



**SAFL în cardiologie**

**Alexandra Jichitu  
Camelia C. Diaconu**

## 2.6. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ÎN CARDIOLOGIE

Cordul poate fi afectat în cadrul sindromului antifosfolipidic prin intermediul mecanismelor imune sau al celor protrombotice. Mortalitatea secundară complicațiilor cardiovasculare din cadrul sindromului antifosfolipidic este ridicată [1].

Complicațiile cardiace ale sindromului antifosfolipidic includ următoarele:

- Tromboză venoasă/arterială
- Anomalii valvulare
- Boală coronariană
- Infarct miocardic acut
- Disfuncții miocardice
- Hipertensiune pulmonară
- Tromboza intracardiacă.

### 1. Tromboza venoasă

#### *Prevalența*

Riscul de apariție a trombozei venoase în cadrul sindromului antifosfolipidic la pacienții cu lupus eritematos sistemic este crescut. Prezența anticoagulantului lupic reprezintă cel mai important factor de risc pentru apariția trombozei venoase [2]. De asemenea, anticoagulantul lupic reprezintă un factor de risc important pentru tromboza venoasă și în rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar [3]. În ceea ce privește anticorpul anticardiolipină, aceștia se asociază cu tromboză venoasă numai în condițiile unui titru crescut [4].

#### *Patogeneza*

Unul dintre mecanismele patogenetice implicate în apariția trombozei venoase este reprezentat chiar de anticorpul antifosfolipidic. Acest tip de anticorpi au un efect procoagulant prin inhibiția efectului anticoagulant al căii mediate de proteina C [5]. De asemenea, anticorpul antifosfolipidic are capacitatea de a activa factorul tisular. Odată activat, acesta acționează ca un cofactor pentru factorul VII/VIIa, declanșând astfel procesul de coagulare și respectiv de apariție a trombozei [6]. În plus, anticorpul antifosfolipidic stimulează activitatea

monocitelor și a celulelor vasculare endoteliale, cu toate că rolul primar al monocitelor este atribuit imunității înnăscute. Pe lângă rolul în imunitate, acestea reprezintă și o sursă importantă de factor tisular, având capacitatea de a se lega de trombocite, formând astfel agregate protrombotice. De asemenea, rolul lor în inflamație leagă acest proces de efectul procoagulant.

### ***Managementul terapeutic***

#### **• *Prevenția secundară***

Tratamentul standard constă în anticoagulare, folosind heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată, urmate de anticoagulante orale. De o foarte mare importanță pe termen lung este intensitatea și durata tratamentului cu anticoagulante orale pentru a preveni tromboza recurentă.

Conform studiilor retrospective existente la acest moment, tratamentul intensiv cu o valoare-țintă a INR de 3.0 este mai eficient decât regimurile mai puțin intensive [7]. Cu toate acestea, există unele studii care sugerează că tratamentul de intensitate moderată, cu un INR cuprins între 2.0 și 3.0 este la fel de eficient ca și cel intensiv, cu INR cuprins între 3.1 și 4.0 [8]. În majoritatea cazurilor, standardul de anticoagulare este reprezentat de anticoagularea de intensitate moderată.

În cazul pacienților aflați la primul episod de tromboză venoasă profundă, tratamentul ar trebui optimizat astfel încât să se obțină un INR între 2.0-3.0, în timp ce pentru pacienții diagnosticați cu tromboză recurentă, standardul este reprezentat de utilizarea medicației anticoagulante cu un INR-țintă de 3.0.

De asemenea, este foarte important modul în care este monitorizat INR. În cazul pacienților ce prezintă anticoagulant lupic, anticorpilor ar putea conduce la creșterea aPTT, modificând astfel și INR [9]. Pentru a evita această problemă, este util ca valoarea INR să fie validată, utilizându-se un test de coagulare care nu este afectat de prezența anticorpilor antifosfolipidici, de exemplu unul care utilizează activitatea factorului II [10].

După obținerea unui INR stabil, cuprins între 2.0 și 3.0, la un pacient cu sindrom antifosfolipidic este necesară monitorizarea atât a INR cât și a activității factorului II. Dacă valorile INR sunt în limitele



terapeutice și factorul II se află de asemenea în aceste limite (aproximativ 15-25%), anticoagularea este considerată a fi eficientă. În cazul în care valorile INR sunt în limite terapeutice, însă factorul II este 30%, se consideră că anticoagularea nu este eficientă. În situația acestor pacienți trebuie stabilită doza de anticoagulant, astfel încât și factorul II și INR să se încadreze în valorile terapeutice [10].

Durata anticoagularii la pacienții cu tromboză venoasă și sindrom antifosfolipidic reprezintă o problemă importantă, întrucât riscul de apariție a trombozei recurente la acești pacienți este mare, de aproximativ 10-29% anual [11]. Riscul de apariție a trombozei recurente după întreruperea tratamentului anticoagulant este de 50% la 2 ani și de 78% - la 8 ani [12]. La acești pacienți se recomandă tratament anticoagulant pe termen lung.

În ceea ce privește pacienții cu sindrom antifosfolipidic la care anticorpii antifosfolipidici devin negativi de-a lungul timpului, după un eveniment trombotic, nu se cunoaște încă dacă întreruperea tratamentului anticoagulant este sigură.

Alte medicamente, precum corticosteroizii, nu sunt utili pentru prevenția trombozei venoase. Date limitate despre rituximab sugerează că ar fi util în cazul sindromului antifosfolipidic rezistent la tratamentul standard [13].

- **Prevenția primară**

Prevenția primară în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic se referă la Managementul pacienților cu anticoagulant lupic persistent pozitiv sau care prezintă titre medii sau mari de anticorpi anticardiolipină sau anti  $\beta$ -2 glicoproteina 1 ( $\beta$ 2GP1), însă fără istoric de tromboză. În cadrul acestui grup de pacienți sunt incluși cei cu lupus eritematos, pentru care se face screening-ul anticorpilor antifosfolipidici, femeile cu anticorpi antifosfolipidici și istoric de pierderi de sarcină și pacienții la care se detectează anticoagulantul lupic în cadrul screening-ului coagulării.

