

Antifosfolipid Antikor (APLA) Sendromu : Olgu Sunumu

Prof. Dr. Egemen İDİMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. İhsan Ş. ŞENGÜN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Bülent ÜNLÜ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Fethi İDİMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Prof. Dr. Egemen İdیمان
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı,
İnciraltı 35340 İZMİR

Tel: 0232 259 59 59 – 4053

38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Antifosfolipid Antikor (APLA) Sendromu : Olgu Sunumu

ÖZET Antifosfolipid antikorlar; fosfolipid ve fosfolipid-bağlayan proteinlerin tümünü tanıyan bir otoantikor ailesidir. Antifosfolipid sendrom; antifosfolipid antikorlar ve hiperkoagulabilite sendromu arasındaki klinik eşlikçiliği ifade eder. Vasküler tromboz ve gestasyonun 10. haftasından sonra açıklanamayan normal morfolojik yapıda 1 ya da çok fetus ölümü, 34. haftadan önce morfolojik olarak normal bir ya da çok sayıda prematüre doğum ve gestasyonun 10. haftasından önce açıklanamayan 3 ya da çok spontan abortus ve antikardiyolipin ve lupus antikoagulan antikorların varlığı ile karakterizedir. Antifosfolipid antikorların yol açtığı bu trombozları açıklayabilecek sellüler ve moleküler bir çok varsayım öne sürülmüşse de

patogenezi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu bildiriye, 5-6 yıldan bu yana sağ hemikranya ve fotofonofobi ile karakterize vasküler başağrıları tanımlayan, 2001 yılında başağrısını izleyerek görme bulanıklığı gelişen, BT ve MRG de sağ transvers sinus ve sigmoid de trombus saptanan ve bu sürede 8 haftalık grosesi olan bir hasta sunulmaktadır. Hasta geçmişinde 2 kez spontan abortus tanımlamaktadır. Tromboza yol açan tüm nedenler ve koagulabiliteyi doğrulayıcı tüm testleri yapılan hastada tromboz ve abortus nedenleri arasında antifosfolipid antikorlar, lupus ve antikardiyolipin antikorlar tarandı. İki ay ara ile iki kez antifosfolipid antikor (IgG)düzeyi yüksek saptanan olgu, klinik ve laboratuvar kriterlerden en az birini karşıladığı için "Antifosfolipid Sendrom" olarak kabul edildi ve sunulmaya değer bulundu.

Anahtar Kelimeler: Abortus, AKLA, APLA, Tromboz.

Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report

ABSTRACT Antiphospholipid antibodies belong to a autoantibody family that are able to recognize all the phospholipids and phospholipid binding proteins. Antiphospholipid syndrome defines a clinical analogy between the antiphospholipid antibodies and the hypercoagulability syndrome. It is characterized by vascular thrombosis and one or more fetal death with normal morphologic structure after the 10 th gestational week, one or more normal premature birth before the 34 th gestational week and 3 or more spontan abortus with unknown etiology before the 10 th gestational week and anticardiolipin and lupus anticoagulant antibodies. There are a lot of hypothesis focused on the celluler and molecular mechanisms of vascular thrombosis caused by antiphospholipid antibodies however the pathogenesis remains still unclear.

We present here a patient with vascular headache since 5-6 years characterized with right hemicrania and photophobia. She had vision decreasment followed by her headache in 2001. (Diagnosting testing with) CT and MRI showed thrombosis of the right transverse and sigmoid sinuses. In this duration she had a 8 week old pregnancy. The patient defines 2 spontan abortuses in her history. After we have checked all possible reasons for thrombosis and investigated all the coagulability confirming tests we evaluated antiphospholipid, lupus and anticardiolipin antibodies as possible etiology of thrombosis and abortus. The antiphospholipid IgG antibody levels were elavuated if checked in two separate periods with 2 month intervals.

Because this case fullfilled at least one clinical and laboratuvar diagnostic criteria we accepted it as APAS and found it valuable to present here.

Key Words: Abortus, ACLA, APLA, Thrombosis.

