

Leczenie zespołu antyfosfolipidowego w ciąży

The management of pregnant women with antiphospholipid syndrome

Jana Skrzypczak

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie: Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) wiąże się z wieloma powikłaniami położniczymi, jak na przykład wewnątrzmaciczne ograniczone wzrastanie płodu, stan przedrzucawkowy, przedwczesne oddzielenie łożyska oraz podwyższone ryzyko choroby zatorowo-zakrzepowej. Leczenie w APS nie jest jednolite; ma na celu obniżenie poziomu przeciwciał oraz zapobieżenie zakrzepicy łożyskowej. Obecnie stosowane schematy lecznicze obejmują aspirynę i heparyny, zwłaszcza drobnocząsteczkowe. Mechanizm działania aspiryny polega na zwiększeniu stężenia prostacykliny i zmniejszeniu stężenia tromboksanu – czynnika proagregacyjnego płytek. Heparyny, obok efektu antykoagulacyjnego i hamowania funkcji płytek, posiadają właściwości przeciwzapalne. Dawki i czas terapii uzależniony jest od charakteru przebytych epizodów zakrzepicy żyłnej lub zatorowości tętniczej, od wywiadu położniczego oraz poziomu przeciwciał. Sterydy i immunoglobuliny z uwagi na efekty uboczne oraz wysoki koszt leczenia nie są rutynowo stosowane. U pacjentek z wysokim ryzykiem utraty ciąży, nie reagujących na powyższe formy terapii, dopuszcza się wymianę osocza. Leczenie w APS pozwala zapobiec powikłaniom położniczym oraz incydentom zakrzepowo-zatorowym u obciążonych pacjentek. Stosowane od pierwszych tygodni ciąży zwiększa do 80% szansę na urodzenie żywego dziecka.

Słowa kluczowe: ciąża, heparyna, kwas acetylosalicylowy, poronienia, zespół antyfosfolipidowy

Abstract: Antiphospholipid syndrome (APS) is associated with several pregnancy complications as: intrauterine growth restriction, preeclampsia, premature abruption of the placenta as well as an increased risk of deep vein thrombosis (DVT). Treatment in this disease is still equivocal. The aim is to reduce the level of circulating antibodies and to prevent from placental thrombosis. Currently used therapeutic schemes involve aspirin and heparins – preferable low molecular weight heparins. Aspirin increases the level of prostacyclins and reduces the level of tromboksan – the platelets prothrombotic factor. Heparins, apart from their anticlotting properties, have anti-inflammatory function. Doses and duration of therapy depend on the history of thrombosis, pregnancy complications and the level of antibodies. Steroids and immunoglobulins are not routinely used, due to their side effects and high costs. In patients unresponsive to listed medications with a high risk of pregnancy loss, it is allowed to perform plasma exchange. Treatment in APS prevents from pregnancy complications and episodes of DVT in susceptible patients. Administering in early pregnancy increases chances for life delivery to 80%.

Key words: antiphospholipid syndrome, aspirin, heparins, miscarriage, pregnancy

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS), znany również jako zespół Hughes'a, jest związany z wieloma powikłaniami ciąży, między innymi z poronieniami, ograniczonym wzrastaniem płodu, stanem przedrzucawkowym czy przedwczesnym oddzieleniem łożyska. Odsetek żywych urodzeń u nieleczonych kobiet z APS wynosi tylko 20%. Z drugiej strony u kobiet w ciąży powikłanej zespołem antyfosfolipidowym zwiększa się nie tylko ryzyko zakrzepicy i choroby

zatorowej, ale także ryzyko krwawienia związanego z terapią. Leczenie ma więc za zadanie zmniejszyć częstość powikłań położniczych i choroby zakrzepowo-zatorowej u matki oraz zwiększyć odsetek urodzeń żywych i zdrowych dzieci.

Na wstępie pragnę podkreślić, że nie ma zgodności co do sposobu leczenia kobiet z APS w ciąży. Nieznana etiologia i patogeniza APS sprawia, że leczenie jest empiryczne i spekulacyjne [1].

