

# SPECTRUL AFECTĂRII RENALE ÎN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

## *Renal involvement in antiphospholipid syndrome*

Cristina Pamfil<sup>1</sup>, Laura Damian<sup>2</sup>, Simona Rednic<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca

### Rezumat

Spectrul manifestărilor sindromului antifosfolipidic (SAPL) a fost redefinit în ultima decadă ca boală sistemică. Rinichiul este unul dintre principalele organe țintă ale SAPL, iar manifestările renale includ: hipertensiune, stenoză arterială, tromboză arterială și venoasă și nefropatia asociată SAPL. Clinic și biologic, afectarea renală se traduce prin hipertensiune, hematurie, insuficiență renală acută sau insuficiență renală cronică progresivă cu proteinurie ușoară, care poate progresa până la proteinurie de rang nefrotic. Nefropatia asociată SAPL se caracterizează histopatologic prin leziuni acute, de microangiopatie trombotică, asociate cu leziuni cronice și survine atât în SAPL primar, cât și în cel secundar, asociat lupusului eritematos sistemic (LES). Studiul de față parcurge principalele tipuri de afectare renală în SAPL și opțiunile terapeutice ale acestora.

**Cuvinte cheie:** sindrom antifosfolipidic, nefropatia asociată sindromului antifosfolipidic, tromboză renală

### Abstract

In the past decade, antiphospholipid syndrome (APS) has been redefined as a systemic disease. Kidney involvement can prove a severe problem in patients with both primary and secondary APS. The range of renal manifestations associated with APS includes hypertension, renal artery stenosis, venous renal thrombosis and APS nephropathy. Patients with renal involvement may present with hypertension, hematuria, proteinuria (mild to nephrotic range), acute renal failure and progressive chronic renal insufficiency. This article reviews the main renal manifestations associated with APS, and their management options.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid nephropathy, renal thrombosis

## INTRODUCERE

Sindromul antifosfolipidic este o trombofilie autoimună dobândită, caracterizată prin tromboze venoase sau arteriale și/sau pierdere de sarcină în asociere cu prezența anticorpilor antifosfolipidici (aPL), respectiv: anticorpii anticardiolipină, anticoagulantul lupic și anticorpii anti-β2-glicoproteină I. Spectrul manifestărilor clinice SAPL a fost redefinit în ultima decadă – unii autori raportându-se la SAPL ca la o boală sistemică (1) – ce cuprinde manifestări sistemice, precum afectare cardiacă valvulară, migrene sau mielopatie (2) (Tabelul 1). Rinichiul este unul dintre principalele organe țintă ale SAPL, iar manifestările renale includ: hipertensiune, stenoză arte-

rială, tromboză arterială și venoasă și nefropatia asociată SAPL (Tabelul 2). Afectarea glomerulară în asociere cu SAPL primar constă cel mai frecvent în glomerulonefrită membranoasă și este excepțională (3,4). Clinic și biologic afectarea renală se traduce prin hipertensiune, hematurie, insuficiență renală acută sau insuficiență renală cronică progresivă cu proteinurie ușoară care poate progresa spre proteinurie de rang nefrotic. Prevalența afectării renale în SAPL este estimată la 10-40% dintre pacienți (5,6,7) și ajunge până la 71% în SAPL catastrofic (8). Studiul de față își propune să parcurgă principalele tipuri de afectare renală din SAPL, precum și strategiile terapeutice existente în prezent în literatură.

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Cristina Pamfil, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Str. Clinicilor 2-4, Cluj-Napoca

E-mail: cristinapamfil@yahoo.com

**TABELUL 1.** Manifestări clinice în sindromul antifosfolipidic

<b>Frecvente (&gt; 20% dintre cazuri)</b>
Tromboembolism venos
Trombocitopenie
Pierdere de sarcină
Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor
Migrenă
Livedo reticularis
<b>Mai puțin frecvente (10-20% dintre cazuri)</b>
Afectare valvulară
Pre-eclampsie sau eclampsie
Naștere prematură
Anemie hemolitică
Afectare vasculară coronariană
<b>Neobișnuite (&lt; 10% dintre cazuri)</b>
Epilepsie
Demență vasculară
Coree
Tromboză vasculară retiniană
Amauroză fugace
Hipertensiune pulmonară
Ulcere ale membrilor inferioare
Gangrenă digitală
Osteonecroză
Nefropatia sindromului antifosfolipidic ischemie mezenterică
<b>Rare (&lt;1% dintre cazuri)</b>
Hemoragie suprarenaliană
Mielită transversă
Sindrom Budd-Chiari

\* Adaptat din: Ruiz-Irastorza G et al., Lancet 2010; 376(9751):1498-509.