Pentru toți acești pacienți se recomandă tratament cu aspirină în doză mică. De asemenea, este foarte important să fie identificați factorii de risc coexistenți anticorpilor și să fie corecți.

În ceea ce privește lupusul eritematos sistemic, hidroxiclороchina s-a dovedit eficientă în prevenția primului eveniment trombotic la pacienții ce prezintă anticorpi antifosfolipidici [14].

## **2. Tromboza arterială**

Tromboza arterială afectează cel mai frecvent circulația de la nivelul creierului, cu apariția accidentelor vasculare ischemice tranzitorii. Alte localizări ale trombozei arteriale sunt: sistemul coronarian, retina și placenta. Pe lângă prezența anticorpilor antifosfolipidici, un alt factor favorizant al trombozei arteriale este fumatul.

Există o clasificare a tipului de tromboză la pacienții ce prezintă anticoagulant lupic și anticardiolipină [15]:

- Tipul I: tromboză venoasă a membrelor superioare/inferioare, a venei cave inferioare, venelor hepatice, venei porta, a venelor renale sau pulmonare;
- Tipul II: tromboză arterială a arterelor coronare, arterelor periferice, arterelor carotide extracraniene și aortei;
- Tipul III: tromboză/ischemie cerebrală sau la nivelul retinei, inclusiv accidentul ischemic tranzitor;
- Tipul IV: mixt;
- Tipul V: se asociază cu pierderea recurentă a sarcinilor;
- Tipul VI: prezența anticoagulantului lupic fără existența bolii.

## **3. Anomalii valvulare**

### *Definiție*

Anomaliile valvulare la pacienții cu sindrom antifosfolipidic se definesc prin prezența leziunilor valvulare și/sau a disfuncției moderat-severe, în absența istoricului de boală reumatismală sau endocardită infecțioasă [16]. Afectarea valvulară a fost una dintre primele manifestări cardiace raportate în cadrul sindromului antifosfolipidic și reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări cardiace ale acestuia [17]. Include următoarele elemente, diagnosticate cu ajutorul ecografiei transtoracice sau transesofagiene:

- Îngroșarea valvulară (>3mm, afectând zona proximală sau mijlocie a valvelor);
- Vegetațiile valvulare - endocardita Libman-Sacks (noduli neregulați localizați în porțiunea atrială a valvei mitrale sau vasculară a valvei aortice).

Cel mai frecvent este afectată valva mitrală, urmată de cea aortică [18]. Afectarea valvulară în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar este în general asimptomatică, însă poate duce la disfuncții importante. Aproximativ 4-6% dintre pacienții cu anomalii valvulare necesită intervenție chirurgicală din cauza progresiunii spre regurgitare severă [18]. De asemenea, istoricul de tromboză arterială crește riscul de afectare valvulară la pacienții cu sindrom antifosfolipidic mai mult decât istoricul de tromboză venoasă [19]. Leziunile valvei aortice cresc riscul de accident vascular cerebral [20].

### **Prevalența**

Prevalența anomaliilor valvulare este diferită în funcție de tipul de sindrom antifosfolipidic, primar sau apărut în cadrul lupusului eritematos sistemic.

- *Sindromul antifosfolipidic primar*: aproximativ 1/3 dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar prezintă afectare valvulară [21]. Cu toate acestea, frecvența este diferită în cadrul studiilor existente, în funcție de metoda de screening folosită și durata bolii.

- *Sindromul antifosfolipidic din cadrul lupusului eritematos sistemic*: un studiu recent, care a inclus un număr de 1656 de pacienți cu lupus eritematos sistemic a relevat că 31% dintre aceștia au avut afectare valvulară [22].

### **Histopatologie**

Din punct de vedere histopatologic, caracteristicile valvulopatiilor asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici sunt nespecifice și includ următoarele [23]:

- Fibroză;
- Calcificari;
- Proliferări vasculare;
- Tromboza verucoasă la nivelul suprafeței endocardice valvulare;
- Tromboza capilarelor de la nivelul valvelor.

Evaluarea microscopică a valvelor cardiace modificate la pacienții cu sindrom antifosfolipidic pune în evidență depozite de imunoglobuline, inclusiv anticorpi anticardioplină (în special de tip IgG) și componente ale sistemului complement, localizate la exteriorul valvelor și cuspelor.

### **Patogeneză**



Patogeneza afectării valvulare în cadrul sindromului antifosfolipidic este controversată.

Una dintre ipoteze sugerează intricarea mecanismelor inflamatorii cu cele protrombotice, acest lucru fiind susținut de evidențierea microscopică a depozitelor de imunoglobuline și a componentelor sistemului complement [24]. Mai mult, a fost demonstrată prezența anticorpilor de tip anti- $\beta$ 2GP1 la nivelor valvelor afectate, arătând astfel că cel puțin două peptide  $\beta$ 2GP1 înrudite sunt epitopi țintă pentru acești anticorpi [25], având o secvență comună cu anumite antigene bacteriene sau virale. Această teorie ridică de asemenea ipoteza că endocardita non-infecțioasă Libman-Sacks ar putea avea origine indirectă non-infecțioasă.

Anticorpii antifosfolipidici, în special anticoagulantul lupic, reprezintă factorii cei mai importanți în patogeneza distrucției valvulare la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

Se consideră că patogeneza endocarditei Libman-Sacks are la bază depunerea secundară de trombi fibrino-plachetari la nivel valvular [26]. Este, de asemenea, foarte probabil ca anticorpii antifosfolipidici să fie responsabili de favorizarea procesului protrombotic la nivelul valvelor deja afectate de depunerea de complexe imune, promovând astfel inflamația și distrugerea acestora.

