

ANTICORPII ANTIFOSFOLIPIDICI ȘI MIȘCĂRILE INVOLUNTARE: MAI MULT DECÂT MECANISMUL ISCHEMIC

Revizia literaturii și experiența personală

R. Tănăsescu¹, Marina Țicmeanu¹, Inimioara Cojocaru¹, Adriana Nicolau²,
Oana Târșolea², Valentina Uscățescu³

¹Clinica Neurologică Colentina, ²Clinica de Medicină Internă Colentina
³Laboratorul de Hematologie Fundeni

REZUMAT

Anticorpul antifosfolipidic (aFL) reprezintă un grup heterogen de autoanticorpi asociați afectării trombotice de tip micro- și macrovascular. Atunci când prezența lor constantă se asociază cu trombocitopenie, avorturi repetate și tromboze vasculare, se vorbește de sindrom antifosfolipidic. Manifestările neurologice asociate prezenței aFL sunt multiple. Ele se împart în manifestări ischemice și non-ischemice. Afectarea neurologică non-AVC constituie unul dintre aspectele cele mai controversate ale clinicii asociate aFL. În cadrul acesteia, mișcările involuntare (coree, cel mai des) ocupă un loc important. Articolul de față abordează aspectele relevante privind asocierea coree-aFL, în lumina datelor din literatură și în urma unui studiu retrospectiv pe un număr important de pacienți cu LES, aFL și manifestări neurologice. Sunt discutate mecanismele la originea apariției mișcărilor involuntare, precum și utilitatea determinării aFL la acești pacienți.

Cuvinte cheie: coree; anticorpi antifosfolipidici; lupus

ABSTRACT

Antiphospholipid antibodies (aPL) represent a heterogeneous group of antibodies that are directed against negatively charged phospholipids like cardiolipin or phospholipid-protein complexes. aFL are strongly associated with venous and arterial thrombosis. The various neurological manifestations associated with the presence of aPL are divided in ischemic and non-ischemic. The non-ischemic symptoms are the most controversial, grouping focal or diffuse manifestations. Chorea and other involuntary movements are classically described in association with lupus and aFL. We revised the literature and present our personal experience with this entity. The various mechanisms involved as well as the utility of dosing aFL are discussed.

Key words: chorea; antiphospholipid antibodies; lupus

Anticorpul antifosfolipidic (aFL) constituie un grup heterogen de autoanticorpi dirijați împotriva fosfolipidelor, precum cardiolipina, și complexelor fosfolipid-proteice. aFL sunt asociați cu afectarea de tip trombotic macro/micro-vascular, în prezența unei boli sistemice (colagenoze, cel mai frecvent), sau independent de aceasta (1, 2, 3, 4).

aFL pot fi prezenți izolat sau în cadrul sindromului antifosfolipidic (SAFL), definit ca asocierea trombozelor vasculare (arteriale sau venoase) recurente, avorturilor spontane repetate și prezenței aFL în titruri semnificative cel puțin șase săptămâni. Cei mai des căutați în practică sunt anticorpul anticardiolipinici (aCL) și anticoagulantul lupic (LA), existând și alte subtipuri care, mai nou, fac parte (de exemplu, anticorpul antiβ2GPI) sau tind să intre în bateria obișnuită de teste pentru determinarea unui SAFL.

Manifestările neurologice asociate aFL sunt multiple. Ele se împart în ischemice și non-ischemice. Rolul aFL în apariția unora dintre acestea încă este controversat și discutat.

Dintre afectările vasculare, accidentul vascular ischemic cerebral (AVC) reprezintă afectarea arterială

cea mai frecventă (5). Deși încă există controverse privind importanța aFL ca factor de risc pentru recurența AVC, se acceptă că aFL sunt factori de risc pentru AVC incident (6).

