

PRESENTACIÓN DE CASO

Papel fisiopatológico de los anticuerpos antifosfolípidos en la generación de hidrocefalia de presión normal

Gerardo Quintana¹, José Félix Restrepo², Antonio Iglesias³

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad de origen autoinmune con diversas manifestaciones, principalmente trombóticas, en cualquier parte del organismo, donde el sistema nervioso central es sitio de manifestaciones clínicas muy prominentes, presentando además de trombos, alteraciones psiquiátricas y una variedad de síndromes neurológicos no trombóticos.

Nuestro informe describe las características clínicas de presentación, hallazgos de laboratorio, y tratamiento en dos casos: el primero de hidrocefalia de presión normal (HPN) asociado a neurosífilis y otro asociado a SAF secundario a lupus eritematoso sistémico (LES).

Resaltamos el potencial papel patogénico de los anticuerpos antifosfolípidos en la generación de la HPN. Se comentan y discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la presencia de tales auto-anticuerpos podría generar la HPN. Dentro de estos están la trombosis venosa cerebral, la falta de absorción del líquido

cefalorraquídeo en la aracnoides, micro-trombosis venosa, micro-infartos y la meningitis aséptica.

Palabras clave: hidrocefalia de presión normal, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, neurosífilis.

Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease with diverse manifestations, mainly thrombotic, in any part of the body, where the central system nervous is frequently involved and course with prominent clinical manifestations. In addition to presenting thrombus, the disease can present psychiatric alterations and a variety of non thrombotic neurological syndromes.

Our report describes the clinical characteristics of presentation, laboratory finding and treatment in two cases: the first one of normal pressure hydrocephalus (NPH) associated to neurosyphilis and the other one and APS secondary to systemic lupus erythematosus (SLE).

We emphasize the potential pathogenic role of the antiphospholipid antibodies in the generation of such a neurological entity. We commented and discussed the possible physiopathologic mechanisms in which the presence of such auto-antibod-

- 1 Médico Internista y Reumatólogo. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.
- 2 Médico Internista y Reumatólogo. Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Jefe Departamento Médico, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.
- 3 Médico Internista y Reumatólogo. Profesor titular. Facultad de Medicina. Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Recibido para publicación: junio 6 de 2008.
Aceptado en forma revisada: agosto 15 de 2008.

ies could generate NPH. Among these are the cerebral vein thrombosis, the lack of absorption of the cerebrospinal fluid in the arachnoid space, vein micro-thrombosis, micro-infarcts in the brain and aseptic meningitis.

Key words: normal pressure hydrocephalus, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, neurosyphilis.

Introducción

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad de origen autoinmune caracterizada principalmente por la presencia de trombosis de origen arterial y/o venoso y la determinación serológica de anticuerpos contra los fosfolípidos de membrana o sus cofactores. El SAF puede ser primario o secundario de acuerdo a la ausencia o coexistencia de otra enfermedad, tanto de origen inmunológica, neoplásica o infecciosa.

Dentro de sus múltiples manifestaciones se destaca el prominente compromiso del sistema nervioso central (SNC) que se puede clasificar como enfermedad cerebro-vascular, alteraciones psiquiátricas y otras manifestaciones no trombóticas¹. Dentro de este último grupo se mencionan la sordera neurosensorial autoinmune, el síndrome de Guillain-Barré, la amnesia global transitoria, la epilepsia, el síndrome like de esclerosis múltiple y los síndromes oculares, entre otros (Tabla 1). Desde su descripción original en 1983², Hughes destacó el compromiso del SNC, resaltando la migraña refractaria, corea, epilepsia y eventos cerebrovasculares³.