#### ***Evoluția naturală a afectării valvulare***

Documentarea evoluției naturale a afectării valvulare pe o perioadă de 12 ani a demonstrat că există o probabilitate de aproximativ 8% pentru pacienții fără afectare de a dezvolta leziuni, cât și o probabilitate de aproximativ 7% de dispariție a acestora [20]. De asemenea, este raportată în studii posibilitatea unei evoluții spre agravare a leziunilor, acest lucru corelându-se cu durata bolii. Titrul mare de anticorpi de tip IgG anticardiolipina este considerat un factor de risc independent pentru dezvoltarea și progresia anomaliilor cardiace la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar [27].

#### ***Imagistică***

Diagnosticul afectării valvulare se face cu ajutorul ecocardiografiei transtoracice sau transesofagiene. Screening-ul cu ajutorul ecocardiografiei transtoracice se recomandă pentru toți pacienții diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic ca metodă de evaluare inițială.

Sensibilitatea ecocardiografiei transesofagiene este mai mare, însă specificitatea este redusă.

Recent, se folosește ecocardiografia 3D, astfel că asocierea celor 2 tehnici (ecografie 3D și ecocardiografia transesofagiană) ar putea duce la creșterea acurateții diagnosticului și la un management mai eficient al pacienților cu sindrom antifosfolipidic [28].

Altă metodă imagistică ce poate fi utilizată este imagistica prin rezonanță magnetică a cordului.

### ***Implicații clinice***

Pe lângă disfuncția valvulară dată de afectarea acestora în cadrul sindromului antifosfolipidic, de o foarte mare importanță este și creșterea riscului de tromboembolism arterial, în special de accident vascular cerebral. Acest risc este crescut în prezența afectării valvelor cardiace stânga și în special la pacienții care prezintă și alți factori de risc cardiovascular [20].

Riscul de accident vascular cerebral se asociază independent cu prezența anticoagulantului lupic și cu îngroșarea sau regurgitarea moderat-severă a valvei mitrale [29]. Pe lângă afectarea vasculară cerebrală, valvulopatiile se asociază și cu afectarea psihiatrică din cadrul lupusului eritematos și anume crizele epileptice, episoadele psihotice și cele acute de pierdere a conștiinței [30].

### ***Managementul terapeutic***

Recomandări [31]:

1. Aspirina în doză profilactică: pacienți asimptomatici fără istoric de tromboză și fără evidențe ecografice de afectare valvulară;

2. Tratament anticoagulant, cu INR țintă cuprins între 2.0-3.0, pentru pacienții cu vegetații valvulare și/sau embolii sistemice secundare afectării valvulare.

În ceea ce privește efectul agenților antiagreganți și al anticoagulentelor orale asupra regresiei leziunilor valvulare, momentan acesta este controversat.

Unii experți recomandă, de asemenea, folosirea în paralel cu medicația anticoagulantă a aspirinei în doză mică, statinelor, corticosteroizilor și hidroxiclorochinei [32]. Anumite protocoale recomandă utilizarea de corticosteroizi în doze mari pentru o lună, sub supraveghere ecocardiografică [33]. Corticosteroizii ar putea fi utili



pentru vindecarea vegetațiilor, prevenirea apariției țesutului cicatricial și a disfuncției valvulare.

*Tratamentul chirurgical* este recomandat în cazurile cu disfuncție valvulară severă și embolii recurente, în ciuda utilizării unui tratament anticoagulant optim. Cu toate acestea, există un risc crescut de mortalitate și morbiditate în rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic secundar valvuloplastiei. Majoritatea complicațiilor se datorează sângerărilor și trombozelor [34].

În ceea ce privește tipul de valvă folosit, momentan nu există recomandări în favoarea celor metalice sau biologice. Protezele metalice ar putea fi recomandate datorită faptului că majoritatea pacienților prezintă oricum indicație de anticoagulare din cauza riscului crescut de tromboze. Mai mult decât atât, există un risc de deteriorare imunologică a valvelor biologice.

Utilizarea tehnicilor dezvoltate recent de valvuloplastie, precum cea transcater de valvă aortică (TAVR) sau percutană pentru valva mitrală, ar putea avea un risc mai redus de complicații.

Legat de antibioterapia profilactică pentru prevenția endocarditei la pacienții cu leziuni valvulare, aceasta nu este indicată [35].

#### **4. Boala coronariană - Ateroscleroza**

##### ***Prevalența***

Evaluarea aterosclerozei subclinice la pacienții cu sindrom antifosfolipidic comparativ cu cei sănătoși a demonstrat că aproximativ 28% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic prezintă ateroscleroză la nivel carotidian și femural [36].

Cu toate că nu există o corelație între anticorpul anticardiolipină și ateroscleroza carotidiană, aceștia au fost mai comuni în rândul pacienților fără ateroscleroză.

Întrucât ateroscleroza este responsabilă de o morbiditate și mortalitate crescută, aceasta este o cauză de îngrijorare în special în rândul pacienților tineri.

##### ***Patogeneza***

Activitatea pro-inflamatorie și pro-coagulantă a anticorpilor antifosfolipidici asupra celulelor endoteliale ar putea fi direct răspunzătoare de apariția aterosclerozei la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar. De asemenea, o altă teorie care ar putea explica

apariția aterosclerozei este reprezentată de mecanismele indirecte mediate inflamator și imunologic. Aceste mecanisme induc tromboză mediată prin autoanticorpi, prin reacție încrucișată cu anumiți anticorpi, precum și stres oxidativ [37].

Studii efectuate *in vitro* au raportat legarea  $\beta$ 2GP1 la nivelul lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) oxidate, însă nu și la nivelul LDL neoxidat. Formarea acestui complex se asociază cu procesul de aterogeneză autoimun-mediat [38]. Mai mult, în prezența anticorpilor anticardiolipină și a anti- $\beta$ 2GP1, aderarea macrocitelor la celulele endoteliale este crescută. Anumite proprietăți ale  $\beta$ 2GP1 sunt date de capacitatea acestuia de a adera la nivel endotelial, ceea ce ar putea facilita activarea și exprimarea moleculelor de adeziune, precum VCAM-1, ICAM-1 și E-selectina.

