

Abordagem laboratorial das síndromes antifosfolípide e do aborto recorrente

Laboratories analyses indicated in antiphospholipid and recurrent abortion syndrome

Juliane Cristina Trevisan Sanches¹, Luciana Zambeli Caputto², Alexandre Luiz Affonso Fonseca¹, Enny Fernandes Silva³, Fernando Luiz Affonso Fonseca⁴

Resumo

Um aumento no potencial hemostático endometrial ocorre durante o ciclo menstrual, possibilitando, assim, a implantação embrionária, caso ocorra a fertilização. Defeitos nas proteínas de coagulação podem alterar esse estado de hipercoagulabilidade gestacional e desencadear perdas fetais por falhas na implantação ou na nutrição do embrião. A síndrome do aborto recorrente pode ser ocasionada por inúmeros fatores, entre eles anormalidades cromossômicas, anatômicas ou hormonais, ou ainda por defeitos nas proteínas de coagulação sanguínea ou plaquetária. Uma causa comum de abortos recorrentes é a síndrome antifosfolípide, uma desordem sistêmica, autoimune, caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, morte fetal, abortos recorrentes e trombocitopenia, acompanhada de títulos elevados de anticorpos antifosfolípides: anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina. Pela íntima associação dessas síndromes, faz-se necessário investigá-las em pacientes que procuram os tratamentos de fertilização *in vitro*.

Palavras-chave: Síndrome antifosfolípídica; aborto habitual; inibidor de coagulação do lúpulo; anticorpos anticardiolipina.

Abstract

An increase in endometrial hemostatic potential occurs during the menstrual cycle, thus enabling the embryonic implantation in the occurrence of fertilization. Defects in the coagulation proteins may change this state of gestational hypercoagulability and cause fetal losses by failures in the implantation or nutrition of the embryo. The recurrent abortion syndrome can occur by many factors, including chromosomal, anatomical or hormonal abnormalities or defects in proteins of blood or platelet coagulation. A common cause of recurrent miscarriages is antiphospholipid syndrome, a systemic disorder, autoimmune, characterized by arterial and/or venous thrombosis, fetal death, recurrent miscarriages, and thrombocytopenia, accompanied by evidence of elevated antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulant and/or anticardiolipin. Due to the intimate association of these syndromes, the investigation of them is necessary in patients seeking for *in vitro* fertilization treatment.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; abortion, habitual; lupus coagulation inhibitor; antibodies, anticardiolipin.

Recebido: 13/3/2009

Revisado: 15/9/2009

Aprovado: 17/10/2009

¹ Curso de Especialização em Análises Clínicas do Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESSP), São Paulo (SP), Brasil

² Laboratório Chromos de Citogenética, São Paulo (SP), Brasil

³ Disciplina de Bioquímica da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista (Unip), São Paulo (SP), Brasil

⁴ Laboratório de Análises Clínicas da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Fernando Luiz Affonso Fonseca – Laboratório de Análises Clínicas da FMABC, Anexo 3 – Avenida Lauro Gomes, 2.000 – CEP 09060-870 – Santo André (SP) – E-mail: laboratoriomabc@yahoo.com.br

A circulação placentária é assegurada por modificações nas artérias espiraladas e pela hipercoagulabilidade gestacional. Desse modo, tem-se a elevação dos fatores pró-coagulantes e redução dos fatores anticoagulantes e da fibrinólise, induzindo estado de hipercoagulabilidade secundária¹⁶. Defeitos nas proteínas de coagulação podem alterar esse estado de hipercoagulabilidade gestacional e desencadear perdas fetais por falhas na implantação ou na nutrição do embrião.

O FT é também essencial para outros processos celulares, incluindo a embriogênese e a angiogênese. A ausência do gene de FT resulta em alta mortalidade embrionária devido a combinação de defeitos hemostáticos e na vasculatura do saco vitelino^{15,17}.

