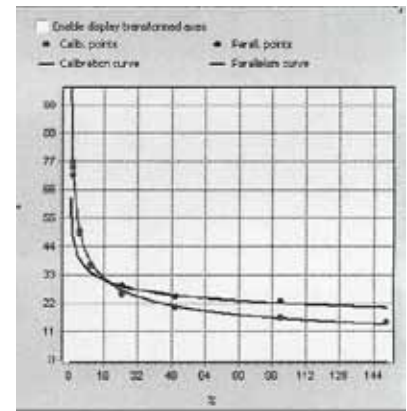


Fig. 1 - Paralelismo do Factor II - Intersecção seguida de desvio das curvas do plasma da doente e de calibração

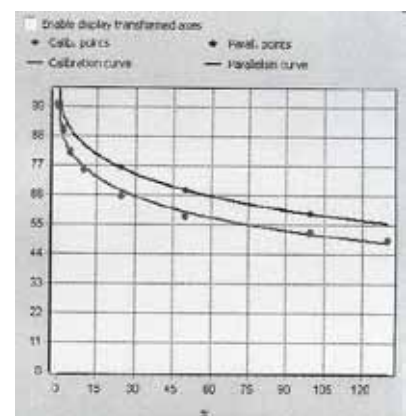


Fig. 2: Paralelismo do Factor IX - Curvas do plasma da doente e de calibração mantêm-se paralelas

- ADP: 89''
Resultados dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

Foi descrita a natureza poli- e oligoclonal dos Ac anti-PT^{5,7,11}, destacando-se a investigação de Fleck et al, divulgada em 1988⁵. Os Ac contra o complexo PT/ fosfolípidos são responsáveis pela actividade AL (Galli e Barbui,

1991)^{5,8}; a maioria dos Ac anti-PT não tem actividade anticoagulante^{5,8}.

Quando a razão SCT é superior à razão dRVVT, esse achado é mais sugestivo do perfil associado a anti-PT; o inverso é mais sugestivo de ACA⁵. Ambos os inibidores podem simultaneamente contribuir para a actividade anticoagulante dependente de fosfolípidos⁵. A realização destes métodos (dRVVT e SCT) pode ser considerada tão fiável como a do teste com fosfolípidos de fase hexagonal para o diagnóstico de AL¹².

Frequentemente, estão presentes anti-PT e ACA/anti-β₂G-PI, quando o AL é detectado (Horbach et al)⁵. A associação LES/AL/HPT adquirida é menos frequente do que a LES/AL/anti-β₂GPI^{5,8,11}; no tratamento de eleição salientam-se os corticosteróides, a ciclofosfamida e a azatioprina^{5,9}. A síndrome HPT-AL é rara, estando 23 casos descritos, por Vivaldi P et al, 1997¹¹ e 29 casos pediátricos, segundo Baca V et al, 2002⁸.

A doente não apresentou trombocitopenia nem disfunção plaquetária durante o período avaliado. Os resultados dos estudos de mistura e paralelismo de factores foram sugestivos da presença de inibidor. A interferência desse inibidor pode explicar a diminuição/ valores *borderline* de alguns dos outros factores da coagulação (além da PT, que parece ser o alvo antigénico)^{7,9}.

A quantificação de anti-PT por ELISA teria interesse, mas não é realizada por rotina. Contudo, representa actualmente a metodologia mais usada em laboratórios de referência, para rápida determinação do título e do isotipo de Ac anti-PT^{5,8}.

CONCLUSÃO

Consideramos que a actividade diminuída da PT sugere AL com especificidade anti-PT, relacionada com os episódios hemorrágicos.

Cerca de três meses após conclusão do estudo, a pesquisa de AL foi negativa pelo método LAC (razão: 1,22) e pelo SCT (razão: 0,85), o doseamento do F. II foi de 58,1%, estando a doente clinicamente estável, após ajuste terapêutico recente.

AGRADECIMENTOS

As autoras manifestam uma palavra de reconhecimento

a José Alves pelos seus comentários de teor clínico, a Maria do Céu Santos e Maria José Marques, pelo seu contributo em áreas laboratoriais diferentes da hemostase.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. CERVERA R, ASHERSON RA: Antiphospholipid Syndrome, Chapter 2. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Totowa, NJ, Humana Press 2008;9-14
2. PASQUALI J, POIDRON V, KORGANOW A, MARTIN T: The antiphospholipid syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22(5):831-845
3. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306
4. PETRI M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun 2000;15:145-151
5. GALLI M, BARBUI T: Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. Blood 1999;93:2149-57
6. HARPER JL, TISDALE SE, HAGSTROM JN: Hypoprotrombinemia; Article Last Updated: Dec 20, 2006. Disponível na Internet em: <http://www.emedicine.com/pe/TOPIC1133.HTM/> [Acedido em 7/05/2008]
7. BAJAJ SP, RAPAPORT SI, FIERER DS, HERBST KD, SCHWARTZ DB: A mechanism for the hypoprotrombinemia of the acquired hypoprotrombinemia - lupus anticoagulant syndrome. Blood 1983; 61: 684-92
8. BACA V, MONTIEL G, MEILLÓN L et al: Diagnosis of lupus anticoagulant in the lupus anticoagulant - hypoprotrombinemia syndrome: Report of two cases and review of the literature. Am J Hematol 2002;71:200-7
9. CHUNG CH, PARK CY: Lupus anticoagulant - hypoprotrombinemia in healthy adult. Kor J Int Med 2008;23:149-151
10. TRIPODIA. Laboratory Testing for Lupus Anticoagulants: A Review of Issues Affecting Results. Clin Chemistry 2007;53:1629-35
11. VIVALDI P, ROSSETTI G, GALLI M, FINAZZI G: Severe bleeding due to acquired hypoprotrombinemia - lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. Haematologica 1997;82:345-7
12. TRIPODI A, CHANTARANGKUL V, CLERICI M, MANNUCCI PM: Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants for patients on oral anticoagulant treatment. Performance of dilute Russell viper venom test and silica clotting time in comparison with Staclot LA. Haematologica 2003;88:547-554