

# Síndrome antifosfolípido primario y microangiopatía trombótica renal

J. Martínez Ara, M. J. Fernández Reyes, M. L. Picazo\*, F. Borrego, F. Escuin y L. Sánchez Sicilia

Servicio de Nefrología. \* Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

## RESUMEN

Comunicamos la afectación renal en una paciente en el curso del síndrome antifosfolípido primario (SAFLP), caracterizada clínicamente por proteinuria, microhematuria, hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia renal moderada y con patrón histológico de microangiopatía trombótica. El tratamiento combinado esteroideo, inmunosupresor y antiagregante plaquetario condujo a una evidente mejoría clínica y de los parámetros inmunológicos (notable disminución del título de anticuerpos anticardiolipina) y desaparición del anticoagulante lúpico, con remisión de la proteinuria y de la microhematuria, pese a lo cual el filtrado glomerular permaneció reducido y en niveles similares a los pretratamiento.

Palabras clave: **Síndrome antifosfolípido primario. Microangiopatía trombótica renal. Insuficiencia renal crónica.**

## PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND RENAL THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

### SUMMARY

We report a patient with the primary antiphospholipid syndrome associated with nephropathy, clinically manifested by proteinuria, haematuria, high blood pressure and mild renal insufficiency. Renal biopsy showed glomerular and arteriolar lesions of thrombotic microangiopathy. Medical treatment combining steroids, cyclophosphamide, and platelet anti-agregant drugs provided improvement in the clinical and immunological pattern, with disappearance of proteinuria, microhematuria and the lupus anticoagulant, and a substantial decrease of the titre of anticardiolipin antibodies, but renal function remained at a similar level to that before the treatment was initiated.

Key words: **Primary antiphospholipid syndrome. Renal thrombotic microangiopathy. Chronic renal failure**

Recibido: 23-XI-1990.  
En versión definitiva: 15-II-1991.  
Aceptado: 15-II-1991.

Correspondencia: Dr. Jorge Martínez Ara.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital La Paz.  
Paseo de la Castellana, 261.  
28046 Madrid.

## Introducción

Los anticuerpos antifosfolípido (Ac aFL) son inmunoglobulinas de clase IgG, IgM o IgA dirigidas contra fosfolípidos cargados negativamente, siendo responsables de la serología lútica reagínica falsamente positiva, el anticoagulante lúpico (AL) y los Ac anticardiolipina (Ac aCL)<sup>1-5</sup>.

Es el lupus eritematoso sistémico (LES) la enfermedad en la que más frecuentemente ha sido descrita su presencia<sup>6-10</sup>, aunque también se ha observado en otras enfermedades de tipo autoinmune, infecciosas, inducidas por fármacos, neoplasias hematológicas y sólidas, inmunodeficiencias primarias y en personas de edad avanzada<sup>5, 10, 11</sup>, así como en pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>12</sup>. El cuadro clínico subsiguiente, que recibe los nombres de síndrome anticardiolipina<sup>13, 14</sup>, síndrome de los Ac antifosfolípidos<sup>15</sup> y síndrome antifosfolípido (SAFL), se caracteriza por la asociación de trombosis arteriales y/o venosas y pérdidas fetales recurrentes, a menudo acompañadas de trombopenia. No obstante, la presencia de estos anticuerpos, con sus manifestaciones clínicas asociadas, en enfermos que no padecen ninguna de las enfermedades de base antes referidas, ha permitido definir el síndrome antifosfolípido primario (SAFLP)<sup>16</sup>. En esta situación, rara vez ha sido comunicada la existencia de nefropatía, así como sus características clínicas e histológicas. Presentamos a continuación un caso de SAFLP con nefropatía, caracterizada por la existencia de trombosis intraglomerular (microangiopatía trombótica renal).

## Caso clínico

Mujer de 31 años de edad, que ingresa en nuestro Servicio el 21-III-1990 para estudio de hipertensión arterial (HTA) y alteraciones analíticas urinarias.

Antecedentes familiares de hipertensión arterial (HTA) en padre, y hermano con malformaciones múltiples.