GİRİŞ

Antifosfolipid Antikorlar (APLA) fosfolipidler, fosfolipid bağlayan proteinler ya da her ikisini de bağlayan, geniş bir hedef özgünlüğü gösteren otoantikör ailesidir. APLA Sendrom, APLA ve hiperkoagulabilite sendromu arasındaki klinik eşlikçiliği ifade eder (19). APLA, sistemik lupus eritematozus (SLE), otoimmün hastalıklarda (OIH), çocuklarda viral infeksiyonlardan sonra ve HIV enfeksiyonunda ayrıca başta chlorpromazin olmak üzere procainamid, dilantin ve quinidin kullanan olgular yanında normal poulasyonda da rastlanabildiğinin bir ifadesi olarak genç kan vericilerinde saptanır. SLE ve OIH'ların eşlik etmediği olgular semptomatik APLA olgularıdır. APLA çeşitli hastalık tabloları ile eşlik eder. Bunlar venöz ve arteriyel tromboz, nörolojik tablolar, yineleyen abortuslar ve trombotik sitopenidir (21).

Bu yazıda, 5-6 yıldır migren tipi vasküler baş ağrıları olan ve 2001 yılında baş ağrısını izleyerek görme bulanıklığı gelişen, Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de serebral venöz tromboz saptanması üzerine ileri incelemeleri yapılan bir APLA Sendrom olgusu sunulmaktadır.

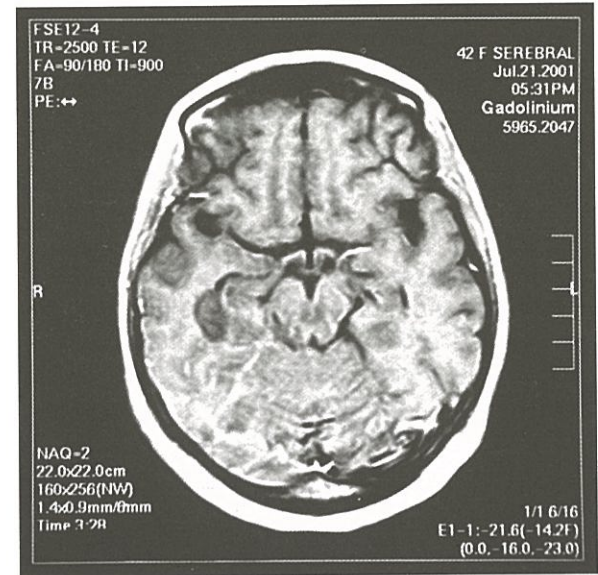
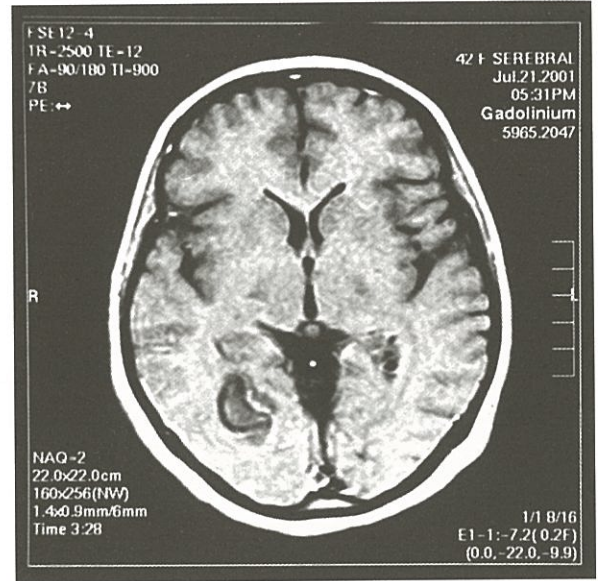
OLGU

42 y, kadın hasta 5-6 yıldan bu yana vasküler tipte, ergo preparatlarına yanıt veren sağ hemikrania tipi baş ağrıları olan hastanın Ağustos 2001 yılında sağ göz çevresinde başlayan, frontal bölgeye yayılan, gözünü fırlayacakmış gibi hissettiği, çok şiddetli, fotofonofobi ile eşlik eden, asetil salisilik aside olumlu yanıt veren baş ağrısı olmuş. Ağrının 3. günü sağ gözde objelerin renk ve şekillerini karıştırdığı görme bulanıklığı gelişmiş. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde MRG ve MR anjiyografi yapılan olguda sağ transvers sinus ve sigmoid sinüsde tromboz saptanmış. Klinik tablo, varolan 8 haftalık grosesin tetiklediği hiperkoagulabiliteye bağlanarak gebelik sonlandırılmış, düşük moleküler ağırlıklı antikoagülan, antiödem, antienflamatuvar sağaltım uygulanarak taburcu edilmiş. Hasta baş ağrısı yakınmasının artması üzerine Eylül, 2001 de kliniğimize yatırılarak ileri incelemeye alındı. Hastanın öz geçmişinde 2 kez 2.5 ve 4. aylarda spontan abortusları olduğu, 8 yıl önce akut romatizmal aktivasyonu (ARA) düşündürdüren bir

klirik tablo tanımlandığı, annesinde ARA'nın olduğu ve myokard infarktüsü ile exitus olduğu öğrenildi. Fizik bakıda patolojik bulgu saptanmayan olgunun nörolojik bakısında minimal anizokori (sağ>sol), ve sağ gözde nazal inferior quadrianopi dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Yardımcı İncelemeler:

Hemogram ve kan biyokimyasal incelemeleri normal.