En un principio se pensaba en un estado hipercoagulable como mecanismo fisiopatológico desencadenante de las manifestaciones del SNC asociadas a los AaF, pero poco a poco se han venido dilucidando nuevas teorías acerca del trastorno que finalmente lleva a las manifestaciones, que han surgido, precisamente por informes de ausencia de lesiones trombóticas y/o micro-trombóticas en los estudios imagenológicos de casos como la corea^{4,5} y que hacen dudar de la naturaleza puramente trombótica del proceso. Los AaF pueden unirse a las neuronas o células gliales y alterar su función⁶. Sun informó que los anticuerpos anticardiolipina (AaC) se pueden unir al tejido cerebral del ratón e inhibir el crecimiento astrocitario⁷. Existe un alto índice de unión a la mielina en pacientes con LES con altos títulos de AaC como lo encontraron Khalili y Cooper⁸. Tam-

Tabla 1. Manifestaciones en sistema nervioso central asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Enfermedades cerebro-vasculares (Trombóticas)
Crisis de isquemia cerebral transitoria
Eventos isquémicos
Trombosis venosa cerebral
Encefalopatía isquémica aguda
Isquemia ocular
Hipertensión intracraneal idiopática
Mielitis transversa
Epilepsia
Cefalea
Corea
Psiquiátricas
Demencias
Psicosis
Depresión
Disfunción cognoscitiva
Otros síndromes neurológicos (No trombóticos)
Sordera neurosensorial autoinmune
Amnesia global transitoria
Síndrome de Guillain-Barre
Distonia-Parkinson
Síndromes oculares
Enfermedad similar a la esclerosis múltiple

bién existe evidencia de la disfunción endotelial y actividad procoagulante consiguiente asociada a los AaF⁹, y más recientemente a anticuerpos anti- β_2 glicoproteína I (Aa β_2 Gp I) a través del cofactor β_2 glicoproteína I, demostrados séricamente¹⁰ y a nivel del SNC, en neuronas, astrocitos y endotelios^{11,12}. Todos estos mecanismos son considerados las principales formas por las cuales los AaF desencadenan las diferentes expresiones clínicas, no solo sistémicas sino a nivel del SNC.

La HPN descrita originalmente por Hakim y Adams en 1965¹³, es una entidad neurológica que se presenta como una tríada característica de alteración de la marcha, ausencia de control de esfínteres y alteración cognoscitiva, generalmente ocurre después de hemorragia subaracnoidea por aneurisma roto o traumatismo craneoencefálico, meningitis crónica (tuberculosa, sífilítica o de otros tipos), enfermedad de Paget de la

base del cráneo, y mucopolisacaridosis de las meninges y acondroplasia. Sin embargo, en la mayor parte de los casos no puede establecerse la causa; al parecer se debe a meningitis fibrosante asintomática^{13,14}. La presencia de HPN en asociación con AaF se ha documentado en un solo caso en la literatura, en paciente con SAF secundario a LES¹⁵.

Descripción de casos y resultados

Caso 1

Paciente masculino de 44 años de edad, administrador hotelero, quien inicia cuadro clínico de cuatro años de evolución con síntomas neurológicos consistentes en ideas megalomaniacas, pérdida de memoria reciente, insomnio y ansiedad; para esa época se toma resonancia magnética (RM) cerebral que fue informada como normal. Seis meses después presenta comportamiento pueril y comienza con pérdida de funciones mentales superiores (alteración cognoscitiva, juicio, raciocinio, abstracción, cálculo), se realiza nueva RM que muestra dilatación ventricular sin efecto compresivo (Figura 1). En abril del 2001 por persistencia y empeoramiento de la sintomatología, se realiza punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) que muestra: presión de apertura 13 cm, leucocitos 0, eritrocitos 0, glicemia 51 mg/dl (76), proteínas 4 g/dl, tinta china (-), VDRL (+) 1: 16 con FTA-ABS (+); ante lo cual el paciente es tratado con penicilina cristalina por 24 días con diagnóstico de neurosífilis. Se realizaron, además, anticuerpos antinucleares (ANA) que fueron positivos a 1: 40 con patrón granular, anticardiolipinas IgG 40 GPL e IgM mayor a 200 MPL, anti- β_2 glicoproteína I (-) y ecocardiograma normal.

