

Akut Böbrek Hasarı ile Gelen Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu, Olgu Sunumu

Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome Presenting with Acute Kidney Injury, Case Report

ÖZ

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), fosfolipidlere bağlı plazma proteinlerine veya direkt olarak fosfolipidlere karşı antikor gelişimi ile karakterize tablodur. AFAS, primer olarak oluşabileceği gibi, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve diğer romatolojik hastalıklara, enfeksiyonlara ve bazı ilaçlara bağlı olarak sekonder formda meydana gelebilir. Glomerüllerde ve küçük arterlerde trombotik mikroanjiyopatisi olan hastalarda veya daha büyük damarlarda trombüsü olan hastalarda mutlaka anti koagulan tedavi verilmelidir. İmmünsüpresif tedavilerin ise antifosfolipid antikorlar üzerine çok az etkileri bulunmaktadır. AFAS'a bağlı akut böbrek hastalığında plazmaferez ve kortikosteroidlerin tedavide kanıta dayalı yerleri olmasa da kullanılabilir. Olgumuzda, otuzsekiz yaşında, daha önceden trombotik olay öyküsü olan ve primer antifosfolipid antikor sendromu tanısı almış hastamızda gelişen akut böbrek hasarına yaklaşım deneyimimizi paylaşmayı planladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Antifosfolipid antikor sendromu, Akut böbrek hasarı

ABSTRACT

The antiphospholipid antibody syndrome (APS) is characterized by antibodies directed either at plasma proteins bound to phospholipids or at the phospholipids themselves. APS is referred to as primary when it occurs alone or secondary when found in association with systemic lupus erythematosus (SLE), other rheumatic diseases, certain infections and drugs. The treatment of APS patients is generally the same whether renal disease is present or not. Patients with evidence of thrombotic microangiopathy in the glomeruli and the small arteries or thrombi in the larger vessels must be treated with anticoagulant agents. Immunosuppressive therapy generally has little effect on antiphospholipid antibodies. Corticosteroids and plasmapheresis are of unproven value in the treatment of acute kidney injury related to APS, but are sometimes used by physicians in the treatment. In our case report, a 38-year-old female who had previously been diagnosed with primary APS came to our clinic with acute kidney injury. We intended to share our experience with this patient.

KEY WORDS: Antiphospholipid antibody syndrome, Acute kidney injury

GİRİŞ

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), fosfolipidlere karşı antikor gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (1). Tanımlanmış dört tip antifosfolipid antikor bulunmaktadır: 1-Yanlış pozitif sifiliz testine (VDRL: Venereal Disease Research Laboratory) neden olan antikorlar 2-Lupus antikoagülanları 3-Antikardiyolipin antikorlar 4-Beta-2 glikoprotein I'ya karşı antikorlar. AFAS, primer olabileceği gibi, başta sistemik lupus

eritematosus (SLE) olmak üzere diğer romatolojik hastalıklara, ciddi enfeksiyonlara ve bazı ilaçlara bağlı olarak sekonder formda da meydana gelebilmektedir (2). Primer AFAS, etkilenen renal kan damarının tipine bağlı olarak değişmekle birlikte non inflamatuvar oklüzyona bağlı olarak renal infarkta, iskemik değişikliklere veya glomerülü de içine alacak şekilde trombotik mikroanjiyopatik değişikliklere yol açabilir (3,7,10,13). Büyük damar tutulumu olan hastalarda klinik ve laboratuvar olarak tek veya çift

İlter BOZACI¹
Garip ŞAHİN¹
Neslihan ANDİÇ²
Esra MERCANTAŞ³
Gamze SERİN³

- 1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
- 2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
- 3 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Geliş Tarihi : 08.02.2016
Kabul Tarihi : 19.05.2016