Dacă asocierea aFL – AVC pare mai clară, nu același lucru se poate spune despre o multitudine de afectări neurologice non-AVC, în a căror genă aFL ar părea că joacă un rol. Există astfel posibilitatea existenței unor mecanisme non-ischemice la originea unor suferințe neurologice de tip focal (mielita transversă, mișcări involuntare etc.) sau de tip difuz (tulburări neuro-psihiatrice, afectare cognitivă) (7).

Printre manifestările neurologice non-AVC descrise ca asociate aFL, mișcările involuntare ocupă un rol important. Este vorba în primul rând de coree, dar și de hemibalism, sau tremorul cerebelos (în măsura în care poate fi considerat „mișcare involuntară”). Aceste fenomene suportă, însă, aceeași „soartă” cu celelalte manifestări non-ischemice: mecanismele lor sunt mai puțin înțelese, iar asocierea este contestată de către unii autori.

Nu vom trata aici asocierea aFL-epilepsie, care constituie un subiect ce necesită a fi abordat separat.

Există în literatura multiple prezentări de cazuri sau de serii mici de pacienți cu aFL și coree (8, 9, 10, 11, 12). Asocierea pare mai bine definită în cazul SAFL secundar din LES.

1. COREEA ȘI LES

Coreea este o manifestare clinică clasică în LES, cu o frecvență între 2 și 4%. Poate inaugura maladia lupică și precede celelalte manifestări clinice cu mai mulți ani, dar de obicei survine după mulți ani de evoluție a LES, într-o perioadă în care boala de bază nu dă semne de activitate (13).

Vârsta medie de apariție se situează în cea de a doua sau a treia decadă, existând o predominanță feminină, care reflectă probabil preponderența acestei populații printre lupici. Observațiile relatând cazuri de coree la gravide, în post-partum sau după instituirea contracepției orale și cedând fără tratament la stoparea acesteia, sugerează un rol favorizant al impregnării hormonale, în special estrogenice (12). Și în cazul lupicilor, există 2-6% cazuri de coree indusă hormonal: medicație contraceptivă, sarcină, post-partum (13).

La pacienții cu LES, aFL și manifestări neurologice, coreea survine cu o frecvență de 60-75% și este recurentă în 34% dintre cazuri (13). Invers, prevalența aFL la lupicii cu coree este de 60% (10). Deși aceste cifre sunt obținute din studierea unor serii reduse de lupici, ele sugerează că asocierea există și că este independentă uneori de fenomenele trombotice, pentru că acești pacienți sunt frecvent indemni de ischemie. În prezența aFL, coreea apare astfel ca cea de a doua complicație neurologică ca frecvență după AVC ischemice la pacienții cu LES. Unii dintre acești bolnavi prezintă în evoluție, după apariția coreei, AVC ischemice, unii autori sugerând ca oportun tratamentul preventiv în față mișcărilor involuntare care, pe de alta parte, nu au o origine ischemică certă (vezi mai jos). S-a estimat că apariția coreei este mai frecventă la pacienții cu SAFL debutat sub vârsta de 15 ani (14). Un aspect interesant îl constituie frecvența mare a coreei bilaterale în SAFL secundar, unde bilateralitatea mișcărilor involuntare se găsește la peste 55% dintre pacienții coreici (12). Uneori, mișcărilor involuntare încep unilaterale, pentru ca să reapară controlateral săptămâni sau luni mai târziu (13).

Coreea poate apărea și la copil, existând raportat cazul unui baiat de 7 ani cu LES care a prezentat două episoade de hemicoree asociate cu titruri crescute de aFL, fără corespondent vascular imagistic (CT sau IRM) (15).