Nasze rozumienie mechanizmu działania przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) doprowadziło do ukształtowania się dwóch kierunków leczenia. Jeden z nich koncentruje się na zahamowaniu produkcji przeciwciał głównie za pomocą glikokortykosteroidów (GKS) i dożylnie podawanych immunoglobulin; drugi, alternatywny, zaleca stosowanie

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Jana Skrzypczak, Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-533 Poznań, tel.: 061-841-93-02, fax: 061-841-94-65, e-mail: jskrzypczak@gpsk.am.poznan.pl
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 50-54
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

leków antykoagulacyjnych, głównie kwasu acetylosalicylowego i heparyny w celu prewencji zakrzepicy w krążeniu naczyniowo-łożyskowym.

Kobietom w ciąży zaleca się drugą opcję, chociaż nie jest ona standardem [1].

Dostępne dane są ograniczone małą liczbą pacjentek w poszczególnych badaniach, różniących się kryteriami włączenia do badań i schematami leczenia, jak również brakiem standaryzacji surowic stosowanych do testów wykrywających aPL.

Dlaczego kwas acetylosalicylowy i heparyna?

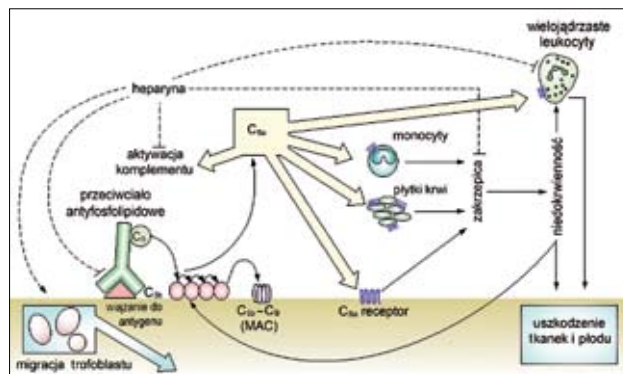
Kwas acetylosalicylowy (ASA) nieodwracalnie hamuje produkcję tromboksanu A_2 , czynnika proagregacyjnego płytek, przez co zmienia stosunek tromboksanu A_2 do prostacykliny i tym samym wzmacnia przepływ krwi w łożysku. Wniosek, że hamowanie cyklooksygenazy leży u podstaw działania przeciwzakrzepowego kwasu acetylosalicylowego, jest dodatkowo poparty zdolnością BMS 180,291 (wysokie selektywnego antagonisty receptora endoperoxydazy tromboksanu A_2 [prostaglandyn]) do ograniczenia utraty płodów, zwiększenia średniej masy płodów i łożysk, zwiększenia liczby płytek krwi i zmniejszenia APPT u myszy z APS. Dane z piśmiennictwa potwierdzają właściwości wazodylatoryjne ASA w wielu sytuacjach klinicznych, począwszy od wewnątrzmacicznego ograniczonego wzrastania płodu z niewydolnością łożyskową, przez stan przedrzucawkowy i zakrzepicę wtórną, a na kumulacji płytek i zapobieganiu powikłaniom naczyniowo-zakrzepowym kończąc.

Optymalna dawka antyagregacyjna nie jest ostatecznie znana, natomiast nie ma dowodów, iż dawki >75 mg/d są bardziej skuteczne w zapobieganiu epizodom zakrzepowym.

Poza działaniem antyagregacyjnym, ASA wykazuje działanie stymulujące produkcję interleukiny 3 (IL-3). Ma to istotne znaczenie, ponieważ IL-3 stanowi czynnik wzrostu dla trofoblastu, a u kobiet z APS jej poziom jest zmniejszony.