Yazışma Adresi:
İlter BOZACI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel : +90 222 239 29 79
E-posta : ilterbozaci@gmail.com

tarafı yan ağrısı, hematüri ve böbrek fonksiyonlarında azalma gözlemlenebilir (6). Glomerüler tutulumun da olduğu hastalardaki histolojik bulgular sıklıkla trombotik mikroanjiyopatik seyirli hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi tablolardakilerle benzerlik gösterirler. Bunun dışında gözlemlenebilen diğer glomerüler tutulum şekilleri arasında membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı ve pauci-immün glomerülofritler yer almaktadır (15,16). SLE ile ilişkili sekonder AFAS hastaları ise sistemik trombozlar, fetal kayıplar, nörolojik bozukluklar, trombositopeni, yanlış pozitif sifiliz testi (VDRL; Venereal Disease Research Laboratory) ve uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile kliniğe gelebilmektedirler (7,8). Bu hastalarda böbrek hastalığı mikrotrombüslere ve/veya immün kompleks birikimlerine bağlı gelişebilmektedir. AFAS hastalarının tedavisi böbrek hasarı olsun olmasın aynıdır. Glomerüllerde ve küçük arterlerde trombotik mikroanjiyopatisi olan hastalarda veya daha büyük damarlarda trombüsü olan hastalarda mutlaka anti koagülan tedavi verilmelidir. Orta yoğunlukta warfarin tedavisinin (International Normalized Ratio (INR) 2-3 arasında olacak şekilde) çok daha yoğun rejimlerle benzer etkinlikte olduğu görülmüştür (17,18). İmmünsüpresif tedavilerin ise antifosfolipid antikorlar üzerine çok az etkileri bulunmaktadır. AFAS'a bağlı akut böbrek hastalığında plazmaferez ve kortikosteroidlerin tedavide kanıta dayalı yerleri olmasa da kullanılabilir. Plazmaferez ise muhtemelen patojenik antikorları uzaklaştırmak suretiyle fayda göstermektedir (3,4,19,20). Katastrofik AFAS hastalarının tedavisinde plazma değişimi sıklıkla kullanılmaktadır. Optimal tedavi planı bilinmemekle birlikte yedi günlük süreçte üç ile beş değişimin antifosfolipid antikor seviyelerinde yeterli azalma sağlayabileceği düşünülmektedir. Olgumuzda, otuzsekiz yaşında, daha önceden trombotik olay öyküsü olan ve primer antifosfolipid antikor sendromu tanısı almış hastamızda gelişen akut böbrek hasarına yaklaşım deneyimimizi sunuyoruz.

OLGU

Kırküç yaşında kadın hasta 2010 yılında baş ağrısı ve tüm vücudunda yaygın kasılma şikayeti ile acil servise başvurmuş. Bilinen herhangi bir hastalık öyküsü olmayan hastanın baş ağrısı nedeniyle kullandığı ağrı kesici ilaçlar dışında herhangi bir ilaç kullanım öyküsü de yokmuş. Acil servisteki değerlendirilmesinde vücudunun sağ tarafında güç kaybı saptanan hasta iskemik serebrovasküler hastalık ön tanısı ile nöroloji servisine yatırılmış. Acil serviste çekilen beyin tomografisi normal olarak rapor edilmiş. Nöroloji servisindeki yatışı sırasında yapılan serebrovasküler doppler ultrasonografisinde de herhangi bir patolojik bulgu saptanmazken, ekokardiyografisinde de hafif mitral yetmezlik dışında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamış. Yapılan tetkiklerinde anlamlı olarak yalnızca antikardiyolipin Ig G seviyesi, referans aralığı 0-19 gPL iken 34,3 gPL olarak, yüksek tespit edilmiş. Çekilen MR anjiyografisi normal olan hastanın MR'ında sol parietal bölgede diffüzyon kısıtlaması olan infarkt

