
**SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO
CATASTRÓFICO:**

TESIS DOCTORAL

Silvia Bucciarelli

A mis padres:

Que en los momentos más difíciles me estimularon a seguir adelante.

A mis sobrinos

Que cuando sonrían iluminan el mundo.

A mi hermano y a Vale

Que viven en mi corazón.

Agradecimientos

Hace apenas pocos años, el Prof. Ingelmo me dijo: “Hija, ¿por qué no te quedas y haces el doctorado?”... lo que parecía imposible en aquellos momentos, es hoy en mi vida una de las experiencias más enriquecedoras gracias a todas las personas que me acompañaron a “hacer este camino”, a las que expreso mi gratitud a través de estas palabras:

Al Dr. Gerard Espinosa, que estuvo incondicionalmente a mi lado en la plenitud del significado de la palabra “**compañero**”, ayuda desinteresada, enorme paciencia frente a mi inexperiencia, solidaridad en los momentos difíciles, estímulo y pasión permanente en cada trabajo, consejo en las situaciones de incertidumbre y calidez en mis momentos de temor e inseguridad. Estuvo hermanado en este proyecto como si fuera propio, por lo que esta tesis jamás hubiera llegado a término sin su compañía y colaboración.

Al Dr. Ricard Cervera, que fue el ideólogo de este proyecto y confió en mí para su realización. A su lado conocí la dimensión del “**Maestro**” verdadero, con dedicación, inteligencia y rigor científico, guió cada paso de mi formación, logró que atravesara todas mis dificultades de manera casi imperceptible, y posibilitó mi crecimiento con absoluta libertad y confianza. Su nobleza incondicional me acompañó durante todos estos años.

Al Dr. Josep Font, que mas allá de esta tesis, “**dirigió**” con su inmensa solidaridad mi bienestar en Barcelona poniendo a mi disposición todos los medios que permitieron mi desarrollo tanto humano como profesional e hizo viable este proyecto. Con su admirable sapiencia y claridad conceptual enriqueció esta tesis tanto como mi formación y conocimiento de las enfermedades autoinmunes en particular y de la medicina interna en general.

Al Dr Ronald Asherson, por su descripción del síndrome antifosfolípídico catastrófico, su infatigable entusiasmo en el estudio del mismo, su permanente estímulo y aporte de ideas en cada trabajo y la cálida amabilidad con la que siempre me ha tratado.

Al Dr. Miguel Ingelmo, por su paternalismo, protección y cuidado.

A todos los miembros del “CAPS Registry Project Group”, que con su aporte hicieron viable el registro internacional de pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico.

A los Dres. Joan Carles Reverter y Miguel Lozano, del servicio de hemoterapia y hemostasia del Hospital Clínic, por el aporte al trabajo de la anemia hemolítica microangiopática.

Al Dr. Doruk Erkan, del Hospital for Special Surgery, Weil Medical College of Cornell University, New York, USA por su participación y colaboración en el estudio de los factores pronósticos y el amable interés con el que acompañó el desarrollo de la última etapa de esta tesis.

A Isabel Chaves, secretaria del servicio de enfermedades autoinmunes, por su inmensa paciencia, por su capacidad para estar siempre con el consejo y la ayuda adecuada, por su simpatía y cariño.

A la Dra. Eva Esteban, madrina espiritual de este proyecto, por la valiosa e incondicional amistad que nos mantiene unidas.

A Dolors Colet “la meva mare catalana”, por su enorme solidaridad y estímulo durante estos años y por acompañarme siempre con su protección, consejo y sabiduría.

Al Dr. Jose Espinosa, mi fiel compañero de equipo, por su solidaridad y ayuda en cada guardia, por su paciencia y soporte informático en la confección de esta tesis.

A la Dra. Norma Nardi, por “soportarme” en ambos continentes.

A los que quedaron del otro lado del océano:

A todos los facultativos y personal no médico del Hospital Juan A. Fernández de la ciudad de Buenos Aires, que me formaron como médico y especialista en medicina interna, brindándome los elementos académicos y humanos para ejercer la profesión con idoneidad.

Al Dr. Alberto Allievi, jefe del servicio de medicina interna “división A” y de la unidad de enfermedades autoinmunes, que me puso en el camino de las enfermedades autoinmunes, me formó con la visión “internista” de las mismas, me estimuló a salir del país y a elegir el Hospital Clínic de Barcelona para completar mi formación y sobretodo, por cuidar de mis padres.

A los Dres Daniel Kartín, jefe del servicio de medicina interna, “división B”, y **Fernando Dalto** “mi jefe de residentes”, porque el impacto que generaron durante mi etapa formativa ha sido determinante en mi práctica profesional.

A mis “incondicionales”: **Mabel, Susana y Gladys**, por formar parte de mi vida de manera única e irreemplazable y estar siempre presentes, venciendo la distancia y el tiempo.

Enrique, “construimos con palabras un puente indestructible” y estás aquí, en este lugar de privilegio cerrando esta lista de agradecimientos, porque esta tesis nunca hubiera sido posible, sencillamente porque nada sería posible si no me acompañaras en esta travesía de la vida desde hace casi... 11 años.

**“Caminante no hay camino,
Se hace camino al andar”...**
Al “Poeta”, por esta filosofía de vida.

RICARD CERVERA SEGURA, Consultor del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona,

y

JOSEP FONT FRANCO, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICAMOS que la memoria titulada **“SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO”**, presentada por SILVIA BUCCIARELLI, ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser defendida delante del Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dr. Ricard Cervera Segura

Prof. Josep Font Franco

ÍNDICE

ÍNDICE	Páginas
1. ABREVIATURAS	7
2. ANTECEDENTES DEL TEMA	11
2.1. Introducción.	13
2.2. Patogenia	17
2.3. Manifestaciones clínicas	23
2.3.1. Afectación renal	23
2.3.2. Afectación pulmonar	24
2.3.3. Afectación del sistema nervioso	24
2.3.4. Afectación cutánea	25
2.3.5. Afectación cardiovascular	25
2.3.6. Afectación digestiva	26
2.3.7. Afectación suprarrenal	26
2.3.8. Afectación urogenital	27
2.3.9. Afectación ocular	27
2.4. Hallazgos de laboratorio	27
2.4.1. Hemograma	27
2.4.2. Pruebas de coagulación	28
2.4.3. Examen de sangre periférica	28
2.4.4. Prueba de Coombs	28
2.4.5. Perfil de anticuerpos antifosfolipídicos	28
2.4.6. Otros anticuerpos	29
2.4.7. Pruebas bioquímicas	29

Índice

2.4.8. Otras pruebas	29
2.5. Diagnóstico y clasificación	30
2.5. Diagnóstico diferencial.	34
2.7. Tratamiento	34
2.7.1. Terapias de primera línea	35
2.7.1.2. Glucocorticoides	36
2.7.2. Terapias de segunda línea	36
2.7.2.2. Gammaglobulinas	36
2.7.2.3. Recambio plasmático	36
2.7.3. Otras terapias	37
2.7.3.1. Fibrinolíticos	37
2.7.3.2. Ciclofosfamida.	39
2.7.4. Terapias pocos frecuentes.	39
2.7.4.1. Prostaciclina.	39
2.7.4.2. Ancrod.	39
2.7.4.3. Defibrotida.	40
2.7.5. Terapias de cuidados intensivos	40
2.8. Problemáticas específicas	41
2.8.1. Anemia hemolítica microangiopática trombótica y síndrome antifosfolípido catastrófico	41
2.8.2. Síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome antifosfolípido catastrófico	43
2.8.3. Mortalidad del síndrome antifosfolípido catastrófico	45

	Índice
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	47
4. OBJETIVOS	53
4.1. Objetivo general	55
4.2. Objetivos particulares	55
4.2.1. Primer Trabajo: "Anemia Hemolítica Microangiopática trombótica y anticuerpos antifosfolipídicos	55
4.2.2. Segundo Trabajo: "Síndrome de distres respiratorio agudo en el síndrome antifosfolipídico catastrófico"	55
4.2.3. Tercer Trabajo: "Mortalidad en el Síndrome Antifosfolipídico catastrófico: Factores pronósticos"	56
5. MATERIAL Y MÉTODOS	57
6. TRABAJOS PUBLICADOS	63
6.1. Thrombotic Haemolytic Microangiopathic Anaemia and Antiphospholipid Antibodies. Ann Rheum Dis 2004; 63: 730-736	65
Comentarios del primer trabajo	67
6.2. The Acute Respiratory Distress Syndrome in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Analysis of a Serie of 47 patients. Ann Rheum Dis 2006; 65: 81-86	71
Comentarios del Segundo trabajo	73
6.3. Mortality in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Prognostics Factors in a Serie of 250 patients. Arthritis Rheum 2006; (in press)	77

Comentarios del tercer trabajo	79
7. DISCUSIÓN.	85
8. CONCLUSIONES	94
8. 1. Conclusiones particulares	101
8.1.1. Conclusiones del primer trabajo	101
8.1.2. Conclusiones del segundo trabajo	101
8.1.3. Conclusiones del tercer trabajo	102
8. 2. Conclusiones globales	103
9. BIBLIOGRAFÍA	105

TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1. Criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolipídico catastrófico	32
Tabla 2: Clasificación del SAF catastrófico basada en los criterios preliminares	33
Tabla 3: Similitudes entre AHMT, SAF y LES	42
Tabla 4: Factores de riesgo asociados con SDRA.	44
Figura 1: Mecanismo por el que la activación endotelial actuaría como estímulo para el desarrollo de trombosis microvascular en pacientes con AAF.	18
Figura 2: Algoritmo recomendado para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico catastrófico	38

1. ABREVIATURAS

1. ABREVIATURAS

SAF: síndrome antifosfolipídico.

AAF: anticuerpos antifosfolipídicos.

AAC: anticuerpos anticardiolipina.

AL: anticoagulante lúpico.

LES: lupus eritematoso sistémico.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

AHM: anemia hemolítica microangiopática.

AHMT: anemia hemolítica microangiopática trombótica.

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

SHU: síndrome hemolítico urémico.

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet.

CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome.

β 2GPI: β 2 glicoproteína 1.

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

TNF α : tumor necrosis factor α .

INR: International Normalized Ratio (Razón internacional normalizada)

EDTA: ácido tetra-acético de etilendiamina.

CID: coagulación intravascular diseminada.

AAN: anticuerpos antinucleares.

ev: endovenosa.

Abreviaturas

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Ig G: inmunoglobulina G

Ig M: inmunoglobulina M

GC: glucocorticoides.

AC: anticoagulación.

RP: recambio plasmático.

GG: gammaglobulinas.

LBA: lavado broncoalveolar.

ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloprotease with
thrombospondin type 1 motif 13)

2. ANTECEDENTES DEL TEMA

Antecedentes del tema

2. ANTECEDENTES DEL TEMA

2.1 INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF), inicialmente denominado síndrome anticardiolipina, fue descrito por Graham R. Hughes en el año 1983 (1) y se caracteriza por la combinación de trombosis arteriales y/o venosas, pérdidas fetales recurrentes y frecuentemente, trombocitopenia leve o moderada, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), fundamentalmente anticuerpos anticardiolipina (AAC) y anticoagulante lúpico (AL). Este síndrome puede aparecer en pacientes afectados de otras enfermedades autoinmunes, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES). Si, por el contrario, se diagnostica en pacientes sin ninguna enfermedad autoinmune asociada recibe el nombre de SAF primario (2). En la mayoría de los pacientes, las trombosis se desarrollan generalmente en vasos de gran calibre y si no se efectúa el tratamiento adecuado, las recurrencias son frecuentes.

El término SAF “catastrófico” fue propuesto por Ronald A. Asherson en el año 1992 (3) para definir una forma grave y rápidamente evolutiva de SAF que conduce a insuficiencia multiorgánica y que, en un elevadísimo porcentaje de casos, provoca la muerte de los pacientes. De forma característica, afecta predominantemente la microcirculación, a diferencia de la oclusión de grandes venas y arterias observada en el SAF clásico. Desde la descripción original de 10 pacientes con esta variedad de SAF, se han ido publicando más casos, recogidos primero

en una serie de 50 en 1998 (4) y en otra de 80 nuevos casos que fueron revisados en 2001 (5).

La afectación multiorgánica es la forma de presentación clínica más frecuente en el SAF catastrófico. El cuadro clínico es producido por la oclusión de los vasos de pequeño calibre. Debido a esta “microvasculopatía” generalizada y al daño tisular secundario pueden existir síntomas relacionados con el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (6). Éste es, esencialmente, similar al que se presenta en pacientes con fallo multiorgánico asociado a situaciones de sepsis, shock, quemaduras, politraumatismos o pancreatitis grave.

De las series publicadas hasta el momento, se concluye que la afectación renal está presente en el 78% de los pacientes con SAF catastrófico, seguida de la afectación pulmonar (66%), del sistema nervioso central (56%), cutánea (50%), cardíaca (50%), digestiva (38%), hepática (34%), suprarrenal (13%) y urogenital (6%) (4-5).

Dentro del espectro clínico del SAF catastrófico destacan dos hechos que no suelen aparecer en el SAF clásico: Por una parte, la elevada frecuencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en la afectación pulmonar y, en segundo lugar, la presencia de datos clínicos y biológicos de anemia hemolítica microangiopática (AHM).

El SDRA se define como un edema pulmonar inflamatorio asociado a diferentes enfermedades que provocan lesión pulmonar directa

(neumonía, broncoaspiración, contusión pulmonar, inhalación tóxica)

o indirecta a través de un mecanismo sistémico (sepsis, politraumatismos, bypass cardiopulmonar, pancreatitis y transfusiones múltiples) (7). En el contexto de las enfermedades autoinmunes se describió la asociación entre LES y SDRA (8-10) pero no así su asociación con el SAF. Queda por establecer si el SAF catastrófico es un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de SDRA.

El término AHMT fue introducido por Symmers en el año 1952 y se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en sangre periférica con prueba de Coombs negativa), fiebre y afectación neurológica y renal (11). Aparece en un grupo de enfermedades que tienen en común la presencia de trombosis microvascular, localizada o generalizada, como la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico-urémico (SHU), el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) y otros procesos tales como hipertensión arterial maligna o acelerada y crisis renal esclerodérmica. Su presencia se ha relacionado también con el uso de ciertos fármacos y algunos tipos de neoplasias (12). La presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica se describió en algunos pacientes con SAF catastrófico, pero existen pocos datos hasta el momento para establecer una asociación entre este síndrome y la AHM.