2. COREEA ȘI AFL LA NON-LUPICI

Asocierea coree – aFL în absența LES sau a altei cauze este mult mai rară. Aceasta face imposibil ca,

din observațiile care tratează acest subiect, să se poată realiza o serie consistentă de pacienți cu coree non-lupică. Este astfel imposibil de afirmat cu certitudine dacă, în afara LES, există o asociere statistic semnificativă între acestea. Sunt descrise cazuri izolate la bolnavi care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru LES, chiar după mai mulți ani de urmărire. Pe de altă parte, acești pacienți nu îndeplinesc decât rar criteriile pentru SAFL: prezența trombozelor sau avorturilor este doar sporadic întâlnită. Frecvent, este vorba de coree survenind la gravide sau sub tratament cu contraceptive orale. Mai sunt raportate coreea infantilă simulând coreea Sydenham, sau cazuri de coree juvenilă în afara oricărui context particular la pacienți de sex feminin (16, 17).

În concluzie, asocierea aFL-coree fără LES nu încă poate fi corect evaluată și nu pare corelată cu fenomene trombotice la acești pacienți.

3. TRATAMENTUL COREEI ASOCIATE aFL

Fie că este vorba de coree lupică sau în afara LES, un factor hormonal este des întâlnit, iar ameliorarea clinică se obține uneori prin simpla oprire a tratamentului contraceptiv oral, fără alte măsuri terapeutice (27). Totuși, majoritatea rapoartelor privind evoluția mișcărilor coreice se referă la cazuri care au primit tratament medicamentos. Astfel, se preferă corticoterapia în doze importante, permițând regresia sau chiar dispariția mișcărilor coreice în perioade cuprinse între 4 zile și 4 săptămâni (28). Sunt descrise recurențe și chiar persistența mișcărilor coreice discrete în condițiile menținerii corticoterapiei de întreținere. Alte abordări terapeutice menționate în literatură sunt: tratament anticoagulant; corticoizi + aspirină pentru gravida cu mișcări coreice instalate recent; folosirea neurolepticelor singure (dintre care haloperidolul este cel mai utilizat), în general cu rezultate bune; administrarea de mercaptopurină (12, 13, 19, 30).

4. ALTE MIȘCĂRI INVOLUNTARE ȘI aFL

Mișcarea involuntară de tip hemibalic a fost raportată în contextul prezenței aCL (31). Nu există un număr mai mare de cazuri pentru a se putea face o speculație în legătură cu mecanismul incriminat. Și ataxia și tremorul cerebelos au fost observate la pacienți cu LES și aFL (32). Nu se poate aprecia în ce măsură această asociere este una certă sau întâmplătoare.

5. EXPERIENȚA PERSONALĂ

Încercând să studiem frecvența apariției manifestărilor neurologice non-AVC (dintre care mișcările

involuntare fac parte) la pacienții cu colagenoze și aFL, am realizat un studiu retrospectiv asupra a 338 de pacienți spitalizați între anii 1998-2002 în Clinicile Neurologice și de Medicină Internă ale Spitalului Colentina, purtători ai diagnosticului cert de colagenoză cu manifestări neurologice, dintre care 161 lupici. La aceștia s-au adăugat 38 de cazuri de SAFL primar. Au fost excluși 187 de pacienți cu diagnostic de probabilitate. Au fost studiate repartiția pe grupe de vârstă, boli sau tip de afectare neurologică, precum și momentul de apariție a acesteia (la debut sau în evoluție). Mișcările involuntare luate în considerare au fost obiectivate de către medic, excluzându-se episoadele anamnestiche echivoce sau evocatoare de alt substrat (crize epileptice). Anticorpii determinați au fost aCL de tip IgG, ale căror titruri (ELISA) au fost considerate pozitive dacă atingeau valori peste 25 unități GPL, și LA (IL Test LAC Screen/LAC Confirm), cu raport > 2 pentru testul cert pozitiv. Toți pacienții au beneficiat de cel puțin două determinări imunologice la cel puțin 8 săptămâni interval, nefiind reținuți pentru diagnosticul de SAFL secundar decât cei cu minim două determinări pozitive. În sfârșit, pacienții cu suferință neurologică sau psihiatrică au beneficiat de imagistică cerebrală (cel puțin tomografie computerizată, imagerie prin rezonanță magnetică (IRM) când a fost posibil).