## NEFROPATIA DIN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

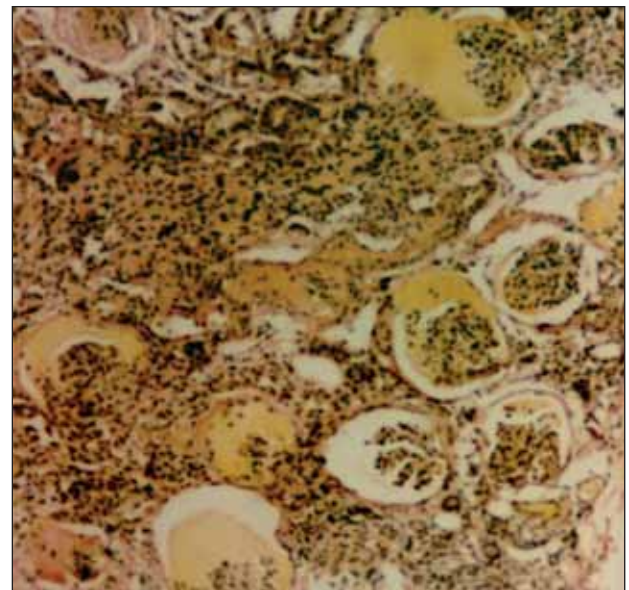
Nefropatia asociată SAPL nu a fost recunoscută ca entitate de sine stătătoare până recent, întrucât studiile asupra pacienților cu lupus și SAPL s-au focalizat pe glomerulonefrita cu complexe imune (9). Nefropatia SAPL reprezintă o vasculopatie de vase mici asociată clinic cu hipertensiune severă cu debut recent, insuficiență renală acută și/sau cronică și proteinurie (ușoară până la rang nefrotic) (10). Din punct de vedere histopatologic, nefropatia SAPL este un proces vaso-ocluziv care asociază leziuni acute de microangiopatie trombotică și leziuni cronice, respectiv, hiperplazie intimală fibroasă, trombi organizați, ocluzii fibroase și atrofie corticală focală (Tabelul 2). Leziunile reflectă un proces prelungit și susținut ce conduce în timp la ocluzii fibroase și ischemie; un proces care se desfășoară în absența celulelor inflamatorii sau a depozitelor imune. Cel mai recent consens asupra criteriilor diagnostice în SAPL a luat în considerare introducerea nefropatiei SAPL ca și criteriu definitiv și a recomandat utilizarea termenului de *nefropatie asociată sindromului antifosfolipidic*

în situațiile în care prezența anticorpilor coincide cu prezența leziunilor histopatologice (11).

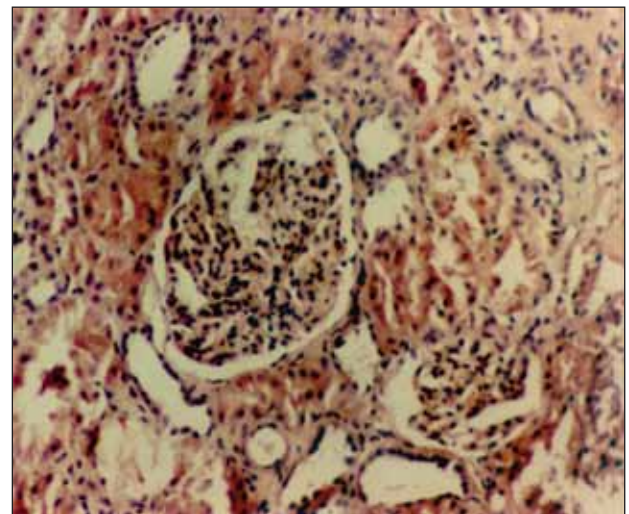
**TABELUL 2.** Morfopatologia în nefropatia din sindromul antifosfolipidic

