



## Anticoagulante lúpico relacionado con amoxicilina

- Octavio Martínez Betancur, MD. Instructor Asistente. Unidad de Hematología. Universidad Nacional de Colombia.

Paciente de sexo masculino de dos y medio años de edad.

### Enfermedad Actual

El presente caso describe un inhibidor de la coagulación tipo anticoagulante lúpico (AL), detectado incidentalmente en un paciente de dos y medio años de edad, con historia de adenoiditis y episodios de faringoamigdalitis a repetición y en tratamiento con amoxicilina. Se le practicaron pruebas de coagulación previas a amigdalectomía, diagnósticas del inhibidor, el cual desapareció al cabo de un mes después de suspendido el antibiótico. El curso clínico evolucionó sin complicaciones.

Es inusual demostrar inhibidores de la coagulación en los niños, sin que exista una deficiencia heredada de factores de la coagulación, usualmente déficit severo de factor VIII procoagulante (F VIII:C), casos en que la presencia de anticuerpos contra el factor deficitario se presenta en cerca del 10% de quienes son repetidamente transfundidos con derivados plasmáticos que contienen F VIII:C (1-5). En particular, el AL es informado ocasionalmente en niños, asociado con lupus eritematoso sistémico (6, 7), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (8), tratamiento con penicilina o sus derivados (ampicilina, amoxicilina, cloxacilina) (9), en casos de faringitis estreptocócica (10) y de infecciones por adenovirus, virus de Epstein Barr y citomegalovirus (11), comportándose clínicamente en forma variable, como hallazgo incidental de laboratorio sin repercusiones clínicas o cursando con fenómenos oclusivos vasculares (7, 12, 13).

**Antecedentes.** El paciente tiene historia de episodios frecuentes de otitis media y amigdalitis desde el año de edad, sometido a múltiples tratamientos con penicilina. Episodio de adenoiditis al año de edad, sometido a resección quirúrgica de adenoides. Programado para amigdalectomía y estando medicado con amoxicilina se solicitan pruebas de coagulación preoperatorias, que mostraron un T.P normal y un TTPa prolongado 6.6 segundos respecto al control normal. Ante la evidencia de una prolongación significativa del TTPa, habiendo descartado factores de error relacionados con la toma de la muestra, así

como posible dilución del plasma (hematócrito 41%) y/o contaminación con muestras heparinizadas, se realizó TTPa cruzado con el fin de determinar si el resultado era debido a deficiencia de factores solubles de la vía intrínseca de la coagulación o a la presencia de inhibidores circulantes (Tabla 1).

**Tabla 1.** Tiempo de tromboplastina parcial activada, cruzado.

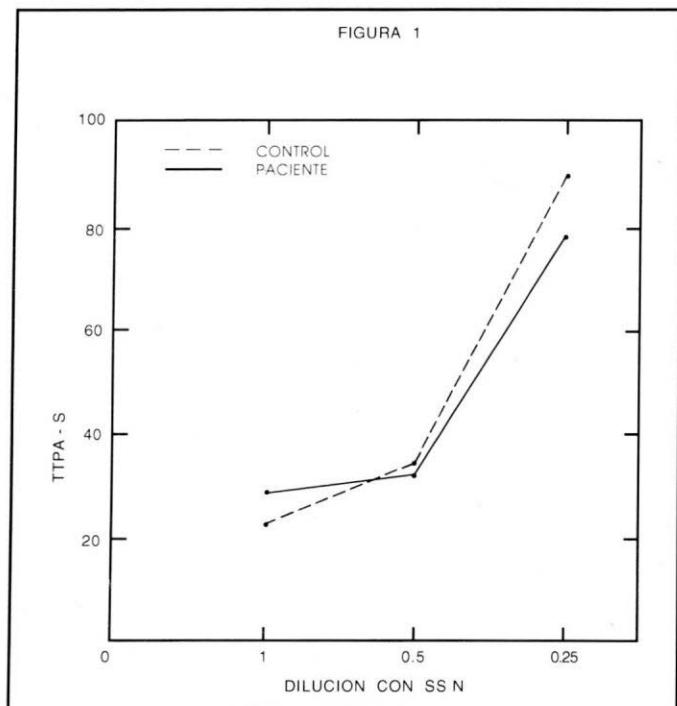
	Basal	Incubado dos horas a 37°C
Control normal (CN)	22.6 s	28.2 s
Cruzado 1:1 (paciente:CN)	24.5 s	
Cruzado 4:1 (paciente:CN)	25.8 s	
Paciente	28.0 s	27.1 s