A pesar del tratamiento y ante la poca respuesta clínica, se decide realizar biopsia cerebral que muestra gliosis cerebral severa con pérdida neuronal y cambios espongiiformes y a pesar de no aislarse espiroqueta, se considera neurosífilis en etapa tardía de la enfermedad, en la cual se dificulta la identificación del germen.

El paciente persiste con sintomatología y empeoramiento de sus funciones mentales superiores; además, ausencia de control de esfínteres, marcha atáxica y alteración cognoscitiva. Se repite RM cerebral que muestra gran dilatación de ventrículos con efecto compresivo incipiente; se realiza prueba de LCR para determinar hidrocefalia de presión normal, la cual fue positiva; ante

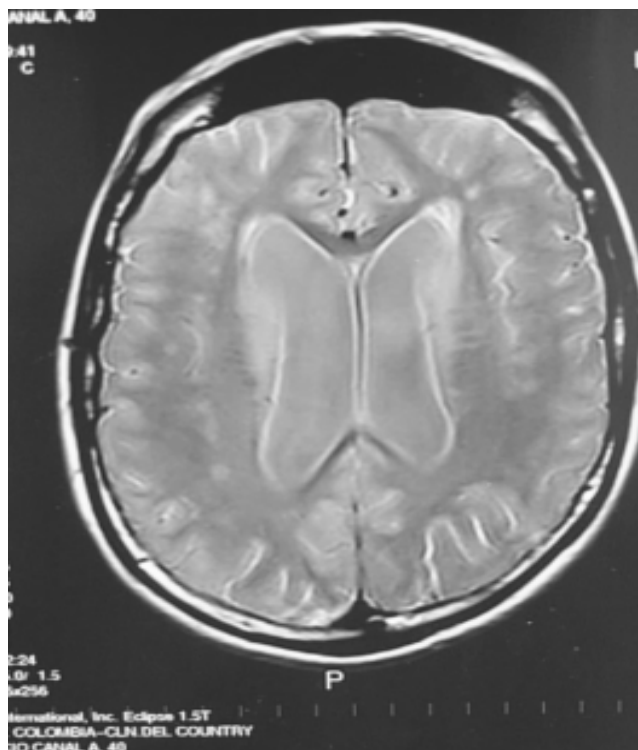


Figura 1. RMN de Caso 1 la cual muestra dilatación asimétrica y comunicante de ventrículos.

lo cual se decide derivación ventrículo-peritoneal con una respuesta favorable y mejoría parcial de su cuadro neurológico (control de esfínteres y marcha atáxica). Se repite estudio de cardiolipinas que muestra IgG de 84 GPL e IgM de 385 MPL (junio 2002). Se inicia tratamiento con asa 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día, con lo que presenta estabilización y leve recuperación de su sintomatología.

En febrero de 2004 se toman controles, encontrando LCR con VDRL (-) y FTA-ABS (+) y citoquímico normal, cardiolipinas, anti- β_2 glicoproteína I y P ribosomal normales; la serología sérica es reactiva 1/2, FTA-ABS (+) y cardiolipinas IgG 19,8 GPL, IgM 29,2 MPL y anti- β_2 glicoproteína I IgG 24,3 SGU y P-ribosomal normal.

Caso 2

Paciente femenina de 48 años natural y procedente de Ibagué, casada, y se desempeña como secretaria. La enfermedad se le inició en agosto de 2002, con malestar general, poliartritis (interfalángicas proximales, muñecas, rodillas, hombros), fiebre, pérdida de peso y anorexia. Posteriormente, la paciente presenta alopecia, eritema malar, fotosensibilidad y un rash en la "v"

del cuello y en los brazos, además úlceras orales. En octubre, la paciente presenta debilidad muscular en miembros superiores y miembros inferiores; por el eritema y la debilidad muscular, a la paciente se le plantea un diagnóstico de dermatomiositis y le inician tratamiento con prednisona (30 mg/día).