Síndrome do aborto recorrente

A síndrome do aborto recorrente pode ocorrer devido a anormalidades cromossômicas, anatômicas ou hormonais, ou ainda a defeitos nas proteínas de coagulação sanguínea ou plaquetária¹⁸. Os defeitos nas proteínas de coagulação ou plaquetárias podem ocorrer por dois mecanismos, associados a desordens hemorrágicas ou trombóticas¹⁹.

Os defeitos hemorrágicos associados à perda fetal são raros e decorrem da formação inadequada da fibrina, impossibilitando a implantação adequada. Podem estar relacionadas à deficiência dos fatores XIII²⁰, XII²¹, X²², VII²³, V²⁴, II (protrombina)²⁵, síndrome de von Willebrand²⁶ e portadores de hemofilia e de defeitos do fibrinogênio²⁷.

Os defeitos trombóticos associados à perda fetal são mais comuns e decorrem da formação de trombos nos vasos placentários iniciais. Essas perdas ocorrem com maior frequência durante o primeiro trimestre, porém podem ocorrer no segundo ou terceiro¹⁹. A formação de trombos nos vasos placentários tanto arteriais como venosos impossibilitam a nutrição do embrião, inviabilizando, assim, seu desenvolvimento.

Entre os defeitos trombóticos associados às perdas fetais, podemos incluir: a presença do anticoagulante lúpico e dos anticorpos anticardiopina, que compreendem a síndrome antifosfolípide²⁸, deficiência do fator XII²⁹, disfibrinogênias associadas com trombose³⁰, defeitos nas proteínas C e S³¹, deficiência de antitrombina³², deficiência de heparina (cofator II)³³, síndrome da agregação plaquetária, defeitos do fator V ou de Leiden e mutação da 5,10-metileno tetraidrofolato redutase (5,10-MTHFR) e do gene G2010A da protrombina¹⁹. A síndrome antifosfolípide tem sido considerada causa comum da síndrome do aborto recorrente³⁴.

Síndrome antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide é uma desordem sistêmica, autoimune, caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, morte fetal, abortos recorrentes e trombocitopenia, acompanhada de títulos elevados de anticorpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico e/ou anticardioli-

pina. Essa síndrome foi descrita originalmente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{35,36}.

O anticorpo antifosfolípide, que reage contra antígenos de coração bovino, foi detectado em pacientes com sífilis, posteriormente identificado como cardiopina, um fosfolípide mitocondrial^{37,38}. Conley e Hartmann³⁹ foram os primeiros a descrever a presença de anticoagulante circulante em pacientes com LES que, posteriormente, recebeu o nome de anticoagulante lúpico⁴⁰.

Bowie *et al.*⁴¹ chamaram a atenção para a relação entre anticoagulantes sistêmicos em pacientes com LES e eventos trombóticos. Hughes⁴² descreveu a associação entre anticorpos antifosfolípidos e trombose arterial e venosa. A associação entre a presença desses anticoagulantes tem sido relacionada a abortos recorrentes há algum tempo, porém não está totalmente elucidada^{19,43}.

A síndrome antifosfolípide pode ser classificada em primária ou secundária. A classificação secundária se dá quando esta é associada a doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, entre outros, ou a infecções agudas ou crônicas (HIV, sífilis, malária), doenças linfoproliferativas etc.⁹.

Fisiopatologia

Os mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos interagem com a cascata de coagulação ainda não foram bem elucidados. Sabe-se que a presença de lesão endotelial associada aos anticorpos antifosfolípidos é requerida para uma complicação trombótica³⁴.

Os mecanismos sugeridos para a indução dos anticorpos antifosfolípidos a eventos trombóticos são:

1. interferência com os fosfolípidos endoteliais e secreção de prostaciclina;
2. inibição da precalicreína e inibição da fibrinólise;
3. inibição da trombomodulina e da atividade das proteínas C e S;
4. aquisição de resistência a proteína C;
5. interação com os fosfolípidos da membrana plaquetária;
6. inibição da secreção de ativador de plasminogênio tecidual (tPA) endotelial;
7. inibição direta da proteína S;
8. inibição da anexina-V, uma proteína de superfície celular que inibe o FT, também referida como “proteína anticoagulante placentária”;
9. indução da liberação de FT pelos monócitos³¹.