Aunque el SAF catastrófico representa aproximadamente el 1% de todos los pacientes con SAF (13), estos enfermos suelen presentar, como señalamos anteriormente, una situación médica crítica que obliga a un seguimiento exhaustivo y a un tratamiento complejo, por lo que requieren con frecuencia su ingreso en unidades de cuidados intensivos. A pesar de estas medidas, la mortalidad del SAF catastrófico supera el 50% en las dos únicas series publicadas (4-5), pero las causas principales que provocan la muerte de los pacientes y los factores pronósticos se desconocen. En la conferencia de consenso de 2002, se diseñó un algoritmo terapéutico basado en la utilización de los glucocorticoides, la anticoagulación con heparina y el recambio plasmático y/o gammaglobulinas endovenosas (14). Debido a la baja prevalencia del síndrome y a su elevada mortalidad no se han podido realizar estudios prospectivos para validar este esquema terapéutico.

En los últimos años los directores y el doctorando de esta tesis son los responsables del diseño, la confección y la actualización del registro internacional de pacientes afectados de SAF catastrófico denominado "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry", el cual ha sido creado por el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona que actúa de centro coordinador para la recepción de la información y está patrocinado por el "European Forum on Antiphospholipid Antibodies".

El objetivo de dicho proyecto y por ello de la presente Tesis Doctoral es el análisis del “CAPS Registry” con la finalidad de conocer con mayor exactitud las características clínicas y biológicas del SAF catastrófico (principalmente su asociación con SDRA y AHMT), así como describir los factores pronósticos, las causas de su elevada mortalidad y la influencia del tratamiento en la evolución de estos enfermos.

2.2 PATOGENIA

La patogenia del SAF catastrófico es todavía desconocida, aunque a partir de algunos estudios se puede especular la existencia de varios mecanismos potenciales.

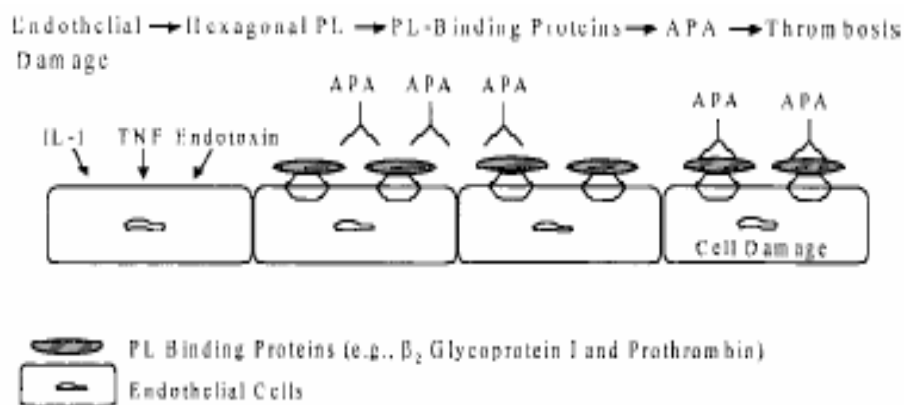
Golden et al. (15) enfatizan la importancia de la activación endotelial como estímulo para la trombosis microvascular. Las células endoteliales dañadas producirían una asimetría en la membrana celular con la exposición de fosfolípidos aniónicos que se encuentran habitualmente en la parte interna de la membrana de las células endoteliales y plaquetas. A estos fosfolípidos expuestos se unirían ciertas proteínas naturales del plasma como la beta-2-glicoproteína I (β 2GPI) o la protrombina. La unión de los AAF a diferentes epítopes de la β 2GPI conduciría a la oclusión trombótica (Figura 1).

Por otro lado, la activación endotelial, a través del aumento de la producción de interleucinas (IL), principalmente IL-1, IL-6 y factor de

Antecedentes del tema

necrosis tumoral α ("Tumor necrosis factor", TNF- α), provocaría el desarrollo de la respuesta inflamatoria. A su vez, la IL-1 estimularía en los monocitos la producción de factor tisular (17). Esta interacción entre las citocinas y la activación de la coagulación por la vía del factor tisular también ha sido postulada como uno de los mecanismos por el que los AAF producen los fenómenos trombóticos (18).

Figura 1: Mecanismo por el que la activación endotelial actuaría como estímulo para el desarrollo de trombosis microvascular en pacientes con AAF.



Triplett et.al.(16)

Los factores desencadenantes clásicos que predisponen al desarrollo de trombosis en los pacientes con SAF clásico (reposo prolongado, largos viajes, obesidad, dislipemias, diabetes mellitus y síndrome catastrófico. En este sentido, gran parte de los episodios de SAF

catastrófico están precedidos por factores precipitantes como infecciones, intervenciones quirúrgicas (tanto mayores como menores), ciertos fármacos e interrupción del tratamiento anticoagulante (4-5). Los factores que precipitan el SAF catastrófico son de curso agudo y su acción se superpondría a un estado de hipercoagulabilidad subyacente inducido por los AAF (19). Sin embargo, los factores determinantes por los cuales algunos pacientes con SAF desarrollan la variante catastrófica son todavía desconocidos.

Las infecciones, como factores precipitantes de SAF catastrófico, podrían actuar a través del fenómeno del mimetismo molecular. Algunos microorganismos pueden inducir la producción de autoanticuerpos, ya sea AAF o anticuerpos anti- β 2GPI. Gharavi et al (20-21) identificaron siete proteínas con una secuencia similar a ciertos epítopes de la β 2GPI. El contacto de individuos genéticamente predispuestos con dichos microorganismos desencadenaría la producción de anticuerpos, que por mimetismo molecular, se unirían a la β 2GPI pudiendo desencadenar los fenómenos trombóticos (22).

El fenómeno de mimetismo molecular estaría involucrado también a través de los "*Toll-like receptor*". Estos receptores son importantes en la inmunidad innata y reconocen diferentes productos microbianos. El mimetismo molecular compartido entre diferentes microorganismos y la β 2GPI permitiría la interacción de ésta con los "*Toll-like receptor*" homólogos en la célula endotelial y desencadenaría así la cascada

inflamatoria (23).

Las infecciones también podrían actuar como factor desencadenante a través de endotoxinas producidas por determinadas bacterias que se comportarían como superantígenos activando a los linfocitos T, los cuales estimulan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos (24-25). La producción de AAF por este mecanismo se describió en un modelo experimental (26).

La alteración del endotelio podría ser la responsable del desarrollo del SRIS (27), el cual podría provocar algunas de las manifestaciones clínicas en pacientes con SAF catastrófico. El SRIS es una reacción inflamatoria generalizada que afecta principalmente al endotelio vascular, siendo el blanco de diferentes citocinas y el origen de otros mediadores (27-28). Las citocinas involucradas principalmente en este proceso son el TNF- α y la IL-1, también se produce aumento de prostaglandinas vasodilatadoras, activación del complemento y expresión de moléculas de adhesión sobre la superficie de los polimorfonucleares y de las células endoteliales. La isquemia tisular secundaria a la microtrombosis también activaría la cascada inflamatoria y daría lugar al desarrollo del SRIS. Como consecuencia de todo ello puede producirse un fallo multiorgánico caracterizado por disfunción miocárdica, encefalopatía y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Otro potencial factor etiopatogénico es la existencia de un grupo

heterogéneo de vesículas o micropartículas que representan elementos subcelulares generados durante la activación celular o la apoptosis (29). Estas partículas pueden servir para inducir inflamación, lesión tisular así como, estimulación de la coagulación a través de su capacidad para aportar una superficie cargada negativamente a la que podrían unirse factores de la coagulación, exponer factor tisular e inducir la producción de éste desde los monocitos. Estas micropartículas, inmunológicamente activas, podrían servir como mediadores inflamatorios en la sepsis, el SRIS y las enfermedades autoinmunes. En este sentido han sido relacionadas en la patogenia de las vasculitis y el SAF. La relación entre la inflamación y la coagulación a través de las micropartículas podría ser otro mecanismo potencial en la patogenia del SAF catastrófico.

La interrupción de la anticoagulación antes de procedimientos quirúrgicos, biopsias o por complicaciones hemorrágicas atribuibles al tratamiento anticoagulante puede ser seguida por una trombosis recurrente y se ha descrito como uno de los factores desencadenantes de SAF catastrófico (5). Además los niveles infraterapéuticos de la anticoagulación (INR por debajo de 2,5) pueden ser inadecuados para proteger contra nuevos eventos trombóticos. La fluctuación en estos niveles de anticoagulación es bien conocida en los pacientes con SAF, por lo que es imprescindible el control y ajuste frecuente de la dosis.

Los procedimientos quirúrgicos invasivos, ya sean mayores o

menores (como biopsias o extracciones dentarias) se han descrito precediendo el cuadro de SAF catastrófico (4-5). Esto podría explicarse por la asociación entre el estrés y las exacerbaciones descritas en las enfermedades autoimmunes a través del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (30) o por la liberación de citocinas y de factor tisular desencadenados por el daño endotelial (31)

Otro mecanismo que podría explicar la naturaleza “sistémica” de la trombosis en el SAF catastrófico es que los pacientes con hipercoagulabilidad pueden presentar una trombosis simple y luego desarrollar una trombosis progresiva en diferentes puntos perpetuando el proceso, por lo que recientemente se ha postulado la hipótesis de que los propios trombos pueden ser responsables de la producción de más trombos generando una “tormenta trombótica” (32). Esto se explicaría por la formación continua de trombina a partir del trombo, por la disminución de la fibrinólisis debida al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y el consumo de anticoagulantes naturales, como el sistema de la proteína C, proteína S y la antitrombina III. El tratamiento anticoagulante interrumpiría el ciclo.

En resumen, la patogenia del SAF catastrófico sería un proceso extremadamente complejo debido a diferentes mecanismos que se activan simultáneamente produciendo lesión endotelial, trombosis y SRIS.

2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación multiorgánica es la forma de presentación más frecuente en el SAF catastrófico, aunque algunos pacientes pueden iniciar el cuadro con una manifestación predominante, como disnea, deterioro del nivel de conciencia o dolor abdominal, para con posterioridad evolucionar rápidamente a la afectación multiorgánica. Otros pacientes pueden presentar simultáneamente trombosis en vasos de gran calibre, pero el cuadro clínico se caracteriza esencialmente por la oclusión de los vasos de pequeño calibre. Esta microvasculopatía diseminada provoca el desarrollo de daño tisular lo que trae como consecuencia la posible aparición de un SRIS. Algunos de los síntomas de estos pacientes pueden estar relacionados con este SRIS, que es indistinguible del que acontece en otros pacientes con fallo multiorgánico asociado a otras etiologías como sepsis, shock, quemaduras, politraumatismos o pancreatitis graves.

Entre las principales manifestaciones clínicas cabe destacar la afectación renal, que estuvo presente en el 78% de los pacientes con SAF catastrófico descrito en las dos principales series (4-5), seguida de afectación pulmonar (66%), del sistema nervioso central (56%), cutánea (50%), cardíaca (50%), digestiva (38%), hepática (34%), suprarrenal (13%) y urogenital (6%) (4-5)

2.3.1 Afectación renal

Aunque la trombosis puede afectar a cualquier estructura vascular renal (arteria renal principal o sus ramas, arterias intrarrenales o

arteriolas, capilares glomerulares y venas renales), predominan las oclusiones de los pequeños vasos (microangiopatía trombótica). Los pacientes pueden presentar hipertensión arterial sistémica, que varía desde leve a acelerada o maligna, insuficiencia renal (leve o rápidamente progresiva) y dolor abdominal en los casos de infarto renal. En el sedimento urinario se presentan grados variables de proteinuria y/o hematuria (4-5).

2.3.2 Afectación pulmonar

El síntoma de presentación más frecuente es la disnea, habitualmente acompañada de tos no productiva. Muchos pacientes evolucionan rápidamente a la insuficiencia respiratoria refractaria debido al desarrollo de SDRA (4-5). En las revisiones publicadas de pacientes con SAF catastrófico sorprende la alta frecuencia de afectación pulmonar y particularmente de SDRA, lo cuál no se observa en el SAF clásico.

También se han descrito pacientes con embolismo pulmonar y hemorragia intraalveolar (4-5).

2.3.3 Afectación del sistema nervioso

Las manifestaciones más frecuentes de afectación de sistema nervioso central son confusión, desorientación y estupor en forma de encefalopatía (4-5). En ocasiones, ésta es debida a alteraciones

hidroelectrolíticas o bien puede observarse durante el curso de una hipertensión grave o de un shock cardiogénico. También se han descrito en algunos pacientes síntomas sensitivos o motores debidos a infarto cerebral y, menos frecuentemente, convulsiones.

La manifestación del sistema nervioso periférico más frecuente es la mononeuritis múltiple (4-5), debido a microtrombosis de los *vasa vasorum* de los nervios.

2.3.4 Afectación cutánea

Las lesiones cutáneas observadas en los pacientes con SAF catastrófico son similares a aquéllas encontradas en el SAF clásico (33). Las manifestaciones más frecuentes son *livedo reticularis*, úlceras (con predominio en las extremidades inferiores), gangrena superficial o necrosis (dedos de los pies, pabellón auricular), púrpura y equimosis, crocianosis, isquemia digital y hemorragias ungueales “en astilla” (4-5).

2.3.5 Afectación cardiovascular

La enfermedad valvular cardiaca (endocarditis de Libman-Sacks, insuficiencia mitral, tricuspídea o aórtica), el infarto de miocardio (cuando se afectan las arterias coronarias) y la insuficiencia cardiaca son las principales manifestaciones de los pacientes con SAF catastrófico. También se han descrito trombos intracardiacos (4-5). La microtrombosis de los vasos intramiocárdicos produce una reducción en la fracción de eyección debida a isquemia, lo cuál provoca

insuficiencia cardíaca y, en algunos pacientes, shock cardiogénico.

2.3.6. Afectación digestiva

Se han descrito trombosis de los vasos mesentéricos con isquemia e infartos intestinales (4-5). La presentación puede ser aguda, con dolor y distensión abdominal (abdomen agudo), mientras que en otros casos, la angina intestinal crónica precede a la presentación aguda. El desarrollo de peritonitis denota un infarto y empeora el pronóstico. Se han descrito también pacientes con infartos hepáticos y/o esplénicos que se manifiestan con dolor abdominal localizado en el hipocondrio derecho e izquierdo, respectivamente (4-5). Aunque poco frecuente, la perforación esofágica, la colitis isquémica y la ulceración colónica que resultan de la oclusión vascular también se han observado en estos pacientes (4-5). Menos frecuente es el desarrollo de una pancreatitis por trombosis arterial o microtrombosis pancreática (4-5). Estos enfermos pueden no presentar síntomas claros y la afectación se pone de manifiesto por la elevación de las enzimas pancreáticas en los análisis de rutina.

2.3.7 Afectación suprarrenal

El infarto suprarrenal que conduce a insuficiencia suprarrenal se ha descrito en pacientes con SAF catastrófico. La aparición puede ser aguda, con dolor (abdominal, lumbar o de los flancos), algunas veces acompañado de fiebre, anorexia, hipotensión, íleo, letargia y confusión. Sin embargo, la aparición habitualmente es silente en ausencia de

dolor. En estos pacientes, la letargia, la astenia y los antecedentes de pérdida de peso pueden ser los síntomas guía (4-5).

