

El Residente

REVISIÓN -OPINIÓN

Alteraciones hemostáticas, inflamación y autoinmunidad en linfoma no Hodgkin

Ana Isabel González Moncada, Arturo Vega Ruiz,* Benjamín Rubio Jurado*,***

Resumen. Las neoplasias de células linfoideas son tumores clonales de células B, células T o células NK; 15% de los pacientes desarrollarán un episodio de trombosis. Las neoplasias presentan alteraciones de la hemostasia, principalmente por la sobreexpresión del factor tisular (FT). Otros marcadores hemostáticos [elevación del TTPa, TP, dímero-D (DD), productos de degradación del fibrinógeno] se encuentran alterados en los pacientes con linfomas. La inflamación se reconoce como un fenómeno biológico importante en cáncer por la presencia de biomarcadores como citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión celular, metaloproteasas y factores de crecimiento. Estos elementos se encuentran implicados en la proliferación, migración y el microambiente tumoral. Los pacientes con una neoplasia muestran un incremento en la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL). Los pacientes con NHL y aFL tienen mayor incidencia de trombosis cuando se comparan con la población en general. La presencia de aFL genera un estado procoagulante por la inhibición de los anticoagulantes naturales. Esta información apoya un estado protrombótico que, potencialmente, requiere intervención terapéutica en estos pacientes. La activación del sistema biológico de la inflamación, aunado a la presencia de anticuerpos circulantes en algunos pacientes, involucra la necesidad de conocer sus interacciones e implicaciones como elementos importantes en el espectro clínico de los pacientes con linfomas.

Palabras clave: Hemostasia, inmunidad, inflamación, linfoma no Hodgkin, trombofilia.

Abstract. Lymphoid cell neoplasms are clonal tumor B cells, T cells or NK cells, 15% of patients developed an episode of thrombosis. The tumors have alterations of hemostasis mainly over-expression tissue factor (TF). Other hemostatic markers [elevated aPTT, PT, D-dimer (DD), fibrinogen degradation products], are altered in patients with lymphomas. Inflammation is recognized as an important biological phenomenon in the presence of cancer biomarkers as proinflammatory cytokines, cell adhesion molecules, metalloproteinases and growth factors. These elements are involved in proliferation, migration, and the tumor microenvironment. Patients with malignancy showed an increase in the prevalence of antiphospholipid antibodies (aPL). Patients with NHL and aPL have a higher incidence of thrombosis when compared with the general population. The procoagulant state in aPL generated under the mechanism of inhibition of natural anticoagulants. This information supports a prothrombotic state that potentially require therapeutic intervention in these patients. The activation of the biological system of inflammation combined with the presence of circulating antibodies in some patients implies the need to understand their interactions and implications as important elements in the clinical spectrum of patients with lymphomas.

Key words: Hemostasis, immunity, inflammation, non-Hodgkin lymphoma, thrombophilia.

* Servicio de Hematología.

** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.

Dirección para correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado. Hematólogo

Servicio de Hematología, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE. Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.

Av. Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, CP 44340,

Guadalajara, Jal., México.

E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 1 de marzo del 2012

Aceptado con modificaciones: 8 de marzo del 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

Las neoplasias de células linfoides son tumores clonales de células B, células T o células NK, que en muchos aspectos recapitulan estados de diferenciación normal de células B, T o NK.¹

Comprenden un grupo relacionado con enfermedades heterogéneas, cada una caracterizada por la transformación maligna de células linfoides, pero con un distintivo morfológico, inmunofenotípico, genético y de características clínicas.²

Los factores de riesgo relacionados con LNH son: la inmunodeficiencia severa, infecciones (hepatitis C), ocupacionales (granjeros), ambientales (pesticidas, solventes) y variaciones genéticas hereditarias; todas ellas con un riesgo asociado de débil a moderado, inconsistente reportado en la literatura médica.²

Durante la historia del LNH se han asociado factores que predisponen o aumentan el riesgo de trombosis e inflamación, algunos de ellos relacionados con la patogenia del propio LNH y a procesos autoinmunes en pacientes con LNH.