Leziuni acute	Leziuni cronice
Microangiopatie trombotică	Hiperplazie intimală fibroasă a arteriolelor și arterelor interlobulare
	Trombi organizați cu sau fără recanalizare în arteriole și artere
	Ocluzii fibroase ale arterelor și arteriolelor
	Atrofie corticală focală

Nefropatia asociată SAPL survine aproape exclusiv la pacienții cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, dar leziuni compatibile histopatologic cu NSAPL au fost raportate la 4,3% dintre pacienții lupici cu anticorpi



a



b

**FIGURA 1.** Biopsie renală la o pacientă cu nefropatie asociată SAPL în cadrul SAPL primar: tromboze intravasculare, hiperplazie intimală fibroasă (a), în absența depunerii de complexe imune (b).

negativi (5). Prevalența raportată a nefropatiei SAPL la pacienții cu nefrită lupică este de 11-32% la populația vestică (5,6,12) și de 34% la populația asiatică de origine tailandeză (7). Examenul histopatologic al pacienților cu glomerulonefrită lupică poate decela leziuni de microangiopatie trombotică la 6-46% dintre cazuri, iar spectrul complet al nefropatiei SAPL, constând în microangiopatie trombotică și leziuni vasculare cronice, poate fi identificat la 11-43% dintre biopsii.

La pacienții cu lupus eritematos sistemic, nefropatia asociată SAPL poate surveni independent sau concomitent cu orice clasă de glomerulonefrită (6,13). Apariția nefropatiei SAPL nu pare însă să fie influențată de durata sau severitatea LES (13). Nefropatia se asociază cu pozitivitatea anticoagulantului lupic și a anticorpilor anticardiolipină (5, 12-18), însă pozitivitatea și tipul anticorpilor antifosfolipidici nu influențează aspectul histopatologic (activitate sau cronicitate) și nici nivelul de proteinurie (7,19). De menționat este faptul că pacienții cu nefropatie asociată SAPL prezintă un risc înalt pentru a dezvolta alte manifestări ale sindromului antifosfolipidic, non-renale, precum tromboză arterială (OR = 8,0 pentru evenimente cerebrovasculare), pierdere fetală obstetrică (OR = 6,3), trombembolism pulmonar sau livedo reticularis. De subliniat este faptul că riscul nu se menține pentru tromboza venoasă (5,6).

Cu toate că nefropatia SAPL se asociază cu factori de prognostic renali negativi la prezentare (hipertensiune, nivele crescute de creatinină [OR = 5,8 (1.7-19.8)], funcție renală alterată sau insuficiență renală acută, evoluția în timp este similară cu cea a pacienților cu glomerulonefrită lupică fără aPL. Multiple studii nu au găsit o diferență semnificativă în rata de răspuns la terapie sau în frecvența de apariție a insuficienței renale (dublarea creatininei, insuficiență renală) după o perioadă medie de urmărire de 8,1 ani (5,13). De importanță clinică este faptul că leziunile vasculare renale din nefropatia asociată SAPL pot genera hipertensiune arterială și pot constitui substratul lipsei de răspuns la terapia imunosupresoare administrată pentru nefrita lupică, în special atunci când nefropatia SAPL nu este recunoscută (5,7). Biopsia renală se impune astfel la toți pacienții lupici care dezvoltă afectare renală, împreună cu bacteria completă de anticorpi antifosfolipidici (20,21). Recomandările EULAR-ERA/EDTA statuează ca evaluarea histopatologică a biopsiei renale să cuprindă atât examinarea aparatului glomerular și tubulointerstițial, cât și screeningul pentru leziunile

vasculare asociate nefropatiei sindromului antifosfolipidic.