2.3.8 Afectación urogenital

El infarto testicular se debe sospechar en pacientes que se quejan de dolor escrotal intenso e inflamación. Otras manifestaciones urogenitales pueden ser la necrosis de la próstata que simula una prostatitis aguda en el hombre y un infarto ovárico en la mujer (4-5).

2.3.9 Afectación ocular

La trombosis de los vasos retinianos (arterias o venas) puede provocar isquemia ocular. El espectro clínico comprende desde una pérdida visual monocular episódica (amaurosis *fugax*) hasta una pérdida visual permanente con distintos grados de afectación (hemianopsia o cuadrantanopsia).

2.4 HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio más significativos en los pacientes con SAF catastrófico se evidencian a través de las siguientes pruebas de laboratorio:

2.4.1. Hemograma

Puede mostrar anemia hemolítica y trombocitopenia (50-80). En el caso de trombocitopenia, es recomendable realizar un segundo recuento plaquetario en una muestra con citrato para descartar una “pseudotrombocitopenia” secundaria a la agregación de ácido

tetra- acético de etilenediamina (EDTA).

La anemia hemolítica se ha descrito en el 39 % de los pacientes (5) con prueba de Coombs positiva en la mayoría de ellos. La presencia de hemólisis con prueba de Coombs negativa podría asociarse a hemólisis microangiopática.

2.4.2. Pruebas de coagulación

En algunos casos, existen características serológicas de coagulación intravascular diseminada (CID), como prolongación del tiempo de protrombina, disminución del fibrinógeno y aumento en los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina (4-5). En el momento del fenómeno trombótico agudo, la concentración de fibrinógeno puede ser normal o elevada.

2.4.3 Examen de sangre periférica

Esta prueba puede revelar un pequeño número de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos) (4-5). Su presencia en gran cantidad es típica de la PTT (34). El significado de los esquistocitos en los pacientes con SAF catastrófico es todavía incierto.

3.4.4. Prueba de Coombs

Una prueba de Coombs positiva sugiere la existencia de hemólisis autoinmune asociada.

2.4.5. Perfil de los AAF

El AL se encontró en el 68% de los enfermos de las dos series principales publicadas (4-5), mientras que los títulos de AAC fueron

elevados en el 98%, fundamentalmente del isotipo IgG. Es importante recordar que se requieren 2 determinaciones separadas por un intervalo de al menos 12 semanas para cumplir con los criterios clasificatorios establecidos de SAF (35).

Además, un resultado negativo es posible durante el curso de los fenómenos trombóticos, probablemente por su consumo, lo que en ocasiones, dificulta el diagnóstico en el momento agudo (36-37). En estos casos, se debe obtener una nueva muestra durante la fase de mejoría.

2.4.6. Otros anticuerpos

Los anticuerpos antinucleares (AAN) pueden ser positivos en estos pacientes, aunque generalmente a títulos bajos ($< 1/320$) (4-5). Títulos altos de AAN y anti-DNA se pueden encontrar en pacientes con un LES asociado. Es infrecuente la presencia de anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (ENA) (anti-Ro, anti-La, anti-RNP y anti-Sm).

2.4.7. Pruebas bioquímicas

Las alteraciones en los resultados de las pruebas bioquímicas dependen de los órganos afectados. Se deben solicitar las enzimas cardíacas, hepáticas y pancreáticas.

2.4.8 Otras pruebas

Generalmente, se encuentra un aumento de los marcadores de generación de trombina y plasmina, como los complejos trombina-antitrombina y plasmina-antiplasmina, respectivamente (32). Además,

otros marcadores de activación de la célula endotelial están elevados en el SAF catastrófico, como las citocinas (particularmente la IL-1 y el TNF- ζ) y las moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular 1 y la selectina-E) (15). La determinación del factor von Willebrand puede ser útil como índice de lesión endotelial (38). Sin embargo, en la actualidad estas determinaciones tienen solamente valor en investigación y no deberían retrasar otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

2.5. DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN

Es esencial, en primer lugar, un alto índice de sospecha clínica ante pacientes con evidencia de oclusión de vasos de pequeño calibre, afectando múltiples órganos y sistemas. En la conferencia de consenso del año 2002 se propusieron unos criterios preliminares para la clasificación del SAF catastrófico (Tabla1), basados en la experiencia acumulada y publicada de más de 150 casos con este síndrome (14).

En función de dichos criterios puede considerarse SAF catastrófico definitivo cuando se cumplen los cuatro criterios y SAF catastrófico probable cuando falta alguno de ellos, según se detalla en la tabla 2.

Estos criterios clasificatorios fueron posteriormente validados (39)

El diagnóstico puede retrasarse porque, aunque algunas de las manifestaciones pueden ser clínicamente evidentes (por ejemplo, trombosis venosa profunda en extremidades o infarto de miocardio)

otras se presentan con menos claridad (por ejemplo, afectación renal o dolor abdominal inespecífico en casos de isquemia mesentérica o trombosis pancreática). Además, la ausencia de AAF en el momento de la trombosis puede confundir al clínico. Estos anticuerpos pueden volver a aparecer durante la fase de recuperación o posteriormente (36-37). Aunque el SAF catastrófico puede ser la primera manifestación de la enfermedad, los antecedentes previos de LES, SAF primario o una enfermedad vascular oclusiva podrían guiar al médico en el establecimiento del diagnóstico.

Tabla 1. Criterios preliminares para la clasificación de síndrome antifosfolipídico catastrófico

- 1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas y/o tejidos**
- 2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana**
- 3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en por lo menos un órgano o tejido**
- 4. Confirmación de laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas)**

^a Generalmente, evidencia clínica de oclusión vascular, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define como un aumento del 50% de la creatinina plasmática, hipertensión sistémica grave (>180/100 mm Hg) y/o proteinuria (>500 mg/24 horas).

^b Para la confirmación anatomopatológica deben estar presentes signos de trombosis, aunque en ocasiones puede coexistir una vasculitis.

^c Si el paciente no había sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación de laboratorio requiere que la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos sea detectada en dos o más ocasiones separadas al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento del accidente trombótico), de acuerdo con los criterios preliminares propuestos para la clasificación del SAF definitivo.

Tabla 2: Clasificación del SAF catastrófico basada en los criterios preliminares

SAF catastrófico definitivo:

Los 4 criterios.

SAF catastrófico probable:

Los 4 criterios, excepto la afectación de sólo dos órganos, sistemas y/o tejidos.

Los 4 criterios, excepto la ausencia de confirmación de laboratorio separada al menos 6 semanas debido a la muerte precoz de un paciente al cual no se le habían detectado los anticuerpos antifosfolipídicos antes del episodio catastrófico.

Presencia de los criterios 1, 2 y 4.

Presencia de los criterios 1, 3 y 4 y desarrollo del tercer episodio trombótico después de una semana pero antes de un mes, pese a la anticoagulación.

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso en cada paciente ante la presencia de accidentes trombóticos multiorgánicos. El SAF catastrófico debería ser incluido dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes con otras microangiopatías trombóticas como la PTT, el síndrome hemolítico urémico (SHU) y el síndrome HELLP.

En algunos pacientes con SAF catastrófico se han observado alteraciones serológicas o hematológicas de CID durante el curso de la enfermedad multiorgánica (4-5). Todas las características serológicas de la CID en estos pacientes se pueden explicar por la extensa lesión endotelial de los vasos de pequeño calibre. Por lo tanto, la CID también debería incluirse en el diagnóstico diferencial.

Finalmente, el diagnóstico diferencial debería incluir la endocarditis marántica complicada por múltiples eventos trombóticos, la crioglobulinemia, las vasculitis sistémicas, los émbolos múltiples de colesterol y el síndrome de trombosis-trombocitopenia inducido por heparina (40-41).

2.7 TRATAMIENTO

Se desconoce cuál es el mejor tratamiento para el SAF catastrófico (42) pero se deben tener en cuenta tres objetivos: tratar cualquier factor desencadenante (el uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche alguna infección, amputación de cualquier órgano necrosado,

extremo cuidado en los pacientes con SAF que deben someterse a una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo), prevenir y tratar los continuos episodios trombóticos y suprimir el exceso de la “cascada” de citocinas (14). El tratamiento del SAF catastrófico en la literatura es confuso porque no se han realizado estudios prospectivos por lo infrecuente de la enfermedad. En la conferencia de consenso del año 2002 se diseñó un algoritmo terapéutico basado en la utilización de glucocorticoides, anticoagulación y recambio plasmático y/o gammaglobulinas endovenosas. (figura 2)

2.7.1. Terapias de primera línea

2.7.1.1 Anticoagulación. Es necesaria la administración de heparina endovenosa para inhibir la producción de coágulos, lisar los coágulos existentes y detener la cascada trombótica (32). Generalmente es necesario administrar mayor dosis de heparina de la habitual, con un seguimiento con un TTPA seriado para alcanzar una anticoagulación correcta. Se recomienda un bolo endovenoso inicial de 5000 unidades de heparina seguida de una infusión continua de 1500 unidades/h con un control estricto de TTPA. Si el curso clínico es satisfactorio, se debe mantener la heparina endovenosa durante 7-10 días, para luego ser sustituida por terapia anticoagulante oral. Aunque se ha recomendado mantener la relación normalizada internacional (INR) por encima de 3 (43), una cifra menor (entre 2,5 y 3) puede ser igualmente eficaz con menores problemas hemorrágicos. La heparina no se debe retirar antes

de alcanzar una INR correcta con anticoagulantes orales.

2.7.1.2. Glucocorticoides. Es necesaria la instauración temprana de glucocorticoides endovenosos para superar la respuesta excesiva de citocinas en estos pacientes (14). En el caso de una situación que ponga en peligro la vida del paciente, se recomienda comenzar con pulsos endovenosos de metilprednisolona (1000 mg/día durante 3-5 días), seguidos de metilprednisolona endovenosa a dosis altas (1-2 mg/kg/día). La dosis se debe mantener de acuerdo a la respuesta terapéutica.

2.7.2. Terapias de segunda línea

Están indicadas en casos de mala evolución clínica o ante la presencia de una situación que ponga en peligro la vida del paciente.

2.7.2.1. Gammaglobulinas. Las gammaglobulinas endovenosas han sido eficaces para alcanzar una rápida reducción de los títulos de AAF en algunos pacientes. También son útiles en los pacientes con trombocitopenia intensa que no responde a las dosis altas de corticoterapia. La dosis recomendada es de 400 mg/kg/día (aproximadamente 25 g/día) durante 5 días.

2.7.2.2. Recambio plasmático. La razón fundamental para la utilización del recambio plasmático se basa en que es el tratamiento de elección en los pacientes con PTT, los cuales también desarrollan microangiopatía. El recambio plasmático también elimina los AAF y por lo tanto, beneficia al paciente. Asimismo, el plasma fresco congelado

que se administra contiene anticoagulantes naturales y puede ser beneficioso cuando estos compuestos se consumen en el proceso de la coagulación. El recambio plasmático se debería utilizar durante al menos 3-5 días, aunque no hay directrices respecto a la duración de este tratamiento. Neuwelt et al (44) emplearon el recambio plasmático durante más de 3 años en un paciente con SAF catastrófico para sostener la remisión. Debe tenerse en cuenta que el recambio plasmático puede interferir con el tratamiento anticoagulante.

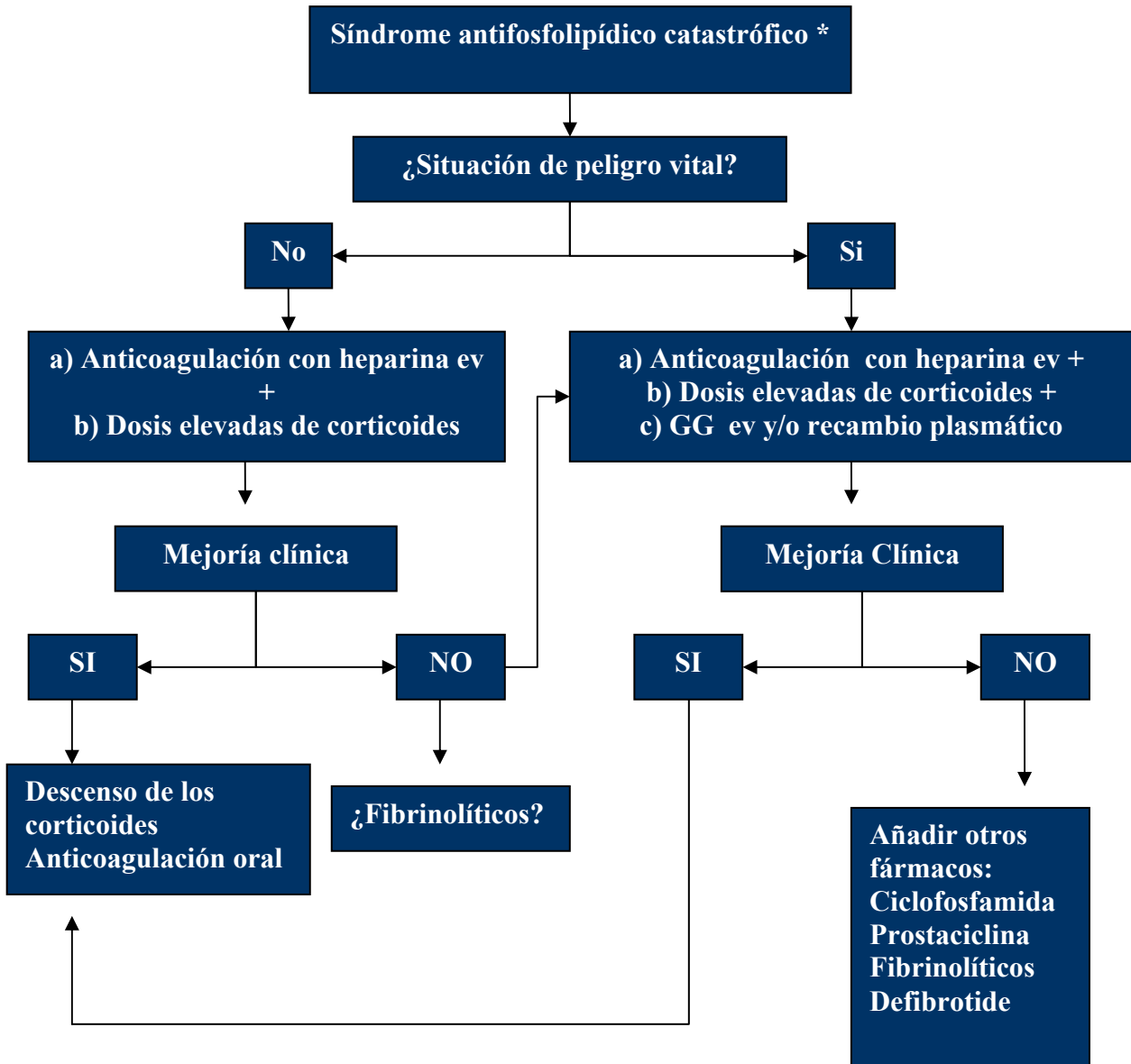
Se ha empleado una combinación de anticoagulantes, glucocorticoides y gammaglobulinas endovenosas o recambio plasmático en más de 50 pacientes con SAF catastrófico, obteniéndose una mejoría en el 70% de ellos (4-5).