ŞEKİL 1a ve 1b: Kraniyal MRG 'de , figür 1a'da sağ temporal bornda saptanan hemorajik infarkt alanı,figür 1b'de ise sağ oksipital bornda saptanan hemorajik infarkt alanı .

1. MRG (Kranial) (21.07.2001): Sağ temporal horn ve oksipital horn komşuluğunda hemorajik infarkt saptandı.(Şekil 1a,1b)

2. MR Anjiyografi (25.07.2001): Sağ transvers sinüs, sigmoid sinüs ve juguler vende tromboza bağlı olarak ileri derecede yavaşlamış akıma ilişkin görüntüler elde edildi.

3. MR Anjiyografi (3.8.2001): Sağ juguler ven, sigmoid ve transvers sinusda tromboza ilişkin görüntülerin devam ettiği saptandı.

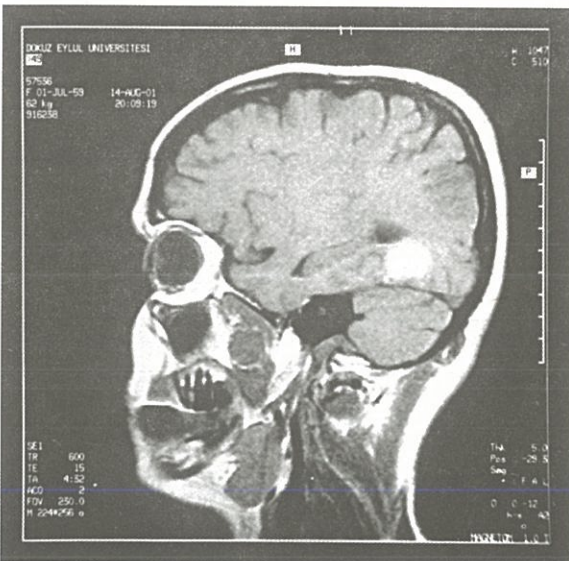
4. MRG (Kranial) (14.08.2001): Sağ oksipital subakut hematoma ilişkin görüntüler elde edildi (Şekil 2).

5. Serebral Anjiyografi (22.08.2001): Intrakranial, anterior, posterior arteriyel ve kapiller dolaşımın normal olduğu, venöz sirkülasyonda sağ transvers sinüs, sigmoid sinüs ve juguler venin ince doluş göstermekte (rekanalizasyon) olduğu saptandı (Şekil 3).

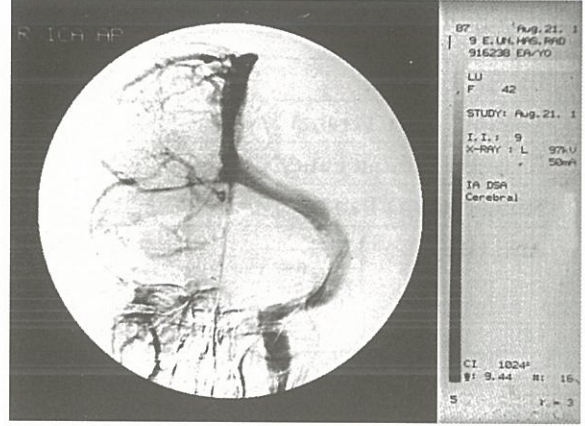
Tromboz nedenleri araştırılan hasta asetilsalisilik asid sağaltımı ile düzelme halinde taburcu edildi. Hasta Şubat 2002'de yineleyen baş ağrıları nedeniyle ikinci kez kliniğimize yatırıldı ve tromboza yol açan tüm nedenler 2 ay ara ile olmak üzere 2 kez test edildi. Yinelenen MRG (kranial) (06.02.2002'de) trombotik venöz sinüslerde rekanalizasyon gelişimi izlendi.