Refería haber presentado expectoración hemoptoica ocasional, epistaxis frecuentes y equimosis espontáneas o ante mínimos traumatismos, así como disnea de moderados esfuerzos y edemas ocasionales en EEII. Había notado la aparición de episodios de palidez facial y de frialdad, palidez y dolor en manos y pies. Refería jaquecas con características de migraña, parestesias en EEII y hemicara, así como episodios bruscos de desconexión del medio, con conversación incoherente. Había tenido un embarazo normal, que fue seguido de pérdidas fetales de repetición a los ocho, tres y dos meses de gestación, sucesivamente. Durante el segundo embarazo le fue detectada HTA, recibiendo a partir de entonces sucesivos tratamientos hipotensores, que hubo de suspender por intolerancia.

Fue ingresada en otro hospital, donde le fueron realizadas diversas exploraciones: ecografía renal, gammagrafía suprarrenal con IMBC, electromiograma (EMG) y biopsia de músculo y nervio, que fueron informadas como normales.

En la exploración física destacaba la existencia de un soplo sistólico grado III/VI en foco mitral, irradiado a axila, con refuerzo del segundo tono a nivel de foco tricúspide, la presencia de equimosis aisladas y lesiones de livedo reticularis en EEII, y la existencia de HTA (180/100 mmHg). La exploración neurológica era normal. El fondo de ojo mostraba un discreto aumento del reflejo parietal arterial y se observaba una hemorragia en llama en retina izquierda.

Desde el punto de vista analítico se comprobó la existencia de una eosinofilia de 1.041 c/mm<sup>3</sup>, anemia (hemoglobina de 10,6 g/dl) normocítica y normocroma, con 18 % de reticulocitos. LDH de 245 UI/ml y haptoglobina de 80 mg/dl. Test de Coombs directo: poliespecífico, 1; monoespecífico, C3d; w, IgG, 1 (en resumen, débil positividad). Test de Coombs indirecto: negativo. Estudio de coagulación: actividad de protrombina, 72 %; T. de cefalina, 39" (control = 27"); plaquetas, 100.000/mm<sup>3</sup>. Fibrinógeno, 520 mg/dl. PDF, 30 µg/ml. Dímero D: < 0,5 µg/ml. Antitrombina III, 122 %; proteína C, 88 %; plasminógeno, 10,7 %; α1-2 antiplasmina, 127; T. de lisis de euglobulinas, 450'; T. de lisis de euglobulinas tras oclusión venosa, 140'. Anticuerpos antiplaquetas, negativos. Se confirmó la presencia del anticoagulante lúpico mediante la positividad de diferentes tests (T. parcial de tromboplastina activada alargado no corregible con la adición de plasma normal, test de Exner<sup>17</sup> y T. diluido de veneno de víbora de Russell<sup>18</sup>).

VDRL y FTA-absorción: negativos. Ag superficial y anticore HB: negativos. IgG, 1.030; IgA, 129; IgM, 300 (mg/dl); C3, 82; C4, 15,5 (mg/dl); factor reumatoide negativo: Ac antinucleares (Ac AN), anti-DNA y anti-ENA (Ro), negativos. Inmunocomplejos circulantes, 23 µg/ml (positividad = >35 µg/ml); Ac anti-membrana basal glomerular, negativos; Ac anti-citoplasma del neutrófilo, negativos. Crioglobulinas, negativas. Ac anticardiolipina (ELISA); IgC, 600; IgM, 20 (UI/ml).

Creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>), 1,5 mg/dl; aclaramiento de Cr<sub>s</sub> (Cr<sub>cl</sub>), 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Proteinuria, 2,8 g/24 horas. Sedimento, 20-25 hematíes/campo. Urocultivo, estéril.

Mantoux, 20 mm de induración; BK seriados en esputo, negativos.

Ecografía abdominal: sin hallazgos. Electroencefalograma: sin significación patológica. EMG: leve neuropatía periférica axonal motora crónica. Radiografía de tórax: patrón alveolar en ambas bases. Exploración funcional respiratoria: curva flujo-volumen y pletismografía en el límite inferior de la normalidad; capacidad de difusión de CO acortada. Ecocardiograma: insuficiencia mitral moderada e insuficiencia aórtica leve (endocarditis de Libman-Sacks). Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica leve con sobrecarga de volumen.