Altă teorie demonstrată în câteva studii este cea a prezenței de autoanticorpi îndreptați împotriva lipoproteinelor serice [39].

În ceea ce privește trombocitele, acestea participă la inițierea și promovarea aterogenezei. Acestea conțin granulații cu citokine și factori de creștere, ce se eliberează odată cu activarea acestora. Unul dintre factorii de creștere eliberați, platelet-derived growth factor, este responsabil de migrarea celulelor de la nivelul musculaturii netede din medie în intimă. Anticorpii antifosfolipidici au capacitatea de a se lega și de a activa trombocitele, influențând și pe această cale coagularea.

Paraoxonaza este o enzimă ce are proprietăți antioxidante și se găsește atașată de lipoproteinele cu densitate mare (HDL). Rolul ei este de a preveni oxidarea LDL. Anticorpii de tip IgG anti-HDLS și cei de tip IgG anti- $\beta$ 2GP1 se asociază cu reducerea activității paraoxonazei.

### **Diagnostic**

Evaluarea diagnostică a aterosclerozei se face cu ajutorul ultrasonografiei. Alte metode pentru identificarea aterosclerozei subclinice sunt evaluarea disfuncției endoteliale precoce, a afectării circulației și prezența plăcilor aterosclerotice [36].

Diferitele tipuri de anticorpi antifosfolipidici ar putea juca roluri diferite în aterogeneză și apariția trombozei. Evenimentele trombotice de tip venos sunt mai frecvente în rândul pacienților ce prezintă anticoagulantul lupic, în timp ce trombozele periferice, coronariene și

carotidiene sunt mai frecvente în rândul pacienților cu titru crescut de anticorpi de tip IgG și IgM anticardiolipina [40].

Măsurarea grosimii intimă-medie, o metodă ce detectează precoce prezența plăcilor de aterom, este asociată cu titrul de anticorpi de tip IgG anticardiolipină [41].

## **5. Boala coronariană - Infarctul miocardic acut**

### ***Prevalența***

Infarctul miocardic acut se asociază rar cu sindromul antifosfolipidic, având o prevalență de aproximativ 4%, mai frecvent în rândul femeilor [42]. Frecvența acestei asocieri este mai mare printre pacienții cu sindrom antifosfolipidic apărut în cadrul lupusului eritematos sistemic decât în rândul celor cu sindrom antifosfolipidic primar [43].

### ***Patogeneză***

Cauzele ischemiei sunt accelerarea procesului de ateroscleroză, injuria microvasculară și trombembolismul coronarian.

Prezența unui titru crescut de anticorpi anticardiolipină reprezintă un factor de risc independent pentru infarctul miocardic acut sau pentru moartea de cauză cardiacă. De asemenea, și titrele crescute de anticorpi anti-β2GP1 reprezintă un factor de risc [44].

### ***Managementul terapeutic***

În ceea ce privește tratamentul medicamentos al pacienților cu sindrom antifosfolipidic nu există recomandări specifice atunci când aceștia asociază boală coronariană. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea atentă a factorilor de risc, modificarea stilului de viață și instituirea tratamentului specific.

Pentru boala coronariană, profilaxia cu aspirină asociată la tratamentul anticoagulant nu aduce beneficii în plus [45].

Tratamentul farmacologic include următoarele clase medicamentoase:

- Antiagregante plachetare;
- Anticoagulante;
- Inhibitori de enzimă de conversie;
- Betablocante;
- Statine;
- Hidroxiclorochina.



Statinele: pe lângă efectul benefic asupra metabolismului lipidic, acestea cresc stabilitatea plăcii de aterom, îmbunătățesc funcția endotelială, scad stresul oxidativ și inhibă răspunsul inflamator [46].

Hidroxiclorohina: este indicată ca medicație adjuvantă a terapiei anticoagulante pentru prevenția secundară a evenimentelor trombotice arteriale la pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar [47].

Anticoagulantele: se utilizează pe termen lung pentru obținerea unui INR cuprins între 2.0-3.0.

Stentarea percutană: se recomandă pacienților tineri, care au suferit un infarct miocardic acut cu supradenivelare de ST.

Tromboliza: este indicată de asemenea în cazul pacienților cu infarct miocardic acut și stare de hipercoagulabilitate.

By-pass-ul coronarian: se recomandă în cazuri selectate, ce asociază boală coronariană.

## **6. Disfuncția miocardică**

### ***Prevalență***

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic asociat lupusului eritematos sistemic prezintă mai frecvent disfuncție de ventricul stâng în comparație cu cei cu sindrom antifosfolipidic primar [48]. În ceea ce privește disfuncția ventriculului drept, aceasta este mai frecventă și mai severă în cazul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar în comparație cu cel secundar.

Cardiomiopatia difuză este raportată mai rar în cazul sindromului antifosfolipidic primar.

### ***Patogeneză***

Întrucât multe alte patologii pot afecta funcția miocardică (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, boala coronariană ischemică), recunoașterea acesteia ca fiind primară reprezintă o adevărată provocare.

Prezența anticorpilor antifosfolipidici la nivelul miocardului ar putea reprezenta una dintre cauzele disfuncției ventriculare. De asemenea, tromboza sau microtromboza coronariană ar putea să fie răspunzătoare pentru disfuncția ventriculară, prin apariția ischemiei miocardice [49].

Disfuncția diastolică se asociază cu titre crescute de anticorpi anticardiolipină, cu durata bolii și prezența hipertensiunii pulmonare [50].

Tromboza microvasculară poate duce la disfuncție și hipertrofie miocardică [51]. Mai mult, embolia pulmonară cronică poate duce de asemenea la insuficiență cardiacă dreaptă.