Potencjalne ryzyko leczenia kwasem acetylosalicylowym w ciąży obejmuje wady wrodzone i krwawienia u noworodków i ciężarnych. Odwołując się do ostatnich metaanaliz, potencjalne ryzyko matczyno-płodowe zachodzi przy średniej dawce >1500 mg/d, ale nie w dawce <150 mg/d. Tak więc w świetle ostatnich badań małe dawki ASA (<150 mg/d) podczas leczenia w ciąży są bezpieczne dla matki i dziecka. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania ASA w leczeniu pacjentek z nieprawidłową funkcją płytek, małopłytkowością i skazami krwotocznymi.

Natomiast heparyna, oprócz tego, że ma działanie antykoagulacyjne, hamuje funkcję płytek. Istnieje przekonanie, że heparyna modyfikuje wiązania aPL do fosfolipidów komórek docelowych. Ograniczając wiązanie β_2 glikoproteiny-I (β_2 GPI) do fosfolipidów, hamuje kaskadę reakcji z przeciwciałami. Jednak żadne z dotychczasowych badań nie wykazało, aby po leczeniu heparyną obniżyło się stężenie przeciwciał antykardiolipinowych (*anticardiolipin antibodies* – aCL) w surowicy.



Ryc. Mechanizm działania heparyny, zapobiegającego uszkodzeniu płodu i łożyska przez przeciwciała antyfosfolipidowe [2]

Heparyna posiada także właściwości przeciwzapalne, zapobiega adhezji leukocytów, ich przenikaniu do tkanek i w konsekwencji – ich niszczeniu.

Heparyny niefrakcjonowane (HNF) blokują adhezję komórkową zapoczątkowaną poprzez P-selektynę i L-selektynę w badaniach *in vivo* oraz *in vitro*. Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) hamują migrację leukocytów, adhezję do naczyniowych komórek śródbłonnka naczyń oraz ich gromadzenie w przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Heparyny hamują produkcję mediatorów zapalnych, a także, jak udowodniono, zwiększają aktywność i zdolność do inwazji komórek zewnątrzkomórkowego trofoblastu oraz selekcję i adhezję leukocytów. Inne badania sugerują, że heparyny mają wpływ na przyleganie blastocysty do nabłonka endometrium, wpływając dalej na inwazję oraz interakcję pomiędzy blastocystą a endometrium na etapie implantacji, między innymi poprzez zwiększenie sekrecji gonadotropiny kosmówkowej przez trofoblast.

W 1929 roku wykazano działanie heparyny przeciwko dopełniaczowi. Heparyna może hamować proces jego aktywacji na różnych etapach szlaków klasycznego, alternatywnego i końcowego, hamując wiązanie C_{1q} do kompleksów komórkowych oraz ingerując w wiązanie C_4 z C_1 i C_2 [2]. Dodatkowo może blokować produkcję wzmocnionej konwertazy C_3 przez szlak alternatywny oraz hamowanie powstawania kompleksów atakujących błony komórkowe (ryc.).

Aktywacja dopełniacza na modelach zwierzęcych jest bardzo ważną, zależną od przeciwciał przyczyną śmierci płodów; heparyny hamują jego kaskadę, działając ochronnie u ciężarnych kobiet z APS. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały zależne od HDCz hamowanie aktywacji dopełniacza i związanej z nim dalszej utraty ciąży. Nie zaobserwowano tego wpływu podczas leczenia fondaparyną i hirudiną. Ten eksperyment ukazał, iż sam efekt antykoagulacyjny nie jest wystarczający do prewencji powikłań położniczych z APS.

Przez wiele lat HNF była referencyjnym antykoagulantem u kobiet w ciąży, obecnie została zastąpiona przez HDCz. Heparyna niefrakcjonowana jest lekiem z wyboru u kobiet z niewydolnością nerek, natomiast pacjentki z prawidłową czynnością nerek mogą stosować nieprzechodzącą przez łożysko heparynę drobnocząsteczkową, która w stosunku do heparyny niefrak-

cjonowanej ma dłuższy czas półtrwania i daje mniej powikłań w postaci osteoporozy i małopłytkowości heparynozależnej. Leczenie heparyną drobnocząsteczkową powinno być monitorowane za pomocą oceny stężenia czynnika FXa. Należy je mierzyć 3–4 godzin po iniekcji; przy dawkach profilaktycznych jego wartość powinna utrzymywać się w zakresie 0,2–0,4 j./ml, natomiast przy dawkach leczniczych w zakresie 0,5–1,0 j./ml.