La flebografía renal mostró permeabilidad de ambas venas renales. Le fue practicada biopsia renal percutánea con aguja de Menghini, comprobando la existencia de una glomerulonefritis (GN) proliferativa difusa mesangial ligera con dobles contornos claros focales (figs. 1 y 2) y

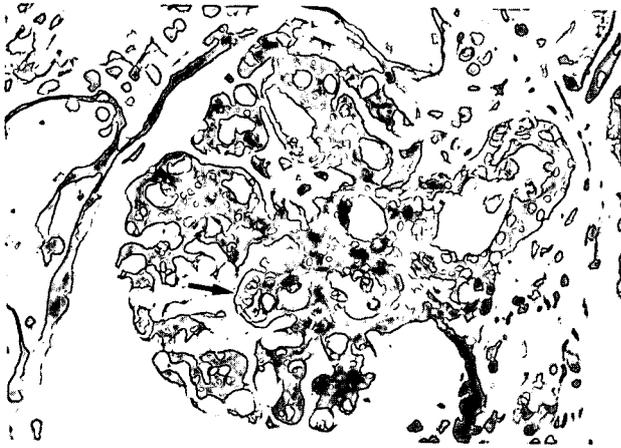


Fig. 1.—Glomérulo con moderado incremento de la matriz y celularidad mesangiales. Algunas paredes capilares están engrosadas y presentan imágenes de dobles contornos (flecha). (PAS 400 X.)

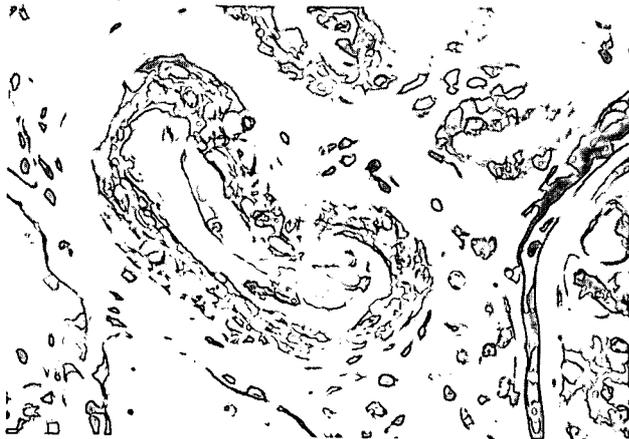


Fig. 2.—Arteriola parcialmente ocluida por un trombo. (PAS 400 X.)

trombos arteriolares (fig. 2). El estudio inmunohistológico permitió observar un mínimo depósito granular de IgG, IgM y C3 en mesangio y paredes capilares y de Clq en paredes capilares. No se demostró presencia de fibrinógeno.

La paciente fue tratada con hipotensores (enalapril, 20 mg/día, y prazosin, 9 mg/día), antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, 250 mg/día, y dipiridamol, 300 mg/día; prednisona, 20 mg/día; ciclofosfamida, 150 mg/día, con control periódico de la cifra de leucocitos, e hidradidas (300 mg/día). Fue dada de alta tras treinta y dos días de hospitalización.

En controles posteriores, con un seguimiento de cinco meses desde el inicio del tratamiento, se comprobó un adecuado control de la TA con monoterapia (enalapril a dosis bajas), permaneciendo asintomática, aunque con persistencia de las lesiones de livedo reticularis. Desde el punto de vista analítico, el filtrado glomerular, medido por el Ccr, osciló entre 43 y 54 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con Crs en-

tre 1,5 y 1,7 mg/dl. La proteinuria se negativizó y desapareció la microhematuria. La cifra de plaquetas se normalizó. Si bien inicialmente el título de Ac aCL permanecía en un rango similar al del período pretratamiento, posteriormente se comprobó una progresiva reducción hasta la desaparición de los de clase IgM, y alcanzar los de clase IgG 35 UI/ml (fig. 3). El estudio del AL permitió comprobar inicialmente la persistencia de la positividad del test de Exner, si bien las restantes técnicas para su detección tendían a normalizarse, normalización que tuvo lugar en controles posteriores. El Coombs directo e indirecto y la serología luética persistieron negativos. El estudio EMG continuaba poniendo de manifiesto signos de neuropatía axonal crónica leve, y la exploración funcional respiratoria mostraba una mecánica respiratoria normal, con persistencia de una difusión de CO acortada (61 %).