### **Diagnostic**

Diagnosticul se pune cu ajutorul ecocardiografiei. Ecocardiografia Doppler este utilă pentru evaluarea funcției diastolice.

### **Managementul terapeutic**

Tratamentul medicamentos al pacienților cu disfuncție miocardică este reprezentat de tratamentul standard al insuficienței cardiace prin disfuncție sistolică și cuprinde următoarele clase de medicamente:

- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei;
- Beta-blocantele;
- Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi.

În plus, pacienții cu disfuncție miocardică și sindrom antifosfolipidic necesită tratament anticoagulant pentru minimizarea riscului de tromboembolism, cu anticoagulante orale antivitamină K, cu INR țintă 2.0-3.0 [52].

*Terapia de resincronizare cardiacă* este recomandată pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică și fracție de ejecție scăzută, în ciuda tratamentului medicamentos maximal. Riscul acestui tip de intervenție este foarte mare în rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic din cauza statusului pro-trombotic al bolii.

## **7. Hipertensiunea pulmonară**

**Definiție.** Hipertensiunea pulmonară este o condiție patologică cronică și progresivă, definită ca presiunea medie din artera pulmonară >25 mm Hg, măsurată în repaus [53].

Trombembolismul venos reprezintă una dintre cele mai frecvente manifestări ale sindromului antifosfolipidic, având de asemenea și un risc crescut de recurență. Embolia pulmonară asociată sindromului antifosfolipidic duce frecvent la hipertensiune pulmonară tromboembolică [54].

### **Prevalența**

În cazul pacienților cu lupus eritematos sistemic, prezența hipertensiunii pulmonare este un factor de prognostic negativ.

În ceea ce privește pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar, prezența hipertensiunii pulmonare ca factor de prognostic negativ

rămâne încă în curs de investigare. La acest moment, hipertensiunea pulmonară este raportată în foarte puține cazuri ca fiind cauză de deces la acești pacienți.

În rândul pacienților cu sindrom antifosfolipidic primar, prevalența hipertensiunii pulmonare este de aproximativ 3.5%, în timp ce în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar prevalența este mai redusă, de aproximativ 1.8% [55].

### **Patogeneză**

Cauzele apariției hipertensiunii pulmonare în cadrul sindromului antifosfolipidic sunt următoarele [56]:

- Embolia recurentă de la nivelul membrelor inferioare;
- Tromboza *in situ*;
- Embolizarea de la nivelul cordului drept;
- Lezarea autoimună a vaselor de sânge pulmonare cu activarea remodelării vasculare mediate de endotelina-1;
- Inflamația.

În timp, dilatarea ventriculului drept, regurgitarea tricuspidiană și insuficiența cardiacă dreaptă pot duce de asemenea la apariția hipertensiunii pulmonare secundare.

Anticorpii antifosfolipidici reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii pulmonare [57]. Dintre aceștia, anticoagulantul lupic și titrele crescute de anticorpi anticardiolipină sunt cel mai frecvent implicați, reprezentând factori de risc independenți ai acestei patologii. Anticorpii antifosfolipidici sunt de asemenea asociați cu boala cardiacă valvulară, care de asemenea poate duce la hipertensiune pulmonară. Mai mult, prezența lor se asociază și cu afectarea interstițială pulmonară în cazul bolilor de țesut conjunctiv, precum lupusul eritematos și sclerodermia.

În ceea ce privește inflamația ca factor patogenetic al dezvoltării hipertensiunii pulmonare, aceasta este favorizată de asemenea de prezența anticorpilor antifosfolipidici.

### **Managementul terapeutic**

Tratamentul de bază al pacienților cu trombembolism pulmonar și hipertensiune pulmonară în cadrul sindromului antifosfolipidic este reprezentat de anticoagularea pe termen lung.

De asemenea, pacienții cu hipertensiune pulmonară progresivă trebuie evaluați multidisciplinar.



Trombendarterectomia chirurgicală pulmonară trebuie utilizată pentru prevenția apariției leziunilor ireversibile și pentru îmbunătățirea hemodinamicii [45].

În cazurile în care pacienții nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală sau dacă este prezentă deja rezistența pulmonară ireversibilă se recomandă utilizarea prostaciclinelor și a antagoniștilor receptorilor de endotelină.

De asemenea, întrucât în patogeneza hipertensiunii pulmonare din sindromul antifosfolipidic este incriminată și inflamația, se recomandă adăugarea la medicația de fond a tratamentului imunosupresiv.

## **8. Tromboza intracardiacă**

### *Definiție*

Trombii intracardiaci reprezintă o manifestare rară, dar potențial amenințătoare de viață în cadrul sindromului antifosfolipidic.

### *Prevalența*

Prevalența trombozei intracardiace este mică, de aproximativ 1.8% [58]. Există rapoartări de cazuri care descriu prezența de trombi intracardiaci la nivelul tuturor cavităților cardiace. Tromboza intracardiacă este rară, studiile existente în acest moment sunt puține, cele mai numeroase fiind rapoartările de cazuri.

### *Patogeneză*

Apariția trombozei la nivelul unui cord fără disfuncție contractilă este rară. Disfuncția miocardică severă în sine reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea trombilor intraventriculari. Cu toate acestea, sunt descriși în literatură și trombi la nivelul altor cavități, ceea ce sugerează un posibil rol al anticorpilor antifosfolipidici în acest proces. Titrele crescute de anticorpi anticardiolipină de tip IgG sunt corelate cel mai frecvent cu apariția trombilor, însă mecanismul patogenic exact este momentan necunoscut [59].

Unul dintre mecanismele patogenice sugerate este modificarea procesului de fibrinoliză fiziologică dată de prezența anticorpilor antifosfolipidici, ceea ce duce la formarea trombilor la nivelul endocardului, în prezența factorilor predispozanți. O altă teorie este cea a modificării fluxului sanguin intracardiac, ceea ce duce de asemenea la formarea de trombi [48].