Las neoplasias están asociadas con un estado hipercoagulable y 15% de todos los pacientes con cáncer desarrollarán un episodio de trombosis.³ El estimado de incidencia anual de trombosis en la población con cáncer es de aproximadamente 5%, comparado con 1% de la población en general.⁴

Los factores que influyen son: enfermedad avanzada, presencia de un catéter central, tratamiento con quimioterapia y el tipo de neoplasia.⁵ En las neoplasias se encuentran anomalías de la pared vascular, del flujo sanguíneo y componentes de la sangre, principios de la tríada de Virchow.^{6,7} Hay evidencias que muestran que el tumor genera pérdida de la hemostasia localmente; la activación de la coagulación participa en la angiogénesis e invasividad de la neoplasia; se han considerado algunos biomarcadores de la coagulación como marcadores de actividad tumoral.⁶

Aspectos relacionados con la hemostasia y linfoma

Las neoplasias generan su relación con la hemostasia mediante la superexpresión del factor tisular (FT), que manifiestan las células neoplásicas que generan trombina secundaria a la activación de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca.^{8,9}

El estado procoagulable del cáncer es mantenido por mecanismos celulares como a) la capacidad de producir y activar moléculas procoagulantes y fibrinolíticas y b) interacciones celulares (monocitos, plaquetas, células endoteliales).¹⁰ La actividad protrombótica directa más importante de la célula neoplásica es la expresión de FT, ésta se encuentra normalmente en el endotelio y constituye la principal fuente trombogénica.¹¹ Hay FT soluble o en micropartículas derivado de leucocitos (principalmente monocitos),¹² éste no se expresa en condiciones de reposo, sino bajo condiciones proinflamatorias; es sobreexpresado por influencia de TNF α e IL-1 β que se liberan cuando existe daño de la membrana celular o durante la apoptosis.¹³ Previo a la fragmentación del DNA, la membrana celular expone fosfatidilserina, ésta actúa como un potente cofactor del factor tisular; la actividad del factor tisular y generación de trombina es directamente proporcional al grado de apoptosis; esta relación se ha demostrado en células apoptóticas de leucemia aguda, adenocarcinoma gástrico, cáncer de colon, adenocarcinoma de pulmón y cáncer de mama.¹³ El dominio extracelular del FT se une al factor VIIa circulante y activa al FIX y FX (FIXa y FXa), se amplifica la reacción mediante retroalimentación positiva (FIXa y FXa activan a FVII = FVIIa).¹⁴ El FXa y su cofactor Va se unen a las plaquetas activadas mediante los fosfolípidos de membrana y activan la protrombina (factor II) para generar trombina. La trombina actúa sobre el fibrinógeno para formar una red de fibrina.^{14,15} Hay otros elementos protrombóticos de células tumorales, como el procoagulante del cáncer, una cisteína-proteasa que se une al FX independiente a la presencia del FVII, se encuentra en células de trofoblasto, blastos de leucemia promielocítica; otro elemento identificado es un receptor para el factor V en células plasmáticas.⁶

Algunos marcadores hemostáticos se encuentran alterados en los pacientes con linfoma, por lo que éstos presentan un estado hipercoagulable y se asocian a enfermedad trombótica durante el

curso clínico de la enfermedad; los marcadores son: elevación del TTPa, TP, producto de degradación del fibrinógeno y dímero-D (DD), entre otros. Además, esto indica un estado fibrinolítico que estima una predisposición a coagulación intravascular diseminada.¹⁶ Los elementos principales relacionados con la patogenia de CID en LNH son niveles elevados de RNAm de FT derivado de leucocitos, la activación de leucocitos y niveles elevados de citoquinas proinflamatorias.¹⁶

Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un mayor riesgo de tromboembolismo.^{5,9} Los pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado, linfoma de Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), tienen una alta incidencia de tromboembolismos.¹⁷ Goldschmidt N y cols. reportan un grupo de 42 pacientes con LNH de SNC, 25 de los cuales (59.5%) presentaron un evento de trombosis venosa profunda. De estos pacientes, 12% murieron por tromboembolia pulmonar. La trombosis se presentó durante los primeros tres meses de tratamiento y no se encontró asociación con la edad, el estado ambulatorio y el tipo de tratamiento.¹⁷

Komrokji RS y cols. reportan 211 pacientes con linfoma no Hodgkin;⁵ encuentran una incidencia de 12.8% de evento trombótico, una asociación con el índice pronóstico de riesgo alto (IPI) (29 vs 10.3%, p = 0.048), enfermedad refractaria (34.6 vs 21.7%, p = 0.023) y un riesgo de muerte durante el tratamiento inicial (23.1 vs 6.1%, p = 0.023). La trombosis se presentó al momento del diagnóstico en 37%; durante el primer ciclo de tratamiento fue 22% y 18% posterior al tercer ciclo de tratamiento. De ocho pacientes con trombosis de miembros superiores o venas del cuello, cuatro son portadores de catéter venoso central. No hubo muertes relacionadas a trombosis. La mediana de supervivencia en pacientes con trombosis fue de un año, comparada con 5.2 años en pacientes sin trombosis (p = 0.038). La presencia de trombosis venosa profunda, el IPI y la edad son factores pronósticos independientes para supervivencia.⁵ Mohren y cols. reportan 1,038 pacientes con linfoma. De éstos, 80 (7.7%) presentan trombosis: trombosis venosa profunda en 51 pacientes, embolia