(Şekil 4)

Hastanın Şubat 2002'de ve 2 ay sonra kontrol



ŞEKİL 2: Kranial MRG' de sağ oksipital subakut hematoma ilişkin görüntü.



ŞEKİL 3: Serebral Anjiyografi'de intrakranial, anterior, posterior arteriyel ve kapiller dolaşımı normal, venöz sirkülasyonda sağ transvers sinüs, sigmoid sinüs ve juguler ven ince doluş göstermekte (Rekanalizasyon).



ŞEKİL 4: Kranial MRG ile trombotik venöz sinüslerde rekanalizasyon gelişimi.

amaçlı yapılan ayırıcı tanı ve APLA sendromunu doğrulayıcı test sonuçları **Tablo 1**, **Tablo 2**, **Tablo 3'**de sunulmuştur.

TARTIŞMA

İlk antifosfolipid antikor (APLA) 1906'da Wassermann (27) tarafından sifilizli bir hastada saptandı. 1950'de SLE'lu hastaların sıklıkla uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'na

Tablo 1: Olguda, ayırıcı tanı amacı ile yapılan testler

Olgu	Test I	Test II
Paterji Testi	-	-
Toksoplazma Tarama Paneli	-	-
Brusella Tarama Paneli	-	-
Sifiliz Tarama Paneli	-	-
Anti HIV	IgG	-
	IgM	-
LE	-	-
ASO	50 IU/ml	50 IU/ml
CRP	7 mg/ml	6 mg/ml
RF	<10	<10
A.N.A	-	-
A.N.C.A	-	-
A.M.A	-	-
Anti ds DNA	-	-
IgA	197 mg/dl	204 mg/dl
IgG	930 mg/dl	1020 mg/dl
IgM	101 mg/d	98 mg/dl

Tablo 2: Olguda 2 ay ara ile yinelenen Antifosfolipid Antikor tarama testleri

Olgu	Test I	Test II
Lupus Antikoagülan Antikorları	(-)	(-)
Antikardiyolipin Antikorları	IgG	-
	IgM	-
Antifosfolipid Antikorları (Total)	7.7 pl U/ml	4.7 pl U/ml

Tablo 3: APLA'nın prokoagülan ve antikoagülan etkilerini belirlenmesi amacı ile yapılan incelemeler

Olgu	Test I	Test II
Faktör 8	%108	%69
Faktör 9	%101	%67
Protein C	%88	%27
Protein S	%101	%68
Antitrombin II	%91	%86
DVVT	41.2sn	42.4 sn
Fibrinojen (F ₂)	%82	%80
Cooling Clotting Time	Bakılmadı	Bakılmadı
Annexin	Bakılmadı	Bakılmadı

sahip olduğu ancak bu uzamaya karşın hipoprotrombinemi ve trombositopeni olmadıkça bu hastalarda hemorajik komplikasyonların gelişmediği bildirildi (21). 1983'de SLE'lu olgularda antikardiyolipin (ACLA) saptamak için VDRL'den yüzlerce kat duyarlı solid-phase immün assay geliştirildi. ACLA'nın sıklıkla lupus antikoagülan antikolar (LAA), yanlış pozitif sonuç veren VDRL testleri ve trombozla eşlik ettiği saptandı (18).

Klinik ile anlamlı ilişkili APLA'nın en önemli alt grupları LAA, ACLA ve anti-2 glycoprotein I antikolarıdır. APLA'nın koagülasyon üzerinde prokoagülan ve antikoagülan olmak üzere dual etkisi vardır (16). İki temel faktör bu iki zıt etki arasındaki dengeyi düzenler. Bunlardan birincisi fosfolipid yüzeyi diğeri antikorum antijen spesifitesidir (21). "APLA sendromu", APLA ve hiperkoagülabilité arasındaki klinik eşlikçiliği tanımlar. SLE'lu hastaların %30-50'sinde APLA saptanır. Otoimmün hastalık (OIH), çocukların viral infeksiyonları, HIV olguları ve bazı ilaç kullanımlarında APLA saptanabilir (21,26). Genç sağlıklı kontrol bireyler de ACLA ve LAA prevalansı %1-5'dir (23). "Primer APLA sendromu" SLE, OIH ve APLA gelişimine yol açabilecek durumların dışlanması durumunda kullanılabilir bir adlandırmadır (6).

APLA Sendromunun ana klinik gösterileri arteriyel ve venöz trombozlarla bağlı serebral ve multiorgan tutuluşları, gebelik komplikasyonları, başta trombositopeni olmak üzere hematolojik bozukluklardır (11,21,26).