În ceea ce privește localizarea trombilor, cel mai frecvent sunt raportați la nivelul cavităților drepte ale inimii, în ciuda faptului că la

pacienții cu sindrom antifosfolipidic valvele de la nivelul cordului stâng sunt mai frecvent afectate [50].

### **Diagnostic**

Diagnosticul maselor intracardiace se face preferabil cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică. De asemenea, cu o sensibilitate mai redusă, pot fi folosite și ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană.

### **Managementul terapeutic**

Managementul inițial constă în inițierea tratamentului anticoagulant, însă dacă simptomele sunt severe este nevoie de intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea trombului.

Tratamentul anticoagulant se face cu heparină sau anticoagulante orale, cu menținerea INR între 3.0-4.0. Tratamentul cu anticoagulantele orale directe (non-antivitamina K) este încă în curs de cercetare, neexistând suficiente date până la moment.

### **Concluzii**

Sindromul antifosfolipidic este o boală autoimună, ce implică multiple manifestări cardiovasculare. Afectarea valvulară (îngroșare, noduli, stenoză, regurgitari) este cea mai frecventă dintre acestea. Sindromul antifosfolipidic se asociază cu accelerarea procesului de ateroscleroză, atât la nivel periferic, cât și în patul coronarian: anticorpii antifosfolipidici induc activarea celulelor endoteliale, fiind astfel direct implicați în procesul de aterogeneză. Alte manifestări cardiace, precum disfuncția miocardică, hipertensiunea pulmonară și formarea de trombi intracardiaci sunt mai puțin comune.

În ceea ce privește diferențierea manifestărilor cardiace apărute în cadrul sindromului antifosfolipidic primar de cele apărute în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar, nu există încă un sistem de clasificare.

Întrucât prevalența afectării valvulare este mai mare în cadrul sindromului antifosfolipidic asociat lupusului eritematos sistemic decât în cel primar, se recomandă ca în cazul tuturor pacienților cu sindrom antifosfolipidic presupus primar, ce asociază hipertrofie ventriculară stângă, să se efectueze screening-ul pentru lupus eritematos sistemic. Ca și investigație de primă intenție se recomandă efectuarea ecocardiografiei transtoracice la toți pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar.



1. Kolitz, T.; Shiber, S.; Sharabi, I.; Winder, A.; Zandman-Goddard, G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome with Focus on Its Primary Form. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 941.
2. Horbach, D. A.; van Oort, E.; Donders, R. C.; Derksen, R. H.; de Groot, P. G. Lupus Anticoagulant Is the Strongest Risk Factor for Both Venous and Arterial Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Comparison between Different Assays for the Detection of Antiphospholipid Antibodies. *Thromb. Haemost.* **1996**, *76* (6), 916–924.
3. Galli, M.; Luciani, D.; Bertolini, G.; Barbui, T. Lupus Anticoagulants Are Stronger Risk Factors for Thrombosis than Anticardiolipin Antibodies in the Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Blood* **2003**, *101* (5), 1827–1832.
4. Harris, E. N.; Chan, J. K.; Asherson, R. A.; Aber, V. R.; Gharavi, A. E.; Hughes, G. R. Thrombosis, Recurrent Fetal Loss, and Thrombocytopenia. Predictive Value of the Anticardiolipin Antibody Test. *Arch. Intern. Med.* **1986**, *146* (11), 2153–2156.
5. Malia, R. G.; Kitchen, S.; Greaves, M.; Preston, F. E. Inhibition of Activated Protein C and Its Cofactor Protein S by Antiphospholipid Antibodies. *Br. J. Haematol.* **1990**, *76* (1), 101–107.
6. Monroe, D. M.; Key, N. S. The Tissue Factor-Factor VIII Complex: Procoagulant Activity, Regulation, and Multitasking. *J. Thromb. Haemost.* **2007**, *5* (6), 1097–1105.
7. Khamashta, M. A.; Cuadrado, M. J.; Mujic, F.; Taub, N. A.; Hunt, B. J.; Hughes, G. R. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332* (15), 993–997.
8. Crowther, M. A.; Ginsberg, J. S.; Julian, J.; Denburg, J.; Hirsh, J.; Douketis, J.; Laskin, C.; Fortin, P.; Anderson, D.; Kearon, C.; Clarke, A.; Geerts, W.; Forgie, M.; Green, D.; Costantini, L.; Yacura, W.; Wilson, S.; Gent, M.; Kovacs, M. J. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *349* (12), 1133–1138.



9. Moll, S.; Ortel, T. L. Monitoring Warfarin Therapy in Patients with Lupus Anticoagulants. *Ann. Intern. Med.* **1997**, *127* (3), 177–185.
10. Kasthuri, R. S.; Roubey, R. A. S. Warfarin and the Antiphospholipid Syndrome: Does One Size Fit All? *Arthritis Rheum.* **2007**, *57* (8), 1346–1347.
11. Galli, M.; Barbui, T. Antiphospholipid Antibodies and Thrombosis: Strength of Association. *Hematol. J.* **2003**, *4* (3), 180–186.
12. Derksen, R. H.; de Groot, P. G.; Kater, L.; Nieuwenhuis, H. K. Patients with Antiphospholipid Antibodies and Venous Thrombosis Should Receive Long Term Anticoagulant Treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **1993**, *52* (9), 689–692.
13. Rubenstein, E.; Arkfeld, D. G.; Metyas, S.; Shinada, S.; Ehresmann, S.; Liebman, H. A. Rituximab Treatment for Resistant Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* **2006**, 355–357.
14. Petri, M. Hydroxychloroquine Use in the Baltimore Lupus Cohort: Effects on Lipids, Glucose and Thrombosis. *Lupus* **1996**, *5* (1\_suppl), 16–22.
15. Bick, R. L.; Ucar, K. Hypercoagulability and Thrombosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **1992**, *6* (6), 1421–1431.
16. Miyakis, S.; Lockshin, M. D.; Atsumi, T.; Branch, D. W.; Brey, R. L.; Cervera, R.; Derksen, R. H. W. M.; DE Groot, P. G.; Koike, T.; Meroni, P. L.; Reber, G.; Shoenfeld, Y.; Tincani, A.; Vlachoyiannopoulos, P. G.; Krilis, S. A. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4* (2), 295–306.
17. Paule, R.; Morel, N.; Le Guern, V.; Fredi, M.; Coutte, L.; Belhocine, M.; Mouthon, L.; le Jeune, C.; Chauvin, A.; Piette, J.-C.; Costedoat-Chalumeau, N. Classification of Primary Antiphospholipid Syndrome as Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of a Cohort of 214 Patients. *Autoimmun. Rev.* **2018**.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.011>.
18. Cervera, R.; Tektonidou, M. G.; Espinosa, G.; Cabral, A. R.; González, E. B.; Erkan, D.; Vadya, S.; Adrogué, H. E.; Solomon, M.; Zandman-Goddard, G.; Shoenfeld, Y. Task Force on Catastrophic

- Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-Criteria APS Manifestations (I): Catastrophic APS, APS Nephropathy and Heart Valve Lesions. *Lupus* **2011**, *20* (2), 165–173.
19. Neshet, G.; Ilany, J.; Rosenmann, D.; Abraham, A. S. Valvular Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Prevalence, Clinical Features, and Treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* **1997**, *27* (1), 27–35.
20. Pardos-Gea, J.; Ordi-Ros, J.; Avegliano, G.; Cortés-Hernández, J.; Balada, E.; Evangelista, A.; Vilardell, M. Echocardiography at Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome Provides Prognostic Information on Valvular Disease Evolution and Identifies Two Subtypes of Patients. *Lupus* **2010**, *19* (5), 575–582.
21. Espinola-Zavaleta, N.; Amigo, M. C.; Vargas-Barrón, J.; Keirns, C.; Cárdenas, A. R.; Vidal, M.; Roldán, J. Two- and Three-Dimensional Echocardiography in Primary Antiphospholipid Syndrome: Misdiagnosis as Rheumatic Valve Disease. *Lupus* **2001**, *10* (7), 511–513.
22. Zuily, S.; Regnault, V.; Selton-Suty, C.; Eschwège, V.; Bruntz, J.-F.; Bode-Dotto, E.; De Maistre, E.; Dotto, P.; Perret-Guillaume, C.; Lecompte, T.; Wahl, D. Increased Risk for Heart Valve Disease Associated with Antiphospholipid Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Circulation* **2011**, *124* (2), 215–224.
23. Long, B. R.; Leya, F. The Role of Antiphospholipid Syndrome in Cardiovascular Disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **2008**, *22* (1), 79–94, vi–vii.
24. Ford, S. E.; Lillicrap, D.; Brunet, D.; Ford, P. Thrombotic Endocarditis and Lupus Anticoagulant. A Pathogenetic Possibility for Idiopathic “Rheumatic Type” Valvular Heart Disease. *Arch Pathol Lab Med* **1989**, *113*, 350.
25. Blank, M.; Shani, A.; Goldberg, I.; Kopolovic, J.; Amigo, M. C.; Magrini, L.; Shoenfeld, Y. Libman-Sacks Endocarditis Associated with Antiphospholipid Syndrome and Infection. *Thromb. Res.* **2004**, *114* (5–6), 589–592.
26. Hojnik, M.; George, J.; Ziporen, L.; Shoenfeld, Y. Heart Valve Involvement (Libman-Sacks Endocarditis) in the Antiphospholipid Syndrome. *Circulation* **1996**, *93* (8), 1579–1587.

27. Turiel, M.; Sarzi-Puttini, P.; Peretti, R.; Bonizzato, S.; Muzzupappa, S.; Atzeni, F.; Rossi, E.; Doria, A. Five-Year Follow-up by Transesophageal Echocardiographic Studies in Primary Antiphospholipid Syndrome. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96* (4), 574–579.
28. Roldan, C. A. Diagnostic Value of Transesophageal Echocardiography in Libman-Sacks Endocarditis. *Minerva Cardioangiol.* **2009**, *57* (4), 467–481.
29. Roldan, C. A.; Geland, E. A.; Qualls, C. R.; Sibbitt, W. L., Jr. Valvular Heart Disease as a Cause of Cerebrovascular Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *95* (12), 1441–1447.
30. Roldan, C. A.; Geland, E. A.; Qualls, C. R.; Sibbitt, W. L., Jr. Valvular Heart Disease by Transthoracic Echocardiography Is Associated with Focal Brain Injury and Central Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Cardiology* **2007**, *108* (4), 331–337.
31. Mavrogeni, S. I.; Sfrikakis, P. P.; Kitas, G. D.; Kolovou, G.; Tektonidou, M. G. Cardiac Involvement in Antiphospholipid Syndrome: The Diagnostic Role of Noninvasive Cardiac Imaging. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *45* (5), 611–616.
32. Zavaleta, N. E.; Montes, R. M.; Soto, M. E.; Vanzzini, N. A.; Amigo, M.-C. Primary Antiphospholipid Syndrome: A 5-Year Transesophageal Echocardiographic Followup Study. *J. Rheumatol.* **2004**, *31* (12), 2402–2407.
33. Tincani, A.; Rebaioli, C. B.; Taglietti, M.; Shoenfeld, Y. Heart Involvement in Systemic Lupus Erythematosus, Anti-Phospholipid Syndrome and Neonatal Lupus. *Rheumatology (Oxford)* **2006**, *45 Suppl 4* (suppl\_4), iv8-13.
34. Petri, M. A. Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome: The Case for Cardiac Valvular Disease. *J. Rheumatol.* **2004**, *31* (12), 2329–2330.
35. Hegde, V. A. P.; Vivas, Y.; Shah, H.; Haybron, D.; Srinivasan, V.; Dua, A.; Gradman, A. Cardiovascular Surgical Outcomes in Patients with the Antiphospholipid Syndrome--a Case-Series. *Heart Lung Circ.* **2007**, *16* (6), 423–427.
36. Shoenfeld, Y.; Gerli, R.; Doria, A.; Matsuura, E.; Cerinic, M. M.; Ronda, N.; Jara, L. J.; Abu-Shakra, M.; Meroni, P. L.; Sherer,