Astfel, din cei 338 de pacienți cu boli de colagen și afectare neurologică (de oricare tip), 93 aveau aFL (79,5% femei și 20,5% bărbați, 51,6% în grupul de vârstă de maximă incidență 40-59 ani). 59% dintre aceștia aveau LES. La 31% dintre pacienții cu aFL, manifestările neurologice variate au constituit modul de debut al bolii. În ceea ce privește pacienții cu SAFL primar, 20 (52,6%) au prezentat afectare neurologică (toate tipurile sumate).

aCL au fost detectați în proporția cea mai mare (61%), LA fiind identificat la 24% dintre pacienți, iar 8% au avut ambele subtipuri. Lupicii au prezentat cel mai des aFL (34% din totalul colagenozelor cu aFL).

În ceea ce privește incidența mișcărilor involuntare la pacienții cu boală sistemică de colagen, au fost decelate la 3 dintre aceștia (3,2%). Este vorba de 2 bărbați (vârste de 47 și 58 de ani) și o femeie de 40 de ani, care nu folosea estroprogestative orale. Toți trei au prezentat mișcări de tip coreic, mai puțin un pacient care a asociat componentă atetozică certă. Toți cei trei pacienți erau lupici, și toți trei (!) aveau aFL: aCL în două cazuri, LA și aCL în cel de al treilea (pacientul de sex feminin). Mișcările involuntare erau unilaterale. Imagieria realizată a fost: tomografie computerizată pentru cei 2 pacienți bărbați, care nu a evidențiat suferință ischemică de nuclei bazali, și IRM pentru pacientă, relevând mici leziuni ischemice corticale frontale. Desigur, se poate invoca lipsa unei imagierii

mai performante la primii doi pacienți, precum și a unor metode de imagistică funcțională.

Nici unul dintre pacienți nu avea boala activă în momentul declarării mișcărilor involuntare. Evoluția sub corticoterapie în doze de 1mg/kgc, timp de o lună, cu scădere ulterioară a dozelor, asociată tratamentului simptomatic (haloperidol), a fost favorabilă în toate cele trei cazuri. Cei doi pacienți bărbați urmau deja tratament antiagregant la declanșarea mișcărilor coreice, fiind cunoscuți cu aFL, iar pacienta a primit ulterior tratament anticoagulant.

SAFL primar a fost asociat cu asemenea manifestări la un pacient (2,63% din totalul SAFL primare, 5% dintre manifestările neurologice), a cărui imagistică (IRM) nu a relevat suferință ischemică cerebrală.

Seriile sunt prea mici pentru a avea relevanță statistică, dar se remarcă asocierea aFL la toți pacienții cu LES și coree.

Menționăm că AVC a fost prezent la 7 lupici (4,35% din totalul pacienților), nici unul dintre aceștia neputând pe perioada studiată mișcări involuntare.

6. DISCUȚIE: „CÂT DE ASOCIATE“ SUNT MIȘCĂRILE INVOLUNTARE CU aFL?

În lumina acestor rezultate și a celor din literatură, pare legitimă întrebarea: sunt aFL în mod real asociați mișcărilor involuntare? Pe baza datelor existente, se poate afirma ca asocierea coree-aFL în absența LES poate fi considerată doar posibilă, dar devine probabilă în prezența acestuia (18). Se poate astfel afirma că nu există date suficiente pentru a putea susține cu certitudine o astfel de asociere. Ea poate fi apreciată astăzi doar ca probabilă (21).

O discuție care se impune este cea asupra mecanismelor care stau la baza apariției coreei în prezența aFL.

- Mecanismul ischemic* – Leziunile constatate anatomopatologic la lupicii cu coree și aFL sunt identice cu cele descrise în neuro lupusul fără coree. Astfel, nu pare a fi definitiv stabilită legătura „leziune a ganglionilor bazali-coree“. Se remarcă des leziuni corticale multiple, a căror distribuție ridică suspiciunea unei pierderi a controlului inhibitor cortical la acești pacienți.