La adición de plasma normal al plasma del paciente en la prueba basal, muestra corrección del TTPa del plasma hacia la normalidad, comportamiento de un déficit de algún factor de coagulación de la vía intrínseca, descartándose la presencia de inhibidores dependientes de la temperatura y del tiempo, dada la normalidad del TTPa de los plasmas incubados (14). No obstante, persistía la sospecha de un inhibidor débil porque la mezcla plasma paciente:plasma control, 4:1, corregía sólo parcialmente el TTPa (14, 15).

En los casos en que el TTPa está muy cerca al valor del control normal, se efectúan diluciones del plasma problema y testigo con solución salina normal y de esta manera se desenmascaran deficiencias leves de factores de coagulación (16). El patrón obtenido en las curvas de dilución mostró el efecto evidente en el 75% de los casos de AL (17), ya que la curva de diluciones del TTPa del paciente cursa con valores similares a los obtenidos en la curva de diluciones del control normal (Figura 1) (18), contrariamente a las curvas divergentes obtenidas cuando existe deficiencia de factores de la vía intrínseca o cuando existen inhibidores específicos (16).

La sensibilidad para detectar la presencia de un AL es mayor con pruebas de coagulación que usan plasma pobre en plaquetas y bajas concentraciones de tromboplastina, siendo la

sensibilidad del TTPa con kaolín significativamente mayor que todas las otras pruebas en su género, incluida la prueba de inhibición de trombosplastina tisular (19-22). No obstante, las pruebas de coagulación dependientes del TTPa realizadas al paciente, utilizaron ácido elágico como activador, cuya sensibilidad es equiparable a las pruebas que emplean kaolín como activador (23). Pruebas más específicas como neutralización por plaquetas y tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, no fueron realizadas (22, 24).



**Figura 1.** Tiempos de tromboplastina parcial activada de plasmas control normal y del paciente, diluidos con solución salina normal (SSN). Efecto de dilución del inhibidor visto en el 75% de casos de anticoagulante lúpico, contrario a curvas divergentes en casos de deficiencia de factores de coagulación vía intrínseca o de sus inhibidores específicos.

La marca de un anticoagulante lúpico es la prolongación de todas las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, no solamente el TTPa sino también el TP; en todos los casos el TTPa está más prolongado que el TP, el cual usualmente es normal (25).

La serología para lues fue no reactiva (26) y los anticuerpos IgG e IgM anticardiolipina fueron negativos. Al cabo de cuatro semanas de haber suspendido la amoxicilina oral, el seguimiento del paciente no mostró variaciones clínicas, con normalización del TTPa.

## METODOS

La muestra de sangre del paciente se recolectó mediante venipuntura con jeringa plástica y se mezcló con citrato de sodio al 3.8% en una proporción de 9:1 en un tubo plástico. La

sangre y el anticoagulante se mezclaron en un tiempo menor a los 15 segundos y las pruebas practicadas inmediatamente después de centrifugar la muestra a 3000 rpm durante 20 minutos con la finalidad de obtener plasma pobre en plaquetas. El plasma control pobre en plaquetas fue tomado de la mezcla de tres plasmas normales de sangre de donantes, tratada de igual manera que la del paciente.

Las pruebas de tiempo de protrombina (T.P) fueron realizadas por duplicado en un equipo MLA Electra 750A, siguiendo las instrucciones del manual del usuario y utilizando tromboplastina comercial extraída de cerebro de conejo y mezclada con calcio (Thromboplastin C-Dade). Las pruebas que se realizaron con base en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), fueron hechas por duplicado empleando cefalina preparada comercialmente, extraída de cerebro de conejo (Activated Cephalotin Reagent Dade) y mezclada con ácido elágico como activador. Las pruebas fueron repetidas si existían diferencias mayores a dos segundos entre cada muestra y su duplicado.

Para el TTPa basal e incubado dos horas a 37 grados centígrados en baño María, se emplearon mezclas de plasma del paciente:plasma control normal de 4:1 y 1:1. Para la realización del TTPa diluido, se emplearon diluciones de los plasmas a probar (paciente y testigo normal) con solución salina normal en proporciones de 1:2 y 1:4.