**Discusión**

La existencia en la enferma de un título elevado de Ac y aCL de clase IgG y título medio de clase IgM, con positividad del AL, y un cuadro clínico exteriorizado como pérdidas fetales de repetición, valvulopatía mitroaórtica, con manifestaciones neurológicas de migraña y accidentes isquémicos transitorios, neuropatía axonal crónica, fenómeno de Raynaud y livedo reticularis, trombopenia y posible hipertensión pulmonar, confirman el diagnóstico de SAFL y cumple los criterios exigidos para su diagnóstico<sup>15</sup>. Por otra parte, no fue identificable en nuestra paciente ninguna de las enfermedades habitualmente asociadas con la presencia de Ac aFL<sup>5, 10-12</sup>, por lo que es encuadrable en su forma «primaria».

Las manifestaciones clínicas relacionadas con los aCL han sido ampliamente descritas<sup>2-5, 13, 20</sup> y son atribuibles al

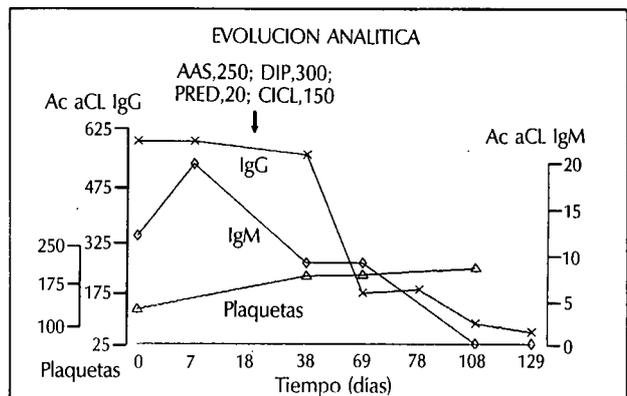


Fig. 3.—Evolución de los parámetros inmunológicos y del recuento plaquetario antes y después del tratamiento con 250 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS), 300 mg/día de dipiridamol (DIP), 150 mg/día de ciclofosfamida (CICL) y 20 mg/día de prednisona (PRED).

Ac aCL IgG = Anticuerpos anticardiolipina de clase IgG (UI/ml).

Ac aCL IgM = Anticuerpos anticardiolipina de clase IgM (UI/ml).

Plaquetas (x 1.000 células/mm<sup>3</sup>).

desarrollo de trombosis arterial y/o venosa en cualquier territorio del organismo.

Las relaciones entre Ac aFL y nefropatía son aún poco conocidas. Cabe cuestionarse, en primer lugar, si la presencia de estos auto Ac confiere alguna característica a la nefropatía del LES. En este sentido, pocos estudios han prestado su atención a estas relaciones, con resultados frecuentemente contradictorios. ¿Existe una mayor incidencia de nefropatía en pacientes con LES y presencia de Ac aFL? Algunos autores han sugerido un papel «protector» de los Ac aCL sobre el riñón en base a la existencia de una menor incidencia de enfermedad renal en pacientes con LES portadores de aCL<sup>6-8</sup>. Así, Harris y cols.<sup>6</sup> indicaron una incidencia de nefropatías en el 25 % de los pacientes con Ac anti-CL positivos frente al 44 % de los negativos. Cronin y cols.<sup>7</sup> encontraron una relación inversa, aunque no significativa, entre la presencia de Ac aCL de clase IgG y la existencia de nefropatía, resultados similares a los de Weidmann y cols.<sup>8</sup>, aunque con los de clase IgA. En este sentido, McHugh y cols.<sup>21</sup> han descrito un subgrupo de pacientes con LES y manifestaciones sistémicas «mayores» con afectación renal y cerebrovascular, y que pueden ser identificados por la presencia de un marcador cutáneo (livedo reticularis) y niveles elevados de aCL de clase IgG. Considerado globalmente, en el grupo presentado la incidencia de nefropatía era ligeramente inferior en los pacientes con aCL.

No obstante, estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores, como Font y cols.<sup>22</sup>, que han detectado una ligera, aunque no significativa, mayor incidencia de nefropatía en los pacientes con aFL (31 % frente al 29 %). Otros<sup>9</sup> han encontrado resultados similares en pacientes con Ac aFL, siendo estadísticamente significativos en relación con la presencia de Ac aCL, aunque no con el AL.

