

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ Δ. ΔΙΑΜΑΝΤΗ

Υπ. Διδάκτωρ ΕΚΠΑ,
Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας

ΙΩΑΝΝΗΣ Γ. ΡΟΥΤΣΙΑΣ

Μικροβιολόγος - Ανοσολόγος
Λέκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ



ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ

Καθ/τής Παθολογίας - Ανοσολογίας
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ένας καινοτόμος μηχανισμός θρόμβωσης στο Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων

ΜΕΡΟΣ Α΄ Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων (ΣΑΦ) είναι μια κατάσταση αυτοάνοσης θρομβοφιλίας διαμεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα κατευθυνόμενα έναντι πρωτεϊνών του πλάσματος που δεσμεύουν φωσφολιπίδια, κυρίως έναντι της β2 Γλυκοπρωτεΐνης I (β2-glycoprotein I, β2GPI)- μίας απολιποπρωτεΐνης του πλάσματος- και της προθρομβίνης (prothrombin, PT). Μία υποομάδα των αντισωμάτων αυτών, αποκαλούμενη "Αντιπηκτικό του Λύκου" (Lupus Anticoagulant, LA), επιμηκύνουν τους χρόνους πήξεως in vitro, κι αυτό δεν διορθώνεται με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος. Ο ακριβής παθογενετικός ρόλος στην έναρξη και στην επέκταση της θρόμβωσης στο ΣΑΦ των εμπλεκόμενων αυτοαντισωμάτων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί η αντίσταση στους φυσιολογικούς αναστολείς της πήξεως, όπως στην πρωτεΐνη C, η απορρύθμιση της ινωδολυσης, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθο θρομβοφιλικό φαινότυπο αυτών και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλλά όλοι αυτοί μερικώς μόνο ενισχύονται από πειραματικά δεδομένα. Είχε ήδη δείχθει ότι τεχνητά διμερή της β2GPI δεσμεύονται ισχυρά στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες των αιμοπεταλίων ενεργοποιώντας τα. Αναζητήσαμε μηχανισμούς φυσικού διμερισμού της β2GPI μέσω πρωτεϊνών της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων και δείξαμε ότι ο Παράγοντας των Αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4, PF4) υπό μορφή τετραμερούς αλληλεπιδρά με δύο μόρια β2GPI και το σύμπλοκο αυτό αναγνωρίζεται από αντι-β2GPI αντισώματα. Όλο το μεγαλομοριακό σύμπλεγμα δε που προκύπτει είναι θρομβογόνο και ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, όπως αυτό επιβεβαιώνεται από τη φωσφορυλίωση της p38MAP κινάσης και την παραγωγή θρομβοξάνης B2. Είναι ενδιαφέρον ότι ο PF4 δεν αποτελεί κάποιο μόριο άγνωστο στον τομέα της Ανοσολογίας όσον αφορά στη θρομβοφιλικότητά του. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σύμπλοκα PF4/ηπαρίνης είναι επίσης ανοσογόνα καθώς πυροδοτούν την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του παραπάνω συμπλόκου τα οποία επίσης ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια (το αποκαλούμενο "Σύνδρομο θρομβοπενίας και θρόμβωσης επαγόμενο από την ηπαρίνη" ('heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome', HITT)). Τα αντι-β2GPI αντισώματα όμως ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω του F(ab)2 τμήματός τους, ενώ τα αντισώματα έναντι του συμπλόκου PF4/ηπαρίνης μέσω του Fc τμήματός τους. Φαίνεται συνεπώς ότι ο PF4 αποτελεί κοινό παρονομαστή στην παθογένεση τόσο του ΣΑΦ όσο και της "θρομβοπενίας και θρόμβωσης εξ ηπαρίνης" (HITT), δύο νόσων με κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως τη θρομβοπενία και τη θρόμβωση.