pulmonar en 19 pacientes, trombosis de catéter central en 11 pacientes, trombosis de miembros superiores en nueve pacientes, trombosis del SNC en tres pacientes, trombosis arterial en dos pacientes y trombosis de vena portal en un paciente. Además, reportan asociación del grado histológico con trombosis en 10.6% para linfoma de alto grado vs 5.8% para linfoma de bajo grado con p = 0.012 y no encuentran asociación con edad, género o estadio clínico.⁹

Lo más frecuente en estos pacientes es que se detecte un estado subclínico hipercoagulable con alteraciones laboratoriales que demuestran un proceso de activación de la coagulación sin manifestaciones clínicas de trombosis.¹⁰ Las alteraciones más comunes son: aumento en los niveles séricos de fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, elevaciones de factores de la coagulación (FV, FVIII, FIX, FX) y trombocitosis.¹⁰

La tendencia a trombosis de los pacientes con cáncer puede aumentar por la presencia de factores interrecurrentes, adquiridos o hereditarios, ya que la patogénesis de trombosis es multicausal.¹⁸

La participación del sistema de coagulación en las enfermedades neoplásicas y linfoproliferativas indica que el uso de agentes farmacológicos anticoagulantes es importante en su terapéutica. De estos agentes anticoagulantes, las heparinas de bajo peso molecular tienen características como su vida media larga y puede ser más predecible su control que otros agentes. Por ello, los pacientes bajo tratamiento con ellas, no son usualmente vigilados con la misma intensidad que con otros esquemas, incluyendo este aspecto la determinación de dímero-D.

Inflamación y cáncer

La inflamación se reconoce como un fenómeno biológico importante en algunas enfermedades como aterosclerosis, enfermedad neurodegenerativa de SNC, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y cáncer, entre otras.¹⁹ Y se encuentran identificados algunos biomarcadores de inflamación: ciclooxygenasa-2, lipooxygenasa-5, moléculas de adhesión celular, IL-1, IL-6, metaloproteasas y factor de crecimiento endotelial vascular.¹⁹

Además, la proteína C reactiva se reporta como un factor relacionado al pronóstico en pacientes con cáncer (colon, mama, riñón, ovario, pulmón, estómago, mieloma múltiple, melanoma y linfoma no Hodgkin).¹⁹

Las quimiocinas y sus receptores participan en el cáncer; estas moléculas influyen en el movimiento celular y el microambiente tumoral. La activación del receptor de quimiocinas (GPCR) promueve la acción de integrinas que causa adhesión celular, polarización de la actina del citoesqueleto, acumulación de GTPasa, Rac, Cdc42 y PI3K. Posteriormente, los cambios de concentración de estos elementos causan contracción/retracción de la actomicina y la migración celular; otra relación del sistema de quimiocinas con la biología del cáncer es la transactivación de otros sistemas de señalización como receptores de tirosinas-kinasa y vía Jak-Stat.²⁰

La expresión de quimiocinas en las células de linfoma puede reflejar las quimiocinas normalmente expresadas por los linfocitos previo a su transformación, pero en algunos casos se encuentra una sobreexpresión. Los linfomas del manto sobreexpresan CCL4 y CCL5; linfoma primario del SNC sobreexpresa CxCL12 y CxCL13; linfoma difuso de células grandes sobreexpresa CCL3 y linfoma folicular sobreexpresa CCL5; la sobreexpresión se correlaciona con un pobre pronóstico.²¹

La ciclooxygenasa-2 (Cox-2) normalmente no es expresada en células en reposo, se induce por citocinas inflamatorias y se reporta de manera constitutivamente elevada en neoplasias hematológicas comparada con células normales.²² En pacientes con linfoma no Hodgkin, la presencia de ciclooxygenasa-2 correlaciona con agresividad tumoral pobre respuesta al tratamiento, supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global. Esta información asocia a Cox-2 con la patogenia tumoral y sugiere que su intervención puede beneficiar a estos pacientes.²²

Autoinmunidad y neoplasias hematológicas

Los pacientes con una neoplasia tienen un incremento en la prevalencia de anticuerpos an-

ticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico, antiB2-glicoproteína, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina. Aproximadamente 40-50% de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos tiene historia de trombosis; el 70% de las trombosis son venosas.^{9,23}