¿Es posible identificar algún marcador histológico renal en los pacientes con LES y Ac aFL? Además de una mayor incidencia de nefropatía membranosa en estos pacientes descrita por algunos autores<sup>9</sup>, otros<sup>23</sup> han demostrado, en estrecha correlación con la existencia de un anticoagulante circulante, una mayor presencia de trombos intraglomerulares, preferentemente en las formas proliferativas, tanto focales como difusas, menor en las membranosas y ausente en las mesangiales, siendo menos frecuente la trombosis arterial. Igualmente, Glueck y cols.<sup>24</sup> observaron con posterioridad resultados similares al comprobar una incidencia significativamente mayor de fenómenos trombóticos arteriales o glomerulares en pacientes con GN proliferativa difusa y presencia de AL. Por su parte, Magil y cols.<sup>25</sup> y Kleinknecht y cols.<sup>26</sup> han descrito la existencia de lesiones de microangiopatía trombótica o vasculopatía renal en pacientes con LES o «enfermedad lupus-like» y AL, en ausencia de proliferación glomerular. Las manifestaciones trombóticas pueden ocurrir, por otra parte, en el territorio venoso renal principal<sup>27</sup>, situación que fue descartada en nuestra paciente.

La incidencia y las características de la nefropatía en el

SAFL primario han sido menos descritas aún que en las formas asociadas al LES, no haciéndose referencia a las mismas incluso en las grandes series publicadas<sup>28-30</sup>. Únicamente Barquinero y cols.<sup>31</sup> han descrito recientemente en seis de 27 pacientes con SAFL primario la existencia de alteraciones analíticas urinarias, cuatro con proteinuria, comprobando la existencia de fenómenos trombóticos en glomérulos y vasos, con estudio inmunohistológico negativo en los dos pacientes a los que se practicó biopsia renal.

Por su parte, Kincaid-Smith y cols.<sup>32</sup> comunicaron los resultados de un estudio realizado en mujeres, de las que únicamente cuatro mostraban evidencia serológica de LES, con AL y pérdidas fetales de repetición. La función renal estaba severamente alterada en cuatro y moderadamente en seis. Les fueron realizadas un total de 22 biopsias renales, observando en las practicadas durante o inmediatamente después del embarazo lesiones fibrinoides agudas: trombos de fibrina en arteriolas glomerulares y arterias dobles contornos en las paredes capilares glomerulares. Las practicadas más alejadamente del embarazo mostraban persistencia de los dobles contornos, así como un estrechamiento de la luz arterial debido a la recanalización de trombos y proliferación celular intimal. El estudio permitía concluir que las lesiones eran básicamente similares a las de la microangiopatía trombótica y a las descritas en el fracaso renal posparto, y que son características de la presencia del AL.

Recientemente<sup>33</sup> ha sido comunicado un caso de microangiopatía trombótica renal, exteriorizada clínicamente como insuficiencia renal rápidamente progresiva e HTA, en relación con la presencia de Ac aFL, y en el que no pudieron demostrarse alteraciones en la fibrinólisis, atribuyéndose la trombosis generalizada a un efecto procoagulante de estos auto-Ac.

Aunque en nuestra paciente el seguimiento tras el inicio del tratamiento combinado con esteroides, inmunosupresores y antiagregantes plaquetarios no fue muy dilatado, los resultados preliminares parecen confirmar la eficacia del mismo, ya que mejoraron o remitieron muchos de sus síntomas, descendieron notablemente los títulos de Ac aCL de clases IgG y desaparecieron los de clase IgM, al igual que el AL; por lo que respecta a la nefropatía, no observamos una evolución similar, pues si bien la proteinuria se negativizó, remitió la hematuria y se obtuvo un control adecuado de la TA, no se evidenció una clara mejoría de la función renal durante el período de observación, por lo que cabe asumir el carácter crónico e irreversible de la misma. Se debe, por tanto, investigar la posible existencia de microangiopatía trombótica renal en todas aquellas situaciones que cursen con la presencia de Ac aFL.