Episoadele coreice s-ar putea afla în raport cu ischemia reversibilă a nucleilor striatiți. Pe de altă parte, microinfarctele corticale multifocale pot determina, așa cum am spus deja, scăderea controlului inhibitor al mișcărilor involuntare, caracterul tranzitor al mișcărilor coreice datorându-se mai degrabă unui fenomen de adaptare, decât reversibilității unor leziuni ischemice.

În cazul pacienților cu coree persistente, a fost postulată ischemia nucleilor striați asociată aFL. Totuși, leziunile ischemice se constată IRM la numai aproximativ 20%, numărul cazurilor cu ischemie a nucleului caudat decelabilă imagistic fiind și mai mic (13).

- b. *Mecanismul non-ischemic* – există date contradictorii în literatură privind fluxul sanguin și metabolismul celular la nivelul nucleilor bazali la pacienții cu coree și aFL. Este de semnalat de la început lipsa unui model animal care să poată reprezenta un suport fiabil de cercetare a mecanismelor non-ischemice de apariție a coreei în prezența aFL.

Nucleii striați conțin fosfolipide (cefalina și svingomielina). O reacție încrucișată între aFL și aceste fosfolipide ar putea determina leziuni directe ale acestor structuri anatomice, sau ar putea explica anumite cazuri de coree reversibilă. Deși nu există dovezi anatomopatologice care să afirme prezența depozitelor de complexe imune la nivelul nucleilor striați, în cazul mai multor pacienți cu coree tranzitorie s-a remarcat hipermetabolismul PET (positron emission tomography) al nucleilor bazali controlaterali, sugerându-se astfel un mecanism mai degrabă excitator decât unul ischemic la originea mișcărilor involuntare (19, 20).

Un element în sprijinul acestui mecanism imunologic în cazurile de coree tranzitorie îl constituie și posibilitatea fixării aFL la nivelul neuronilor nucleilor bazali, constatată în cadrul activității antineuronale a serului pacienților lupici (14, 21).

Alți autori raportează scăderea reversibilă a fluxului sanguin vizualizată SPECT (single photon emission tomography) la nivelul nucleilor bazali la un pacient tânăr cu SAFL primar și mișcări coreice (23).

În sfârșit, maladia lupică sau aFL ar putea induce o sensibilizare hormonală a receptorilor dopaminergici din striat, crescând riscul de apariție a mișcărilor coreice (14, 22).

La copilul cu SAFL este de semnalat asocierea între coree și valvulopatii, interesantă din punctul de vedere al suprapunerii clinice și de laborator cu coreea Sydenham (24, 25, 26).

Dacă acceptăm că mecanismul ischemic joacă un rol secundar cel puțin la acei pacienți fără AVC sau suferință ischemică demonstrată, atunci se ridică întrebarea dacă mecanismul non-ischemic al mișcărilor involuntare în prezența aFL este unul aFL-dependent, sau prezența acestora este doar coincidentală.

Câtă vreme, în cadrul LES sau a entității „lupus-like“ (prezența de autoanticorpi și a unei afectări sistemice fără însă prezența criteriilor de clasificare pentru LES), întâlnim des prezența aFL, discuția afectărilor SNC non-AVC secundare aFL riscă să fie greșită

datorită posibilității implicării altor mecanisme decât aFL în producerea clinicii studiate, în acest caz aFL putând fi doar un epifenomen. Așadar, „un martor inocent“.

Pe de altă parte, în producerea manifestărilor neurologice din SAFL, pe lângă mecanismul ischemic, sunt implicate cu siguranță și alte mecanisme, și nu este exclus ca unele dintre acestea să se manifeste și în cadrul LES (22).

Fără îndoială însă că LES și SAFL primar (cel puțin), sunt categoric diferite sub multiple aspecte, de la etiopatogenie la prognosticul și specificul afectărilor clinice, și că există cu certitudine o intricare a acestora în cadrul SAFL secundar, mecanismele ischemice jucând rolul determinant (23).