Λέξεις-κλειδιά:

β2-GPI, Παράγοντας των Αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4), Σύνδρομο θρομβοπενίας και θρόμβωσης επαγόμενο από την ηπαρίνη ('heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome', HITT), Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων, Αυτοαντισώματα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ο Παναγιώτης Βλαχογιαννόπουλος είναι καθηγητής Παθολογίας-Ανοσολογίας στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ. Έχει δημοσιεύσει 69 πλήρεις εργασίες σε περιοδικά του εξωτερικού με κριτές, 17 ανασκοπήσεις σε διεθνή περιοδικά, 11 ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, 6 δημοσιεύσεις σε πρακτικά ξένων συνεδρίων και 7 κεφάλαια σε ξενόγλωσσα βιβλία με διεθνή κυκλοφορία. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην 18η έκδοση του βιβλίου Harrison's Principles of Internal Medicine, έχει συγγράψει το κεφάλαιο: "Antiphospholipid antibody syndrome". Ο συνολικός συντελεστής απήχησης των δημοσιεύσεών του είναι: **370,232**. Οι αναφορές του έργου του στην διεθνή βιβλιογραφία (βάση δεδομένων ISI) φθάνουν τις **2500** και ο παράγοντας h είναι **24**. Ο μέσος όρος αναφορών ανά εμφάνιση δημοσίευσας στη βάση δεδομένων ISI είναι **21**.

Εργάζεται πάνω στην μελέτη των αυτοαντισωμάτων και άλλων ορολογικών δεικτών για την παρακολούθηση, πρόγνωση και αναζήτηση θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα. Έχει διενεργήσει κλινικές, και ανοσογενετικές μελέτες, καθώς και μελέτες της παθογένεσης του συνδρόμου αντιφωσφολιπιδίων, καθώς επίσης πιδημιολογικές, κλινικές και θεραπευτικές μελέτες επί του συστηματικού σκληροδέρματος. Μελετά εκτός των άλλων τις νευρο-ενδοκρινικές διαταραχές όπως διαταραχές του άξονα του stress και της προσωπικότητας στους ασθενείς με αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα.



7 καψάκια, σκληρά
FUNADEL®

Fluconazole 150 mg



Ενέσιμο διαλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα 20mg/2ml

YARDEL®

Sodium Hyaluronate

1. Εισαγωγή-Κριτήρια κατάταξης του ΣΑΦ

Το Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων (ΣΑΦ) είναι μία κατάσταση επίκτητης αυτοάνοσης θρομβοφιλίας διαμεσολαβούμενης από αυτοαντισώματα, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα [antiphospholipid (aPL) antibodies] [1]. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες αρτηριακές και / ή φλεβικές θρομβώσεις και / ή από επιπλοκές της κύησης. Ειδικότερα τα κριτήρια κατάταξης του συνδρόμου, όπως αυτά αναθεωρήθηκαν το 2006, αναφέρονται στον Πίνακα 1. Σύμφωνα με αυτά ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από ΣΑΦ όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο [2].

2. Κλινικά χαρακτηριστικά ΣΑΦ

Το Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων είτε είναι πρωτοπαθές είτε εμφανίζεται στα πλαίσια άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, κυρίως Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ). Όντας μία από τις πιο κοινές αιτίες επίκτητης θρομβοφιλίας, ιδιαίτερα στις νεαρότερες ηλικίες (και συνηθέστερα στις γυναίκες), αποτελεί σοβαρή αιτία νοσηρότητας, αποχής από την εργασία ή πρόωρης συνταξιοδότησης. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου προέρχονται από διάφορα όργανα και συστήματα, όπως τα αγγεία, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα, τους νεφρούς, το γαστρεντερικό σωλήνα, την καρδιά και τον πλακούντα. Ο κοινός μηχανισμός σε όλες τις εκδηλώσεις φαίνεται να είναι η θρόμβωση, αρτηριακή ή φλεβική. Η κλινική εικόνα των ασθενών όμως περιλαμβάνει συχνά και εκδηλώσεις που συσχετίζονται με το σύνδρομο και τους μηχανισμούς παθογένεσής του, δεν εντάσσονται όμως στα επίσημα κριτήρια κατάταξης. Τέτοιες είναι η θρομβοπενία, η δικτυωτή πελλίωση, οι νευρολογικές εκδηλώσεις πλην των αποδιδόμενων σε θρόμβωση, η νεφροπάθεια, η βαλβιδοπάθεια [2].