Poniżej przedstawiam protokoły leczenia kobiet z APS w ciąży rekomendowane przez 16 ekspertów (lub grupy ekspertów) różnych specjalności, pochodzących z 9 krajów [3]. Liczba pacjentek leczonych w poszczególnych ośrodkach wahała się od 15 do 100.

Pacjentki z przebytą zakrzepicą żylną lub tętniczą

Leczenie pacjentek z APS w ciąży z przebytą żylną lub tętniczą zakrzepicą polega na stosowaniu małych dawek ASA i HDCz. Zaleca się następujące preparaty:

- 1) enoksaparynę w dawce 1 mg/kg mc. lub 30–80 mg 2 razy dziennie
- 2) nadroparynę w dawce 0,4 ml 2 razy dziennie
- 3) dalteparynę w dawce 5000 j.m. 2 razy dziennie

Dawka leku powinna uwzględniać masę ciała i wywiad dotyczący przebiegu zakrzepicy – dla pacjentek po przebyciu zakrzepicy tętniczej dawka musi być większa. Dwa ośrodki sugerują stosowanie pojedynczej dawki heparyny do 16. tygodnia ciąży i podwojenie jej po tym okresie.

Leczenie powinno być rozpoczęte w momencie rozpoznania ciąży (na podstawie β HCG) i nie później niż w 7. tygodniu ciąży.

Określenie momentu przerywania terapii budzi więcej kontrowersji. W niektórych ośrodkach zaleca się przerywanie leczenia w dniu porodu lub, jeśli jest to możliwe, na 6–24 godzin przed porodem. We Francji leczenie ASA kończy się 5–6 tygodni przed porodem ze względu na ryzyko krwawień do przestrzeni podpajęczynówkowej przy znieczuleniu.

Wznowienie leczenia zaleca się 6–8 godzin po porodzie. Część ekspertów stosuje doustne antykoagulanty, część HDCz przez 1–12 tygodni po porodzie.

U pacjentek z ciężką postacią choroby zakrzepowo-zatorowej lub epizodów zakrzepicy mimo leczenia heparyną dopuszczalne jest zastosowanie warfaryny od 14. do 34. tygodnia ciąży. We wcześniejszych tygodniach ciąży warfaryna jest przeciwwskazana ze względu na działanie teratogenne, którego wynikiem mogą być między innymi wady serca, wodogłowie, hipoplazja kończyn, głuchota, wady narządu wzroku lub krwawienia, na przykład do mózgu.

Pacjentki z przebytą zakrzepicą i utratami ciąży

Leczenie tych pacjentek nie różni się od leczenia kobiet z przebytą zakrzepicą żylną lub tętniczą. Schemat leczenia opisano powyżej.

Pacjentki z poprzednimi utratami ciąży lub powikłaniami

Panuje zgodność poglądów dotyczących stosowania ASA i HDCz. Tylko dwa ośrodki mają inny schemat postępowania: w jednym stosowany jest tylko ASA, a dopiero w przypadku jego nieefektywnego działania podaje się wyłącznie HDCz, w drugim natomiast pacjentki z wczesną utratą ciąży leczone są wyłącznie ASA, a pacjentki z późną utratą ciąży, to jest w II i III trymestrze, otrzymują HDCz i ASA.

Dawki HDCz u ciężarnych pacjentek z nawracającymi poronieniami i innymi powikłaniami są mniejsze niż w grupie pacjentek z przebytą zakrzepicą. Zaleca się enoksaparynę 1 mg/kg dziennie lub 40–80 mg dziennie; dalteparynę 5000 j.m. lub nadroparynę 0,4 ml. Tylko trzy ośrodki rekomendowały stosowanie tej dawki 2 razy dziennie. Leczenie heparyną rozpoczyna się z momentem pozytywnego testu ciążowego, ASA jest zwykle stosowane już na miesiąc przed zapłodnieniem.