Diagnósticos

Deve-se suspeitar de síndrome antifosfolípide quando ocorrem tromboses recorrentes ou quando existirem alterações gestacionais associadas a anormalidades laboratoriais específicas. O diagnóstico laboratorial deve incluir testes de coagulação para a pesquisa do anticoagulante lúpico e testes de fase sólida para o anticorpo anticardiopina⁹ (Quadro 1).

Quadro 1 - Caracterização da síndrome antifosfolípide**Critérios clínicos:**

- trombose arterial ou venosa
- alterações gestacionais (óbitos fetais, nascimentos pré-termo em decorrência de pré-eclampsia ou insuficiência placentária ou ainda por abortamentos espontâneos)

Critérios laboratoriais:

- presença do anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM, com títulos elevados por meio da metodologia ELISA
- presença do anticoagulante lúpico:
 1. tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo do veneno diluído da víbora de Russel (sRVVT) e tempo de coagulação com caulim (KCT)
 2. adição ao plasma teste de plasma normal na tentativa de se normalizar o tempo de coagulação, evidenciando deficiência de fatores da coagulação
 3. adição de fosfolípidos ao plasma teste, na tentativa de reduzir o tempo de coagulação prolongado

A presença do anticorpo anticardiolipina é avaliada pelo método imunoenzimático (ELISA)⁴³. Nesse método, a cardiolipina (fosfolípide aniônico) é utilizada como revestimento das placas de microtitulação. Os títulos do anticorpo anticardiolipina IgG parecem ter valor prognóstico e existe dúvida da relevância quando são observados em baixos títulos. A importância do anticorpo anticardiolipina IgM é discutida. Testes para o anticorpo anticardiolipina IgA pode não ter utilidade clínica, exceto quando há história clínica sugestiva e IgG e IgM negativas⁹.

Devido à natureza heterogênea do anticoagulante lúpico, é necessário mais de um teste diagnóstico. Vários testes laboratoriais foram idealizados para demonstrar o anticoagulante lúpico, sendo que todos detectaram a inibição *in vitro* das reações de coagulação que são dependentes de fosfolípidos. Os testes mais empregados foram: o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo do veneno diluído da víbora de Russel (sRVVT) e o tempo de coagulação com caulim (KCT). São testes inespecíficos, porém afetados pela concentração dos fatores da coagulação e pela presença de inibidores que não o anticoagulante lúpico⁹.

As deficiências dos fatores de coagulação podem ser excluídas por meio da mistura do plasma teste com o plasma normal, levando, assim, à normalização do tempo de coagulação. A dependência de fosfolípidos é evidenciada pela redução do tempo de coagulação prolongado, do plasma teste, com a adição de fosfolípidos^{9,35} (Quadro 1).

Discussão

A relação entre os fatores trombofílicos e a infertilidade deve ser considerada pela possibilidade de perda precoce espontânea, abortamento pré-clínico, ocasionada pela alteração da hemostasia de caráter trombofílico no sítio de implantação, que afeta a invasão trofoblástica e a vasculatura placentária⁴⁴.

A formação de trombos nos vasos placentários, tanto arteriais como venosos, impossibilitam a nutrição adequada do embrião, inviabilizando, assim, seu desenvolvimento¹⁹. As trombo-

filias têm sido identificadas com maior frequência em mulheres com falha de implantação submetidas a repetidos ciclos de FIV, quando comparadas com mulheres férteis⁴⁵. A trombofilia também tem sido associada à síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO), que ocorre quando há uma resposta ovariana exacerbada após uso de indutores de ovulação, muito utilizada nos procedimentos de FIV⁴³.

Alguns estudos sugerem que a síndrome antifosfolípide induz à resistência à proteína C ativada⁴⁶ e/ou interfere na protrombina, proteína C, proteína S, fator tecidual e fator XI⁴⁷ no sistema da via fator tecidual/inibição do fator tecidual⁴⁸. Outros autores encontraram ainda, em pacientes com síndrome antifosfolípide, anticorpos contra protrombina, proteína C, proteína S, tromboplastina e trombina^{49,50}.