Σύμφωνα με μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε μία μεγάλη σειρά 1000 ασθενών [3] παρέχοντας αξιόπιστες πληροφορίες αναφορικά με τη σχετική συχνότητα των διαφόρων κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, το 53,1% των ασθενών είχε πρωτοπαθές ΣΑΦ, ενώ το 36,2% είχε ΣΑΦ στα πλαίσια ΣΕΛ. Συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις κατά τη διάγνωση ήταν οι εξής: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (31,7% των ασθενών), θρομβοπενία (21,9% των ασθενών), δικτυωτή πελλίωση (20,4% των ασθενών) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (13,1% των ασθενών). Μικρότερα ποσοστά ασθενών παρουσίαζαν κατά τη διάγνωση επιπολής φλεβική θρόμβωση (9,1%), πνευμονική εμβολή (9%), παροδικά ισχαιμικά εγκεφα-

Πίνακας 1.

Αναθεωρημένα κριτήρια κατάταξης του Συνδρόμου Αντιφωσφολιπιδίων

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Θρόμβωση αγγείου*

Η θρόμβωση μπορεί να αφορά αρτηρία, φλέβα ή μικρό αγγείο σε οποιοδήποτε ιστό ή όργανο και οφείλει να είναι υπερηχογραφικά ή ιστολογικά τεκμηριωμένη. Σημειώνεται ότι η επιπολής φλεβική θρόμβωση δεν περιλαμβάνεται στα κριτήρια κατάταξης.

2. Νοσηρότητα εκυμοσύνης

α) ένας ή περισσότεροι θάνατοι μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων (μορφολογία επιβεβαιωμένη με υπερηχογράφημα ή με άμεση εξέταση του εμβρύου) κατά ή μετά τη 10η εβδομάδα της κύησης

β) ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί μορφολογικά φυσιολογικών νεογνών μέχρι και την 34η εβδομάδα της κύησης εξαιτίας σοβαρής προεκλαμψίας ή εκλαμψίας ή βαριάς πλακουντιακής ανεπάρκειας

γ) τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες αποβολές πριν τη 10η εβδομάδα της κύησης με την προϋπόθεση να έχουν αποκλεισθεί ανατομικές ή ορμονικές ανωμαλίες στη μητέρα καθώς και χρωμοσωμιακές ανωμαλίες στη μητέρα και τον πατέρα

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. **Ανίχνευση LAC στο πλάσμα** σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων

2. **Ανίχνευση IgG ή IgM aCL στον ορό ή στο πλάσμα** σε μέτριο ή υψηλό τίτλο, σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων και με προτυποποιημένη ELISA

3. **Ανίχνευση IgG ή IgM aβ2-GP1 στον ορό ή στο πλάσμα** σε μέτριο ή υψηλό τίτλο, σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων και με προτυποποιημένη ELISA

* Τυχόν συμπαρουσία θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου, όπως αυξημένη ηλικία, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, συγγενείς θρομβοφιλίες, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, BMI ≥ 30 kg/m², κακοήθεια, ακινητοποίηση, χειρουργείο, πρέπει να επισημειώνεται

λικά επεισόδια (7%) και αιμολυτική αναιμία (6,6%). Όσον αφορά τις γυναίκες με ΣΑΦ, η αυτόματη αποβολή ήταν η πρώτη εκδήλωση στο 14%. Ωστόσο κατά την εξέλιξη της νόσου η σχετική συχνότητα των διαφόρων εκδηλώσεων ήταν σημαντικά διαφορετική π.χ. 14% των ασθενών εμφάνιζαν πνευμονική εμβολή, 11,6% των ασθενών παρουσίαζαν πάχυνση ή δυσλειτουργία των καρδιακών βαλβίδων, ενώ στις εγκύους πρώιμες αποβολές (πριν τη 10η εβδομάδα της κύησης) συνέβησαν στο 35,4% και όψιμες στο 16,9%. Ένα άλλο κλινικό χαρακτηριστικό του ΣΑΦ που αναγνωρίστηκε σχετικά πρόσφατα είναι η πρώιμη αθηρωματική νόσος, με αυξημένη επίπτωση αθηρωματικών πλακών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΑΦ που δεν μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου. Τέλος μια πιο πρόσφατα αναγνωρισμένη εκδήλωση του ΣΑΦ είναι η άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου. Ειδική μνεία πρέπει να γίνει στο καταστροφικό ΣΑΦ. Αυτό αφορά περίπου το 1% των ασθενών με

ΣΑΦ και εκδηλώνεται σαν γενικευμένη μικροαγγειακή θρόμβωση με πολυοργανική ανεπάρκεια [3].