2.7.3. Otras terapias

Las siguientes terapias deben considerarse en pacientes que presentan trombosis en diversa localización resistente a los tratamientos de elección descritos previamente

2.7.3.1 Fibrinolíticos. Los fibrinolíticos están justificados en los pacientes que no responden a la heparina (32). Los principales fibrinolíticos son la estreptocinasa, la urocinasa y el activador del plasminógeno tisular, los cuales pueden emplearse seguidos de heparina, como se describió previamente. La hemorragia inducida por fibrinolíticos se puede tratar con transfusiones sanguíneas.

Figura 2. Algoritmo recomendado para el tratamiento del síndrome antifosfolipídico catastrófico



* Considerar la exclusión de otros síndromes microangiopáticos especialmente púrpura trombótica trombocitopénica y trombosis/trombocitopenia inducida por heparina.

GG: Gammaglobulinas endovenosas. ev: endovenosa

2.7.3.2 Ciclofosfamida. Las series más amplias (4-5) no demostraron beneficio tras el uso adicional de la ciclofosfamida. Por el contrario, su utilización se asoció con una menor tasa de supervivencia, aunque estos pacientes podrían haber presentado una forma más grave de la enfermedad. Sin embargo, este fármaco podría utilizarse en los casos de SAF catastrófico grave asociado a reactivación del LES o en aquellos pacientes con niveles muy elevados de AAC para prevenir cualquier rebote después del empleo del recambio plasmático o la infusión endovenosa con gammaglobulinas (14). La dosis habitual es un pulso endovenoso de 0,5-1 g/m².

2.7.4. Terapias poco frecuentes

Las siguientes terapias han sido administradas ocasionalmente en pacientes con SAF catastrófico.

2.7.4.1. Prostaciclina. La prostaciclina es una sustancia natural producida por el endotelio vascular. Provoca vasodilatación de todos los lechos vasculares y es un potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria. Se ha evaluado solamente en un paciente con esclerosis sistémica y SAF catastrófico (45). La infusión continua de prostaciclina endovenosa (5 ng/kg/min) se administró durante 7 días, pero el paciente falleció cuando esta terapia se interrumpió.

2.7.4.2 Ancrod. Esta sustancia es una fracción purificada del veneno de la pitón de Malasia. Corrige las deficiencias del factor estimulante

de prostaciclina y el activador del plasminógeno vascular. Sin embargo, se ha descrito su uso solamente en un paciente que obtuvo buena respuesta a este fármaco (46).

2.7.4.3. Defibrotida. Este compuesto es una sal metálica alcalinizante de una sola cadena. Actúa como un potente inhibidor de la endotelina I, de la agregación plaquetaria inducida por la trombina y de la síntesis de tromboxano, así como un inhibidor potente de la formación del coágulo. Al igual que el ancrod, ocasionalmente se ha empleado con éxito en los pacientes con SAF catastrófico (47).

2.7.5. Terapias de cuidados intensivos

Es necesario instaurar terapias de cuidados intensivos en los casos que comprometan la vida del paciente. La insuficiencia renal rápidamente progresiva requiere de diálisis, el SDRA generalmente requiere de ventilación asistida y el shock cardiogénico de fármacos vasoactivos. Todas estas medidas juegan un papel esencial en la tasa de supervivencia de los pacientes con SAF catastrófico.

En conclusión, el SAF catastrófico es una enfermedad con un índice elevado de mortalidad que requiere un cuidado exhaustivo. Por lo tanto, son esenciales el diagnóstico precoz y el tratamiento enérgico.

El tratamiento de elección todavía se desconoce pero se recomienda un tratamiento empírico siguiendo el algoritmo descrito en la Figura 2 (14). También, son muy importantes las medidas preventivas en los

pacientes con SAF para evitar el desarrollo de SAF catastrófico.

2.8 PROBLEMÁTICAS ESPECÍFICAS

2.8.1 Anemia hemolítica microangiopática trombótica y SAF catastrófico.

El término anemia hemolítica microangiopática trombótica (AHMT) fue introducido por Simmers (11) en el año 1952 para describir un grupo de enfermedades relacionadas con la presencia de trombosis microvascular, localizada o generalizada. Éstas incluyen, fundamentalmente, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome hemolítico urémico (SHU), síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) y otros procesos tales como hipertensión maligna, crisis renal esclerodérmica ciertos fármacos y neoplasias. La AHMT se caracteriza por: a) Trombocitopenia, b) Esquistocitos en el frotis de sangre periférica, c) Prueba de Coombs negativa, d) Fiebre, e) Afectación neurológica y f) Afectación renal.

La relación entre LES y PTT se ha descrito por varios autores (48-49). Neshet et al (48) publicaron una revisión de 28 pacientes con esta asociación. Llama la atención la presencia de la positividad de los AAF en cinco de los ocho pacientes donde se analizaron. En la revisión de Musio et al (49) los AAF fueron positivos en la mitad de los

pacientes con LES y PTT.

Nesher et al (48) resumen algunas de las similitudes en la presentación clínica y alteraciones de laboratorio entre estos síndromes (tabla 3).

Los esquistocitos han sido observados en algunos pacientes con SAF catastrófico en las dos series más amplias publicadas (4-5). Sin embargo no se ha analizado todavía si estos pacientes reúnen los criterios de laboratorio compatibles con AHMT. Se desconoce, por lo tanto, si representan entidades diferentes o puede existir una asociación entre ambas.

El diagnóstico diferencial entre los diferentes síndromes microangiopáticos puede ser sumamente dificultoso.

Tabla 3: Similitudes entre AHMT, SAF y LES

	AHMT	SAF	LES
Fiebre	+	-	+
Afectación neurológica	+	+	+
Afectación renal	+	+	+
Trombocitopenia	+	+	+
Hemólisis	+	+	+
Hipocomplementemia	-	-	+
Esquistocitos	+	-	-

Nesher G et. al (48).

2.8.2 Síndrome de distrés respiratorio agudo y SAF catastrófico

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un edema pulmonar no hidrostático, de características inflamatorias con hipoxemia refractaria descrito en el año 1967 (50). Inicialmente conocido como síndrome de distrés respiratorio del adulto, la denominación actual de síndrome de distrés respiratorio agudo es más apropiada debido a que este se presenta también en niños (7). En 1994, el consenso americano-europeo, estableció los siguientes criterios diagnósticos: a) Inicio agudo, b) $PaO_2/FIO_2 \leq 200$ mmHg, c) Infiltrados bilaterales en la radiografía antero-posterior de tórax y d) Presión enclavada de la arteria pulmonar ≤ 18 mmHG o ausencia de evidencia clínica de hipertensión en la aurícula izquierda.

Desde el punto de vista patogénico, el SDRA se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana alveolar, lo que provoca aumento de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, acumulación de líquido rico en proteínas y neutrófilos, deterioro en la eliminación de líquido desde el espacio alveolar y disminución en la producción del surfactante con formación de membrana hialina. Las citocinas también están involucradas en el SDRA e incluyen la IL1, IL6 y $TNF\alpha$, producidas tanto localmente por los macrófagos alveolares como provenientes de la circulación. Existiría también una relación entre la activación de la cascada inflamatoria y la coagulación en el SDRA (51). Se genera así un estado procoagulante en el

compartimento vascular y alveolar, dependiente del factor tisular y asociado con un aumento en la producción de citocinas.

La tabla 4 enumera los factores de riesgo para el desarrollo de SDRA, que se dividen en dos categorías: aquéllos que provocan lesión pulmonar directa y aquéllos que causan lesión pulmonar indirecta a través de un mecanismo sistémico. Generalmente, la sepsis está asociada con mayor riesgo de progresión al SDRA, aproximadamente en un 40% (50).

TABLA 4: Factores de riesgo asociados con SDRA.

Lesión pulmonar directa	Lesión pulmonar indirecta
Más frecuentes	Más frecuentes
Neumonía	Sepsis
Broncoaspiración	Politraumatismo
Menos frecuentes	Menos frecuentes
Contusión pulmonar	Bypass cardiopulmonar
Embolia grasa	Sobredosis
Inhalación tóxica	Pancreatitis aguda
Edema de reperfusión	Transfusiones múltiples de
Post trasplante o	productos sanguíneos.
Post embolectomía	

En el contexto de las enfermedades autoinmunes ha sido bien documentada la asociación entre LES y SDRA (8-10), pero su asociación con el SAF no ha sido descrita.

La presencia de SDRA se ha observado en algunos pacientes con SAF catastrófico (4-5) lo cual representa una nueva asociación. Queda por establecerse si el SAF catastrófico es un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de SDRA.

2.8.3 Mortalidad del SAF catastrófico

Los pacientes con SAF catastrófico se encuentran en una situación médica crítica con riesgo potencialmente fatal. La mortalidad de los pacientes en las dos mayores series descritas (4-5) supera el 50% a pesar de los esfuerzos terapéuticos. Las causas principales que provocan la muerte en estos pacientes no han sido analizadas exhaustivamente y se desconocen todavía los factores pronósticos que influyen en esta elevada mortalidad.

El esquema terapéutico ideal en el SAF catastrófico es desconocido. La literatura que describe el tratamiento de éste es confusa debido a que no se han realizado estudios prospectivos por la baja prevalencia y alta mortalidad de este síndrome. Por lo tanto, el tratamiento no se encuentra actualmente estandarizado. Las recomendaciones terapéuticas son empíricas y su influencia en la evolución de los pacientes es todavía incierta.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El SAF catastrófico representa un desafío para la investigación, debido fundamentalmente a su baja prevalencia, lo cual dificulta la realización de estudios prospectivos, pero cuya aparición conlleva una extrema gravedad. Básicamente en esta tesis doctoral se efectúa un análisis del “CAPS Registry” para conocer mejor las características clínicas y biológicas del SAF catastrófico principalmente, dos aspectos poco frecuentes como el síndrome de distrés respiratorio agudo y la anemia hemolítica microangiopática trombótica, así como los factores pronósticos y las causas de la elevada mortalidad en este síndrome y la influencia del tratamiento en la supervivencia de estos enfermos.

Con referencia al SDRA, la hipótesis se basa en que su presencia puede asociarse al SAF catastrófico. Por lo tanto, el diagnóstico de SDRA en pacientes con AAF obligaría a descartar la existencia de la variante catastrófica del SAF y a un tratamiento diferente. Por otra parte, el diagnóstico de SDRA en pacientes sin una patología subyacente evidente, obligaría a determinar los AAF.

Con referencia a la AHMT, el significado de la presencia de esquistocitos en la extensión de sangre periférica, típicos de la PTT y descrita en algunos pacientes con SAF catastrófico, presenta hasta ahora un significado incierto y existen pocos datos para establecer una asociación entre este síndrome y la AHMT. La hipótesis en este campo es similar a la del SDRA. En este caso, la existencia de datos

clínicos y biológicos de AHMT se presenta con cierta frecuencia en pacientes con SAF catastrófico y, por tanto, la presencia de AHMT en pacientes con SAF obliga a descartar la existencia de la variante catastrófica del SAF. Ante determinados pacientes con manifestaciones clínico-biológicas de AHMT es obligada la determinación de AAF en el estudio diagnóstico.

El esquema terapéutico óptimo del SAF catastrófico no se conoce con exactitud. Los datos de la literatura son parciales y no existen estudios prospectivos. Actualmente, el tratamiento se basa en disminuir la activación endotelial y la liberación subsiguiente de moléculas proinflamatorias, junto al tratamiento anticoagulante convencional. Del análisis de los pacientes introducidos en el registro internacional se desprende la recomendación empírica de una terapia combinada de glucocorticoides, anticoagulación, recambio plasmático y/o inmunoglobulinas endovenosas. Sin embargo, se desconoce con exactitud su influencia en la evolución de los enfermos y los factores pronósticos que actúan en la mortalidad de estos pacientes. La hipótesis en el campo del tratamiento es que el esquema terapéutico recomendado empíricamente (glucocorticoides junto a anticoagulación efectiva y recambio plasmático) es el que consigue mayores tasas de supervivencia. Por tanto, la utilización de esta triple terapia podría mejorar la evolución de estos pacientes.

Finalmente, la hipótesis general de esta Tesis Doctoral es que el SAF catastrófico representa una entidad con características demográficas, clínicas y biológicas distintivas que debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de los pacientes con fallo multiorgánico, anemia hemolítica microangiopática trombótica y/o síndrome de distrés respiratorio agudo.

4. OBJETIVOS

Objetivos

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el “CAPS Registry” para determinar las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes con SAF catastrófico, especialmente en aquellos que desarrollan SDRA y AHMT, así como determinar los factores pronósticos que provocan la elevada mortalidad del síndrome y la influencia del tratamiento en la supervivencia de estos enfermos.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

4.2.1. Primer Trabajo: *“Anemia hemolítica microangiopática trombótica y anticuerpos antifosfolipídicos”*

- ∉ Determinar las características clínicas y biológicas de los pacientes con AHMT asociada a AAF.
- ∉ Estudiar la prevalencia de SAF catastrófico como manifestación de AHMT en estos pacientes.
- ∉ Analizar la evolución de estos pacientes y el papel que sobre ella juegan los diferentes esquemas terapéuticos.

4.2.2. Segundo Trabajo: *“Síndrome de distrés respiratorio agudo en el Síndrome Antifosfolipídico Catastrófico”*

- ∉ Describir las características clínicas y biológicas de los pacientes con SAF catastrófico y SDRA.

Objetivos

- ≠ Analizar la evolución de los pacientes con SAF catastrófico y SDRA.
- ≠ Conocer los datos anatomopatológicos de los pacientes con SAF catastrófico y SDRA.

