

Síndrome antifosfolípide e trombocitopenia na infância

Antiphospholipid syndrome and thrombocytopenia in childhood

Roberta Bittencourt F. Turini¹, Taiana Emílio Chechia¹, Tadeu Augusto Fernandes¹, Ana Paula K. P. Bom², Márcia Bandeira³

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de uma criança com diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide associada à trombocitopenia grave e realizar uma revisão de literatura sobre o assunto.

Descrição do caso: Criança de nove anos e oito meses de idade com trombocitopenia grave associada a anticorpo anticardiolipina positivo. Os dados foram coletados por meio de anamnese, exame físico e exames complementares da paciente. O diagnóstico foi determinado de acordo com os critérios estabelecidos para a síndrome antifosfolípide, associados às manifestações mais comuns na faixa etária pediátrica: livedo reticular e trombocitopenia.

Comentários: A síndrome do anticorpo antifosfolípide é uma doença incomum na população pediátrica e suas manifestações clínicas, com a redução do número de plaquetas, devem ser consideradas.

Palavras-chave: síndrome antifosfolípide; livedo reticular; trombocitopenia.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a child diagnosed with antiphospholipid syndrome associated with severe thrombocytopenia, and to review the literature on the subject.

Case description: Child aged nine years and eight months old with severe thrombocytopenia associated with

a positive anticardiolipin antibody. Data were collected by clinical history, physical examination, and laboratory exams. Diagnosis was confirmed according to criteria established for the antiphospholipid syndrome, associated with the presence of the most common manifestations of the syndrome in children: livedo reticularis and thrombocytopenia.

Comments: The antiphospholipid syndrome is an uncommon pediatric disease, and clinical manifestations such as decreased platelet number should be considered.

Key-words: antiphospholipid syndrome; livedo reticularis; thrombocytopenia.

Introdução

A síndrome de anticorpo antifosfolípide ou síndrome antifosfolípide (SAF) é caracterizada por trombose arterial, venosa ou microvascular, morte fetal, abortos espontâneos recorrentes e trombocitopenia, associados à presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF) circulantes⁽¹⁻³⁾.

Pelo fato de a sua incidência na população pediátrica ser desconhecida, nos últimos anos houve aumento dos estudos relacionados à SAF para melhor definição da prevalência e do espectro clínico dessa doença em crianças⁽⁴⁾. Em adultos, a SAF é bem caracterizada, mas em crianças existem apenas algumas publicações, sendo a maioria delas relatos de caso⁽⁵⁾.

A SAF é chamada primária quando ocorre isoladamente e secundária, quando associada a outras doenças, sendo comum a associação com o lúpus eritematoso sistêmico

Instituição: Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

¹Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brasil

²Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo (USP); Professora Titular de Pediatria da PUC-PR, Curitiba, PR, Brasil

³Mestre em Pediatria pela Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp); Médica Responsável pelo Setor de Reumatologia do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Paula Kuczynski Pedro Bom
Rua Pará, 1.373
CEP 80610-020 – Água Verde – Curitiba/PR
E-mail: ana@wiring.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 3/9/2011

Aprovado em: 12/12/2011

juvenil (LESJ)⁽¹⁾. Além da associação dos AAF com doenças autoimunes ou reumáticas, também tem sido descrita a SAF conjuntamente com malignidades, doenças hematológicas, infecções, doenças neurológicas e drogas^(6,7), como pode ser observado no Quadro 1.

Os AAF podem ser encontrados em aproximadamente 50% dos pacientes com LES e em percentual que varia de 1 a 5% da população saudável, tendendo a ocorrer mais em indivíduos idosos. Estudos recentes sugerem que a ocorrência da SAF em pacientes com LES é de 34 a 42%. Ocorre predomínio no sexo feminino (principalmente na SAF secundária), sem predileção por raça, mais incidente em jovens e adultos de meia-idade, mas pode manifestar-se em crianças e idosos. Há relato em crianças com menos de oito meses de idade^(6,8).

A trombocitopenia é um achado frequente em pacientes com SAF e relaciona-se a diversos mecanismos não bem definidos⁽⁹⁾. Ocasionalmente, essa alteração laboratorial é a primeira e única manifestação da síndrome em questão, o que leva inicialmente ao diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)⁽¹⁰⁾.

A justificativa específica para a publicação desse caso clínico foi descrever uma doença incomum em criança, associada à trombocitopenia grave, e realizar uma revisão de literatura sobre o assunto. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, no Paraná.