Tratamentul optim al nefropatiei asociate SAPL primar sau secundar LES nu este cunoscut, întrucât nu există, până în prezent, studii controlate. Recomandările EULAR-ERA/EDTA pentru glomerulonefrită lupică (NL), în baza consensului experților, indică la pacienții cu nefropatie SAPL asociată, utilizarea hydroxichlorochinei și a terapiei antiplachetare/anticoagulante în combinație cu tratamentul imunosupresor. Conform recomandărilor, terapia anticoagulantă este recomandată la pacienții care îndeplinesc criteriile de sindrom antifosfolipidic, precum și la cei care nu îndeplinesc criteriile de SAPL, dar prezintă sindrom nefrotic cu albumină serică sub < 20 g/l, în special dacă albumina este persistent scăzută sau se asociază cu prezența anticorpilor antifosfolipidici (21).

În cazul pacienților care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic ale sindromului antifosfolipidic, recomandarea de anticoagulare nu este stabilă. Leziuni histopatologic compatibile cu cele din nefropatia SAPL au fost descrise și la pacienți cu anticorpi antifosfolipidici absenți, în timp ce pacienți cu anticorpi antifosfolipidici prezenți nu asociază în istoric o altă manifestare trombotică pentru a îndeplini criteriile diagnostice. Nefropatia SAPL a fost propusă ca și criteriu independent de SAPL (13), însă nu a fost validată până în prezent. Nefropatia SAPL are o sensibilitate de 59% pentru diagnosticul sindromului antifosfolipidic, ce atinge 64% în studiile care urmăresc întreg spectrul histopatologic, precum și specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă înalte (respectiv 96%, 85% și 87%) (20).

Având în considerare faptul că la pacienții cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi și nefrită lupică tromboza capilară este un înalt predictor pentru scleroză glomerulară (14,15), la pacienții cu nefropatie SAPL, dar care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic, tratamentul antiagregant sau chiar anticoagulant, poate fi considerat o indicație. Un grup de experți spanioli în SAPL recomandă inițierea terapiei anticoagulante cu un INR țintă de 2,0-3,0 – ca la orice pacient SAPL cu manifestări trombotice – și asocierea antiagregantului sau creșterea țintei INR la 3,0-4,0 în absența ameliorării (22). Studii recente conduse de Tsagalis *et al.* și Ekran *et al.* au raportat stabilizarea funcției renale și a proteinuriei sub rituximab. Cercetările sugerează că rituximabul, prin diminuarea producerii de autoanticorpi, ar avea un rol important în tratamentul pacienților cu aPL

persistent pozitivi și manifestări SAPL neconsiderate criterii de diagnostic (23,24).

În cazul în care nefropatia SAPL survine în contextul SAPL catastrofic, tratamentul constă în anticoagulare, glucocorticoizi și plasmafereză sau imunoglobuline intravenos. Experiența adunată în registrul „CAPS” sugerează că eficiența maximă este asigurată de tripla terapie (69% vs. 54%) (8).

**TABELUL 2.** *Principalele tipuri de afectare renală din sindromul antifosfolipidic*

Stenoză de arteră renală
Tromboză de venă renală
Nefropatia asociată sindromului antifosfolipidic
Afectare glomerulară (glomerulonefrita membranoasă)
Hipertensiune
Tromboza rinichiului transplantat

## HIPERTENSIUNEA

Hipertensiunea sistemică în asociere cu *livedo reticularis* și prezența aPL a fost una dintre primele manifestări ale SAPL descrise de Hughes în 1984 (25). Hipertensiunea apare frecvent atât în SAPL primar, cât și secundar și este considerată un marker fidel al nefropatiei APL. Nochy *et al.* au raportat hipertensiunea – secundară leziunilor vasculare (arterioscleroză, hiperplazie intimală fibroasă, ocluzii arteriolare și arteriale fibroase și fibrocelulare, microangiopatie trombotică) – ca fiind semnul clinic principal al nefropatiei SAPL la 93% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar (26). Hipertensiunea în SAPL este frecvent severă, pacienții adresându-se în serviciile de urgență cu valori maligne. Întrucât în unele cazuri, hipertensiunea constituie singurul semn de nefropatie, este important a evalua afectarea renală la toți pacienții cu aPL, chiar și în absența altor semne clinice (22, 27). Evaluarea trebuie să includă obligatoriu evaluarea vascularizației renale. În cazul diagnosticului de tromboză arterială sau renală, anticoagularea asociată sau nu angioplastiei percutanate determină rezoluția hipertensiunii și normalizarea funcției renale (28). În cazul diagnos-