4.2.3. Tercer Trabajo: *“Mortalidad en el Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico: Factores pronósticos”*

- ≠ Estudiar las causas de mortalidad y los factores de mal pronóstico en los pacientes con SAF catastrófico.
- ≠ Determinar la influencia del año de diagnóstico en la evolución de los pacientes.
- ≠ Establecer la influencia de los diversos tratamientos en la supervivencia de los pacientes con SAF catastrófico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La baja prevalencia del SAF catastrófico (alrededor del 1%) impide la realización en estos pacientes de estudios prospectivos basados en la casuística de una solo centro. En un intento de recopilar toda la información posible de estos casos se ha creado el “Catastrophic Antiphospholipid Síndrome (CAPS) Registry” en el año 2001 como un registro electrónico internacional de pacientes con SAF catastrófico, siendo el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona el que actúa de centro coordinador para la recepción de la información. El diseño, confección y actualización del portal de Internet está a cargo del doctorando y coordinado por los directores de esta tesis. Este registro está patrocinado por el “*European Forum on Antiphospholipid Antibodies*”, el cuál constituye una red europea creada en 1996 que reúne más de 50 centros y grupos de trabajo dedicados a la investigación sobre los AAF y el SAF. El registro se ha diseñado con una estructura que ha permitido incorporarlo a Internet como un portal abierto de libre acceso a través de la siguiente dirección: [www.med.ub.es /MIMMUN/FORUM/CAPS. HTM](http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM). La recopilación de casos clínicos se realiza mediante las siguientes vías: a) comunicaciones personales de los facultativos que atienden a pacientes con SAF catastrófico en cualquier centro médico del mundo, b) mediante una búsqueda bibliográfica periódica a través del servidor de la *National Library of Medicine and the National*

Institutes of Health (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)

c) pacientes atendidos en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona. Con el propósito de facilitar la visualización de los datos, el registro se ha estructurado con un diseño de tablas según se detalla a continuación:

Tabla 1: Describe las características demográficas de los pacientes afectados de SAF catastrófico e incorpora datos como la edad, género, diagnóstico de la enfermedad subyacente (diferencia los pacientes afectados de SAF primario de aquéllos asociados a otras enfermedades autoinmunes), factor desencadenante o precipitante (su existencia tiene importantes consideraciones patogénicas y terapéuticas), manifestación previa de SAF (para poder diferenciar aquellos pacientes que tienen diagnóstico previo de SAF de aquéllos en que la variante catastrófica fue la primera manifestación), SAF catastrófico como primera manifestación de SAF (refuerza el concepto anterior), primera manifestación del SAF catastrófico (muchos pacientes inician el cuadro con una sola manifestación antes de generalizarse), aquí se destaca cuál es el órgano que inicia el cuadro y permite diferenciarlos de aquellos pacientes que directamente debutan con la manifestación multiorgánica). Tablas 2-3-4-5: Estas cuatro tablas detallan las manifestaciones clínicas en el momento en que se desarrolla el SAF catastrófico y están orientadas fundamentalmente a destacar la presencia del criterio clínico en relación con los criterios clasificatorios

definidos por consenso. En la Tabla 2 también se incluye la presencia de afectación periférica de grandes vasos, ya sea arterial o venosa, que puede coexistir con el cuadro de fallo multiorgánico. En cada una de estas cuatro tablas se analiza cada órgano en particular y se destacan los datos que se recogen acerca de las manifestaciones clínicas (síntomas o signos), diagnóstico por imagen (muchos pacientes no presentan manifestaciones clínicas pero la afectación del órgano se pone de manifiesto a través de estas exploraciones complementarias) y biopsia (este dato equivale tanto a hallazgos de biopsia como de autopsia).

Tabla 6: Describe las características biológicas de los pacientes afectados de SAF catastrófico. Se seleccionan los siguientes datos: AAC isotipo IgG, AAC isotipo Ig M y AL para evidenciar la presencia del criterio de laboratorio en relación a los criterios clasificatorios previamente definidos. Otros datos recogidos son la hemólisis, la presencia de esquistocitos en sangre periférica y la prueba de Coombs. Estos parámetros recogen las características de laboratorio compatibles con anemia hemolítica microangiopática trombótica. Otros datos son el tiempo de protrombina, los productos de degradación de la fibrina, el dímero D y la concentración plasmática de fibrinógeno. Estos datos evidencian las características de laboratorio compatibles con CID.

Finalmente, se recoge el dato de la trombocitopenia, característica compartida por las tres microangiopatías trombóticas.

Tabla 7: Analiza la evolución de los enfermos y destaca el tiempo de evolución para poner de manifiesto la presencia del criterio temporal según los criterios clasificatorios definidos previamente, la presencia de microangiopatía trombótica (criterio anatomopatológico), tratamiento y el desenlace clínico (referido sólo como recuperación o muerte).

Tabla 8: Es la tabla de referencias donde se reseña la procedencia de cada uno de los pacientes de la siguiente manera: reseña bibliográfica en aquellos pacientes obtenidos a partir de la búsqueda bibliográfica; nombre, apellidos y correo electrónico del médico que ha comunicado el caso; centro y país de procedencia para las comunicaciones personales. Cabe destacar que todas las tablas presentan en su primera columna el número que le corresponde a cada uno de los pacientes. En caso de recaída, cada episodio se describe de forma separada.

6. TRABAJOS PUBLICADOS

**6.1 ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA
TROMBÓTICA Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS**

**THROMBOTIC MICROANGIOPATHIC HAEMOLITIC
ANAEMIA AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES**

Gerard Espinosa, **Silvia Bucciarelli**, Ricard Cervera, Miguel
Lozano, Joan Carles Reverter, Gloria de la Red, Victor Gil,
Miguel Ingelmo, Josep Font, Ronald Asherson

Ann Reum Dis 2004; 63: 730-736 (IF: 6,96)

COMENTARIOS

Objetivos

En este trabajo analizamos las características clínicas de los pacientes con datos de laboratorio compatibles con anemia hemolítica microangiopática trombótica (AHMT) asociada a AAF.

Analizamos el “CAPS Registry” hasta diciembre de 2002 y ampliamos la búsqueda bibliográfica para detectar todos aquellos pacientes con datos de laboratorio compatible con AHMT asociados a AAF. Los pacientes fueron incluidos solamente si cumplían con los siguientes criterios: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (indicada por la presencia de esquistocitos en sangre periférica con prueba de Coombs negativa) y la presencia de AAF ya sea AL, AAC o ambos. Categorizamos a los pacientes como afectados de PTT cuando predominaba afectación neurológica y de SHU cuando predominaba la afectación renal. Los pacientes con SAF catastrófico extraídos del “CAPS Registry” cumplían con los criterios descritos para este síndrome.

Principales resultados

Hallamos 63 pacientes con AHMT asociada a AAF pero se excluyeron 18 porque no reunían información suficiente para el análisis. Por lo tanto, se analizaron 46 pacientes con 47 episodios de AHMT, debido a que uno de los pacientes presentó dos episodios.

Se observó un predominio del género femenino (78%) y una edad

media de 34 años. El 61% estaba afecto de SAF primario, mientras que el 33% fue diagnosticado de SAF asociado a LES. Cabe destacar que la AHMT fue la primer manifestación del SAF en 26 (57%) pacientes.

La forma de presentación de los 47 episodios de AHMT fue el SHU en el 26% y el SAF catastrófico en el 23%. Otros diagnósticos fueron insuficiencia renal aguda asociada al embarazo o parto en el 15%, hipertensión maligna y PTT en el 13%, síndrome HELLP en en el 4%, y asociado a trasplante renal en el 2%.

Los pacientes con AHMT representaron el 9 % de la serie de SAF catastrófico. En estos, 76% presentaron afectación renal y del SNC respectivamente, cutánea en el 48%, cardíaca en el 36 % y pulmonar en el 36% (en forma de SDRA como manifestación predominante). Otros órganos afectados fueron el hígado, el páncreas, el útero, el intestino, las glándulas suprarrenales y la hipófisis.

Las complicaciones obstétricas fueron el factor desencadenante más frecuente en 15 pacientes (53%), seguidos por procedimientos quirúrgicos en 4 pacientes (9%), infecciones en 2 (4%) y uso de anticonceptivos orales en 1 (2%).

El tratamiento más utilizado fueron los glucocorticoides en el 69% de los episodios, seguido por recambio plasmático en el 62%, anticoagulación en el 48%, tratamiento inmunodepresor en el 29% e inmunoglobulinas endovenosas en el 12 %. La mayoría de los pacientes recibieron una combinación de estos tratamientos. El 73 %

de los pacientes que recibieron recambio plasmático se recuperaron con una acentuada mejoría de las alteraciones de laboratorio y de las manifestaciones clínicas. Por el contrario, las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio empeoraron en los pacientes que fueron tratados inicialmente solo con glucocorticoides.

La mortalidad global fue del 22 %. De los tres pacientes que fallecieron en el contexto de SAF catastrófico, 2 de ellos no recibieron recambio plasmático y la otra paciente recibió una terapia combinada de glucocorticoides, anticoagulación y recambio plasmático con franca mejoría inicial clínica y de laboratorio, pero falleció un mes después del ingreso debido a una sepsis asociada a catéter por estafilococo aureus.

Conclusiones

Los resultados enfatizan la necesidad de una búsqueda sistemática de AAF en todos los pacientes con características clínicas y de laboratorio de AHMT. La existencia de AHMT asociada a AAF obliga a descartar la variante catastrófica del SAF. El recambio plasmático estaría indicado como primera línea de tratamiento en todos los pacientes con AHMT asociada a AAF.



Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies

G Espinosa, S Bucciarelli, R Cervera, M Lozano, J-C Reverter, G de la Red, V Gil, M Ingelmo, J Font and R A Asherson

Ann. Rheum. Dis 2004;63:730-736
doi:10.1136/ard.2003.007245

Updated information and services can be found at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/content/full/63/6/730>

These include:

Data supplement

"Web-only Tables"
<http://ard.bmjournals.com/cgi/content/full/63/6/730/DC1>

References

This article cites 78 articles, 15 of which can be accessed free at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/content/full/63/6/730#BIBL>

3 online articles that cite this article can be accessed at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/content/full/63/6/730#otherarticles>

Rapid responses

You can respond to this article at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/eletter-submit/63/6/730>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Topic collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Other Rheumatology](#) (1538 articles)

Notes

To order reprints of this article go to:
<http://www.bmjournals.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Annals of the Rheumatic Diseases* go to:
<http://www.bmjournals.com/subscriptions/>

EXTENDED REPORT

Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies

G Espinosa, S Bucciarelli, R Cervera, M Lozano, J-C Reverter, G de la Red, V Gil, M Ingelmo, J Font, R A Asherson

Ann Rheum Dis 2004;63:730–736. doi: 10.1136/ard.2003.007245

Tables W1 and W2 are available at <http://www.annrheumdis.com/supplemental>

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr R Cervera, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Catalonia, Spain; rcervera@clinic.ub.es

Accepted 14 June 2003

Objective: To analyse the clinical and laboratory features of patients with thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (TMHA) associated with antiphospholipid antibodies (aPL).

Methods: A computer assisted (PubMed) search of the literature was performed to identify all cases of TMHA associated with aPL from 1983 to December 2002.

Results: 46 patients (36 female) with a mean (SD) age at presentation of TMHA of 34 (15) years were reviewed. Twenty eight (61%) patients had primary antiphospholipid syndrome (APS). TMHA was the first clinical manifestation of APS in 26 (57%) patients. The clinical presentations were haemolytic-uraemic syndrome (26%), catastrophic APS (23%), acute renal failure (15%), malignant hypertension (13%), thrombotic thrombocytopenic purpura (13%), and HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count in association with eclampsia) syndrome (4%). Lupus anticoagulant was detected in 86% of the episodes of TMHA, and positive anticardiolipin antibodies titres in 89%. Steroids were the most common treatment (69% of episodes), followed by plasma exchange (PE) (62%), anticoagulant or antithrombotic agents (48%), immunosuppressive agents (29%), and immunoglobulins (12%). Recovery occurred in only 10/29 (34%) episodes treated with steroids, and in 19/27 (70%) episodes treated with PE. Death occurred in 10/46 (22%) patients.

Conclusions: The results emphasise the need for systematic screening for aPL in all patients with clinical and laboratory features of TMHA. The existence of TMHA in association with an APS forces one to rule out the presence of the catastrophic variant of this syndrome. PE is indicated as a first line of treatment for all patients with TMHA associated with aPL.

The term thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (TMHA) was introduced by Symmers in 1952 to describe clinical disorders related to the presence of localised or diffuse microvascular thrombosis.¹ TMHA is characterised by thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia (as indicated by erythrocyte fragmentation on peripheral blood smears) accompanied by a negative Coombs' test, fever, neurological symptoms, and kidney involvement.² The conditions that should be considered in the differential diagnosis of TMHA include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), haemolytic-uraemic syndrome (HUS), acute postpartum and contraceptive associated renal failure, malignant hypertension, HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count in association with eclampsia) syndrome, cancer, immunosuppressive treatment, systemic sclerosis, undifferentiated connective tissue disorder, and human immunodeficiency virus infection.³ Typical histological findings in this syndrome include hyaline thrombi composed of fibrin and platelets which occlude the microvasculature.

Recently, several reports have pointed out the relationship of TMHA with the presence of antiphospholipid antibodies (aPL).^{4–5} Systemic lupus erythematosus (SLE) was the first autoimmune disease in which the association of TMHA with aPL was recognised.^{6–8} In some patients with SLE it was found that renal lesions of TMHA might develop during the course of TTP or HUS or be associated with antiphospholipid syndrome (APS), regardless of the underlying type of lupus glomerulopathy existing.^{9–10} In the reports of coexistent SLE and TTP, lupus anticoagulant (LA) was documented in 2 of 12 patients^{5–11} and anticardiolipin antibodies (aCL) were recorded in 4 of 5 patients examined.^{5–12} Patients with a

previously diagnosed APS may also develop TMHA.^{4–13–14} One of these reported cases was a patient with a 7 year history of SLE complicated by APS who later developed TTP.¹³ Therefore, an association between aPL and the development of TMHA is clearly evident.

In this article we analyse the clinical and laboratory features of 46 patients—45 taken from published reports and one from our clinics—with TMHA associated with aPL, and support the hypothesis that TMHA might be a manifestation of the APS.

METHODS

A computer assisted (PubMed, National Library of Medicine, Bethesda, MD) search of the literature was performed to identify all cases of TMHA associated with aPL published in English, Spanish, and French from 1983 (when APS was first defined)¹⁵ to December 2002 (keywords: microangiopathic haemolytic anaemia, thrombotic microangiopathy, microangiopathic anaemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, haemolytic-uraemic syndrome, schistocytes, malignant hypertension, phospholipid, antiphospholipid, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, anticardiolipin, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, coagulation inhibitor, lupus inhibitor), and bibliographies of all articles

Abbreviations: aCL, anticardiolipin antibodies; aPL, antiphospholipid antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; FFP, fresh frozen plasma; HELLP, haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count in association with eclampsia; HUS, haemolytic-uraemic syndrome; LA, lupus anticoagulant; PE, plasma exchange; SLE, systemic lupus erythematosus; TMHA, thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; vWf, von Willebrand factor

were scanned for references not identified in the initial search. Only cases with well documented clinical summaries and relevant information were included. Data were summarised using a standardised data form, including sex, age, previous abortions or thrombotic events, immunological features, treatment, and evolution (web extra table W1, available at <http://www.annrheumdis.com/supplemental>).