De agosto a noviembre, la paciente no mejora y en forma súbita presenta una disminución de la fuerza del hemicuerpo izquierdo, confusión y afasia. Se le practica una arteriografía y se documenta una trombosis de la arteria cerebral media y de la cerebral posterior. Se interna en el Hospital Federico Lleras Acosta de Ibagué y se encuentra una Hb 9,8 g/dl, Hcto 30,6 %, leucocitos de 3400 ml³ (N 64%, L 28%, M 5%, E 3%). Parcial de orina, creatinina, transaminasas, CPK total, glicemia y triglicéridos, todos normales. ANA 1: 320 con patrón moteado y colesterol total 232 mg/dl.

La paciente es observada en nuestra Unidad a finales de noviembre, se plantea el diagnóstico de lupus con un síndrome antifosfolípido secundario. Se le practican los siguientes exámenes: Anticardiolipina IgG 68 GPL, IgM 48 MPL, Beta2 glicoproteína I 12 u, anti-Ro 85, RnP 65, anti-La y anti-Sm negativos, anti-DNA normal, C3 116 mg/dl y C4 22 mg/dl. La paciente en ese momento se encontraba emaciada, con una importante pérdida de peso y presenta como complicación un absceso alrededor de la cadera izquierda; es tratada con Ciprofloxacina y se da continuidad a la warfarina iniciada en Ibagué, donde le fue drenado el absceso; tenía una albúmina de 2,7 g/dl y globulinas de 3,9 g/dl. Se le explica que continúe con 30 mg de prednisona y se le solicitan nuevos estudios inmunológicos. ANA 1: 640 moteado, anticardiolipina IgG 136 GPL e IgM 38 MPL, anticoagulante lúpico y VDRL negativos.

La paciente regresa porque presenta en forma súbita cefalea pulsátil, confusión, marcha lenta y sordera súbita del oído izquierdo, y se piensa en un nuevo evento cerebro-vascular. Es revisada por neurología, que le solicita una nueva RM y se encuentran los hallazgos (Figura 2). Una vez documentado el diagnóstico es valorada nuevamente por neurología y se decide la derivación neuro-quirúrgica con una válvula de Hakim, la paciente es intervenida y presenta una importante mejoría de su cuadro neurológico y es dada de alta.



Figura 2. RM de Caso 2 con dilatación ventricular sin efecto compresivo.

Discusión

Se trata de dos pacientes quienes presentan hidrocefalia de presión normal asociada a dos cuadros clínicos neurológicos diferentes, pero que hacen parte de potenciales manifestaciones de la HPN; en el primer caso encontramos la típica tríada descrita para la enfermedad (alteración de la marcha, alteraciones cognitivas e incontinencia esfinteriana), y en el segundo caso encontramos alteraciones de la marcha por lentificación y la presencia de debilidad en las cuatro extremidades.

En el primer caso se documenta una infección crónica a nivel del SNC del tipo neurosífilis, sin presentar clínicamente, las fases primaria ni secundaria de la enfermedad, con estudio positivo para LCR y se descarta la presencia de otro tipo de entidad neoplásica o autoinmune, y en el caso 2 se confirmó la presencia de un LES con otros cuadros neurológicos, además de la HPN, que hacían parte de manifestaciones asociadas a AaF (eventos cerebro-vasculares). Ambos pacientes

fueron tratados de manera adecuada para sus enfermedades de base; en el caso 1 fue necesaria la hospitalización durante tres semanas para la administración intravenosa de penicilina cristalina a las dosis conocidas para neurosífilis, y en el caso 2, fue manejada con esteroides para la fase aguda de su enfermedad.

A pesar de los tratamientos establecidos y como consecuencia de una HPN establecida, fue necesaria la intervención neuroquirúrgica para la correspondiente derivación, una vez confirmado el diagnóstico. En ambos casos se presenta una mejoría parcial pero importante de la sintomatología previa que justifica el procedimiento; en el primer caso y como lo confirmó la biopsia cerebral, los cambios cerebrales presentes eran muy importantes, determinando la recuperación incompleta del paciente. Para el caso del LES hubo una mejor respuesta y la paciente se encuentra en control ambulatorio.