alanı saptanmış. Antiagregan tedavisi (asetilsalisilik 300 mg/gün) ve antiepileptik tedavisi düzenlenerek taburcu edilen hasta iki ay sonra yeni bir epileptik atakla tekrar acil servise başvurmuş. Tedavisine uyumlu olan hasta post-stroke epilepsi ön tanısı ile tekrar nöroloji servisine yatırılmış ve antikoagülan tedavi, önce düşük molekül ağırlıklı heparin sonra da warfarin şeklinde, başlanmış. Romatoloji konsültasyonu da istenen hasta antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) olarak kabul edilip antikoagülan ve anti epileptik tedavisinin düzenlenmesinin ardından taburcu edilmiş. Altı ay süreyle antikoagülan tedavi alan hastanın bu süre sonunda antikoagülan tedavisi kesilerek antiagregan tedaviye (asetilsalisilikasit) geçilmiş. Antiagregan tedavi altında herhangi bir şikayeti olmayan, beş yıllık süreçte abortus öyküsü olmadan iki canlı ve sağlıklı doğum öyküsü olan hasta, acil servise halsizlik, bulantı, kusma şikayetleri ile başvurdu. Beş yıldır kontrollerine düzenli gitmeyen hastanın son dört günde şikayetlerinin giderek arttığı öğrenildi. Genel durumu orta, bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu tam olan hastanın fizik muayenesinde ateş:39, 2 C; nabız:119 atım/dakika; tansiyon arteriyel:170/90 mmHg; solunum sayısı:29/dakika olarak tespit edildi. Sistem muayenelerinde oral mukozasındaki peteşiyal lezyonları dışında anlamlı bir bulguya rastlanmadı. Acil servise ilk başvurusundaki tetkikleri ile taburculuğunda yapılan tetkikleri Tablo I'de sunulmaktadır. Yapılan tetkikler ve değerlendirmeler sonucunda hasta, primer AFAS, geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve akut böbrek hasarı ön tanıları ile nefroloji servisine yatırıldı. Başvurusunda yüksek üre ve kreatinin değerleri ile bulantı, kusma gibi üremik semptomları olan hasta acil hemodiyalize alındı. Ateşi olan ve tam idrar tetkikinde piyüri saptanan hastanın kan ve idrar kültürünün alınmasının ardından antibiyoterapisi (piperasilin tazobaktam) başlandı. Tetkiklerinde trombositopeni saptanan, LDH, retikülosit, haptoglobilin, indirekt billirubin gibi hemoliz parametreleri normal olan, periferik yaymasında da hemolize ait şistosit, fragmanite eritrosit gibi bir bulguya rastlanmayan hastada mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile seyreden durumlar da dahil olmak üzere hemolitik süreçler dışlanmış oldu. Diyalizlerine heparinsiz devam edilen, gelişinde alınan idrar ve kan kültürlerinde staf. hominis üremesi üzerine antibiyogramlarındaki duyarlılık paternlerine göre piperasilin tazobaktam kesilerek meropenem antibiyoterapisine devam edildi. Primer AFAS tanısı olan hastadan sistemik lupus eritematosus başta olmak üzere olası sekonder nedenlere yönelik olarak otoantikör testleri de istendi. Tetkiklerin sonuçları Tablo II'de sunulmaktadır. Önceki tetkiklerinde yüksek saptanan antikardiyolipin Ig G testine ek olarak lupus antikoagülan testi de pozitif olarak tespit edildi. Trombotik mikroanjiyopatik süreçler gerek laboratuvar gerekse periferik yayma bulgularının olmaması ile dışlanmış olmakla birlikte başvuru anındaki şiddetli klinik tablodan dolayı hastadan antikor uzaklaştırılmasını sağlayacağı düşünüldüğü hemodiyaliz ile eş zamanlı olarak plazmaferez işlemine de başlandı. Tam idrar tetkikinde piyürisinin yanı sıra hematürisi ve (++) proteinürisi

Tablo I: Hastanın başvuru ve taburculuk tetkikleri.