El síndrome antifosfolípido puede ocurrir en pacientes con una neoplasia subyacente, tanto en tumores sólidos como neoplasias hematológicas; se reporta Sx antifosfolípido catastrófico (Sx de Asherson), que se caracteriza por el desarrollo rápido de complicaciones trombóticas fulminantes asociado a neoplasias.^{24,25}

La β2-GP-I es una proteína plasmática con afinidad por superficies de fosfolípidos con carga negativa; funciona como un anticoagulante natural mediante la inhibición de la actividad de protrombinasa, los anticuerpos anti-B2GP-I neutralizan la acción de B2-GP-I. Yoon KH y cols. reportan una alta prevalencia de antiB2GP-I (60%) en pacientes asiáticos con cáncer y trombosis, de los cuales 45% tiene adenocarcinomas y 75% cáncer en estado clínico IV; de este grupo, dos pacientes tienen LNH y corresponde al 6%.²⁶

Bairey O y cols. reportan en pacientes con LNH una prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos de 41%. Estos pacientes tienen mayor incidencia de trombosis cuando se comparan con la población general 5.1 vs 0.75% (pacientes por año) respectivamente,^{4,23} y reporta una correlación positiva de anticuerpos antifosfolípidos con el pronóstico; la supervivencia a dos años fue de 90% para pacientes con anticuerpos negativos al diagnóstico, comparado con 63% para pacientes con anticuerpos elevado ($p = 0.00025$). El nivel elevado de anticuerpos se mantuvo en pacientes que no respondieron al tratamiento. No hubo diferencias en las manifestaciones trombóticas entre los pacientes positivos y negativos a anticuerpos antifosfolípidos.²³

Miesbach W y cols. reportan 425 pacientes con positividad a anticuerpos antifosfolípidos (aFL), encontrando 58 pacientes con neoplasia, de los cuales 19 (33%) tiene neoplasias hematológicas. No hay diferencia en la positividad entre los pacientes con tumores sólidos y hematológicos; la frecuencia de manifestaciones de Sx antifosfolí-

rido es menor en pacientes con neoplasias hematológicas que en tumores sólidos ($p < 0.05$).²⁴

El mecanismo mediante el cual los aFL generan un estado procoagulante, es por la inhibición de los anticoagulantes naturales como la proteína C, la cual actúa como elemento endógeno antitrombótico; su acción se inicia cuando la trombina se une a la trombomodulina en las células endoteliales, degradando los factores Va y VIIIa con la proteína S como cofactor. Los aPL interfieren con el sistema de la proteína C de la siguiente manera: 1) Inhibe la formación de trombina, 2) Disminuye la activación de la proteína C por parte del complejo trombina-trombomodulina, 3) Inhibe la formación del complejo de la proteína C, 4) Inhibe la actividad de la proteína C, directamente o a través de la vía del cofactor de la proteína S y 5) Uniéndose a los factores Va y VIIIa de manera que los protege de la proteólisis por la activación de la proteína C.²⁷ Otro mecanismo es la activación de membranas celulares, principalmente de monocitos, células endoteliales y plaquetas. Las plaquetas activadas generan adhesión, agregación y secreción de elementos presentes de la hemostasia primaria que interactúan con el endotelio y aumentan la expresión del factor tisular, el cual desencadenará la activación de la vía extrínseca de la coagulación. Además, hay sobreexpresión de moléculas de adhesión con un incremento de la adhesión de los leucocitos a la pared vascular, originando transmigración de estas células a través de las fenes-traciones endoteliales.^{28,29}

Con el propósito de conocer la frecuencia de eventos trombóticos y su asociación con las moléculas relacionadas a trombofilia en pacientes con LNH, se realizó un estudio descriptivo en

esta unidad. Se incluyeron casos consecutivos de pacientes con diagnóstico LNH, se registraron datos demográficos, tratamiento actual, frecuencia de eventos trombóticos y respuesta inicial al tratamiento. Se determinaron niveles séricos de anticuerpos antinucleares, aFL por ELISA reportado en DO, fibrinógeno y dímero-D por nefelometría (mg/dL). Se obtuvieron los siguientes resultados, se incluyeron 24 casos, ocho femeninos (33%) y 16 masculinos (67%). Mediana de edad 57 años (27-85^a) y 22 casos de novo. Antecedentes: hospitalización previa en 10 casos, cirugía previa en 15 casos, cáncer en dos casos, EVC, PTI, HTA, DM II con un caso. Histopatología: LNH difuso Cel-G 14 (58%), difuso Cel-pequeñas cuatro (17%) folicular, Cel-T y Cel-Del manto dos casos (8%). IPI: Bajo ocho (33%), intermedio bajo 12 (50%), intermedio alto dos (8%) y alto dos (8%). Tratamiento: R-CHOP (46%), CHOP seis (25%), CHOP-Like cuatro (17%), Hiper-CVAD uno (4%), RT ocho (33%). Respuesta: Completa 18 (75%), parcial tres (12%), progresión dos (8%) y refractario uno (4%). SLE 12 meses y SG 17m. En ninguno de los pacientes se demostró trombosis. La evaluación de biomarcadores para trombofilia fue: fibrinógeno elevado en 21/24, dímero-D positivo en 14/24 y anticuerpos antinucleares positivos en 2/22. Los aFL fueron negativos en todos los pacientes.