Descrição do Caso

Paciente de nove anos e oito meses, sexo feminino, branca, natural e procedente de Pinhais, no Paraná, foi admitida no pronto atendimento clínico do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, PR, em fevereiro de 2011, com queixa de sangramento nasal em grande quantidade, além de sangramento gengival discreto no dia anterior. Referiu aparecimento de equimoses pelo corpo não relacionadas a traumas, sem outras queixas associadas.

A paciente esteve internada nove vezes no mesmo hospital desde agosto de 2010 em decorrência dos mesmos sintomas (epistaxe e gengivorragia). Na primeira internação, após realizar um mielograma, recebeu o diagnóstico provisório de PTI. Foi medicada com prednisona 2mg/kg por 30 dias, com posterior redução progressiva até a suspensão da droga. Apresentou também dois episódios prévios de sangramento vaginal.

No exame físico, observou-se que a paciente estava em bom estado geral, alerta, consciente, contatando bem, corada e hidratada. Os dados vitais estavam normais. Apresentava petéquias agrupadas com diâmetro aproximado de 2cm na região cervical direita e difusas em membro superior direito. Mostrava equimoses de 4 cm no membro superior direito, de 2cm em região abdominal e, nos membros inferiores, notaram-se equimoses

Quadro 1 - Condições associadas à síndrome antifosfolípide^(6,7)

Doenças imunológicas	LES (25 a 50%), PTI (30%), artrite reumatoide (33%), artrite psoriásica (28%), síndrome de Sjögren (42%), arterite de células gigantes/polimialgia reumática (20%), doença mista do tecido conjuntivo (22%), esclerose sistêmica (25%), Doença de Behçet (20%), poliarterite nodosa, dermatomiosite/polimiosite, anemia hemolítica autoimune, hepatite crônica autoimune.
	<i>Os números em parênteses representam pacientes com AAF e não necessariamente a presença de manifestações clínicas da SAF.</i>
Malignidade	Tumores sólidos, leucemia, desordens linfoproliferativas/doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e micose fungoide.
Doenças hematológicas	Mielofibrose, doença de von Willebrand.
Doenças infecciosas	Sífilis, hanseníase, tuberculose, micoplasma, doença de Lyme, malária, infecção por HIV, Hepatite A, Hepatite C, HTLV-1, mononucleose, adenovirose, parvovirose, sarampo, varicela, parotidite, infecções bacterianas (endocardite e septicemia).
Doenças neurológicas	Síndrome de Sneddon, <i>miastenia gravis</i> , esclerose múltipla, enxaqueca.
Medicações	Clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, clozapina, estreptomicina e fenotiazinas.

LES: lúpus eritematoso sistêmico; PTI: púrpura trombocitopênica idiopática; AAF: anticorpos antifosfolípidos; SAF: síndrome antifosfolípide

difusas com aproximadamente 1 cm de diâmetro. Apresentava livedo reticular nas mãos. Não foram evidenciadas outras alterações no restante do exame físico (Figuras 1 e 2). As fotografias das lesões foram obtidas após três dias do início do tratamento, porém, o livedo reticular não estava mais presente.

Em dezembro de 2010, a paciente mostrava os seguintes resultados para os AAF: anticardiolipina IgG 2,0 GPL (referência – <10) e IgM 21 MPL (referência – <7), anti-coagulante lúpico e anti-beta-2-glicoproteína I negativos.

Em fevereiro de 2011, apresentava hemoglobina de 13,1mg/dL, contagem de plaquetas de 5.000/mm³ (referência – de 150.000 a 400.000/mm³), anticardiolipina IgG 40 GPL e IgM 20 MPL, anti-coagulante lúpico e anti-2-glicoproteína-I negativos. O fator antinuclear, anti-Smith, o anticorpo contra o antígeno Ro e o anticorpo contra o antigo La também eram negativos; o complemento sérico (C3 e C4) era normal. Naquela ocasião, a criança não recebeu transfusão de plaquetas e, após os resultados dos exames, a paciente foi medicada com prednisona 20mg, a cada oito horas, e hidroxiquina, 400mg, via oral, dose única diária.

Após sete dias do início do tratamento, a criança recebeu alta hospitalar com contagem de plaquetas de 30.000/mm³, retornando ao ambulatório após sete dias, clinicamente estável e mantendo a contagem plaquetária.