Es importante anotar que la situación que comparían ambos pacientes era la presencia de AaF a títulos altos; además, en el primer caso llamaron la atención los títulos de anti-cardiolipina IgM, los cuales se encontraban bastante elevados, síntoma compatible con el diagnóstico de neurosífilis como lo anotaron en su estudio Gallo y cols.¹⁶, donde determinaron la síntesis intratecal de cardiolipinas, principalmente del tipo IgM en la neurosífilis. También es conocido cómo a mayores niveles de AaC existe una mayor probabilidad de eventos tromboembólicos¹⁷. Estos datos son muy relevantes a la hora de analizar los dos casos informados y su posible papel en la generación de la HPN.

Queremos resaltar, entonces, la posibilidad de que estos auto-anticuerpos sean responsables, al menos en parte, de los potenciales mecanismos fisiopatológicos causantes de la HPN; si bien no sería una manifestación frecuente de los AaF en el SNC, sí alertaría a la comunidad médica hacia la búsqueda de estos anticuerpos ante la presencia de la enfermedad.

La causa de la HPN es muy poco conocida, en especial la asociada al SAF primario o secundario, y se ha relacionado con antecedentes de hemorragia subaracnoidea por cualquier mecanismo (traumático, malformación arteriovenosa, etc.), infecciones crónicas (meningitis sifilítica, tuberculosa, entre otras) y principalmente la de causa no aparente, al parecer por una meningitis fibrozante^{13,14}. Estas situaciones subyacen-

tes llevan a la falta de absorción del líquido cefalorraquídeo en la aracnoides, micro-trombosis venosa, micro-infartos y la meningitis aséptica, que serían los potenciales mecanismos fisiopatológicos responsables de la HPN¹⁵.

En este punto es donde cobra importancia la presencia de los AaF, pues estos anticuerpos, a través de muchas alteraciones pueden ser los responsables de la generación de los mecanismos descritos. Se sabe que existe una vasculopatía no inflamatoria con necrosis fibrinoide de vasos sanguíneos en cerebros en estudios postmortem de pacientes con LES^{18,19}; además esta vasculopatía, altamente asociada con AaF, podría ser de origen trombótico²⁰ o relacionada con cambios en las paredes de los vasos²¹ a través de otros mecanismos, tales como la ateromatosis acelerada por alta oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en presencia de Aa β_2 -Gp I, situación conocida como síndrome de estrés de membrana²², con la subsecuente disfunción endotelial, aumentando su actividad procoagulante a través de la expresión del factor tisular²³⁻²⁵ y moléculas de adhesión²⁶, fibronolisis alterada^{27,28} e imbalance de la relación tromboxano A2/prostaciclina^{29,30}; en los monocitos, se aumenta la expresión del factor tisular³¹⁻³⁵, y a nivel de las plaquetas se produce un aumento de su activación y agregación³⁰.

La habilidad de los Aa β_2 -Gp I séricos para unirse al tejido cerebral demostró la presencia de moléculas de β_2 -Gp I en astrocitos, neuronas y endotelios³⁶, resaltando sus propiedades antigénicas como células con cofactores y su unión a los AaF como mecanismos generadores de daño a nivel cerebral¹². Así, la lesión cerebral puede ocurrir por una interacción directa con las neuronas, y/o por mecanismos indirectos, tales como interacciones con los astrocitos y un subsecuente daño de su función como célula soporte de las neuronas¹¹.

Todos estos mecanismos también han sido materia de investigación en técnicas imagenológicas, a través de SPECT³⁷⁻⁴⁰ y RNM con espectroscopia⁴¹, en los cuales se evidencia un daño cerebral difuso y alteración de la perfusión cerebral, en estudios de pacientes con LES y SAF secundario.