Venöz trombozlar APLA'nın ilk tanımlanan klinik gösterisidir ve günümüzde de tabloya egemendir. Olguların %31'inde saptanır. SLE'lu olguların %42'sinde bu antikolar saptanırken infeksiyon ya da ilaçlara bağlı gelişen tablolarda %5 dolayındadır (21). Arteriyel tromboz genç APLA Sendromlu olgularda myokard infarktüsü, serebral infarkt, periferik vasküler hastalıklar ve organ tutuluşlarına neden olur (1, 6, 10, 13). Mikrotrombus ya da mikroinfarktlara bağlı gelişen serebral tutuluş, TIA, trombolitik ve embolize serebrovasküler olaylar, erken gelişimli multiinfarkt demans, bazal ganglion, medulla spinalis ve periferik sinir tutuluşları, psödötümör serebri ve amarozis fugax ataklarıdır. Olguların %50'si migren tipi vasküler başağrıları tanımlar. Genç strokluların %10-16'sında, tüm strokların %10'unda APLA saptanır. Bu olgularda yıllık strok reküransı %6-30, yıllık mortalite oranı %30'dur (1, 4, 14). Yineleyen abortus öykülü kadınlarda APLA insidansı %3'tür. SLE'lu APLA'a sahip olguların %38'inde yineleyen abortuslar görülür. Nedeni plasentanın mikrotrombozlarıdır. Trombositopeni başta olmak üzere bazı hematolojik bozukluklar APLA'lı olgularda sık rastlanır. Trombositopeni nedeni APLA'nın aktive trombositlerle reaksiyon vermesidir. APLA'lı olgular iki nedenle uzamış protrombin zamanı (PT) na sahiptir. Birincisi bu antikolar, PT testleri ile karışıklığa yol açacak ölçüde yüksek titrasyonda bulunurlar. Diğeri ise lupus inhibitörlü olguların %10'unda protrombine karşı non-nötralizan

Tablo 4: Uluslararası Antifosfolipid Sendrom Sınıflama Kriterleri.

A-Klinik Kriterler	
I- Vasküler tromboz:	* 1 ya da çok klinik epizod
II- Gebelik Komplikasyonları:	* Gestasyonun 10. haftasından sonra normal morfolojide açıklanamayan bir ya da çok fetüs ölümü * Gestasyonun 34. haftasından önce ya da o sırada bir ya da daha çok morfolojik olarak normal prematüre doğum * Gestasyonun 10. haftasından önce üç ya da daha çok sayıda açıklanamayan spontan abortus
B- Laboratuvar Kriterler:	
I.	Antikardiyolin Antikoları (IgM, ve IgG)
II.	Lupus Antikoagülan Antikoları

antikorların gelişmesidir (9).

APLA'ya eşlik eden diğer belirtiler livedo retikularis, Raynaud Fenomeni, kardiyak valvül bozuklukları, primer pulmoner hipertansiyon ve adrenal yetmezliktir (2,3,5,6). APLA sendromu nadiren multipl organ tutuluş ve yetmezliği ile katastrofik gelişim gösterir (8).

APLA sendromunda tromboza neden olan olayları açıklayacak bazı sellular ve moleküler varsayımlar öne sürülmüştür. Bunlardan ilki APLA ile bağlanan endotel hücrelerinin aktivasyonu (22), ikincisi ise bu antikörlerin aktive trombositler (25) ve apoptotik hücreler (24) ile reaksiyona girmesidir. APLA'nın apoptotik hücreler ile bağlanması 2- glycoprotein I bağımlıdır (24).

APLA sendromunun sınıflandırılması için ön kriterler 1996'da Uluslararası Uzlaşma Komitesinde belirlenmiştir (11), (Tablo 4). Kesin APLA Sendromu tanısı için bu klinik ve laboratuvar kriterlerden en az birinin varlığı şart koşulmakta ve laboratuvar incelemelerinin en az 6 hafta ara ile iki kez yapılması gerekmektedir.