**TABELUL 3.** *Tipuri de patologie renală în lupusul eritematos sistemic*

Glomerulonefrită cu complexe imune (glomerulonefrită lupică)
Nefrită tubulointerstițială cu complexe imune
Boală cu modificări minime
Microangiopatie nefrotică
Afectare tubulointerstițială infecțioasă
Infecții renale oportuniste
Toxicitate renală postmedicamentoasă
Afectare renală asociată cu comorbidități (ex. diabet zaharat)
Amiloidoză

ticului bioptic de microangiopatie trombotică, o soluție terapeutică a fost propusă de Cacoub *et al.* care au obținut rezoluția rapidă a puseului hipertensiv prin administrarea de glucocorticoizi în doze mari în asociere cu anticoagularea (29).

## TROMBOZA RENALĂ

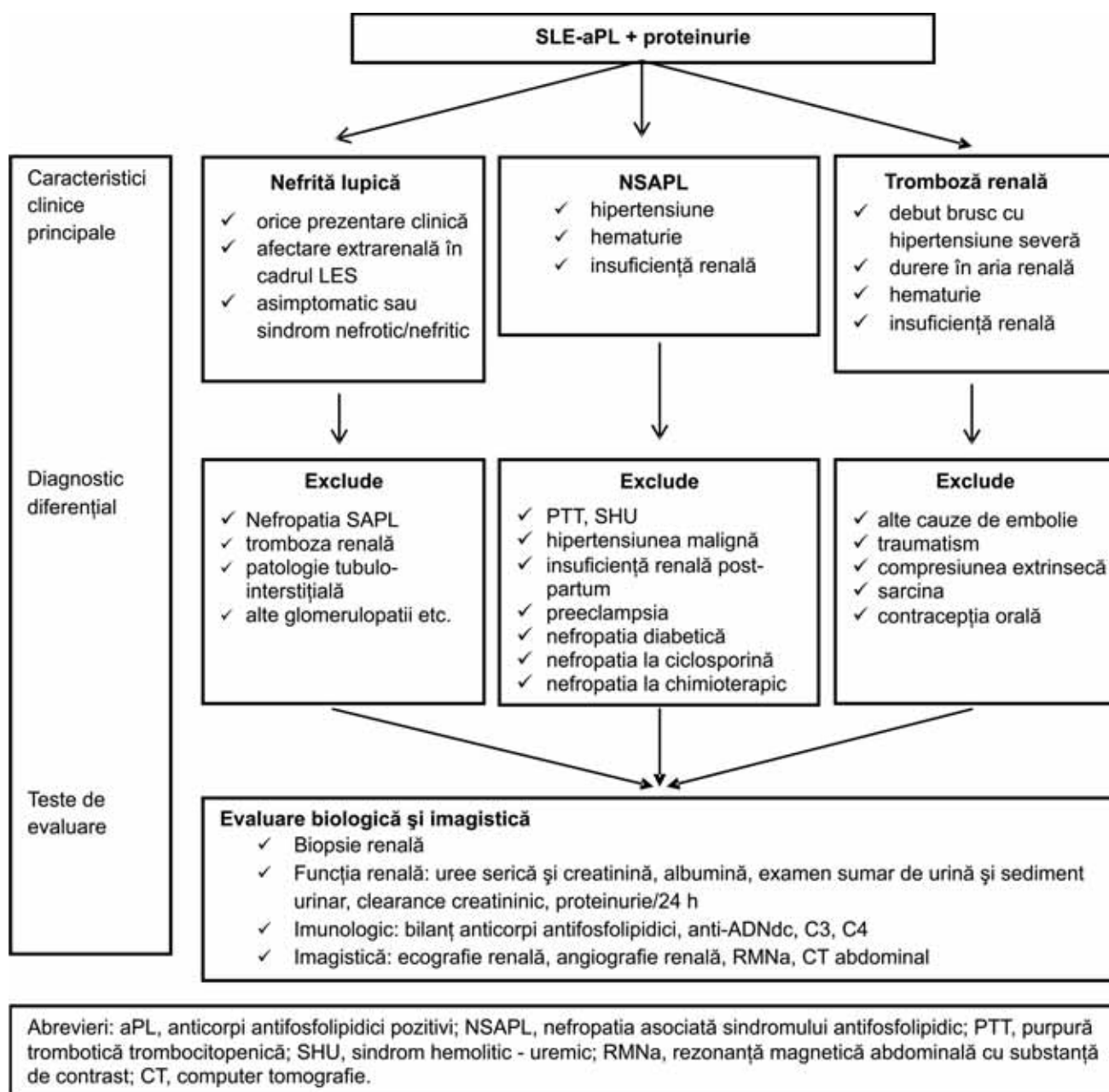
Tromboza vasculară renală a fost descrisă la pacienții cu nefrită lupică și anticorpi antifosfolipidici pozitivi și poate fi prima manifestare a SAPL. Tabloul clinic clasic constă în debut cu proteinurie de rang nefrotic și durere în flanc, hipertensiune arterială severă și/sau insuficiență renală în cazul ocluziei vascularizației intraparenchimotoase cauzând infarct renal. În mod surprinzător, majoritatea pacienților care dezvoltă infarct renal nu asociază și microangiopatie trombotică (30).