For practical purposes, patients were included only if they had the following criteria: microangiopathic haemolytic anaemia, as indicated by erythrocyte fragmentation (schistocytes) on peripheral blood smears, with a negative Coombs' test, thrombocytopenia, and presence of LA or positivity for aCL, or both. We categorised patients as having TTP if neurological dysfunction predominated, whereas patients with predominantly glomerular damage were diagnosed as the HUS.

To facilitate synthesis of these data we categorised patients in the following diagnostic categories:

- SLE, if they met four or more criteria of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of SLE^{16, 17}
- "Lupus-like" syndrome if they met only two or three criteria
- "Primary" APS if they met criteria of the international consensus statement on preliminary classification criteria for definite APS syndrome,¹⁸ and did not meet any of the above described criteria for SLE or lupus-like syndrome
- "Catastrophic" APS if they presented with an acute devastating APS with multiple organ involvement, as previously defined.¹⁹

RESULTS

A total of 63 patients with TMHA associated with aPL were found in the literature search, but 18 of them (corresponding to six articles)²⁰⁻²⁵ were not included because their clinical and immunological characteristics were not described. Because of this, 46 patients—45 from the literature^{4, 5, 13, 14, 26-51} and one from our clinics (see appendix 1)—with 47 episodes of TMHA (one patient had two episodes of TMHA⁴⁰) were finally reviewed.

General characteristics

Table 1 shows the general clinical features of the complete series of patients. The patients comprised 36 (78%) women and 10 (22%) men with a mean (SD) age of 34 (15) years (range 7-73). Twenty eight (61%) patients had primary APS, 15 (33%) patients were categorised as having APS associated with defined SLE, 2 (4%) with lupus-like syndrome, and 1 (2%) with systemic sclerosis of paraneoplastic origin. During the follow up, the first diagnosis of primary APS was changed in three patients: one patient³² developed a clinical picture of SLE 3 months later, another patient¹⁴ developed a lupus-like syndrome 9 months later, and another³⁶ developed SLE 4 years later. In addition, one patient³⁵ had multicentric Castleman's disease, and the necropsy of another patient disclosed a carcinoma of the uterus with pleural, bone, and hepatic metastasis.⁴¹

Clinical presentation and precipitating factors

In 26 (57%) patients, TMHA was the first clinical manifestation of APS, whereas a total of seven (15%) patients had a previous history of major vascular occlusions. Deep venous thrombosis was reported as occurring in four (9%) patients, and in one this was accompanied by pulmonary embolism. Arterial occlusions occurred in two (4%) patients, arteriovenous fistula thrombosis in one, and haemodialysis vascular access and renal graft thrombosis in one patient.

Table 1 General characteristics of 46 patients (mean age 34 years) with thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia associated with antiphospholipid antibodies

Characteristic	No (%)
Sex	
Female	36 (78)
Male	10 (22)
Autoimmune diseases	
Primary APS	28 (61)
SLE	15 (33)
Lupus-like	2 (4)
Systemic sclerosis of paraneoplastic origin	1 (2)

Spontaneous abortions or fetal death had occurred in 14 (39%) of the 36 female patients.

Table 2 shows the clinical presentation of 47 episodes of TMHA. HUS was the most common clinical presentation (26%), occurring in the postpartum period in three patients, and then catastrophic APS (23%), acute renal failure (15%), malignant hypertension (13%), TTP (13%), HELLP syndrome (4%), amaurosis fugax with microangiopathic haemolytic anaemia (2%), thrombocytopenia (2%), and thrombotic microangiopathy in renal allograft (2%).

In 21/46 (46%) patients, some precipitating factors contributed to the development of TMHA (table 3). This occurred during pregnancy in nine patients (fetal death in one patient) and in the postpartum period in six patients (one with acute enterocolitis). Major surgical procedures were evident as precipitating factors in three patients (one vascular surgery and two after renal transplantation), infection in two, and renal biopsy and oral contraceptive use (one case each).

Histopathological studies

Histopathological studies were performed in 32 patients (kidney biopsy in 27). The major finding was the presence of fibrin thrombi in glomerular capillaries in 18/24 (75%) patients, followed by double contours in glomerular capillary walls in 12/24 (50%), ischaemic glomeruli in 11/24 (46%), fibrin thrombi in arterioles in 11/24 (46%), and interlobular arteries in 8/24 (33%). In three cases the results of renal histopathological examination were reported only as "consistent with thrombotic microangiopathy". In all cases, histological examination ruled out the presence of vasculitis.

Table 2 Clinical presentation of 47 episodes of thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia associated with antiphospholipid antibodies

Clinical presentation	No (%)
Haemolytic uraemic syndrome	12 (26)
Catastrophic antiphospholipid syndrome	11 (23)
Acute renal failure	7 (15)
In postpartum period	3
Pregnancy related	3
Malignant hypertension	6 (13)
Thrombotic thrombocytopenic purpura	6 (13)
HELLP syndrome	2 (4)
Amaurosis fugax with microangiopathic haemolytic anaemia	1 (2)
Thrombocytopenia	1 (2)
Thrombotic microangiopathy in renal allograft	1 (2)

Table 3 Precipitating factors in 46 patients with thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia associated with antiphospholipid antibodies

Precipitating factors	No (%)
Obstetric complications	15 (33)
During pregnancy	9
In the postpartum period	6
Major surgical and invasive procedures	4 (9)
After renal transplantation	2
Vascular surgery	1
Renal biopsy	1
Infections	2 (4)
Oral contraceptives	1 (2)

Laboratory findings

Table 4 shows the laboratory pattern of the patients in this series. LA was detected in 31/36 (86%) episodes of TMHA in which this test was performed. The aCL titre was positive in 39/44 (89%) episodes of TMHA. This comprised all patients who tested positive for the IgG isotype of aCL, 50% of patients who were positive for the IgM isotype, and only one patient who was positive for the IgA isotype. Both LA and aCL positivity were detected in 22/33 (67%) patients. Antinuclear antibodies were positive in 15/29 (52%) patients. Anti-dsDNA antibodies were found in 7/24 (29%) patients, all of them with defined SLE.

Treatment and outcome

Table 5 shows the treatment of the 47 episodes of TMHA. For the statistical analysis, each episode of TMHA was considered separately, including those in the patients who had recurrences. Data on treatment were not available in five patients. Finally, 42 episodes of TMHA were analysed. Steroids (usually in high doses) were the most common treatment, used in 29/42 (69%) episodes. Plasma exchange (PE) was used in the treatment of 62% of episodes. Fresh frozen plasma (FFP) was given as replacement fluid in 13 (50%) episodes, together with normal saline in two, and with albumin in one; 5% albumin in two (8%) episodes; and in 12 episodes this information was not specifically reported. In four (10%) episodes, infusion of FFP without plasma removal was used as treatment. Twenty (48%) episodes of TMHA were treated with some form of anticoagulant or antithrombotic agent (heparin in nine, aspirin in eight, dipyridamole in four, and oral anticoagulant in three). Immunosuppressive agents were used in 12 (29%) cases (cyclophosphamide in 10, vincristine in two, and azathioprine in one). Intravenous immunoglobulins were used in five (12%). Intravenous prostaglandin E1 was used in one case. Most patients, however, received a combination of these treatments (web extra table W2, available at <http://www.annrheumdis.com/supplemental>).

Table 4 Immunological features in 46 patients with thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia associated with antiphospholipid antibodies

Immunological features	No/total number (%)
Lupus anticoagulant	31/36 (86)
aCL	39/44 (89)
IgG aCL	27/27 (100)
IgM aCL	11/22 (50)
ANA	15/29 (52)
Anti-dsDNA	7/24 (29)

aCL, anticardiolipin antibodies; ANA, antinuclear antibodies; anti-dsDNA, anti-double stranded DNA antibodies.

Table 5 Treatment of 42 episodes of thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia associated with antiphospholipid antibodies

Treatment	No (%)
Steroids	29 (69)
Plasma exchange	26 (62)
FFP as replacement fluid	13
FFP with normal saline	2
FFP with albumin	1
Albumin	2
Infusion of FFP without plasma removal	4 (10)
Anticoagulant or antithrombotic agent	20 (48)
Heparin	9
Aspirin	8
Dipyridamole	4
Oral anticoagulant	3
Immunosuppressive agents	12 (29)
Cyclophosphamide	10
Vincristine	2
Azathioprine	1
Intravenous immunoglobulins	5 (12)

FFP, fresh frozen plasma.

When the presence or not of a single treatment is considered, recovery occurred in only 10/29 (34%) episodes treated with steroids (in all of them, steroids were used together with other treatments). In the seven cases in which steroids were the unique first treatment used, the clinical status and laboratory abnormalities worsened. Recovery occurred in 19 of the 26 (73%) episodes treated with PE. In nine patients this treatment was not the first treatment used, and its use correlated with a marked improvement of the laboratory abnormalities and patients' clinical status. Specifically, one patient presenting with a clinical picture of TTP was initially treated with steroids.³¹ No change in her neurological status was seen and the platelet count decreased. PE was then used, and the patient's neurological status improved and the platelet count rose. The same clinical course was seen in four additional patients,³²⁻³⁴ initially treated with steroids, heparin, and infusions of FFP and intravenous immunoglobulins. Indeed, one patient, presenting with malignant hypertension who had improved with PE, had a recurrence of thrombocytopenia upon withdrawal of PE.¹⁴ Another patient developed thrombocytopenia and worsening of her neurological status 3 weeks after the acute episode of catastrophic APS supervened.⁴⁸ Intravenous immunoglobulin was added but her mental status continued to deteriorate. Monthly intravenous cyclophosphamide did not improve the clinical status and, finally, PE was restarted. Significant improvement was noted within 48 hours, and the patient responded to repeated PE over 3 years. Only in one case was heparin use directly related to an improvement in laboratory abnormalities and clinical status.¹³ In four cases this improvement appeared when heparin was used together with other treatments (in three of them PE). In the remaining four cases in which heparin use was not followed by a clinical improvement, PE was not used. Considering the four patients treated with infusions of FFP, in two of them no significant response was noted and the remaining two were discharged, but renal function remained impaired.

Of seven patients who presented with vascular occlusions before the development of an acute episode of TMHA, only three were receiving anticoagulant treatment (two of them, prolonged oral anticoagulant treatment, and the third patient, aspirin and heparin subcutaneously during pregnancy and recurrent spontaneous abortions).

Among the 46 patients, 10 (22%) finally died. Specifically, death occurred in three patients with clinical presentation of catastrophic APS, two with TTP, two with HUS, and

thrombocytopenia, malignant hypertension, and acute renal failure (one case each). The causes of death were catastrophic APS (three patients), infection (three patients), and myocardial infarction, massive cerebral haemorrhage, and massive haemorrhage after abdominal surgery (one case each). The remaining patient³⁷ illustrates the difficulty of establishing the differential diagnosis between TTP and catastrophic APS. This patient presented with a clinical picture of SLE with diffuse proliferative glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy. In the post-biopsy course, she developed shortness of breath with bilateral pleural effusions. Renal function continued to deteriorate and then generalised tonic-clonic seizure occurred. At this moment, thrombocytopenia and haemolytic anaemia with an increase in schistocytes was noted, and an LA was detected. Finally, arterial desaturation occurred with a sinus bradycardia, which progressed to asystole and was followed by unsuccessful resuscitation. The postmortem examination of this patient showed extensive arteriolar and small arterial hyaline thrombi in multiple organs, including the myocardium, cerebral cortex, pancreas, kidney, and genitourinary tract. In some cases, the differential diagnosis between TTP and catastrophic APS remains difficult, and the patient described is an example of this problem (Appendix 1).

DISCUSSION

The term TMHA was first introduced to describe conditions in which localised or diffuse microvascular thrombosis occurs.¹ TMHA encompasses a spectrum of disorders including TTP, HUS, malignant hypertension, postpartum renal failure, pre-eclampsia, and scleroderma renal crisis. The typical clinical picture may be complicated by thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia, fever, neurological symptoms, and/or renal dysfunction, but not all these manifestations are required. Table 6 shows an attempt to establish a differential diagnosis of disorders that present with TMHA.

An intriguing question is whether aPL may have a role in the development of TMHA in patients with SLE. On the one hand, because aPL are present in up to 50% of patients with SLE,⁵² a positive aPL assay could be expected in a similar proportion of patients with SLE who develop TTP without necessarily implying an existing causal relationship. In a review of 28 patients with SLE and TMHA performed by Neshet *et al.*,⁵³ tests for LA or aCL were reported in eight patients and were positive in five. The contribution of aPL to the association of TTP and SLE was also suggested by the review of Musio *et al.*⁴⁴ These authors detected aCL in nearly half of the patients tested (8/17) and the LA was seen in 14% (2/14).

The role of aPL in idiopathic TMHA is controversial. Although aPL have not commonly been detected in primary TTP^{54, 55} or HUS,²⁰ there are some data favouring a causal relationship. Ardiles *et al* studied 17 patients presenting with diarrhoea associated HUS.²⁰ The possibility of SLE was

excluded clinically and by laboratory tests. IgG aCL were present in eight patients, two patients had IgM aCL, and one had IgA antibodies on the solid phase enzyme linked immunosorbent aCL assays. Von Tempelhoff *et al* studied the incidence of acquired and/or inherited thrombophilia in 32 women with HELLP syndrome.⁵⁶ Twenty two of them presented with aPL positivity: 17 with LA and 15 with aCL. They concluded that the aPL were the predominant thrombophilia defect, being present in 69% of patients with HELLP syndrome and thrombophilia defects. Most cases of HELLP syndrome are however aPL negative. Indeed, in our review, 28 (61%) patients were categorised as having a primary APS, and TMHA was the first manifestation of the APS in 26 (93%) of them. In the light of these data, we may conclude that in some patients (with or without SLE), aPL may play a part in the development of TMHA.