Cele două diagnostice (SAFL și LES) se influențează reciproc deseori. aFL sunt singurii anticorpi predictorii independenți ai afectării sistemice la lupici la cinci ani de evoluție a bolii, sau a creșterii afectării sistemice după precizarea diagnosticului (24). În plus, pacienții cu criteriile Sapporo îndeplinite pentru SAFL oferă două argumente susținând diagnosticul de LES: unul imunologic (prezența mai multor subtipuri de aFL, deci prezența de autoanticorpi) și altul clinic.

În consecință, la un bolnav cu entitate „lupus-like“ (tablou sugestiv pentru lupus, fără toate criteriile de clasificare), numai SAFL definit (deci cu afectare sistemică) are impact asupra diagnosticului pozitiv potențial de LES, în timp ce SAFL primar singur (fără entitate „lupus-like“, așadar grupând doar aFL și o manifestare clinică) nu este considerat ca un argument important pentru boala lupică (25).

De asemenea, în cazul unui pacient cu LES și manifestări neurologice, prezența aFL ridică suspiciunea existenței unui SAFL secundar, dar aceasta nu este sigură, pentru că afectarea neurologică poate fi numai consecința LES.

Printre mecanismele non-ischemice, prezența autoimunității și a anticorpilor antineuronali la originea afectării non-vasculare din SAFL reprezintă un subiect interesant. În LES neuropsihiatric sunt implicate cinci tipuri de autoanticorpi: antineuronali, anticorpi încrucișați limfocit-creier, anticorpi antiribozomi P, anticorpi antigangliozide, aFL (33). Cu toate acestea, deși în afectarea SNC din LES anticorpii antineuronali par să joace cu certitudine un rol important, în SAFL primar cu manifestări neuropsihiatrice ei nu par să ocupe un loc principal, pe când mecanismele „trombotice“ sunt considerate a fi mai importante (34). Pentru a spori complexitatea problemei, există și ipoteza unor alte mecanisme aFL-dependente la originea manifestărilor neuropsihiatrice din LES, precum apoptoza (35).

În concluzie, în funcție de abordarea problemei, prezența mișcărilor involuntare la un pacient cu LES

și aFL poate simplifica sau nu judecata asupra interrelației LES-aFL-manifestare neurologică. Pe de o parte, ea o simplifică, prezența LES oferind alternativa unor mecanisme non-ischemice, independente de aFL, la originea suferinței menționate (așadar, „exonerând” aFL de un rol cauzal), sau o poate complica în măsura în care nu știm cât din clinica neurologică este datorată LES și cât aFL.

În acest context, problematica prezenței aFL ca „epifenomen” sau dimpotrivă, ca „agent cauzal”, are o relevanță practică: în ce măsură are sens a se căuta aFL la un pacient cu LES și mișcări involuntare, în special coree, sau la un alt pacient, fără boală sistemică diagnosticată și numai cu coree (fără substrat demonstrat autoimun)?

La prima întrebare, răspunsul este afirmativ: câtă vreme vorbim de un LES cu manifestări neurologice, bilanțul bolii impune căutarea oricăror forme de autoimunitate care ar putea explica afectarea sistemică, respectiv demascarea unui SAFL. Trebuie spus însă că această determinare biologică trebuie să fie însoțită de investigarea imagistică corectă (de preferință Rezonanță Magnetică) pentru decelarea unui substrat ischemic, iar alte cauze trebuie luate în considerare, inclusiv posibilitatea unei componente hormonale. Pe de altă parte, o determinare pozitivă a aFL nu înseamnă și afirmarea diagnosticului de SAFL, pentru a cărui confirmare este necesară cel puțin încă o determinare pozitivă a unui titru semnificativ de aFL, la șase-opt săptămâni interval.