3. Θεραπεία ΣΑΦ

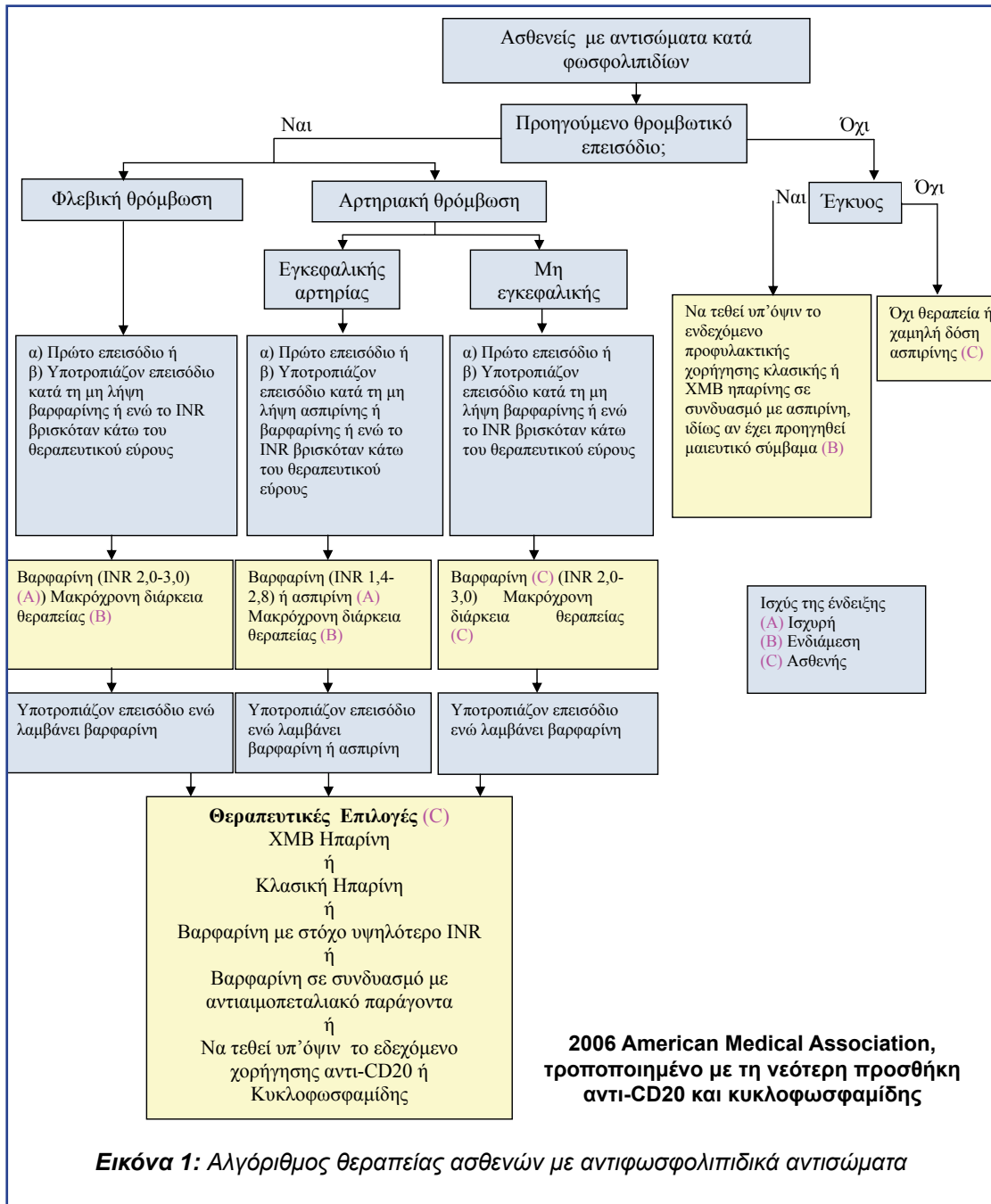
Η θεραπεία του ΣΑΦ συνίσταται στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την προφύλαξη από τις θρομβώσεις με χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών από το στόμα με στόχο τη διατήρηση του INR μεταξύ 2,5-3,5. Με δεδομένη μάλιστα την υψηλή συχνότητα υποτροπής της θρόμβωσης σε ασθενείς με aPL, συνιστάται η εφ' όρου ζωής θεραπεία. Όσον αφορά στην προφύλαξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε θεραπευτικές δόσεις και ασπιρίνη σε δόση 100mg ημερησίως. Η χρήση κορτικοστεροειδών δεν έχει αποδειχθεί βοηθητική σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΦ. Αναλυτικότερα, βάσει της American Medical Association (2006), ο αλγόριθμος της θεραπείας όσων φέρουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα απεικονίζεται στην Εικόνα 1 [4], με την επιπρόσθεση των νεότερων δεδομένων για τη χορήγηση αντι-CD20 θεραπείας ή κυκλοφωσφαμιδής. Τα δεδομένα εξακολουθούν να μην είναι επαρκή ώστε να απαντηθεί με σαφήνεια το ερώτημα της προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής.