The aetiology of TMHA, especially in autoimmune diseases, is unclear. Systemic endothelial cell damage appears to be a central phenomenon in the pathogenesis of all TMHA syndromes. Direct evidence for this is the demonstration of apoptosis of microvascular endothelial cells in spleens removed from patients with TTP⁵⁷ and the demonstration that plasma from patients with TTP or adult HUS can cause apoptosis of microvascular endothelial cells.⁵⁸ Endothelial damage, regardless of its aetiology, may result in widespread release of unusually large von Willebrand factor (vWF) multimers. A plasma vWF-cleaving protease (a metalloproteinase) has been postulated to decrease the size of large vWF multimers to their normal size in plasma after secretion. Deficiency of this protease has been reported in patients with acute idiopathic TTP,⁵⁹ and an IgG autoantibody to the enzyme itself is responsible for its depletion. vWF-cleaving protease deficiency may result in larger plasma vWF multimers that can cause platelet agglutination.⁶⁰ However, these abnormalities may not be specific for idiopathic TTP. Other studies have shown that thrombotic episodes, especially arterial thrombosis, were more common in LA positive patients with low vWF-cleaving protease activity.⁶¹ Moreover, Diez-Ewald *et al* found that vWF was significantly higher in patients with LA and thromboses and considered that the increased vWF was derived from endothelial cells damaged by LA.⁶² An abnormal vWF multimeric pattern was found in 71% of patients with multiple abortions and in 50% of those with strokes.⁶³ These results suggest that decreased activity of vWF-cleaving protease may be an additional risk factor for arterial thrombosis in patients with aPL. Trent *et al* described two patients with chronic relapsing TTP and aPL.²⁵ The first was found to have unusually large vWF multimers in her plasma during TTP remission. Plasma of the second patient has not been analysed for the presence of unusually large vWF multimers. We could not include these two patients in our review because the aPL encountered were antiphosphatidylinositol IgM and antiphosphatidylserine IgM respectively, with aCL and LA negativity. Mukai *et al* described a patient with arterial thromboses in APS

Table 6 Differential diagnosis of thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia

	HUS	Catastrophic APS	TTP	Malignant hypertension
Thrombocytopenia	+	++	+++	+
Microangiopathic haemolytic anaemia	+	+	+	+
Fever	+	+/-	++	-
CNS disease	+	++	+++	+
Renal disease	+++	+	+	++
Hypertension	+	+/-	+/-	+++

HUS, haemolytic-uraemic syndrome; APS, antiphospholipid syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; CNS, central nervous system.

associated with an excess of a large multimer of vWF.⁶⁴ Unfortunately, these authors did not measure the activity of vWF-cleaving protease or the antibodies. Until now, the levels of vWF-cleaving protease have only been investigated in one patient with SLE and aPL who developed TTP or a TTP-like syndrome, similar to catastrophic APS.⁶⁵ The authors found a decreased vWF-cleaving protease activity. On the basis of this finding, it is possible that some cases of catastrophic APS had been diagnosed as TTP and/or cases of TTP had been diagnosed as catastrophic APS. As there are no more reports of any relationship between this protease, phospholipids, and TMHA, further evaluation is needed.

As we indicated above, endothelial damage is thought to be another important aetiological factor in some forms of TMHA, resulting in the release of unusually large vWF forms, theoretically overwhelming physiological degradation systems and causing a relative deficiency of vWF-cleaving protease.⁶⁶ Patients with malignant hypertension or HELLP syndrome (17% of the patients in our review) showed endothelial injury, indicated by the higher vWF levels and raised serum levels of vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin, respectively.^{67, 68} There is evidence that endothelial cells do appear to have a role in the induction of the prothrombotic diathesis of the APS. Autoantibodies including aPL, anti-endothelial cell, and anti-dsDNA have all been shown to react with endothelial cells, providing a stimulatory signal, and up regulation of adhesion molecules or tissue factor. Nakamura *et al* demonstrated that LA could induce apoptosis in umbilical vein endothelial cells,⁶⁹ and the IgG from patients with aPL can enhance endothelial cell adhesion molecule expression and monocyte adherence.⁷⁰

However, other pathogenic mechanisms cannot be completely ruled out⁷¹ because a decrease in specific vWF-cleaving protease activity has been found in 89% of TTP patients but only in 13% of patients with HUS.^{72, 73} In addition, Hashimoto *et al* were able to find from lupus prone mice a hybridoma clone producing an antibody able to induce thrombotic microangiopathy with some characteristics of TTP when injected into syngeneic mice.⁷⁴

The clinical picture of TMHA, SLE, and APS may overlap and, if any two of the three conditions coexist in the same patient, the diagnosis may be difficult at the time of initial presentation. In one patient the diagnosis of TTP was based on thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia, motor epileptic fits, and fever without any evidence of infection or disseminated intravascular coagulation. The partial thromboplastin time was prolonged owing to the presence of LA. The authors excluded the diagnosis of catastrophic APS owing to the presence of microangiopathic haemolytic anaemia in the absence of any evidence of disseminated intravascular coagulation, but we consider that this patient might be categorised as having catastrophic APS. In some patients, the diagnosis of TTP does not exclude the diagnosis of catastrophic APS, but TTP specifically and TMHA, in general, may be the clinical presentation of an APS.

Patients treated with PE had a recovery rate of 73%. In fact, PE is the most important component of treatment and is indicated for all patients with suspected TTP and HUS.⁷⁵ However, in contrast with TTP, where the infusion of healthy plasma, in addition to the removal of the patient's plasma, is very important for recovery, some published reports (exemplified in the patient reported here) suggest that in the case of catastrophic APS, removal of the plasma containing the damaging substance may be enough to establish remission without the need for the infusion of healthy plasma. Because plasma infusion is generally associated with more severe immediate adverse effects than infusion of 5% albumin,⁷⁶ and because FFP may on occasion be associated with severe complications⁷⁷ whereas albumin solution is almost free of

side effects, it might be advisable to begin treatment of a catastrophic APS with PE using 5% albumin as a replacement fluid and, only when there is a lack of prompt response, consider the use of FFP. The value of additional treatments (especially antiplatelet drugs and steroids) is unknown. An appropriate randomised study to assess the role of steroids has not been carried out. Consequent on this analysis and review, we recommend, in cases of TMHA in association with APS, the use of PE as a first line of treatment. However, steroids should be still used in association with anti-coagulation, in order to limit or treat the massive cytokine release.

In conclusion, TMHA is a rare complication in patients with APS but it may be the first clinical manifestation of this syndrome. Furthermore, it may be part of the multiorgan failure syndrome seen in patients with catastrophic APS. This would support the need for systematic screening for LA and aCL in all patients with clinical and laboratory features of microangiopathic haemolytic anaemia. In addition, the existence of TMHA in an APS mandates the ruling out of the existence of the catastrophic variant of this syndrome. PE, perhaps using albumin as the initial replacement fluid, is the most important component of treatment and is indicated as first line of treatment for all patients with TMHA associated with aPL.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by Spanish Grants FIS 99/0280, 99/0148, and 00/1048. Gloria de la Red is a research fellow sponsored by a grant from Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Authors' affiliations

G Espinoso, S Bucciarelli, R Cervera, G de la Red, V Gil, M Ingelmo, J Font, Department of Autoimmune Diseases, Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Catalonia, Spain

M Lozano, J-C Reverter, Department of Haemotherapy and Haemostasis, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Catalonia, Spain

R A Asherson, Rheumatic Diseases Unit, Department of Medicine, University of Cape Town School of Medicine, Cape Town, South Africa

APPENDIX 1

CASE REPORT

A 32 year old man was admitted with a 2 week history of confusion, headache, vomiting, abdominal pain, and fatigue. His previous medical and surgical history was unremarkable, and no drugs had been taken previously. On admission, the patient appeared confused with a bi-temporal headache. Blood pressure was 155/90 mm Hg and physical examination did not disclose any significant findings, except for a distended, non-tender abdomen. Bowel sounds were sluggish. Initial laboratory data included white blood cell count $9.6 \times 10^9/l$ with normal differential, haemoglobin 86 g/l, platelet count $48 \times 10^9/l$, lactate dehydrogenase 1159 IU/l (normal range 250–450), haptoglobin 0.087 g/l (0.320–1.810), and serum creatinine 140 $\mu\text{mol/l}$ (30–110). Both direct and indirect Coombs' test were negative and peripheral blood smear showed many schistocytes. Urine analysis showed 2+ protein with mild haematuria (10 red blood cells/high power field). The prothrombin time and activated partial thromboplastin time were within the normal ranges, and normal D-dimer levels were found. Magnetic resonance imaging of the brain showed changes consistent with mild microvascular ischaemia in the cerebral white matter.

Soon after his admission, he developed episodes of an acute coronary syndrome (angina), and an electrocardiogram showed T wave inversion and Q waves on the inferior surface.

Creatine kinase and troponine T tests were normal. A myocardial gammagraphy perfusion study showed mild anterolateral and inferior ischaemia. LA (determined following the guidelines of the Subcommittee for the Standardisation of Lupus Anticoagulants of the International Society of Thrombosis and Hemostasis²⁸) was present and aCL IgG, measured using standardised enzyme linked immunosorbent assay (ELISA; Chesire Diagnostics, Chester, United Kingdom), was markedly raised at 65.9 IgG phospholipid (GPL) units (normal <15 GPL units). Antinuclear, anti-double stranded DNA antibodies, rheumatoid factor, and cryoglobulin levels were negative. Because of altered mental status, microangiopathic haemolytic anaemia, thrombocytopenia, renal failure, and cardiac involvement, a presumptive diagnosis of catastrophic APS was made.

Treatment was started with PE using 5% albumin as replacement fluid (four sessions), intravenous prednisolone (80 mg daily), and intravenous heparin. After 20 days in hospital, his neurological, renal, and cardiac status stabilised and thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia resolved. During 12 months of follow up, with tapering doses of prednisone and coumadin adjusted to an international normalised ratio of 2.5–3.5, there was no evidence of recurrent thromboembolism, although aCL IgM titres remained high (68 MPL units) and LA was still present.

REFERENCES

- Symmers W. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *BMJ* 1952;ii:897–903.
- Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:219–41.
- Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH, Phillips LD. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20–1997. *N Engl J Med* 1997;336:1895–903.
- Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:1916–18.
- Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 1992;19:1474–8.
- Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985;145:1389–95.
- Kant KS, Pollak VE, Weiss MA, Glueck HI, Miller AN, Hess EV. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:71–86.
- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682–98.
- 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;20:463–71.
- Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1991;39:1225–31.
- Gatenby PA, Smith H, Kirwan P, Lauer CS. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and review of relationship. *J Rheumatol* 1981;8:504–8.
- Itoh Y, Sekine H, Hosono O, Takeuchi T, Koide J, Takano M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus: clinical significance of anti-platelet antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;57:125–36.
- Hughson MD, Nadasdy T, McCarty GA, Sholer C, Min KW, Silva F. Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992;20:150–8.
- Sirvent AE, Enriquez R, Antolin A, Cabezuolo JB, Gonzalez C, Arenas MD. Malignant hypertension and antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1996;73:368–9.
- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987;26:19.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508–12.
- Ardiles LG, Olavarria F, Elgueta M, Moya P, Mezzano S. Anticardiolipin antibodies in classic pediatric hemolytic-uremic syndrome: a possible pathogenic role. *Nephron* 1998;78:278–83.
- Becquemont L, Thervet E, Rondeau E, Lacave R, Mougenot B, Sraer JD. Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 1990;10:254–8.
- Cacoub P, Wechsler B, Piette JC, Beaufrils H, Herremans G, Bletry O, et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:479–85.
- Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:355–68.
- Morita H, Suwa T, Daidoh H, Takeda N, Ishizuka T, Yasuda K. Case report: diabetic microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with antiphospholipid syndrome. *Am J Med Sci* 1996;311:148–51.
- Trent K, Neustater BR, Lottenberg R. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid antibodies: a report of two cases. *Am J Hematol* 1997;54:155–9.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355–77.
- Baid S, Pascual M, Williams Jr WW, Talkoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:146–53.
- Bendon RW, Wilson J, Getahun B, Bel-Kahn J. A maternal death due to thrombotic disease associated with anticardiolipin antibody. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:370–2.
- Cervenky KC, Sawitzke AD. Relapsing catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a mimic for thrombotic thrombocytopenic purpura? *Lupus* 1999;8:477–81.
- Chew CG, Bannister KM, Mathew TH, Russ G, Seymour A. Thrombotic microangiopathy related to anticardiolipin antibody in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:436–8.
- do Sameiro Faria M, Mota C, Barbot J, Alvares S, Jardim H, Vilarinho A, et al. Haemolytic uraemic syndrome, cardiomyopathy, cutaneous vasculopathy and anti-phospholipid activity. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1891–2.
- Gherman RB, Tramont J, Connito DJ. Postpartum hemolytic-uremic syndrome associated with lupus anticoagulant. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:471–4.
- Grinberg AR, Heller PG, Correa G, Sarano JF, Molinas FC, Nicastro MA, et al. Síndrome antifosfolipídico catastrófico. Comunicación de dos formas de presentación. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:743–6.
- Huang JJ, Chen MW, Sung JM, Lan RR, Wang MC, Chen FF. Postpartum hemolytic uraemic syndrome associated with antiphospholipid activity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:182–6.
- Jain R, Chartash E, Susin M, Furie R. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:173–82.
- 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.
- Kniaz D, Eisenberg GM, Elrad H, Johnson CA, Valaitis J, Bregman H. Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies. A case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1992;12:126–33.
- Kon SP, Kwan JT, Raftery MJ. Reversible renal failure due to the antiphospholipid antibody syndrome, pre-eclampsia and renal thrombotic microangiopathy. *Clin Nephrol* 1995;44:271–3.
- Kupferminc MJ, Lee MJ, Green D, Peaceman AM. Severe postpartum pulmonary, cardiac, and renal syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1994;83:806–7.
- Lacueva J, Enriquez R, Cabezuolo JB, Arenas MD, Teruel A, Gonzalez C. Acute renal failure as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1993;64:479–80.
- Lajoie G, Kumar S, Min KW, Silva FG. Renal thrombotic microangiopathy associated with multicentric Castleman's disease. Report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1021–8.
- Meyrier A, Becquemont L, Weill B, Callard P, Rainfray M. Hemolytic-uremic syndrome with anticardiolipin antibodies revealing paraneoplastic systemic scleroderma. *Nephron* 1991;59:493–6.
- Musa MO, Nounou R, Sahovic E, Seth P, Qadi A, Aljurf M. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus and phospholipid autoantibodies. *Eur J Haematol* 2000;64:433–5.
- Musio F, Bohem EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:1–19.
- Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, Pfister DA, Young RG, Webb RL, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 1997;40:1534–9.
- Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufrils H, Grunfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507–18.
- Ornstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy; a report of 2 cases. *J Rheumatol* 1994;21:1360–4.
- Petrus T, Rudolph B, Filler G, Zimmering M, Ditscherlein G, Loening SA, et al. An adolescent with acute renal failure, thrombocytopenia and femoral vein thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:480–3.