Discussão

Define-se SAF a presença de um critério clínico com trombose vascular ou perda fetal e um critério laboratorial,

como títulos médios ou altos de anticorpos anticardiolipina e anti-beta-2-glicoproteína-I IgG e/ou IgM e teste do anticoagulante lúpico^(1,11). Os autoanticorpos devem ser detectados em pelo menos duas ocasiões, com intervalo de seis a 12 semanas para a distinção das respostas persistentes das transitórias, que podem ocorrer devido à exposição à infecção ou às drogas^(2,11,12). Outras manifestações importantes e comuns da síndrome não incluídas nos critérios diagnósticos da SAF em adultos são: livedo reticular, coreia e trombocitopenia⁽¹³⁾. Esses achados clínicos conduzem ao diagnóstico de SAF pediátrica, apesar da falta de validação em crianças⁽⁵⁾.

Podem haver algumas diferenças importantes no espectro clínico da SAF relacionadas à idade de início da doença. Algumas questões são exclusivas da população pediátrica: a ausência dos fatores de risco protrombóticos, presentes em adultos; o aumento da incidência de infecção induzida por AAF e a prevalência de manifestações da doença⁽¹⁴⁾. Na prática clínica, uma investigação diagnóstica para a detecção dos AAF deve ser considerada nos pacientes com trombose arterial ou venosa e morte fetal para a qual não há explicação alternativa, particularmente na presença de manifestações recorrentes. Da mesma forma, trombocitopenia inexplicada, anemia hemolítica e prolongamento dos testes de coagulação devem conduzir à determinação do nível de AAF⁽²⁾.

A manifestação clínica mais comum da SAF é a trombose, que pode afetar os vasos de qualquer órgão. A trombose venosa, mais comumente acometendo veias profundas dos membros inferiores, é a mais prevalente em pacientes pediátricos. A trombose arterial resulta principalmente em acidente vascular encefálico e ataque isquêmico transitório



Figura 1 - Conjunto de petéquias em região cervical direita



Figura 2 - Petéquias em antebraço direito

(50%)^(3,5,15). Outros sítios anatômicos para trombose arterial são o coração (25%), causando oclusão coronariana, e os olhos, além dos rins e das artérias periféricas (25%)⁽²⁾, como observado no Quadro 2.

As manifestações cutâneas em geral são explicadas pela oclusão vascular, devendo induzir ao diagnóstico e à necessidade de extensa investigação sistêmica, pois, em 41% dos pacientes com SAF, constituem o primeiro sinal clínico da doença, sendo o livedo reticular a manifestação mais comum. Este ocorre de forma persistente, com coloração violácea, avermelhada ou azulada, podendo ter aspecto moteado. É irreversível com o reaquecimento e geralmente atinge o tronco, os braços e as pernas. Além do livedo, as úlceras cutâneas, as púrpuras, as equimoses e as hemorragias subungueais também podem estar presentes^(6,15,16).

A trombocitopenia na SAF costuma ser leve e benigna ($70-120 \times 10^3/\text{mm}^3$), raramente está associada a complicações hemorrágicas e, geralmente, não requer tratamento. A prevalência da trombocitopenia na SAF estimada na

literatura varia de 20 a 40%, sem diferença significativa entre os casos primários e secundários. Foi relatado um total de casos de 23,4% em uma série de 171 pacientes com SAF, sendo que a forma grave ($<5 \times 10^3/\text{mm}^3$) foi observada em apenas seis deles (17,6%)⁽¹⁷⁾.

A frequência da associação de trombocitopenia e trombose em pacientes com SAF sugere que os AAF interajam com as plaquetas de forma a provocar agregação plaquetária e trombose^(9,18,19). O mecanismo da trombose em pacientes com AAF não é bem conhecido⁽³⁾. Alguns estudos sugerem hipóteses como: interferência do AAF com mecanismos anticoagulantes endógenos; ligação e ativação plaquetária; interação com células endoteliais; indução da expressão de moléculas de adesão e de fator tecidual, além da ativação da cascata do complemento^(6,9,18).

A SAF perinatal é rara e manifesta-se em crianças nascidas de mães com SAF ou AAF positivos. Geralmente, caracteriza-se por múltiplas trombozes arteriais e venosas em várias localizações, semelhante ao quadro clínico dos pacientes adultos⁽⁵⁾.