Os anticorpos antifosfolípidos, anticardiolipina e anticoagulante lúpico são considerados na literatura como fatores etiológicos da falha na implantação e da perda gestacional precoce⁵¹. Outra proposta é que esses anticorpos são responsáveis pela redução de anexina V, um potente anticoagulante, levando à trombose e, possivelmente, à falha na implantação e à perda gestacional precoce⁵².

A perda fetal é uma manifestação clínica importante da presença dos anticorpos de anticardiolipina por inibirem a secreção da gonadotrofina coriônica, afetando, assim, o desenvolvimento embrionário. Além disso, o anticorpo antifosfolípide interfere em um anticoagulante natural, a proteína placentária anticoagulante (PAP), que se liga com alta afinidade a fosfolípidos aniônicos. O anticorpo antifosfolípide é um inibidor competitivo da PAP. Por essa razão, altos títulos do anticorpo de anticardiolipina podem levar à trombose placentária e à perda fetal^{53,54}.

Ademais, os anticorpos antifosfolípidos também podem estar associados com o aumento na incidência de complicações obstétricas e pós-natais, incluindo a pré-eclampsia, sofrimento fetal, retardo do crescimento intrauterino, parto prematuro e eventos trombóticos maternos no período pós-parto. A maioria dos casos de perda fetal relacionada com o anticorpo antifosfolípide é precedida de retardo no crescimento intrauterino. A placenta apresenta-se diminuta e, histologicamente, caracteriza-se por uma vasculopatia com infartos difusos⁵⁵⁻⁵⁷.

A associação entre a síndrome do aborto recorrente e a síndrome antifosfolípide é evidente, porém pouco elucidada. São necessários mais estudos sobre os mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos desencadeiam as perdas fetais. Visando à elucidação desses casos, deve-se também repensar os exames laboratoriais prescritos às pacientes a procura de métodos de fertilização *in vitro*, pois muitas podem apresentar os anticorpos antifosfolípidos e, por isso, não obtêm o sucesso gestacional. E se isso for diagnosticado, podem se submeter às terapias já conhecidas, melhorando, assim, as taxas de sucessos na FIV.