28 gastro-resistant capsules, hard



ZOLANDIL®

Omeprazole 20mg & 40mg



λανθασμένος αφού στην πραγματικότητα μπορούσε να επάγει θρομβώσεις in vivo, ενώ βρέθηκε επίσης σε άλλες καταστάσεις μη σχετιζόμενες με τον ΣΕΛ, σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, καθώς και σε ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα όπως προκαϊναμίδη και χλωρπρομαζίνη, σε παιδιά με πρόσφατες οξείες ιογενείς λοιμώξεις, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και τέλος σε ασθενείς με ανεξήγητες αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις [1]. Στην πορεία, διαχρονικά ψευδώς θετικές δοκιμασίες για σύφιλη συσχετίστηκαν με αρτηριακές θρομβώσεις και θρομβοπενία [14], ενώ το LA και τα aPL συνδέθηκαν με επαναλαμβανόμενες αποβολές [15]. Το 1985 περιγράφηκε μια ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (enzyme-linked immunosorbent test, ELISA) για τον ημιποσοτικό προσδιορισμό των aPL αντισωμάτων όπου χρησιμοποιήθηκε καρδιολιπίνη (CL) ως αντιγόνο (aCL αντισώματα) [16]. Αυτά τα αντισώματα συσχετίστηκαν με θρομβοπενία, επαναλαμβανόμενες αποβολές και επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια και οδήγησαν στην περιγραφή του επονομαζόμενου "Συνδρόμου Αντιφωσφολιπιδίων" [17]. Μετέπειτα έρευνες έδειξαν ότι τα LA και τα aCL αποτελούν διαφορετικούς υποπληθυσμούς αντισωμάτων και ότι το πλάσμα μπορεί να διαχωριστεί σε δύο κλάσματα που επιδεικνύουν αυτές τις δύο ξεχωριστές δράσεις [18]. Επίσης καταδείχθηκε ότι η β2GPI ήταν απαραίτητη για την πρόσδεση των aCL αντισωμάτων στα PLs και στην πραγματικότητα μάλιστα τα αντισώματα αναγνωρίζουν β2GPI δεσμευμένη στην επιφάνεια των φωσφολιπιδίων και όχι τα ίδια τα φωσφολιπίδια [5]. Αξίζει να αναφερθεί εδώ ότι η β2GPI θεωρούνταν αρχικά απλά ένας συμπαράγοντας του ορού για την πρόσδεση των aCL αντισωμάτων στα PLs. Δείχθηκε όμως αργότερα ότι η β2GPI μπορούσε να δεσμευθεί απευθείας σε ακτινοβοληθέντα με γ-ακτινοβολία πλακίδια πολυστερενίου και να αναγνωριστεί από τα aPL αντισώματα στην ELISA, απουσία μάλιστα των PLs (γιατί η ακτινοβόληση δημιουργεί στην επιφάνεια του πολυστερενίου αρνητικά φορτία σημαντικά για την πρόσδεση της β2GPI). Αποδείχτηκε, λοιπόν, ότι ο κύριος αντιγονικός στόχος των aPL αντισωμάτων είναι η β2GPI που προσδένεται σε αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια. Η β2GPI είναι μία πρωτεΐνη του πλάσματος με μοριακό βάρος 50kDa που αποτελείται από 5 υπομονάδες (I έως V) οι οποίες αποτελούν μοτίβα της οικογένειας των πρωτεϊνών ελέγχου του συμπληρώματος. Η β2GPI έχει ένα τμήμα πλούσιο σε λυσίνες στο καρβοξυτελικό άκρο της V υπομονάδας της μέσω του οποίου προσδένεται στα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της επιφάνειας του κυττάρου, αλλά στερείται ενδοκυττάριου τμήματος. Τέλος την ίδια χρονική περίοδο δείχθηκε ότι τα LAs αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό αντισωμάτων που επίσης κατευθύνονται έναντι πρωτεϊνών του πλάσματος που δεσμεύουν φωσφολιπίδια, κυρίως έναντι της β2GPI [19] και της προθρομβίνης [6].