Leczenie powinno być przerywane w dniu porodu, ale lepiej jeśli ma to miejsce wcześniej, czyli 6–24 godziny przed porodem. Profilaktyka heparyną jest wznawiana 6–8 godzin po porodzie i kontynuowana przez 6–8 tygodni. W dwóch ośrodkach nie zalecano w ogóle profilaktycznego leczenia w położu, w jednym stosowano warfarynę przez 6–8 tygodni po porodzie, jeden ekspert sugerował stosowanie profilaktyki tylko przez jeden tydzień.

W Klinice Rozrodczości w Poznaniu pacjentki z nawracającymi poronieniami lub innymi powikłaniami ciążowymi i ze średnim lub dużym stężeniem aCL w zakresie IgG lub IgM, to jest ≥ 20 j. GPL lub MPL, lub ze średnim lub dużym stężeniem przeciwciał przeciw β_2 GPI, to jest ≥ 90 . percentyla, lub z obecnością antykoagulantu tocznia, są leczone ASA (Acesan 75 mg) od momentu podejrzenia ciąży i HDCz (Clexane 0,4 ml) od momentu uwidocznienia czynności serca płodu w badaniu ultrasonograficznym przy zastosowaniu głowicy dopochłowej. Leczenie to jest kontynuowane przez całą ciążę z kontrolą płytek krwi co 2 tygodnie. Ze względu na zwiększone ryzyko osteoporozy przy długotrwałej terapii heparyną zalecamy suplementację diety wapniem 100 mg dziennie oraz witaminą D₃ w ilości 400–800 j.m. dziennie. Leczenie przerywane jest w dniu poprzedzającym poród. Ośiem godzin po porodzie wznawiane są iniekcje HDCz w dawce jak podczas ciąży. Leczenie heparyną lub, w niektórych przypadkach, doustnymi antykoagulantami jest kontynuowane przez 6 tygodni. W okresie położu zwraca się szczególną uwagę na profilaktykę osteoporozy, pamiętając, że już sama laktacja zwiększa ryzyko utraty masy kostnej. Poza suplementacją diety wapniem i witaminą D₃ należy zachęcić pacjentki do ćwiczeń fizycznych i korzystania z promieni słońca.

Często spotyka się pytanie: czy pacjentki z utratą ciąży i małym stężeniem aCL wymagają leczenia?

Według danych z piśmiennictwa [4], pacjentki ze stężeniem aCL < 20 IgG nie wymagają leczenia heparyną. Zaleca się stosowanie ASA, chociaż randomizowane badania nie wykazały jednoznacznie jego korzystnego działania.

Pacjentki z przetrwałymi aPL

Kwestia terapii w przypadku tych pacjentek rodzi największej kontrowersji. Dziesięciu ekspertów stosuje ASA od początku ciąży, pięciu nie zaleca żadnych leków, jeden uważa, że leczenie nie jest oparte na dowodach.

W Klinice Rozrodczości u kobiet w ciąży bez obciążonego wywiadu położniczego, z małym stężeniem aPL, to jest <20 j. GPL lub MPL, nie stosuje się żadnych leków, natomiast przy stężeniu aPL >20 j. GPL lub MPL zaleca się ASA w dawce 50 mg/d, niemniej jednak należy pamiętać, że obecność przeciwciał nie oznacza automatycznie występowania APS [5].

Wiele wątpliwości wśród położników budzi leczenie ciężarnych kobiet nieobciążonych położniczo, lecz chorych na tocznię układową, u których wykazano obecność aPL. Obecnie w tych przypadkach, jeżeli w wywiadzie nie stwierdzono przebytej zakrzepicy, zaleca się ASA przez cały okres ciąży i silniejszą profilaktykę przeciwzakrzepową w pociąg [6].