La pacienții cu lupus, riscul de tromboză poate fi augumentat de prezența sindromului nefrotic sau a insuficienței renale preexistente, cu sau fără terapie de substituție renală. Li și colaboratorii au decelat tromboză renală la 33% dintre pacienții cu nefropatie membranoasă și sindrom nefrotic (31).

Studii post-transplant la pacienții cu lupus raportează un risc crescut de pierdere a grefei renale consecutive trombozei renale secundare sindromului antifosfolipidic (32). În consecință, ecografia Doppler a vaselor renale se impune la pacienții cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, ce dezvoltă proteinurie importantă cu debut brusc sau deteriorarea acută a funcției renale pentru a exclude o tromboză renală. O altă alternativă diagnostică o constituie computer tomografia cu substanță de contrast sau angiografia RMN (27). Managementul trombozei renale asociate nefritei lupice include medicația imunosupresoare și terapia antitrombotică. Tromboliza este recomandată în cazul trombozei vasculare renale bilaterale.

## STENOZA RENALĂ

Leziunea caracteristică a interesării arteriale renale la pacienții cu aPL o constituie stenoza de arteră renală (33). Studii de angiografie RM renală au evidențiat prezența stenozei la 26% dintre pacienții cu aPL și hipertensiune necontrolată, comparativ cu 3% la populația indemnă (34). Leziunile stenotice pot fi clasificate în 2 tipuri: leziuni netede, circumscrise, non-ocluzive, localizate distal de ostiumul arterei renale, și leziuni similare celor aterosclerotice, localizate proximal de ostiumul arterei renale și interesând ocazional aorta, ce survin mai puțin frecvent (33, 35). Managementul stenozei de arteră renală asociate



**FIGURA 2.** Algoritm de diagnostic al afectării renale la pacienții cu lupus eritematos sistemic, anticorpi antifosfolipidici pozitivi și proteinurie

aPL cuprinde tromboliza sau angioplastia transluminală. În caz de ineficiență sau în cazul leziunilor care nu pot fi adresate prin angioplastie și stentare se va considera intervenția chirurgicală (22).