Una vez activada esta serie de alteraciones que suceden en el SNC de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, característicamente a títulos altos y de manera

secundaria, se puede comprender cómo tales alteraciones llevan a la generación de los mecanismos responsables de la HPN (trombosis venosa cerebral, la falta de absorción del líquido cefalorraquídeo en la aracnoides asociado a micro-trombosis venosa y/o micro-infartos y alteración de meninges) y por consiguiente planteamos el potencial papel fisiopatológico de los AaF en el desarrollo de HPN y proponemos el estudio sistemático de estos anticuerpos ante la presencia de la enfermedad, así, como el tratamiento consecuente para evitar secuelas incapacitantes e irreversibles.

Conclusión

Se presentan dos casos nuevos de HPN asociados a AaF en el contexto de SAF secundario, que a pesar de tener unas entidades patológicas de base bien definidas (neurosífilis y LES), no explican por sí solas el desarrollo de la enfermedad, pero sí permiten proponer el papel fisiopatológico de los anticuerpos antifosfolípidos en la generación de la HPN. Se exponen los mecanismos por los cuales la presencia de estos auto-anticuerpos produce las alteraciones en el SNC, resaltando la falta de absorción de LCR por parte de las granulaciones aracnoides por micro-trombosis y/o micro-infartos y alteraciones meníngeas, que son responsables de la HPN. También se puede decir que la HPN es una forma mixta de las manifestaciones neurológicas del SAF (trombótica, psiquiátrica y manifestación no trombótica). Finalmente, ante la presencia de esta enfermedad debe descartarse la presencia de AaF e iniciar un tratamiento apropiado acorde al diagnóstico.

Referencias

- McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49: 193-280.
- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
- Hughes GRV. The Prosser-White oration 1983. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535-544.
- Khamashta MA, Gil A, Anciones B, Lavilla P, Valencia ME, Pintado V, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 681-683.
- Asherson RA, Derksen RH, Harris EN, Bouma BN, Gharavi AE, Kater L, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and 'lupus-like' disease: association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 253-259.
- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GRV. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 2003; 42: 200-213.
- Sun KH, Liu WT, Tsai CY, Liao TS, Lin WM, Yu CL. Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 707-712.
- Khalili A, Cooper RC. A study of immune responses to myelin and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 365-372.
- Oosting JD, Derksen RH, Blokzijl L, Sixma JJ, de Groot PG. Antiphospholipid antibody positive sera enhance endothelial cell procoagulant activity—studies in a thrombosis model. *Thromb Haemost* 1992; 68: 278-284.
- Del Papa N, Raschi E, Catelli L, Khamashta MA, Ichikawa K, Tincani A, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 551-561.
- Caronti B, Calderaro C, Alessandri C, Conti F, Tinghino R, Pini C, et al. Serum Anti-b2-glycoprotein I Antibodies from Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome Bind Central Nervous System Cells. *J Autoimmunity* 1998; 11: 425-429.
- Caronti B, Pittoni V, Palladini G, Valesini G. Anti-b2-glycoprotein I antibodies bind to central nervous system. *J Neurol Sci* 1998; 156(2): 211-219.
- Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965; 2(4): 307-327.
- Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebral fluid pressure: A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965; 273: 117-126.
- Mortiffee PR, Bebb RA, Stein H. Communicating hydrocephalus in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; (8): 1299-302.
- Gallo P, Sivieri S, Ferrarini AM, Giometto B, Ruffatti A, Ritter E, et al. Cerebrovascular and neurological disorders associated with antiphospholipid antibodies in CSF end serum. *J Neurol Sci* 1994; 122: 97-101.
- Briley DP, Coull BM, Goodnigh SH. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25: 221-227.
- Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus, a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 337-340.
- Hanly JG, Walsh BMG, Sangafang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 732-741.
- Lie JT. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis or both? *J Rheumatol.* 1989; 16: 713-715.
- Alarcon-Segovia D, Cardiel M, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989; 16: 762-767.
- Manson JJ, Iseberg DA. Antiphospholipid syndrome. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003; 35: 1015-1020.
- Oosting JD, Derksen RHW, Blokzijl L, Sixma JJ, de Groot PG. Antiphospholipid antibody positive sera enhance