En este estudio encontramos alta frecuencia de D-D positivos y fibrinógeno elevado en ausencia de eventos trombóticos clínicamente demostrados. Son necesarios estudios sobre otro tipo de aFL para considerar concluyente la ausencia de los mismos. Estos resultados apoyan un estado protrombótico que potencialmente requiere intervención terapéutica en pacientes.

Bibliografía

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-4399.
- Morton LM, Wang SS, Cozen W, Linet MS, Chatterjee N, Davis S, Severson RK, Colt JS, Vasef MA, Rothman N, Blair A, Bernstein L, Cross AJ, De Roos AJ, Engels EA, Hein DW, Hill DA, Keleman LE, Lim U, Lynch CF, Schenk M, Wacholder S, Ward MH, Hoar ZS, Chanock SJ, Cerhan JR, Hartge P. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Blood* 2008; 112(13): 5150-5160.
- Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Haemost* 2005; 31: 104-110.
- Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, Iacoviello L, Donati MB. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18,018 patients and 1,149 events. *Blood* 2010; 115(26): 5322-5328.
- Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, Lyman GH, Kaplan KLI, Fisher RI, Francis CW. Venous thromboembolism in

- patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2006; 47: 1029-1033.
- 6. Kwaan HC, Parmar S, Wang J. Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. *Semin Thromb Haemost* 2003; 29(3): 283-290.
 - 7. Kyrle PA, Eichinger Sabine. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005; 365: 1163-1174.
 - 8. Rickles FR, Steven PS, Fernández PM. Tissue factor, thrombin and cancer. *Chest* 2003; 124: 58S-68S.
 - 9. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer* 2005; 92 (8): 1349-1351.
 - 10. López-Pedrera C, Barberola N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(5): 190-196.
 - 11. Day SM, Reeve JL, Pedersen B et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood* 2005; 105: 192-198.
 - 12. Butenas S, Bouchard BA, Brummel-Ziedins KE, Parhami-Seren B, Mann KG. Tissue factor activity in whole blood. *Blood* 2005; 105: 2764-2770.
 - 13. Wang J, Weiss I, Svoboda K, Kwaan HC. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *British Journal of Haematology* 2001; 115: 382-391.
 - 14. Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anti-coagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 2005; 257: 209-223.
 - 15. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-1022.
 - 16. Wada H, Sase T, Yamaguchi M. Hypercoagulant status in malignant lymphoma. *Exp Oncol* 2005; 27(3): 178-185.
 - 17. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 1239-1242.
 - 18. Rubio-Jurado B, Salazar PM, Medrano MF, González OA, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad tromboprofilaxis postoperatoria. *Cir Ciruj* 2007; 75: 313-323.
 - 19. Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9(4): 351-369.
 - 20. Balkwill FR. The chemokines system and cancer. *The Journal of Pathology* 2001. Accepted Article: DOI: 10.1002/pat.3029.
 - 21. Golay J, Introna M. Chemokines and antagonists in non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12(5): 621-635.
 - 22. Bernard MP, Bancos S, Sime PJ, Phipps RP. Targeting cyclooxygenase-2 in hematological malignancies: rationale and promise. *Curr Pharm Des* 2008; 14(21): 2051-2060.
 - 23. Bairey O, Blickstein D, Monselise Y, Lahav J, Stark P, Prokocimer M, Nativ HM, Kirchner I, Pazgal I, Shaklai M. Antiphospholipid antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2006; 76: 384-391.
 - 24. Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 840-844.
 - 25. Wada H, Sase T, Yamaguchi M. Hypercoagulant status in malignant lymphoma. *Exp Oncol* 2005; 27(3): 178-185.
 - 26. Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus* 2003; 12: 112-116.
 - 27. De Groot PG, Derksemp R. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2007; 3: 1854-1860.
 - 28. Allen KL, Hamik A, Jain MK, McCrae KR. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies is modulated by Kruppel-like transcription factors. *Blood* 2011; 117(23): 6383-6391.
 - 29. Pierangeli S, Chen PP, González EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 366-375.