Quadro 2 - Manifestações da síndrome antifosfolípide^(6,7)

<p>Manifestações cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valvulopatia • Trombose intracardíaca • Doença coronariana • Cardiomiopatia <p>Manifestações gastrintestinais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Budd-Chiari • Isquemia esofágica e intestinal • Úlceras colônicas • Infarto hepático • Colecistite • Trombose de veia porta e mesentérica <p>Manifestações vasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombose venosa profunda em membros • Trombose das veias porta, renal, adrenal, de retina e intracranianas • Trombose de artérias cerebrais, coronárias subclávias, mesentéricas, renais e da retina 	<p>Manifestações do sistema nervoso central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coreia • Demência • Enxaqueca • Hipertensão intracraniana • Déficit neurocognitivo • Psicose • Depressão • Epilepsia • Síndrome de Guillain Barré • Mielopatia transversa • Neurite óptica <p>Manifestações cutâneas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Livedo reticular • Úlceras cutâneas • Tromboflebite • Hemorragias subungueais • Equimoses • Nódulos dolorosos • Máculas eritematosas
---	---

Uma minoria dos pacientes (0,8%) pode apresentar trombozes em múltiplos órgãos de início rápido, associadas à alta mortalidade, denominada SAF catastrófica^(15,19). Essa pode ser definida pelo acometimento de pelo menos três órgãos de diversos aparelhos, com evolução de dias a semanas, desencadeada por uma microangiopatia trombótica aguda, afetando vasos sanguíneos de pequeno calibre^(3,7). Em pouco mais da metade dos casos de SAF catastrófica, é possível identificar um fator desencadeante, destacando-se infecção, trauma, procedimentos cirúrgicos, neoplasias, anticoagulação oral e complicações obstétricas^(7,15).

Os principais diagnósticos diferenciais da SAF, associados à trombocitopenia e às manifestações hemorrágicas, são: LES, leucemias, hemofilias, doenças infecciosas, PTI, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e outras (Quadros 1 e 3)⁽²⁰⁻²²⁾. Sabe-se que há uma forte relação entre LES e SAF, sendo que a presença de AAF é critério diagnóstico para LES. A presença de fator antinuclear (FAN) negativo e de anticorpos específicos, como anti-Sm e anti-DNA negativos, praticamente excluem LES.

São descritas, portanto, três formas de evolução da SAF:

- Manifestação clínica isolada ou associada, com apenas um episódio (livedo reticular isolado e livedo reticular mais isquemia cerebral).

- Episódios recorrentes: títulos de anticorpos anticardiolipina superiores a 40 unidades associados a episódio prévio de trombose são fatores de risco independentes para um novo episódio. Presença de LES e anticorpos anticardiolipina positivos também aumentam a predisposição para eventos trombóticos de repetição. O tempo máximo entre o primeiro e o segundo episódio deve ser de três anos.
- A SAF catastrófica pode ocorrer de três formas distintas: evento inicial da SAF, evolução da SAF primária (forma mais comum) ou evolução da SAF secundária (associada comumente ao LES)⁽⁶⁾.

Os pacientes que apresentam AAF positivos sem história de trombose não têm indicação de tratamento medicamentoso profilático, porém, Giannakopoulos e Krilis sugerem que o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) poderia ser benéfico⁽²³⁾. No entanto, os fatores de risco associados com trombose, como hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia, uso de contraceptivos e imobilização prolongada devem ser eliminados. Na presença de trombose venosa, anticoagulação plena está indicada devido ao alto risco de tromboembolismo⁽⁶⁾.

A hidroxicroloquina, frequentemente utilizada no tratamento de pacientes com LES, também pode fornecer alguma proteção contra trombose na SAF secundária. Além

Quadro 3 - Diagnóstico diferencial de trombocitopenia⁽²⁰⁾

Doença	Quadro clínico	Exames laboratoriais
PTI	História de sangramento cutâneo e/ou de mucosa. Ausência de adenomegalias e hepatoesplenomegalia, sem sintomas gerais.	Trombocitopenia e demais séries normais, mielograma (opcional) sem hipoplasia ou células anormais; anticorpos antiplaquetários (opcional) em mais de 80% dos casos.
Púrpura do recém-nascido	História de mãe com PTI, quadro clínico semelhante à PTI.	Anticorpos autoimunes.
LES	Plaquetopenia pode ser a primeira manifestação da doença, anemia, febre e artropatia.	FAN e anticardiolipina presentes, anemia hemolítica na maioria dos casos, Coombs positivo.
Leucemia	Queda do estado geral, febre, anemia, hepatoesplenomegalia e adenomegalia.	Mielograma com células neoplásicas.
Doenças infecciosas: toxoplasmose, Epstein Barr Vírus, citomegalovírus, rubéola e HIV	História e exame físicos sugestivos.	Sorologias positivas, detecção do agente.

LES: lúpus eritematoso sistêmico; PTI: púrpura trombocitopênica idiopática

de efeitos anti-inflamatórios, a hidroxicloroquina possui efeito antitrombótico, o qual inibe a agregação plaquetária e a liberação do ácido araquidônico pelas plaquetas estimuladas⁽²⁴⁾. Em um estudo com ratos que receberam AAF injetáveis, a hidroxicloroquina atuou diminuindo o tamanho dos trombos e o tempo de persistência dos mesmos, de acordo com a dosagem utilizada⁽²⁵⁾.