## DISCUSION

El TTPa es una prueba ampliamente utilizada como requisito preoperatorio, con la finalidad de detectar anomalías hereditarias de la coagulación sanguínea que afectan la vía intrínseca, considerándose incorrectamente como una prueba rutinaria de admisión. Obviamente, la frecuencia con que se solicita esta prueba es muchas veces mayor que la incidencia de los desórdenes hereditarios de factores de coagulación.

El estudio de Kitchens (27), realizado con 100 casos de TTPa prolongado y de causa desconocida, muestra que entre las posibles causas de prolongación hay que considerar las variables prelaboratorio que incluyen la rapidez con la que se haya realizado la venopunción y la recolección de la muestra, el deterioro de los factores de coagulación si la muestra no se analiza prontamente, la contaminación con heparina y la relación apropiada plasma:anticoagulante. Cuando se superan estas variables y se adecúa una técnica de laboratorio que sea sensible a la deficiencia parcial de alguno de los factores de la vía intrínseca de la coagulación, la variable que prima en la detección de la causa de prolongación del TTPa es su interpretación a la luz del cuadro clínico global (variable post-laboratorio).

Considerando estas variables, se encuentra que el AL es la causa del 33% de casos de prolongación del TTPa (27). Puesto que el TTPa está invariablemente prolongado en pacientes con AL y es considerada la prueba de tamizaje más sensible para su detección (28), se puede inferir que la introducción del TTPa como prueba de tamizaje rutinaria para trastornos de coagulación no ha sido totalmente inútil, puesto que ha redundado en un incremento en el reconocimiento del AL (22). El AL describe agentes circulantes adquiridos que inhiben las pruebas de coagulación *in vitro* (19, 20), a pesar de estar los factores de coagulación individualmente con actividad normal. El AL es una inmunoglobulina (Ig), usualmente Ig G que reacciona con fosfolípidos mezclados en reacciones *in vitro*.

En su presencia hay inhibición de la generación del complejo activador de protrombina que se forma por la interacción del complejo factor Xa, factor Va y el fosfolípido de reacción, en presencia de calcio. Es por esto que los criterios mínimos para el diagnóstico de AL incluyen: anormalidad de una prueba de coagulación dependiente de fosfolípido, siendo el TTPa la prueba de tamizaje más sensible; demostración que la anormalidad es debida a un inhibidor; evidencia que el inhibidor está dirigido contra un fosfolípido y no contra una proteína específica de la coagulación.

Para determinar que la prolongación de una prueba de coagulación es debida a una deficiencia de factores de coagulación o a un inhibidor, se mezclan volúmenes iguales de plasma normal y plasma del paciente y se repite la prueba. Esta prueba se llama basal cruzada. El plasma que es deficiente en un factor de la coagulación, corregirá con plasma normal y la prueba de tamizaje retornará a su rango normal. En presencia de un inhibidor, sin embargo, la prueba de tamizaje permanecerá prolongada, dado que el inhibidor en el plasma problema neutralizará el factor de coagulación en el plasma normal.

Existen dos tipos de inhibidores de la coagulación; inhibidores específicos de la coagulación, dirigidos contra factores específicos de la coagulación, frecuentemente contra el factor VIII:C, e inhibidores inespecíficos de la coagulación, dirigidos contra el fosfolípido necesario para la generación de protrombinasa, el mal llamado AL y que debería llamarse anticuerpo antifosfolípido. El comportamiento *in vitro* de estos inhibidores inespecíficos es el de la no corrección del TTPa basal; en casos de inhibidores específicos y en particular los dirigidos contra el factor VIII:C, pueden no manifestarse en la prueba cruzada basal, puesto que estos anticuerpos son generalmente dependientes del tiempo y de la temperatura, necesitándose una mezcla incubada a 37 grados centígrados durante dos horas para demostrar su presencia.

Pueden surgir problemas para la detección de inhibidores

débiles de la coagulación o a títulos bajos, no solamente del tipo del AL sino también específicos, puesto que la mezcla a partes iguales del plasma del paciente y del plasma normal puede no ser suficientemente sensible; una modificación de esta mezcla a partes iguales se hace incrementando la proporción de plasma del paciente:plasma normal, 4:1. Esta modificación hace la prueba suficientemente sensible para detectar inhibidores presentes a bajas concentraciones (15).