- Y. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* **2005**, *112* (21), 3337–3347.
37. Hollan, I.; Meroni, P. L.; Ahearn, J. M.; Cohen Tervaert, J. W.; Curran, S.; Goodyear, C. S.; Hestad, K. A.; Kahaleh, B.; Riggio, M.; Shields, K.; Wasko, M. C. Cardiovascular Disease in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmun. Rev.* **2013**, *12* (10), 1004–1015.
38. Matsuura, E.; Kobayashi, K.; Inoue, K.; Lopez, L. R.; Shoenfeld, Y. Oxidized LDL/Beta2-Glycoprotein I Complexes: New Aspects in Atherosclerosis. *Lupus* **2005**, *14* (9), 736–741.
39. Kobayashi, K.; Kishi, M.; Atsumi, T.; Bertolaccini, M. L.; Makino, H.; Sakairi, N.; Yamamoto, I.; Yasuda, T.; Khamashta, M. A.; Hughes, G. R. V.; Koike, T.; Voelker, D. R.; Matsuura, E. Circulating Oxidized LDL Forms Complexes with Beta2-Glycoprotein I: Implication as an Atherogenic Autoantigen. *J. Lipid Res.* **2003**, *44* (4), 716–726.
40. Andrade, D.; Bortolotto, L.; Bonfá, E.; Borba, E. Primary Antiphospholipid Syndrome: Absence of Premature Atherosclerosis in Patients without Traditional Coronary Artery Disease Risk Factors. *Lupus* **2016**, *25* (5), 472–478.
41. Ames, P. R. J.; Margarita, A.; Delgado Alves, J.; Tommasino, C.; Iannaccone, L.; Brancaccio, V. Anticardiolipin Antibody Titre and Plasma Homocysteine Level Independently Predict Intima Media Thickness of Carotid Arteries in Subjects with Idiopathic Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* **2002**, *11* (4), 208–214.
42. Abid, L.; Frikha, F.; Bahloul, Z.; Kammoun, S. Acute Myocardial Infarction in Young Adults with Antiphospholipid Syndrome: Report of Two Cases and Literature Review. *Pan Afr. Med. J.* **2011**, *8* (1), 13.
43. Cervera, R.; Khamashta, M. A.; Shoenfeld, Y.; Camps, M. T.; Jacobsen, S.; Kiss, E.; Zeher, M. M.; Tincani, A.; Kontopoulou-Griva, I.; Galeazzi, M.; Bellisai, F.; Meroni, P. L.; Derksen, R. H. W. M.; de Groot, P. G.; Gromnica-Ihle, E.; Baleva, M.; Mosca, M.; Bombardieri, S.; Houssiau, F.; Gris, J.-C.; Quéré, I.; Hachulla, E.; Vasconcelos, C.; Roch, B.; Fernández-Nebro, A.; Piette, J.-C.; Espinosa, G.; Bucciarelli, S.; Pisoni, C. N.; Bertolaccini, M. L.; Boffa, M.-C.; Hughes, G. R. V.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and Mortality in

the Antiphospholipid Syndrome during a 5-Year Period: A Multicentre Prospective Study of 1000 Patients. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68* (9), 1428–1432.

44. Vaarala, O.; Mänttari, M.; Manninen, V.; Tenkanen, L.; Puurunen, M.; Aho, K.; Palosuo, T. Anti-Cardiolipin Antibodies and Risk of Myocardial Infarction in a Prospective Cohort of Middle-Aged Men. *Circulation* **1995**, *91* (1), 23–27.

45. Correia, A. F.; Oliveira, D. C.; Sanctos. Coronary Artery Thromboses, Stent Thrombosis and Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report. *Apr* **2018**, *9* 2 129–132.

46. Habib, G.; Hoen, B.; Tornos, P.; Thuny, F.; Prendergast, B.; Vilacosta, I.; Moreillon, P.; Antunes, M. de J.; Thilen, U.; Lekakis, J.; Lengyel, M.; Muller, L.; Naber, C. K.; Nihoyannopoulos, P.; Moritz, A.; Zamorano, J. L.; Evseev, M. O. Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis (New Version 2009). *Ration. Pharmacother. Cardiol.* **2010**, *6* (5), 733–746.

47. Osula, S.; Bell, G. M.; Hornung, R. S. Acute Myocardial Infarction in Young Adults: Causes and Management. *Postgrad. Med. J.* **2002**, *78* (915), 27–30.

48. Urbanus, R. T.; Siegerink, B.; Roest, M.; Rosendaal, F. R.; de Groot, P. G.; Algra, A. Antiphospholipid Antibodies and Risk of Myocardial Infarction and Ischaemic Stroke in Young Women in the RATIO Study: A Case-Control Study. *Lancet Neurol.* **2009**, *8* (11), 998–1005.

49. Lauwerys, B. R.; Lambert, M.; Vanoverschelde, J. L.; Cosyns, J. P.; Houssiau, F. A. Myocardial Microangiopathy Associated with Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* **2001**, *10* (2), 123–125.

50. Tektonidou, M. G.; Ioannidis, J. P.; Moysakakis, I.; Boki, K. A.; Vassiliou, V.; Vlachoyiannopoulos, P. G.; Kyriakidis, M. K.; Moutsopoulos, H. M. Right Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Anticardiolipin Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60* (1), 43–48.

51. Leung, W. H.; Wong, K. L.; Lau, C. P.; Wong, C. K.; Liu, H. W. Association between Antiphospholipid Antibodies and Cardiac Abnormalities in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* **1990**, *89* 411–419.