APLA sendromunda sağaltım dört ana başlıkta irdelenir: Profilaksi, büyük damar trombozlarının önlenmesi, akut trombotik mikroangiopatinin sağaltımı ve APLA ile eşlik eden gebelik komplikasyonlarının sağaltımı (21,26). APLA bir OIH olmasına karşın immunsupressif sağaltımın etkin olmadığı bilinmektedir. Profilaktik amaçlı asetilsalisilik asid ACLA'lı erkeklerde yararsız bulunurken (17), APLA sendromlu kadınlarda yararlı (15) bulunmuştur. Yineleyen trombozları azaltmada heparin etkinliği retrospektif araştırmalar ile gösterilmiştir (20). Venöz trombozlu olgular dışında düşük molekül ağırlıklı Warfarin ile antikoagülasyon etkili olabilir. Asetil salisilik asid ve prednisolon ile yineleyen abortusların önlenmesi başlangıçta ümit vermişse de günümüzde heparin kullanımının daha etkin olduğu görülmektedir. Çok merkezli plasebo kontrollü çalışmalar Intravenöz Ig sağaltımının başarısız olduğunu göstermiştir (12). Katastrofik olgularda plazmaferez önerilmektedir (7).

Bu çalışmada sunulan olgu, anamnez özellikleri ve uluslararası APLA sendrom sınıflamasının klinik kriterlerinden vasküler tromboz ve gebelik komplikasyonları olmak üzere ikisini, laboratuvar kriterlerden antikardiyolipin antikör pozitifliği ile en az birini karşılayarak Antifosfolipid Antikör

Sendromu tanısı almıştır. Hasta antiagregan sağaltım altında ve klinik tablo stabil durumdadır.

KAYNAKLAR

- 1) APASS Group: Anticardiolipin antibodies are an independant risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-2073.
- 2) Arnason J.A., Graziano FM. Adrenal insufficiency in the Antiphospholipid antibody syndrome. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 1995;25(2):109-116
- 3) Asherson RA, Lubbe WF. Anticardiolipin antibodies Clinical associations. *Postgrad Med* 1986;62(734):1081-1087.
- 4) Asherson RA, Mercey D, Philips G. et al. Recurrent stroke and multi-infarct Sementia in systemic lupus erythromatosis association with Antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987;46(8):605-611.
- 5) Asherson RA, Lubbe WF, Cerebral and valve lesions in SLE; association with Antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; 15(4):539-543.
- 6) Asherson RA, Khamstha MA, Ordi Ros J. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome; major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 1989;68:366-374.
- 7) Asherson RA. The Catastrophic Antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol* 1992; 19(4):508-512.
- 8) Asherson RA, Cervera R, Piette J-C et al. Catastrophic Antiphospholipid syndrome:clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
- 9) Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S et al. Acquired hipoprotrombinemia Jueto nonneutralizing antibodies to protrombin: mechanism and management: *Blood* 1985;65(6):1538-1543.
- 10) Beynon HI, Walport MJ. Antiphospholipid antibodies and cardiovascular disease. *Br Heart J.* 1992;67:281-284.
- 11) Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Schamer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thrombhaemost* 1995;74:1185-1190.
- 12) Branch DW, Peaceman AM, Druzin M. A multicenter ,placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-127.
- 13) Brenner B, Blumendfeld Z, Markiewiez W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary Antiphospholipid syndrome. *J. Am Coll Cardiol* 1991;18(4):931-936
- 14) Brey RL, Coul BM. Antiphospholipid antibodies. Origin specisifity and mechanism of action stroke 1992;23 Suppl:115

- 15) Erkan D, Merrill JT, Yazıcı Y, Sommoritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome; effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*, 2001; 44:1466-1467.
- 16) Esmon NL, Safa O, Smirnov MD, Esman CT. Antiphospholipid antibodies and the protein c pathway. *J Autoimmun* 2000;15:221-225.
- 17) Gingsburg KS, Liang MH, Newcorner L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
- 18) Harris EN, Ghoravi AE, Bocy ML, et al. Anticardiolipin antibodies; detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-1214.
- 19) Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol* 1986; 13:486-489.
- 20) Khamashta MA, Cuodroda MJ, Majic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N.Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
- 21) Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *New.Eng.Journ.Med*,2002,346(10)754-763.
- 22) Meroni PL, Roschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:237-240.
- 23) Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J. Autoimmun* 2000; 15:145-51.
- 24) Price BE, Rouch J, Sinia MA, et al. Anti-phospholipid antibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a 2-Glycoprotein I-dependent manner. *J. Immunol* 1996; 157:2201-2208.
- 25) Shi W, Chang BH, Chesterman CN. 2-Glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets; differences with lupus anticoagulants. *Blood* 1993;81:1255-1262
- 26) Victor M, Ropper AH Adams and Victor's Principles Of Neurology. Seventh Edition. New York: Mc Graw Hill, 2001;821-924.
- 27) Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906;32:745-746.