4. Ιστορική αναδρομή

Γνωρίζουμε σήμερα ότι οι κύριοι αντιγονικοί στόχοι των aPL αντισωμάτων δεν είναι τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια των κυτταροπλασματικών μεμβρανών όπως αρχικά θεωρούνταν, αλλά πρωτεΐνες του πλάσματος που δεσμεύουν φωσφολιπίδια, και κυρίως η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-glycoprotein I, β2GPI) [5] και η προθρομβίνη (prothrombin, PT) [6]. Μία υποομάδα των αντισωμάτων αυτών, αποκαλούμενη "Αντιπηκτικό του Λύκου" (Lupus Anticoagulant, LA), επιμηκύνουν τους χρόνους πήξεως in vitro, κι αυτό δεν διορθώνεται με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος [7]. Μία σύντομη ιστορική αναδρομή των ερευνών που οδήγησαν στα παραπάνω συμπεράσματα θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τις επίπονες επιστημονικές προσπάθειες που καταβλήθηκαν προκειμένου να αποκαλυφθεί η αιτιολογική φύση αυτών των αυτοαντισωμάτων και την αιτιολογική τους συσχέτιση με τις θρομβώσεις που χαρακτηρίζουν το ΣΑΦ.

Το 1907, λοιπόν, ο Wasserman ανέπτυξε μία ορολογική δοκιμασία για τη σύφιλη χρησιμοποιώντας ως αντιγόνο φωσφολιπίδια (PLs) από εκχυλίσματα ήπατος εμβρύων με συγγενή σύφιλη [8] και το 1941 η Pangborn κατέδειξε ότι το αντιγόνο στην παραπάνω δοκιμασία για τη σύφιλη ήταν ένα αρνητικά φορτισμένο PL που ονόμασε "καρδιολιπίνη" διότι απομονώθηκε από μυοκάρδιο βόειας καρδιάς [9]. Στην πορεία εν έτει 1952 οι Moore και Mohr περιέγραψαν πως ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) παρουσίαζαν διαχρονικά σταθερά θετικές τιμές στην εν λόγω ορολογική δοκιμασία σύφιλης παρότι δεν εμφάνιζαν λοίμωξη από σύφιλη [10]. Την ίδια χρονική περίοδο οι Conley και Hartmann περιέγραψαν έναν επίκτητο αναστολέα της πήξης in vitro στο αίμα δύο ασθενών με ΣΕΛ που εντούτοις δεν είχαν αιμορραγική διάθεση [11]. Αντιθέτως το 1963 ο Bowie περιέγραψε τη συσχέτιση αυτού του αντιπηκτικού παράγοντα με την ύπαρξη θρομβώσεων [12] και δέκα χρόνια αργότερα οι Feinstein και Rapaport χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά τον όρο "Αντιπηκτικό του Λύκου" (Lupus Anticoagulant, LA) γι' αυτόν τον in vitro αναστολέα της πήξης [13]. Εντούτοις ο όρος Αντιπηκτικό του Λύκου αποδείχθηκε