Referências

- Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril*. 2000;74(2):394-7.
- Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checola MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril*. 2001;76(1):201-2.
- Torry DS, Leavenworth J, Chang M, Maheshwari V, Groesch K, Ball ER et al. Angiogenesis in implantation. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(7):303-15.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Tromb Res*. 2004;114(5-6):409-14.
- Lockwood CJ, Nemerson Y, Guller S, Krikun G, Alvarez M, Hausknecht V et al. Progesterone regulation of human endometrial stromal cell tissue factor expression during decidualization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):231-6.
- Runic R, Schatz F, Krey L, Demopoulos R, Thung S, Wan L et al. Alterations in endometrial stromal cells tissue factor protein and messenger ribonucleic acid expression in patients experiencing abnormal uterine bleeding while using Norplant-2 contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1983-8.
- Lockwood CJ, Krikun G, Papp C, Toth-Pal E, Markiewicz L, Wang EY et al. The role of progesterone regulated stromal cell tissue factor and type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in endometrial hemostasis and menstruation. *Ann NY Acad Sci*. 1994;734:57-79.
- Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood*. 1988;71(1):1-8.
- Lorenzi TF. Manual de Hematologia: propedêutica e clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*. 1989;134(5):1087-97.
- Guha A, Bach R, Konigsberg W, Nemerson Y. Affinity purification of human tissue factor: interaction of factor VII and tissue factor in detergent micelles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(2):299-302.
- Bach RR. Initiation of coagulation by tissue factor. *CRC Crit Rev Biochem*. 1988;23(4):339-68.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
- Sadler TW. *Embriologia Médica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- Lockwood CJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:67-72.
- Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;118(2):143-53.
- Dusse LM, Carvalho MG, Cooper AJ, Lwaleed BA. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor: a potential role in pregnancy and obstetric vascular complications? *Clin Chim Acta*. 2006;372(1-2):43-6.
- Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Tromb Hemost*. 2005;11(1):1-13.
- Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(5):1117-31.
- Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Tromb Hemost*. 2003;29(2):171-4.
- Kumar M, Mehta P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol*. 1994;46(3): 241-4.
- Valníček S, Vacl J, Mrázová M, Soska J, Dvorák R, Bílá K. Hemotherapeutic safeguarding of induced abortion in inborn proconvertin insufficiency (hemagglutination factor VII) using exchange plasmapheresis. *Zentralbl Gynakol*. 1972;94(29):931-5.
- Nelson DB, Ness RB, Grisso JA, Cushman M. 2001. Influence of hemostatic factors on spontaneous abortion. *Am J Perinatol*. 18(4):195-201.
- Slunský R. Personal experiences with the antifibrinolytic PAMBA in obstetrics and gynecology. *Zentralbl Gynakol*. 1970;92(12):364-7.
- Owen CA Jr, Henriksen RA, McDuffie FC, Mann KG. Prothrombin Quick. A newly identified dysprothrombinemia. *Mayo Clin Proc*. 1978;53(1): 29-33.
- Vora S, Shetty S, Ghosh K. Coagulation factor deficiency as a cause of recurrent fetal loss: a red herring! *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18(6): 571-4
- Evron S, Anteby SO, Brzezinsky A, Samueloff A, Eldor A. Congenital afibrinogenemia and recurrent early abortion: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1985;19(5):307-11.
- Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(3):333-50.
- Schved JF, Gris JC, Neveu S, Dupaigne D, Mares P. Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1989;52(2):335-6.
- Klein M, Rosen A, Kyrle P, Beck A. Obstetrical management of dysfibrinogenemia with increased thrombophilia. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1992;52(7):442-4.
- Barkagan ZS, Belykh SI. Protein C deficiency and the multi-thrombotic syndrome associated with pregnancy an abortion. *Gematol Transfuziol*. 1992;37(9-10):35-7.
- Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Ginecol Obstet Invest*. 1982;14(2):127-41.

33. Simioni P, Lazzaro AR, Coser E, Salmistraro G, Girolami A. Hereditary heparin cofactor II deficiency and thrombosis: report of six patients belonging to two separate kindreds. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990;1(4-5):351-6.
34. Bick RL. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(1):107-20.
35. Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):225-39.
36. Buckingham KL, Chamley LW. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J Reprod Immunol*. 2009;80(1-2):132-45.
37. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Deutsche Medicische Wochenschrift*. 1906;32:745-6.
38. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941;48:484-6.
39. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1952;31:621-2.
40. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb*. 1972;1:75-95.
41. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1963;62:416-30.
42. Hughes GR. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1985;3(4):285-6.
43. Soligo AGS, Barini R, Carvalho ECC, Annichino-Bizzacchi J. Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(5):235-40.
44. Sarto A, Rocha M, Geller M, Capmany C, Martinez M, Quintans C et al. Tratamiento con enoxaparina adaptado a los programas de fertilidad en mujeres con aborto recorrente y trombofilia. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001;61(4):406-12.
45. Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004;19(2):368-70.
46. Aznar J, Villa P, España F, Estellés A, Grancha S, Falcó C. Activated protein C resistance phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med*. 1997;130(2):202-8.
47. Schultz DR. Antiphospholipid antibodies: basic immunology and assays. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26(5):724-39.
48. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 1998;79(2):276-81.
49. Martini A, Ravelli A. The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med*. 1997;29(2):159-63.
50. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;74(2):139-43.
51. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2694-8.
52. Rand JH, Wu XX. Antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):649-55.
53. Aron AL, Gharavi AE, Shoenfeld Y. Mechanisms of action of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;106(1):8-12.
54. Meroni PL, Del Papa N, Borghi MO. Antiphospholipid and antiendothelial antibodies. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;111(4):320-5.
55. Harris EN, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibody syndrome. In: McCarty DJ, Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1997. p. 1201-13.
56. Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed. Baltimore, MD, USA: Williams & Wilkins; 1997. p. 471-92.
57. Welsch S, Branch DW. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Obstetric concerns and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(1):71-84.