	Başvuru	Taburculuk
BUN (mg/dl)	177,70	17
Kreatinin (mg/dl)	26,30	0,9
Na (meq/L)	144	140
K (meq/L)	5,25	4,48
Ca (mg/dl)	8,72	8,97
Hb (g/dl)	13,9	10,5
Hct (%)	42,8	33,5
Eritrosit (10 ⁶ /ul)	6,45	4,06
Lökosit (10 ³ /ul)	12,7	7,3
Plt (10 ³ /ul)	128	238
PTZ (sn)	40,7	12,9
aPTT (sn)	63,0	29,8
INR	3,805	1,142
CRP	12	0,33
Ph	5,5	6,0
Dansite	1,012	1,010
Glukoz	Normal	Normal
Protein	++(100)	+
Kan	+++	+++
Lökosit (/HPF)	45	1
Eritrosit (/HPF)	1462	3

Tablo II: Hastanın otoantikor tetkikleri.

C3c (mg/dl) (90-180)	76,9
C4 (mg/dl) (10-40)	20,5
ANA	Negatif
ANCA (p-c)	Negatif
AntiDNA	Negatif
ACA IgG (gPL) (0-19)	27
ACA Ig M (mPL) (0-19)	6,8
Lupus Antikoagülan (LA)	Pozitif

olan, spot idrarında da 1,6 gram/gram proteinüri tespit edilen hastanın değerlendirilen idrar sedimentinde her alanda 4-5 epitel hücresi, 8-10 lökosit, 7-8 eritrosit saptanırken eritrositler %50'den az oranda dismorfik yapıda idi. Akut böbrek hasarının nedenini ortaya koymak amacıyla böbrek biyopsisi yapılması da düşünülen hastaya böbrek biyopsisi trombositopenisi nedeniyle ancak yatışının yedinci gününde trombosit sayısı normale gelince yapılabilirdi. Bu döneme kadar hastaya plazmaferez tedavisinin başlanması ile birlikte tedavinin başında üç gün intravenöz beşyüz miligram/gün metilprednizolon, gerek primer AFAS tedavisinde gerekse olası glomerüler patolojilerin tedavisinde de faydası olacağı düşünülerek, verildi. Takibinde tedaviye oral altmışdört miligram/gün metilprednizolon ile toplam oniki gün devam edildi. Toplamda bir hafta içinde beş seans plazmaferez ile yedi seans hemodiyaliz yapıldı. Gelişinde hipertansif olan hastadan primer AFAS'ta oklüziv lezyon sıklığının artmasında dolayı renal doppler ultrasonografi istendi. Yapılan renal doppler ultrasonografisinde sağ böbrek 132 milimetre; sol böbrek 128 milimetre, ekojeniteleri sağda grade 2 ; solda grade 1 olarak saptanırken yapılan doppler ölçümleri sonucunda ise renal arter stenozu ile uyumlu bulguya rastlanmadı. Tedavinin yedinci gününde yapılan, toplam ondokuz glomerülün görüldüğü böbrek biyopsisinde, iki glomerülde global, iki glomerülde de segmental skleroza rastlanırken diğer glomerüllerin bir kısmında hafif mezengial matriks ve sellülarite artışı saptandı. Bazı glomerüllerin kapiller duvarlarında yer yer kalınlaşmalar tespit edildi. Beş glomerülde ise patoloji bulguya rastlanmadı. Bazı tübülüs lümenlerinde nekrotik hücre kırıntıları izlenirken tübül epitel hücrelerinde rejeneratif değişiklikler saptandı. İntersitisyumda lenfosit ve seyrek eosinofil içeren hafif derecede inflamatuvar hücre artışı saptanırken fibrozise rastlanmadı. Amiloid varlığını değerlendirmek üzere uygulanan kristal viyole ve kongo red boyaları negatif saptanırken PAS, trikrom, metenamin silver ile de ek bir özellik görülmedi. İmmünfloresan incelemede IgG, IgM, IgA, C3c, C1q ve fibrinojen ile immünderpozisyona da rastlanmadı ve sonuç olarak akut tübüler nekroza ait bulgular olarak değerlendirildi. Takiplerinde hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalkan, sitopenileri düzelen hasta, yatışının yirminci gününde, tedavisinin düzenlenmesinin ardından poliklinik kontrolüne çağrılarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Fosfolipidlere bağlı plazma proteinlerine veya direkt fosfolipidlere karşı antikor gelişimi ile karakterize AFAS, sekonder nedenlere bağlı olabileceği gibi olgumuzda olduğu gibi herhangi bir sekonder neden bulunamayarak tek başına primer formda da meydana gelebilmektedir. Daha öncesinde serebrovasüler hastalık nedeniyle yapılan tetkiklerin sonucunda herhangi bir sekonder neden saptanamayarak primer AFAS tanısı almış akut böbrek hasarı ile gelen hastamızda yeni ortaya konabilecek olası sekonder nedenlere yönelik olarak istenilen otoantikor tetkiklerinin negatif gelmesi ile sekonder nedenler dışlanmış oldu. Bu tablolardan sorumlu dört tip antikor