A SAF catastrófica normalmente é tratada com anticoagulação plena e alguns autores sugerem que a plasmaferese possa melhorar a sobrevida dos pacientes⁽²⁾.

Não há estudos que avaliem o manejo ideal da trombocitopenia associada à SAF, e não existem diretrizes sobre quando utilizar e quais os tratamentos necessários. Em geral, a terapia nesses casos é indicada na presença de sangramento, ou quando o risco de hemorragia superar os riscos associados ao tratamento. Os pacientes são tratados de maneira semelhante àqueles com PTI, já que existem poucos relatos sugerindo que a anticoagulação seja uma terapia eficaz para trombocitopenia associada à SAF. As opções de tratamento incluem: glicocorticoides, imunoglobulina intravenosa, imunossuppressores (azatioprina e ciclofosfamida) e rituximabe. Há relatos individuais de sucesso no tratamento com o uso de danazol, ácido acetil salicílico (AAS), dapsona e cloroquina⁽⁹⁾.

A hemorragia é uma complicação menos comum do que a trombose em pacientes com SAF. A trombocitopenia grave pode resultar em sangramento e, menos

frequentemente, pacientes com SAF podem ter anticorpos direcionados contra a protrombina, resultando no aumento da depuração desse fator de coagulação e, portanto, na diminuição de seus níveis.

O local e a gravidade do sangramento indicarão como o tratamento será conduzido. Caso o sangramento resulte da terapia antitrombótica, o agente antitrombótico deverá ser interrompido, podendo ser administrado um antídoto e recorrendo-se à terapia transfusional de acordo com a deficiência vigente. Quando o sangramento estiver associado à trombocitopenia ou caso o paciente esteja tomando AAS, transfusões de plaquetas poderão ser realizadas, além de tratamentos que aumentem a contagem de plaquetas⁽⁹⁾.

Ainda não há consenso sobre o tratamento de pacientes pediátricos com SAF. O conhecimento sobre anticoagulação em crianças é insuficiente e há discussões sobre a intensidade e a duração desta forma de manejo⁽¹⁾. O prognóstico do paciente com SAF relaciona-se à gravidade da manifestação clínica inicial, à história mórbida pregressa (episódio anterior de trombose), aos altos níveis de anticorpos, à terapia adequada (uso de anticoagulantes) e à associação com neoplasias durante a evolução^(2,6).

Concluiu-se que, de acordo com os dados da literatura, a SAF é uma doença pouco frequente na população pediátrica. Sua associação com plaquetopenia agrava o quadro clínico, havendo falta de consenso sobre o melhor tratamento em crianças.

Referências bibliográficas

1. Sato JO, Carvalho SM, Magalhães CS. Paediatric antiphospholipid syndrome presentation. *Rev Bras Reumatol* 2008;48:366-72.
2. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003;168:1675-82.
3. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:230.
4. Mora MP. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido en la infancia. *Espectro clínico. Rev Colomb Reumatol* 2001;8:223-5.
5. Berkun Y, Kenet G. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J* 2008;10:45-7.
6. Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Antiphospholipid syndrome. *An Bras Dermatol* 2005;80:225-39.
7. Conte A, Cadoudal N, Siguret V. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2008;42:271-8.
8. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:157-62.
9. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology* 2009;1:233-9.
10. Galindo M, Khamashta MA, Hughes GR. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:848-53.
11. Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2008;6:399-401.
12. Furmańczyk A, Komuda-Leszek E, Gadomska W, Windyga J, Durlík M. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:427-30.
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC *et al*. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
14. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S *et al*. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100-7.
15. Souto LB, Daolio L, Chahade WH. Síndrome do anticorpo antifosfolípide. *Temas de Reumatologia Clínica* 2008;9:11-6.

16. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D *et al*. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011;20:174-81.
17. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:194-6.
18. Salmon JE, de Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008;17:405-11.
19. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:195-7.
20. Maluf Junior PT. Immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and treatment. *Pediatria (São Paulo)* 2007;29:222-31.
21. Landenberg P, Modrow S. Human Parvovirus B19 infection and antiphospholipid-syndrome: the two sides of one medal? *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005;52:353-5.
22. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S, NOPHO ITP working group and five national study. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25:1838-40.
23. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;114:2020-30.
24. Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? *Lupus* 2010;19:475-85.
25. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thromb Res* 2004;114:467-76.