El caso descrito muestra la presencia de un inhibidor de la coagulación de efecto inmediato, a título bajo. Puesto que el AL usualmente interfiere con la cuantificación de todos los factores de la vía intrínseca cuando son medidos en pruebas de una sola etapa dependientes de fosfolípidos, el Working Party of Acquired Inhibitors of Coagulation (23) recomienda, entre otros criterios diagnósticos de AL, considerar una disminución en por lo menos dos factores de coagulación (VIII, IX, XI o XII). Este fenómeno de aparente disminución de factores, se normaliza progresivamente en la medida en que el plasma se diluye en la prueba de cuantificación. Este incremento en la actividad de un factor, observado al diluir el plasma del paciente, se obtiene por el no paralelismo de las curvas de cuantificación de factores, hecho que se sucede en 75% de los casos.

Esta es la causa de la corrección de la curva de diluciones del TTPa, en la que se hacen diluciones del plasma del paciente con solución salina normal y se obtienen valores similares a los obtenidos en la curva de diluciones del control normal (16-18, 25). Este fenómeno ha sido llamado "dilución del inhibidor" (29). El caso descrito muestra la presencia de un inhibidor de la coagulación, de efecto inmediato, a título bajo y con sensibilidad a la dilución con solución salina normal de tal manera que la curva de diluciones del TTPa del plasma del paciente corrige a valores del plasma control, comportamiento propio de un AL. En los niños, el AL se encuentra más a menudo en pacientes con tonsilitis y adenoides inflamadas, recibiendo penicilina o uno de sus derivados o bien, han recibido estos medicamentos durante los dos últimos meses previos al estudio. Esta asociación es probablemente coincidente en este grupo de niños en quienes las pruebas de tamizaje preoperatorias son realizadas con mayor frecuencia, como requisito para tonsilectomía. Este tipo de inhibidor eventualmente desaparece en los pacientes, a menudo entre tres y 12 semanas después de haber suspendido el tratamiento antibiótico (9, 29).

La presencia de una AL favorece la ocurrencia de trombosis vascular, puesto que inhibe la formación de complejo trombomodulina-proteína C-proteína S, esencial para la rápida trombolisis del factor Va tanto sobre fosfolípidos como sobre la superficie plaquetaria (30-32). La proporción de pacientes

con AL y trombosis es aproximadamente igual en todos los grupos de edad, excepto en niños menores de diez años, sin que exista informe en la literatura que hable de eventos trombóticos en niños con AL a esta edad. Más aún, los AL inducidos por drogas o infecciones no acarrean riesgo de oclusión vascular (33). En pacientes mayores de diez años, el riesgo de trombosis no depende de un solo factor individual sino de la suma de factores como trombocitopenia asociada y de títulos altos de anticuerpos anticardiolipina.

El AL puede algunas veces asociarse con sangrado, aunque raramente relacionarse directamente con su presencia; el sangrado en pacientes con AL es debido a trombocitopenia concurrente o a hipoprotrombinemia (34-37).

Los procedimientos quirúrgicos mayores pueden ser realizados en forma segura en casi todos los pacientes con AL, siempre que tengan un tiempo de sangría normal, excluyendo trombocitopenia y con un T.P no mayor de 2.3 segundos respecto al control (29, 34).

Existe una amplia familia de anticuerpos antifosfolípidos los cuales coexisten en grado variable en un mismo paciente, de tal manera que un subgrupo individual de anticuerpos define parámetros observables tales como actividad de AL, prueba serológica para sífilis falsamente reactiva, título de anticuerpos anticardiolipina. Al ser los AL y los anticuerpos anticardiolipina subgrupos separados de anticuerpos, se explica la discordancia a menudo vista entre las dos actividades, de tal manera que, los anticuerpos antifosfolípidos detectados por una prueba no son necesariamente detectados en otra de ellas (26, 38-40).

En el 22 a 44% de casos de pacientes con AL se encuentra prueba serológica para sífilis falsamente reactiva (10, 29), porque la cardiolipina presente en el antígeno de la prueba

puede absorber la actividad del inhibidor de la coagulación, reaccionando en forma cruzada. Sin embargo, esto no implica que todos los anticuerpos antifosfolípidos que reaccionan con la cardiolipina tengan actividad de AL (18).

El AL tiene una gran asociación con fosfolípidos de unión, de composición hexagonal que pueden configurarse *in vivo* como resultado de daño de membrana, mientras que los anticuerpos anticardiolipina tienen afinidad por fosfolípidos laminares en una composición bilipídica.