tanımlanmış olup böbrekler bu antikorlardan etkilenmesi muhtemel organlardandır. Olgumuzda saptanan anitofosfolipit antikor, ilk serebrovasküler hastalık meydana geldiği dönemde antikardiyolipin Ig G tipi antikor iken ; tarafımıza başvurduğunda ise ilaveten lupus antikoagülanı da pozitif olarak saptandı. Primer AFAS olgularında böbrek tutulum oranının %25 civarında olduğu düşünülmektedir (2-5,7,9). Primer AFAS tanısı olan hastamız akut böbrek hasarı ile geldiğinde ayırıcı tanıda AFAS' ın böbrek tutulumu olabileceği düşünüldüğü gibi akut böbrek hasarının olası diğer nedenleri kadar eşlik eden trombositopeni varlığı nedeniyle trombotik mikroanjyopati ile seyreden durumlar da düşünüldü. Bu amaçla mikroanjyopatik hemolitik bir aneminin olup olmadığının ortaya konması amacıyla periferik yaymanın değerlendirilmesi ile hemolizi düşündürebilecek LDH, retikülosit ve indirekt billirubin değerlerinde yükseklik; haptoglobulin değerinde düşüklük gibi laboratuvar parametrelerin varlığı araştırıldı. Tetkiklerin normal gelmesi ile primer trombotik mikroanjyopatik süreçlerden uzaklaşmış oldu. Akut böbrek hasarının nedenine yönelik olarak böbrek biyopsisi planlandı. Ancak trombositopeni nedeniyle böbrek biyopsisi yatışının yedinci gününde yapılabildi. Bu dönemde olası trombotik nedenlere yönelik olarak yapılan renal doppler ultrasonografide herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmedi. Primer AFAS olgularında, akut böbrek hasarı varlığında, plazmaferezin antikor uzaklaştırmak suretiyle faydalı olabileceği düşünülmektedir (3,4,19). Acil plazma değişiminin tedavide hayat kurtarıcı olduğu TTP gibi tablolar başlangıçta dışlanmış olsa da hastanın gelişindeki ağır klinik tablonun varlığı, primer AFAS tanısı olan hastamızda antikor uzaklaştırmak suretiyle faydalı olabileceği düşünülerek renal replasman tedavisi ile eş zamanlı olarak başlandı. Primer AFAS olgularında, akut böbrek hasarı varlığında, steroidlerin ve kronik antikoagülasyonun, kanıtı olmasa da kullanılabileceği söylenmektedir (20). Trombotik olaylar dışında böbrek biyopsisi ile saptanması muhtemel fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) (12,14), membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı ve pauci immün glomerülonefrit (15,16) gibi glomerüler patolojiler olgumuzda saptanmadı ancak gerek biyopsi yapıldıktan sonra bu patolojilerin ekarte edilemeyeceği için, gerekse kanıt olamamakla birlikte primer AFAS'ta steroidlerin faydası olabileceği düşünüldüğünden hastamıza öncelikle üç gün pulse; devamında da oral steroid tedavisi verildi. AFAS hastalarında böbrek tutulumunun varlığı tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmamakla birlikte trombotik olay geçirenlerde ve renal tromboza ait kanıt olanlarda antikoagülan tedavi önerilmektedir. INR 2-3 arasında olacak şekilde düzenlenen oral antikoagülan (warfarin) tedavisinin daha yoğun tedavilerle benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (11,17,18). Ancak olgumuzda gerek doppler ultrasonografide gerekse böbrek biyopsisinde ortaya konulabilen renal tromboza ait bir bulgu saptanamadığı için akut böbrek hasarının primer AFAS'ın böbrek tutulumu olduğu ortaya konmadı ve bu nedenle de idame tedavide antikoagülan verilmedi. Hastamızda akut böbrek hasarına yol açabilecek