Miejsce glikokortykosteroidów w leczeniu APS u kobiet w ciąży

Ma ono raczej charakter historyczny. W 1983 roku ukazało się doniesienie o przeżyciu płodu po supresji antykoagulantu tocznia glikokortykosteroidami. Sześć lat później Lockshin i wsp. [7] opublikowali pracę, z której wynika, że GKS nie zapobiegają utracie płodu u kobiet z aPL.

Cowhock i wsp. [8], stosując dwa protokoły leczenia – ASA + GKS i ASA + heparyna, w obu grupach wykazali taki sam odsetek powodzeń (75%), jednak więcej powikłań wśród kobiet stosujących GKS.

Do najczęstszych objawów niepożądanych wywołanych przez GKS u kobiet w ciąży należą cukrzyca, nadciśnienie, przedwczesne pęknięcie błon płodowych i poród przedwczesny. Z tego względu wskazania do podawania tych leków w ciąży ograniczają się do leczenia tocznia rumieniowatego układowego, trombocytopenii i niedokrwistości hemolitycznej.

Immunoglobuliny w leczeniu APS w ciąży

Zgodnie z wynikami wielośrodkowych [9] kontrolowanych badań na temat leczenia immunoglobulinami APS w ciąży uważa się, że powinno ono być zarezerwowane dla kobiet z nawracającą utratą ciąży mimo leczenia heparyną i ASA lub dla kobiet chorujących na trombocytopenię. W tych sytuacjach immunoglobuliny mogą być dołączone do konwencjonalnego leczenia. Zwykle podaje się je w dawce 0,4 g/kg przez 5 dni w miesiącu.

Mechanizm działania immunoglobuliny polega na blokowaniu wiązania przeciwciał z receptorami na makrofagach, zwiększeniu liczby supresorowych komórek T, zmniejszaniu syntezy przeciwciał i liczby komórek NK.

Immunoglobuliny mogą wywoływać silne reakcje alergiczne i objawy naczynioruchowe, niemniej jednak poprawiają rokowanie ciąży i zwiększają odsetek żywych urodzeń. Duży

koszt leczenia oraz małe doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin ogranicza ich przydatność w leczeniu APS w ciąży [10].

Wymiana osocza w leczeniu kobiet z APS w okresie ciąży

Konieczność modyfikacji leczenia wyniknęła z faktu, że niektóre pacjentki z przebytą chorobą zakrzepowo-zatorową i obecnością wszystkich trzech rodzajów przeciwciał nie reagowały na konwencjonalne leczenie i doświadczały kolejnych niepowodzeń położniczych.

Ruffatti i wsp. [11] przedstawili 7 takich pacjentek, u których zastosowano wymianę osocza. Po raz pierwszy zabieg ten u kobiety z APS w ciąży przeprowadzono w 1991 roku.

Z raportu opublikowanego w 2007 roku wynika, że profilaktyczna wymiana osocza stosowana łącznie z antykoagulantami i immunoglobulinami może stanowić skuteczną metodę leczenia u ciężarnych kobiet z APS i dużym ryzykiem utraty płodu.

Plazmafereza wydaje się bezpieczną procedurą u kobiet w ciąży, jednak potrzebne są badania większej liczby pacjentek, aby móc określić rzeczywistą przydatność tego rodzaju leczenia w APS.

PIŚMIENNICTWO

1. Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2004; 13: 683-687.
2. Salomon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Natural Clinical Practice Rheumatology*. 2007; 3: 140-147.
3. Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003; 12: 524-529.
4. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 1008-1012.
5. Stone S, Langford K, Nelson-Piercy C, et al. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make. *Lupus*. 2002; 11: 130-133.
6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1051: 606-612.
7. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 439-443.
8. Conwchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166: 1318-1323.
9. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 122-127.
10. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: A comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*. 2001; 45: 174-179.
11. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmunity Rev*. 2007; 6: 196-202.