## Bibliografía

1. Harris EN, Gharavi AE y Hughes GRV: Anti-phospholipid Antibodies. *Clinics in Rheumatic Diseases* 11:591-609, 1985.

2. Cervera R, Font J, Casals FJ, López-Soto A, Bové A e Ingelmo M: Significado clínico de los anticuerpos antifosfolípido. *Med Integral* 12:170-179, 1988.
3. Monereo A, Lahoz C, Khamashta MA, Gil A, Aribas JR y Amalich F: Anticuerpos antifosfolípido. *Rev Clin Esp* 183:478-484, 1988.
4. Mackworth-Young CG, Loizou S y Walport MJ: Antiphospholipid antibodies and disease. *Quart J Med* 72:767-777, 1989.
5. Ordi J y Barquinero J: Síndrome antifosfolípido primario. *Med Clin (Barc)* 93:581-587, 1989.
6. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S y Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 2:1211-1214, 1983.
7. Cronin ME, Bisvas RM, Van der Straeten C, Flesher TA y Klippel JH: IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus with anticardiolipin associated clinical syndrome. *J Rheumatol* 15:795-798, 1988.
8. Weidmann CE, Wallace DJ, Peter JB, Knight PJ, Bear MB y Klinenberg JR: Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 15:74-79, 1988.
9. Zea Mendoza A, Rodríguez García A, Irigoyen Oyarzábal MV, Vázquez Díaz M, Pardo Vigo A, Mampaso FM y Ortuño Mirete J: Anticuerpos antifosfolípido en el lupus eritematoso sistémico: incidencia, significación y relación con la nefritis lúpica. *Med Clin (Barc)* 92:724-728, 1989.
10. Love PE y Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 112:682-698, 1990.
11. Fort JC, Cowchock FS, Abruzzo JL y Smith JB: Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 30:752-760, 1987.
12. Quereda C, Pardo A, Lamas S, Orofino L, García-Avelló A, Marcén R, Teruel JL y Ortuño J: Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 49:39-44, 1988.
13. Hughes GRV, Harris NN y Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13:486-489, 1986.
14. Sontheimer RD: The anticardiolipin syndrome. A new way to slice and old pie, or a new pie to slice? *Arch Dermatol* 123:590-595, 1987.
15. Khamashta MA, Hughes GRV: Síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos. *Rev Esp Reumatol* 16:1-3, 1989.
16. Asherson RA: A «primary» antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 15:1742-1746, 1988.
17. Exner T, Rickard KA y Krokenberg H: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behaviour patterns. *Br J Haematol* 40:143-151, 1978.
18. Thiagarajan P y Shapiro SS: Diluted Russel's viper venom time demonstrate lupus anticoagulant. En Colman. *Disorders of Thrombin formation*, pp. 104-105. Churchill Livingstone, Edinburgo, 1983.
19. Loizou S, McCrean JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC y Harris EN: Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 62:738-745, 1985.
20. Asherson RA y Harris EN: Anticardiolipin antibodies. Clinical Associations. *Postgraduate Med J* 62:1081-1087, 1986.
21. McHugh NJ, Maymo J, Skinner RP, James I y Maddison PJ: Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 47:110-115, 1988.
22. Font J, Cervera R, Casals FJ, Bobé A, Guerrero A, López-Soto, Ingelmo M y Urbano-Márquez: Estudio de la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con los fenómenos trombóticos y la actividad clínica del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 90:490-493, 1988.
23. Kant KS, Pollak VE, Weiss MA, Glueck HI, Miller MA y Hess EV: Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine* 60:71-86, 1981.
24. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA y Coots M: Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 145:1389-1395, 1985.
25. Magil AB, McFadden D y Rae A: Lupus glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy. *Hum Pathol* 17:192-194, 1986.
26. Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O, Noel LH, Callard P y Ramdane M: Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 4:854-858, 1989.
27. Asherson RA, Lanham JG, Hull RG, Boey ML y Hughes GRV: Renal vein thrombosis in systemic lupus: association with «lupus anticoagulant». *Clin Exp Rheum* 2:75-79, 1983.
28. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris NE, Vilardell-Torres M y Hughes GRV: The «Primary» Antiphospholipid syndromes major clinical and serological features. *Medicine* 68:366-374, 1989.
29. Mackworth-Young CG, Loizou S y Walport MJ: Primary antiphospholipid syndromes features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 48:362-367, 1989.
30. Alarcón-Segovia D y Sánchez-Guerrero J: Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 16:482-488, 1989.
31. Barquinero J, Ordi J, Vilardell M, Jordana R, Tolosa C, Selva A y Monasterio Y: Síndrome antifosfolípido primario: estudio de 27 pacientes. *Med Clin (Barc)* 94:41-45, 1990.
32. Kincaid-Smith P, Fairley KF y Kloss M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Quart J Med* 69:795-815, 1988.
33. Becquemont L, Thervet E, Rondeau E, Lacave R, Mougenot B y Sraer JD: Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 10:254-258, 1990.