herhangi bir ilaç kullanım öyküsünün olmaması, yapılan böbrek biyopsisinin sonucunda glomerüler bir patolojiye ve primer AFAS ve trombotik anjiyopatik süreçlerde beklenen patolojik bulgulara rastlanmaması, antibiyoterapinin devamı ile klinik ve akut faz reaktanlarındaki gerilemeye böbrek fonksiyonlarındaki düzelmenin eşlik etmesi nedeniyle enfeksiyonun da akut böbrek hasarına katkıda bulunduğu düşünüldü. Hastamız son kontrolü itibari ile normal böbrek fonksiyonları ile takip edilmektedir. AFAS tanısı olup akut böbrek hasarı ile gelen olgumuzda hemodiyaliz, plazmaferez ve steroid tedavilerinin uygulanmasının komplikasyonları azalttığı ve iyileşme hızına katkıda bulunduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB: Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:175-181
2. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Boichicchio T, Reyes PA: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:1181-1185
3. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988;68:795-815
4. Farrugia E, Torres VE, Gastineau D, Michet CJ, Holley KE: Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: A clinical and renal pathological study. *Am J Kidney Dis* 1992;20:463-471
5. Sonpal GM, Sharma A, Miller A: Primary antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheumatol* 1993;20:1221-1223
6. Asherson RA, Lanham JG, Hull RG, Boey ML, Gharavi AE, Hughes GR: Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus: Association with the "lupus anticoagulant". *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:75-79
7. Nicholls K, Kincaid-Smith P: Antiphospholipid syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *J Nephrol* 1995;8:123
8. Escalante A, Brey RL, Mitchell BD Jr, Dreiner U: Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98:559-565
9. Asherson RA, Harris EN: Anticardiolipin antibodies--clinical associations. *Postgrad Med J* 1986;62:1081-1087
10. D'Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB: Anti-cardiolipin antibody and renal disease: A report three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:777-784
11. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufrils H, Grünfeld JP, Piette JC, Bariety J, Hill G: The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507-518
12. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH: The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: A distinctive form of endothelial injury. *QJM* 2000;93:457-467

13. Aydin Z, Bruijn JA, Vleming LJ: ARF and cerebral infarcts in a young woman. *Am J Kidney Dis* 2004;44:179-183
14. Saracino A, Ramunni A, Pannarale G, Coratelli P: Kidney disease associated with primary antiphospholipid syndrome: Clinical signs and histopathological features in an case experience of five cases. *Clin Nephrol* 2005;63:471-476
15. Fakhouri F, Noël LH, Zuber J, Beaufils H, Martinez F, Lebon P, Papo T, Chauveau D, Bletty O, Grünfeld JP, Piette JC, Lesavre P: The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1205-1211
16. Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M, Napodano P, Scaini P, Tincani A: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: Retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1211-1217
17. Crowther MA, Ginsberg JS, 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 MJ: 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;349:1133-1138
18. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ: Antiphospholipid antibodies and disease. *Q J Med* 1989;72:767-777
19. Kaplan AA: The use of apheresis in immune renal disorders. *Ther Apher Dial* 2003;7:165-172
20. Sokunbi DO, Miller F, Wadhwa NK, Nord EP: Reversible renal failure in the primary antiphospholipid syndrome--a report of two cases. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:28-35