- endothelial cell procoagulant activity: studies in a thrombosis model. *Thromb Haemost* 1992; 68: 278-284.
24. Branch DW, Rodgers GM. Induction of endothelial cell tissue factor activity by sera from patients with antiphospholipid syndrome: a possible mechanism of thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 206-210.
 25. Kornberg A, Renadineau Y, Blank M, Youinou P, Shoenfeld Y. Anti-beta 2-glycoprotein-I antibodies and anti-endothelial cell antibodies induce tissue factor in endothelial cells. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(Suppl): 27-31.
 26. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 237-240.
 27. Jurado M, Paramo JA, Gutierrez-Pimentel M, Rocha E. Fibrinolytic potential and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders. *Thromb Haemost* 1992; 688: 516-520.
 28. Ames PRJ, Tommasino C, Iannacone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies-a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75: 190-194.
 29. Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras LO. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991; 78: 2894-2899.
 30. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmunity Reviews* 2003; 2: 86-93.
 31. Cuadrado MJ, Lopez-Pedrerera C, Khamashta MA, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 834-841.
 32. Dobado-Barrios PM, Lopez-Pedrerera C, Velasco F, Aguirre MA, Torres A, Cuadrado MJ. Increased levels of tissue factor mRNA in mononuclear blood cells of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1578-1582.
 33. Reverter JC, Tàssies D, Font J, Monteagudo J, Escolar G, Ingelmo M, et al. Hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome is related to high induced tissue factor expression on monocytes and to low free protein S. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1319-1326.
 34. Reverter JC, Tàssies D, Font J, Khamashta MA, Ichikawa K, Cervera R, et al. Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1420-1427.
 35. Cakir B, Arnett FC, Roubey RAS. Autoantibodies to tissue factor pathway inhibitor in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: S281.
 36. Avery VM, Adrian DL, Gordon DL. Detection of mosaic protein mRNA in human astrocytes. *Immunol Cell Biol* 1993; 71: 215-219.
 37. Maeshima E, Yamada Y, Yukawa S, Nomoto H. Higher cortical dysfunction, antiphospholipid antibodies and neuroradiological examinations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1992; 31: 1169-1174.
 38. Kato T, Nanbu I, Tohyama J, Ohba S. Evaluation of cerebral perfusion imaging with N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine (IMP) in the cases of antiphospholipid syndrome. *Kaku Igaku. Jap J Nucl Med* 1995; 32: 31-40.
 39. Kao CH, Lan JL, Hsieh JF, Ho YJ, ChangLai SP, Lee JK, Ding HJ. Evaluation of regional cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO in primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Nucl Med* 1999; 40: 1446-1450.
 40. Hilker R, Thiel A, Geisen C, Rudolf J. Cerebral blood flow and glucose metabolism in multi-infarct-dementia related to primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2000; 9: 311-316.
 41. Sabet A, Sibbitt WL, Stidley CA, Danska J, Brooks WM. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1998; 29: 2254-2260.

CONGRESOS

CONGRESO EUROPEO DE REUMATOLOGÍA - EULAR 2009

10 AL 13 DE JUNIO DE 2009
COPENHAGUE - DINAMARCA
www.eular.org

XII CONGRESO COLOMBIANO DE REUMATOLOGÍA

13 AL 16 DE AGOSTO DE 2009
BOGOTÁ - HOTEL SHERATON
www.asoreuma.org

XVI CONGRESO PANAMERICANO DE REUMATOLOGÍA - PANLAR 2010

25 AL 28 DE ABRIL DE 2010
SANTIAGO - CHILE
www.panlarchile2010.cl