## CONCLUSIONES

Cada vez se solicitan con mayor frecuencia pruebas de coagulación preoperatorias con la finalidad de detectar defectos hemostáticos que puedan acarrear complicaciones. El hallazgo inesperado de un TTPa prolongado necesita ser investigado, pues en un niño asintomático es de trascendental importancia diferenciar entre una hemofilia leve, con gran riesgo de sangrado quirúrgico y los inhibidores inespecíficos de la coagulación sin ningún riesgo inherente.

Desde el advenimiento del TTPa para la detección de anormalidades de la vía intrínseca de la coagulación, se ha demostrado su sensibilidad para la detección del AL, causa de prolongación del TTPa en 33% de casos. Clínicamente una historia de exposición reciente a penicilina o a sus derivados en un paciente con episodios frecuentes de amigdalitis y/o adenoiditis, debe orientar hacia la posible presencia de un inhibidor inespecífico de la coagulación. La presencia de este tipo de inhibidores no contraindica procedimientos quirúrgicos mayores, siempre que no existan anormalidades del tiempo de sangría ni del T.P. Este tipo de inhibidores eventualmente desaparece en todos los pacientes, usualmente entre tres y 12 semanas después de suspender la terapia antibiótica.

## REFERENCIAS

1. Hemophilia Study Group. The Natural History of Factor VIII:C Inhibitors in Patients with Hemophilia A: A National Cooperative Study. II. Observations on the Initial Development of Factor VIII:C Inhibitors. *Blood* 1988; 71: 344-348.
2. Kesteven PJ, Holand LJ, Lawrin AS, Savidge GF. Inhibitor to Factor VIII in Mild Haemophilia. *Throm Haemostas* (stuttgart) 1984; 52: 50-52.
3. Hoyer LW. Molecular Pathology and Immunology of Factor VIII Haemophilia and Factor VIII:c Inhibitors. *Hum Pathol* 1987; 18: 153-161.
4. Biggs R. Antibodies to Factor VIII Clotting Activity (VIII:c). In: Biggs R, Rizza CR. Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis. Blackwell Scientific Publications. 3rd Ed. 1984: 205-241.
5. Kasper CK, Dietrich SL. Comprehensive Management of Haemophilia. *Clin Haematol* 1985; 14: 489-512.
6. Sherry WJ, Kredich DW, Pisetsgy DS. Patterns of Autoantibody Expression in Pediatric and Adult Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 1329-1334.
7. Berstein ML, Salusinsky-STernbach M, Bellefleur M, Esseltine DW. Thrombotic and Hemorrhage Complications in Children With the Lupus Anticoagulant. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1132-1135.
8. Burns ER, Krieger BZ, Berstein L, Rubinstein A. Acquired Circulating Anticoagulants in Children With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Pediatrics* 1988; 82: 763-765.
9. Orris DJ, Lewis JH, Spero JE, Hasiba U. Blocking Coagulation Inhibitor in Children Taking Penicillin. *J Pediatr* 1980; 97: 426-429.
10. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI. Thrombosis in Patients with the Lupus Anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156-159.
11. Brodeur GM, O'neill PJ, Wilimas JA. Acquired Inhibitors of Coagulation in non-hemophiliac Children. *J Pediatr* 1980; 96: 439-441.