## CONCLUZII

Afectarea renală este recunoscută ca o manifestare majoră a sindromului antifosfolipidic, cu caracteristici clinice și morfopatologice specifice, care determină injurie renală prin tromboză la orice nivel al vasculaturii. Manifestările clinice principale sunt hipertensiunea, stenoza arterială, tromboza arterială și venoasă și nefropatia asociată SAPL. Nefropatia

asociată SAPL poate surveni concomitent sau independent cu glomerulonefrita lopică, motiv pentru care se impune efectuarea biopsiei renale la toți pacienții cu semne de afectare renală. Diagnosticul precoce permite un management optimal al bolii, respectiv o modulare adecvată a tratamentului imunosupresor și antitrombotic în scopul prevenirii insuficienței de organ. Terapia anticoagulantă constituie terapia centrală în afectarea renală asociată SAPL. În cazul manifestărilor renale din cadrul sindromului antifosfolipidic catastrofic, tratamentul optim constă în tripla asociere: anticoagulant, glucocorticoizi și plasmafereză sau imunoglobuline cu administrare intravenoasă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Taraborelli M., Andreoli L., Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a systemic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26(1):79-90.
2. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751):1498-509.
3. Tektonidou M.G. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36(2-3):131-40.
4. Sinico R.A., Cavazzana I., Nuzzo M., et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(7):1211-7.
5. Tektonidou M.G., Sotgiu F., Nakopoulou L., et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2569-79.
6. Daugas E., Nochy D., Huong D.L., et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:42-52.
7. Cheunsuchon B., Rungkaew P., Chawanasantorapoj R., et al. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 474-80.
8. Cervera R., Bucciarelli S., Plasin M.A., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009; 32:240-5.
9. Piette J.C., Cacoub P., Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23(6):357-66.
10. Gigante A., Gasperini M.L., Cianci R., et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol* 2009; 30(5):405-12.
11. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):295-306.
12. Silvarino R., Sant F., Espinosa G., et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20(7):721-9.
13. Erre G.L., Bosincu L., Faedda R., et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int* 2013. DOI 10.1007/s00296-013-2900-3.
14. Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A., et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60(2):71-86.
15. Glueck H.I., Kant K.S., Weiss M.A., et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985; 145(8):1389-95.
16. Galindo M., Gonzalo E., Martinez-Vidal M.P., et al. Immunohistochemical detection of intravascular platelet microthrombi in patients with lupus nephritis and anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(8):1003-7.
17. Zheng H., Chen Y., Ao W., et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(3):R93.
18. Bhandari S., Harnden P., Brownjohn A.M., Turney J.H. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. *QJM* 1998; 91(6):401-9.
19. Fofi C., Cuadrado M.J., Godfrey T., et al. Lack of association between antiphospholipid antibody and WHO classification in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(1):75-7.
20. Ruiz-Irastorza G., Cuadrado M.J., Ruiz-Arzuza I., et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20:206-18.
21. Bertsias G.K., Tektonidou M., Amoura Z., et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(11):1771-82.
22. Pons-Estel G.J., Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16(2):397.
23. Tsagalis G., Psimenou E., Nakopoulou L., Laggouranis A. Effective treatment of antiphospholipid syndrome with plasmapheresis and rituximab. *Hippokratia* 2010; 14:215-6.
24. Erkan D., Vega J., Ramon G., et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65:464-71.
25. Hughes G.R. The Prosser-White oration 1983. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9:535-544.
26. Nochy D., Daugas E., Droz D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:507-518.
27. Alchi B., Griffiths M., Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(10):3147-54.
28. Godfrey T., Khamashta M.A., Hughes G.R. Antiphospholipid syndrome and renal artery stenosis. *QJM* 2000; 93:127-129.
29. Cacoub P., Wechsler B., Piette J.C. et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11:479-485.
30. Poux J.M., Boudet R., Lacroix P., et al. Renal infarction and thrombosis of the infrarenal aorta in a 35-year-old man with primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5):721-5.
31. Li S.J., Guo J.Z., Zuo K., et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study. *Thromb Res* 2012 Sep; 130(3):501-5.
32. Oliveira C.S., d Oliveira I., Bacchiega A.B., et al. *Lupus* 2012; 21(5):570-4.
33. Sangle S.R., D'Cruz D.P., Jan W., et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:999-1002.
34. Sangle S.R., D'Cruz D.P. Renal artery stenosis: a new facet of the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus* 2003; 12:803-4.
35. Tektonidou M.G. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36(2-3):131-40.