La un pacient tânăr cu mișcări coreice, căutarea aFL s-ar putea dovedi utilă, în special dacă există și alte anomalii biologice (de exemplu, sindrom inflamator sau trombocitopenie), sau antecedente de tromboze (tromboflebite, de exemplu) sau avorturi repetate.

O dată identificați, aFL riscă însă să devină o „problemă”, prezența lor obligând la a lua în considerare introducerea unui tratament antitrombotic. Este discutabil în ce măsură acesta este justificat ca și tratament al mișcărilor involuntare, în lipsa elementelor de mai sus, cu atât mai puțin cu cât prezența aFL este una pasageră, neconfirmată de testele la distanță. Dacă însă aFL sunt persistenți (determinări repetate) și se detectează mai multe subtipuri (aCL și LA, de pildă), opțiunea antitrombotică trebuie reconsiderată, introducerea unui tratament antiagregant părând licită.

Astfel, apariția mișcărilor involuntare poate „deconspira” prezența aFL, dar ar fi o greșeală de a explica orice fenomen neurologic (în cazul nostru mișcărilor involuntare), prin implicarea acestora. Manifestările non-AVC descrise ca asociate aFL trebuie abordate după algoritmele standard de investigații și tratament, câtă vreme nu există un mecanism ischemic decelat (pentru aceasta, el trebuie să fi fost căutat!), și înainte de a le considera ca rezultat al prezenței aFL.

Determinarea aFL este însă justificată în fața asocierii „AVC + coree”, unde ei fie se revelă ca și marker al potentialului trombotic, fie pot demasca substratul unui SAFL secundar: frecvent, o colagenoză (așa cum am spus, cel mai des LES).

Studii viitoare sunt necesare pentru a clarifica această problematică. Considerăm utilă căutarea aFL la un pacient tânăr cu coree, ea putând atrage atenția asupra unui context sistemic de tip lupic.

Neurologul trebuie să țină însă seama că aFL reprezintă, în primul rând, o stare trombofiliacă, și numai AVC ischemic poate fi acceptat ca și criteriu de diagnostic pentru SAFL (21).

BIBLIOGRAFIE

1. Hughes G – The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*, 1993, 342: 341-344.
2. Vaarala O, Manttari M, Manninen V et al – Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*, 1995, 91: 23-27.
3. Buchanan NM, Khamashta MA, Morton KE et al – A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol*, 1992, 28: 192-194.
4. Arfors L, Winiarski J, Lefvert AK – Prevalence of antibodies to cardiolipin in chronic ITP and reactivity with platelet membranes. *Eur J Haematol*, 1996, 56: 230-234.
5. Tektonidou M – Antiphospholipid syndrome. *Orphanet encyclopedia*, 2004.
6. Brey RL – Management of the neurological manifestations of APS- what do the trials tell us? *Thromb Res*, 2004, 114(5-6): 489-499.
7. Navarette MG, Brey RL, Levine SR – Cerebral Disease in the antiphospholipid syndrome. *Hughes Syndrome*, editor: Khamashta M, Springer 2000, 43-58.
8. Al Matar M, Jaimes J, Malleon P – Chorea as the presenting clinical feature of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Neuropediatrics*, 2000; 31: 107-108.
9. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G et al – Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics*, 1996; 27: 149-153.
10. Bouchez B, Arnott G, Hatron PY et al – Chorea and SLE with circulating anticogulant. 3 cases. *Rev Neurol*, (Paris) 1985; 141: 571-577.
11. Kiechl Kohlendorfer U, Ellemunter H, Kiechl S – Chorea as the presenting clinical feature of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Neuropediatrics*, 1999; 30: 96-98.
12. Cervera R, Asherson RA, Font J et al – Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and recent literature. *Medicine*, 1997; 76: 203-212.
13. Asherson RA, Cervera R – The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation. *Autoimmunity Reviews*, 2003, 2: 140-151.
14. Asherson RD, Derksen RH, Harris EN et al – Chorea in SLE and lupus-like disease association with antiphospholipid antibodies. *Semin arthritis Rheum*, 1987, 16: 253.
15. Cervera R, Piette JC, Font J et al – Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease

- expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46(4): 1019-1027.
16. **Watanabe T, Onda H** – Hemichorea with antiphospholipid antibodies in a patient with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004;19(4):451-453
 17. **Shimomura T, Takahashi S, Takahashi S** – Chorea associated with antiphospholipid antibodies. *Rinsko Shinkeigaku*, 1992; 32(9): 989-993.
 18. **Omdal B, Roalno S** – Chorea gravidarum and chorea associated with oral contraceptive-diseases due to antiphospholipid antibodies? *Acta Neurol Scand*, 1992; 86(2): 219-220.
 19. **Chapman J, Rand JH, Brey RL et al** – Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies. *Lupus*, 2003, 7(12), 514-517.
 20. **Furie R, Ishikawa T, Dhawan V et al** – Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome: evidence for contralateral striatal metabolism. *Neurology*, 1994, 44: 2197-2199.
 21. **Sunden-Cullberg J, Tedroff J, Aquilonius SM** – Reversible chorea in primary antiphospholipid syndrome. *Movement Dis*, 1998, 13: 147-149.
 22. **Khamastha MA, Gil A, Anciones B et al** – Chorea in SLE: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*, 1988, 47: 681-683.
 23. **Nordal EB, Nielsen J, Marhaug G** – Chorea in juvenile primary antiphospholipid syndrome. Reversible decreased circulation in the basal ganglia visualised by single photon emission tomography. *Scand J Rheumatol*, 1999, 28: 324-327.
 24. **Asherson RA, Gibson DG, Evans DW et al** – Diagnostic and therapeutic problems in two patients with antiphospholipid antibodies, heart valve lesions, and transient ischemic attacks. *Ann Rheum Dis*, 1988, 47: 947-953.
 25. **Figueroa F, Berríos X, Gutierrez M et al** – Anticardiolipin antibodies in acute rheumatic fever. *J Rheumatol*, 1992, 19: 1175-1180.
 26. **Besbas N, Damarguc I, Ozen S et al** – Association of antiphospholipid antibodies with SLE in a child presenting with chorea: a case report. *Eur J Pediatr*, 1994, 153: 891-893.
 27. **Asherson RA, Hughes GRV** – Antiphospholipid antibodies and chorea. *J Rheumatol*, 1988, 15: 377-379.
 28. **Hatron PY, Bouchez B, Wattel A et al** – Chorea, systemic lupus erythematosus, circulating lupus anticoagulants. *J Rheumatol*, 1987, 14: 991-993.
 29. **Lubbe WF, Walker EB** – Chorea gravidarum associated with circulating lupus anticoagulant: successful outcome of pregnancy with prednisone and aspirin therapy. Case report. *Br J Obst Gynec*, 1983, 90: 487-490.
 30. **Greenhouse AH, Albuquerque NM** – On chorea, lupus erythematosus and cerebral arteritis. *Arch Int Med*, 1966, 117: 389-393.
 31. **Tam LS, Cohen MG, Li EK** – Hemiballismus in SLE: Possible association with antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 1995, 4: 67-69.
 32. **Singh PR, Piasaa K, Kumar A et al** – Cerebellar ataxia in systemic lupus erythematosus: three case reports. *Ann Rheum Dis*, 1988, 97: 954-956.
 33. **Greenwood DL, Gitlits VM, Alderuccio F et al** – Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*, 2002; 35(2): 79-86.
 34. **Tishler M, Alosachie I, Chapman Y et al** – Anti-neuronal antibodies in antiphospholipid syndrome with central nervous system involvement: the difference from SLE. *Lupus*, 1995, 4(2): 145-147.
 35. **Silva LM, Garcia AB, Donadi EA et al** – Increased lymphocyte death by neglect-apoptosis is associated with lymphopenia and autoantibodies in lupus patients presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurol*, 2002; 249(8): 1048-1054.