12. Mackay RJ, Menahem S, Ekert H. Deep Vein Thrombosis in Association with a Circulating Endogenous Anticoagulant. *J Pediatr* 1982; 101: 75-78.
13. Corrigan JJ. Thrombosis in Patients with a Circulating Anticoagulant. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1098.
14. Triplett DA, Brandt J. Laboratory Identification of the Lupus Anticoagulant. *Br J Haematol* 1989; 73: 139-142.
15. Godwin J, Roberts HR. Immunology of Acquired Inhibitors to Clotting Proteins. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 3rd Ed. 1986: 635-649.
16. Cuéllar F, Lozano J, Sarmiento JJ y col. Protocolo para el estudio de la Hemofilia A y B en Medellín. *Acta Med Colomb* 1985; 10: 192-196.
17. Triplett DA, Brandt JT, Maas RL. The Laboratory Heterogeneity of Lupus Anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 946-951.
18. Gil I, Echavarria E, Molina J. Anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Med Colomb* 1989; 14: 321-332.
19. Anónimo. Lupus Anticoagulant (Editorial). *Lancet* 1984; 1: 1157-1158.
20. Lesperance B, David M, Rauch J, Infante-Rivard C, Rivaray GE. Relative Sensitivity of Different Tests in the Detection of Low Titers Lupus Anticoagulant. *Thromb Haemostas* (Stuttgart) 1988; 60: 217-219.
21. Liu HM, Wong KL, Lin CK, et al. The Reappraisal of Dilute Tissue Thromboplastin Inhibition Test in the Diagnosis of Lupus Anticoagulant. *Br J Haematol* 1989; 72: 229-234.
22. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer J. Laboratory Diagnosis of Lupus Inhibitors: A Comparison of Tissue Thromboplastin Inhibition Procedure with a New Platelet Neutralization Procedure. *Am J Clin Pathol* 1983; 73: 678-682.
23. Green D, Hougie C, Kazmier FJ, Lechner K, et al. International Committee Communications. Report of the Working Party on Acquired Inhibitors of Coagulation: Studies of the "Lupus Anticoagulant. *Thromb Haemostas* (Stuttgart) 1983; 49: 144-146.
24. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS. The Use of the Dilute Russell Viper Venom for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants. *Blood* 1986; 68: 869-874.
25. Shapiro SS, Thiagarajan P. Lupus Anticoagulants. *Prog Hemost Thromb* 1982; 6: 263-286.
26. Haris EN, Phil M, Asherson RA, Huches GRV. Antiphospholipid Antibodies-Autoantibodies with a Difference. *Ann Rev Med* 1988; 39: 261-271.
27. Kitchens CS. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time of Unknown Etiology: A Prospective Study of 100 Consecutive Cases Refered for Consultation. *Am J Hematol* 1988; 27: 38-45.
28. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A Clinical Study of the Lupus Anticoagulant. *Blood* 1976; 48: 499-509.
29. Hougie C. Circulating Anticoagulants. In: Poller L. *Recent Advances in Blood Coagulation* 1985; 4: 63-90.
30. Marciniak E, Romond EH. Impaired Catalytic Function of Activated Protein C: A New In Vitro Manifestation of Lupus Anticoagulant. *Blood* 1989; 74: 2426-2432.
31. Tsakiris DA, Settas L, Makris PE, Marbet GA. Lupus Anticoagulant-Antiphospholipid Antibodies and Thrombophilia. Relation to Protein C-Protein S-Thrombomodulin. *J Rheumatol* 1990; 17: 785-789.
32. Malia RG, KitchenI S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of Activated Protein C and Ints Cofactor Protein S by Antiphospholipid Antibodies. *Br J Haematol* 1990; 76: 102-107.
33. Lechner K. Lupus Anticoagulant and Thrombosis. In: Verminete A, Vermylenj, Lijaen HR, Amout J. *International Congress in Haemostasis and Thrombosis 1987*. International Society on Thrombosis and Haemostasis and Leuven University Press. Leuven 1987: 525-547.
34. Gaspineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, Bowie JW. Lupus Anticoagulant: An Analysys of the Clinical and Laboratory Features of 219 Cases. *Am J Hematol* 1985; 19: 265-275.
35. Bajaj SP, Rapaport SI, Fieser DS, Herbst KD, Schwartz DB. A Mechanism for the Hypoprothrombinemia of the Acquired Hypoprothrombinemia-Lupus Anticoagulant Syndrome. *Blood* 1983; 61: 684-692.
36. Edson JR, Vogt JM, Hasegawa DK. Abnormal Prothrombin Crossed Immunoelectrophoresis in Patients with Lupus Inhibitors. *Blood* 1984; 64: 807-816.
37. Hanis EN, Gharavi AE, Hede U et al. Anticardiolipin Antibodies in Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231-234.
38. Lo SCL, Salem HH, Howard MA, Oldmeadow MJ, Forki NBG. Studies of Natural Anticoagulant Proteins and Anticardiolipin Antibodies in Patients with the Lupus Anticoagulant. *Br J Haematol* 1990; 76: 380-386.
39. McNeil, Chesterman CN, Krilis SA. Anticardiolipin Antibodies and Lupus Anticoagulants Comprise Separate Antibody Subgroups with Different Phospholipid Binding Characteristics. *Br J Haematol* 1989; 73: 506-513.
40. Harris EN. Antiphospholipid Antibodies (Annotation). *Br J Haematol* 1990; 74: 1-9.