- 49 **Sakaguchi S**, Kitazawa K, Watanabe M, Mukai K, Totsuka D, Shibata T, et al. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome with acute renal failure showing thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 1999;**19**:594-8.
- 50 **Vivaldi P**, Andreotti C, Mazzon C, Pedrazzoli M. A "primitive" catastrophic antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 1994;**79**:173-6.
- 51 **Zakynthinos EG**, Vassilakopoulos T, Kontogianni DD, Roussos C, Zakynthinos SG. A role for transoesophageal echocardiography in the early diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000;**248**:519-24.
- 52 **Cervera R**, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;**72**:113-24.
- 53 **Nesher G**, Hanna VE, Moore TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic microangiographic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;**24**:165-72.
- 54 **Caporali R**, Choucair J, Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Montecucco C. Autoantibody profile in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1992;**13**:33-6.
- 55 **Montecucco C**, Di Lauro M, Bobbio-Pallavicini E, Longhi M, Caporali R, De Gennaro F, et al. Anti-phospholipid antibodies and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Rheumatol* 1987;**5**:355-8.
- 56 **von Tempelhoff GF**, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets. *Thromb Res* 2000;**100**:363-5.
- 57 **Dang CT**, Magid MS, Weksler B, Chadburn A, Laurence J. Enhanced endothelial cell apoptosis in splenic tissues of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999;**93**:1264-70.
- 58 **Mitra D**, Jaffe EA, Weksler B, Hajjar KA, Soderland C, Laurence J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997;**89**:1224-34.
- 59 **Furlan M**, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;**339**:1578-84.
- 60 **Tsai HM**, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;**339**:1585-94.
- 61 **Yamazaki S**, Taki M, Yasumuro Y, Takayama S, Miyake F, Fujimura Y, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease activity in patients of collagen disease with antiphospholipid antibodies. *Rinsho Byori* 2002;**50**:301-7.
- 62 **Diez-Ewald M**, Torres-Guerra E, Vizcaino G, Arteaga-Vizcaino M. Platelet function in patients with lupus anticoagulant and thrombosis. *Invest Clin* 1995;**36**:13-21.
- 63 **Schinco P**, Borchiellini A, Tamponi G, Montaruli B, Garis G, Bazzan M, et al. Lupus anticoagulant and thrombosis: role of von Willebrand factor multimeric forms. *Clin Exp Rheumatol* 1997;**15**:5-10.
- 64 **Mukai M**, Ieko M, Atsumi T, Notoya A, Kohno M. Multiple thromboses in major arteries in a patient with antiphospholipid syndrome associated with excess of a large multimer of von Willebrand factor. *Lupus* 2001;**10**:895-6.
- 65 **Matsuda J**, Sanaka T, Gohchi K, Matsui K, Uchida S, Matsumoto M, et al. Occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies in association with a decreased activity of von Willebrand factor-cleaving protease. *Lupus* 2002;**11**:463-4.
- 66 **Elliott M**, Nichols W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clinic Proc* 2001;**76**:1154-62.
- 67 **Heyl W**, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schroder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause endothelial activation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;**86**:35-41.
- 68 **Lip GYH**, Edmunds E, Hee FLS, Blann AD, Beevers DG. A cross-sectional, diurnal, and follow-up study of platelet activation and endothelial dysfunction in malignant phase hypertension. *Am J Hypertens* 2001;**14**:823-8.
- 69 **Nakamura N**, Shidara Y, Kawaguchi N, Azuma C, Mitsuda N, Onishi S, et al. Lupus anticoagulant autoantibody induces apoptosis in umbilical vein endothelial cells: involvement of annexin V. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;**205**:1488-93.
- 70 **Simantov R**, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;**96**:2211-19.
- 71 **Moake JL**. Mechanisms of disease - thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;**347**:589-600.
- 72 **Mori Y**, Wada H, Gabazza EC, Minami N, Nobori T, Shiku H, et al. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 2002;**42**:572-80.
- 73 **Veyradier A**, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001;**98**:1765-72.
- 74 **Hashimoto K**, Tabata N, Fujisawa R, Matsumura H, Miyazawa M. Induction of microthrombotic thrombocytopenia in normal mice by transferring a platelet-reactive, monoclonal anti-gp70 autoantibody established from MRL/lpr mice: an autoimmune model of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 2000;**119**:47-56.
- 75 **George JN**. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;**96**:1223-9.
- 76 **McLeod BC**, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999;**39**:282-8.
- 77 **Goodnough LT**, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Medical progress - transfusion medicine (first of two parts) - blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;**340**:438-47.
- 78 **Brandt JT**, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;**74**:1185-90.

**6.2 SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO EN
PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO
CATASTRÓFICO:**

Análisis de una serie de 47 pacientes

**THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN
CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME:**

Analysis of a Series of 47 patients.

Silvia Bucciarelli, Gerard Espinosa, Ronald Asherson,
Ricard Cervera, Gisela Claver, José A Gómez-Puerta,
Manuel Ramos- Casals, Miguel Ingelmo, and Josep Font for
the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project
Group.

Ann Rheum Dis 2006; 65:81-86 (IF : 6,96)

COMENTARIOS

Objetivos

En el presente trabajo analizamos las características clínicas y biológicas de los pacientes con SAF catastrófico y SDRA.

Analizamos el registro internacional de pacientes con SAF catastrófico (“CAPS Registry”), el cual incluía 220 pacientes hasta febrero de 2004.

Seleccionamos del “CAPS Registry” todos aquellos pacientes con diagnóstico de SDRA considerado por los médicos que los trataron en función de los criterios diagnósticos del consenso americano-europeo.

Principales resultados

Del total de pacientes presentes en el “CAPS Registry” la afectación pulmonar estuvo presente en 150 (68%) pacientes, siendo el segundo órgano mas frecuentemente afectado después del riñón. Encontramos datos compatibles con SDRA en 56 pacientes, de los cuales 9 fueron excluidos, 3 de ellos por presentar neumonía como causa del SDRA, 3 por insuficiencia cardiaca concomitante, 2 por hemorragia alveolar diagnosticada por biopsia y uno porque la autopsia reveló la presencia de un carcinoma de origen desconocido. Por lo tanto, consideramos para el estudio un total de 47 pacientes con diagnóstico de SDRA, que representan el 31% de los pacientes con afectación pulmonar.

La edad media de los pacientes con SDRA fue de 34 ± 16 años (límites: 9-74). Treinta y seis (77%) pacientes fueron de género femenino, 22 (47%) fueron diagnosticados de SAF asociado a LES y 19 (40%) de SAF primario.

Los episodios de SAF catastrófico asociado a SDRA estuvieron precedidos en el 68 % por un factor desencadenante. Las infecciones ocurrieron en 17 (32%) de los pacientes, ya sea de vías aéreas superiores, del tracto urinario o digestivas. Causas comunes de SDRA como neumonía o sepsis aparecieron en 3 pacientes.

Procedimientos quirúrgicos tanto mayores como menores, fueron descritos en 6 (13%) pacientes. Otros factores precipitantes fueron: fármacos (11%), complicaciones obstétricas (9%), brote lúpico (4%) e interrupción de la anticoagulación (2%).

Respecto a las manifestaciones clínicas de los pacientes con SAF catastrófico asociado a SDRA, el órgano mas frecuentemente afectado fue el riñón (81%), seguido por el sistema nervioso central (77%) principalmente en forma de encefalopatía y accidentes vasculocerebrales, pero ocasionalmente con convulsiones y mielitis transversa. Las manifestaciones cutáneas estuvieron presentes en el 55% y consistieron en livedo reticularis, úlceras, gangrena, isquemia digital y púrpura. El 51% de los pacientes tuvieron afectación cardiaca, principalmente insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, endocarditis de Libman-Sacks y engrosamientos valvulares. El hígado estuvo afectado en el 26% de los pacientes, el tracto digestivo en el 19%, las glándulas suprarrenales en el 17%, el páncreas en el 10% y el bazo en el 5 %. Otros órganos ocasionalmente afectados fueron la retina, la pleura y el sistema nervioso periférico.

Los AAC del subtipo IgG se presentaron en 38 (81%) pacientes y del subtipo IgM en 16 (34%) mientras que el anticoagulante lúpico estuvo presente en 34 (72%) pacientes.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad, el género, los factores precipitantes, las manifestaciones clínicas y el perfil de AAF entre los pacientes con SAF catastrófico asociado a SDRA y los pacientes con SAF catastrófico sin esta manifestación.

Se realizó estudio anatomopatológico en 10 pacientes y el principal hallazgo fue la presencia de microangiopatía trombótica en el 70 %.

La anticoagulación se utilizó en el 95% de los pacientes, seguido por glucocorticoides en el 89%. Los fármacos inmunodepresores se utilizaron en el 43% de los pacientes, fundamentalmente ciclofosfamida. Las gammaglobulinas endovenosas se utilizaron en el 48% y el recambio plasmático se realizó en el 34% de los pacientes. La mortalidad fue del 40 % y no encontramos diferencia estadísticamente significativa en el índice de recuperación considerando cada tratamiento individualmente.

Conclusiones

El SRDA es la manifestación pulmonar predominante en los pacientes con SAF catastrófico. El diagnóstico de SDRA en pacientes con AAF obligaría a descartar la existencia de la variante catastrófica del SAF y a un tratamiento diferente. Por otra parte, el diagnóstico de SDRA en pacientes sin una patología subyacente evidente, obligaría a determinar los AAF.



The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients

S Bucciarelli, G Espinosa, R A Asherson, R Cervera, G Claver, J A Gómez-Puerta, M Ramos-Casals, M Ingelmo and J Font for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group

Ann. Rheum. Dis 2006;65:81-86; originally published online 26 May 2005;
doi:10.1136/ard.2005.037671

Updated information and services can be found at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/content/full/65/1/81>

These include:

References

This article cites 33 articles, 8 of which can be accessed free at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/content/full/65/1/81#BIBL>

Rapid responses

You can respond to this article at:
<http://ard.bmjournals.com/cgi/eletter-submit/65/1/81>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Topic collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

- [Other Rheumatology](#) (1550 articles)
- [Other immunology](#) (870 articles)

Notes

To order reprints of this article go to:
<http://www.bmjournals.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Annals of the Rheumatic Diseases* go to:
<http://www.bmjournals.com/subscriptions/>

EXTENDED REPORT

The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients

S Bucciarelli, G Espinosa, R A Asherson, R Cervera, G Claver, J A Gómez-Puerta, M Ramos-Casals, M Ingelmo, J Font for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group*



Ann Rheum Dis 2006;**65**:81–86. doi: 10.1136/ard.2005.037671

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr Ricard Cervera, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Catalonia, Spain; rcervera@clinic.ub.es

Accepted 14 May 2005
Published Online First 26 May 2005

Background: The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a non-cardiogenic form of pulmonary oedema characterised by severe hypoxaemia refractory to oxygen therapy, with diffuse pulmonary infiltrates on chest radiographs. It can be precipitated by various serious medical and surgical conditions, including systemic autoimmune diseases. The "catastrophic" variant of the antiphospholipid syndrome (APS) is an accelerated form of this systemic autoimmune condition which results in multiorgan failure because of multiple small vessel occlusions.

Objective: To analyse the clinical and laboratory characteristics of patients with catastrophic APS who develop ARDS.

Methods: Cases with ARDS were selected from the web site based international registry of patients with catastrophic APS (CAPS registry) (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>) and their characteristics examined.

Results: Pulmonary involvement was reported in 150 of 220 patients with catastrophic APS (68%) and 47 patients (21%) were diagnosed as having ARDS. Nineteen (40%) of these patients died. Pathological studies were undertaken in 10 patients and thrombotic microangiopathy was present in seven. There were no differences in age, sex, precipitating factors, clinical manifestations, or mortality between catastrophic APS patients with and without ARDS.

Conclusions: ARDS is the dominant pulmonary manifestation of catastrophic APS. Thus the existence of ARDS in the context of an APS makes it necessary to rule out the presence of the catastrophic variant of this syndrome.

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a non-cardiogenic form of pulmonary oedema characterised by severe hypoxaemia refractory to oxygen therapy, with diffuse pulmonary infiltrates on chest radiographs.¹ It can be precipitated by various serious medical and surgical conditions.² Common causes include pneumonia, aspiration of gastric contents, sepsis, severe trauma with shock, and multiple transfusions.^{1,2} In the context of autoimmune diseases, several case reports have suggested that systemic lupus erythematosus (SLE) may be linked to ARDS.^{3–7}

In 1992, a new subset of the antiphospholipid syndrome (APS) was described, termed "catastrophic APS"⁸ or Asherson's syndrome,⁹ which has an acute and accelerated course. It is characterised by multiple vascular occlusive events, usually affecting small vessels, presenting over a short period of time, with laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (aPL).¹⁰ Several reviews have been published on a growing number of patients with this condition over the past few years.^{11–13} As more and more cases are documented, it has become obvious that there is an inordinately high frequency of pulmonary manifestations in the syndrome (particularly, ARDS), not seen with simple or "classic" APS.

Our objective in the present study was to analyse the clinical and laboratory characteristics of patients with catastrophic APS who develop ARDS.

METHODS

We analysed the web site based international registry of patients with catastrophic APS (the CAPS registry; [http://](http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM)

www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM) which, until February 2004 included 220 patients: 153 female and 67 male; mean (SD) age, 38 (14) years, range 7 to 74; 106 with primary APS, 88 with SLE, 11 with lupus-like syndrome, and 15 with other diseases.

We selected those patients diagnosed by their physicians in charge as having ARDS (ratio of Pao₂ to fraction of inspired oxygen (FiO₂) less than 200; evidence of bilateral infiltrates on chest radiographs; and no reason to suspect that the pulmonary oedema was cardiogenic).^{14,15} We included only cases with well documented clinical reports and fulfilling the classification criteria for catastrophic APS. Briefly, these criteria include evidence of involvement in three or more organs, systems, or tissues, development of manifestations simultaneously or in less than a week, confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue, and laboratory confirmation of the presence of aPL.¹⁰

We summarised data from these patients using a standardised form, including sex, age, diagnosis of the underlying disorder, main clinical manifestations, immunological features, treatment, and outcome. To facilitate synthesis of the data, we categorised patients into three major diagnoses according to their underlying disease or syndrome:

- SLE if they met four or more of the American College of Rheumatology criteria¹⁶;

Abbreviations: aPL, antiphospholipid antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; ARDS, acute respiratory distress syndrome; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; SIRS, systemic inflammatory response syndrome

- “lupus-like” syndrome if they met two or three American College of Rheumatology criteria;
- primary APS if they met criteria of the International Consensus Statement on preliminary classification for definite APS¹⁷ and did not meet the above criteria for SLE or lupus-like disease.

Fisher's exact test (bilateral) was employed for the statistical analysis, using the SPSS 10.0 statistical program.

RESULTS

General characteristics

Among the 220 patients included in the CAPS registry, pulmonary involvement was described in 150 patients (68%), and data suggesting ARDS were reported in 56 (25%). However, nine patients were excluded: three because of the presence of pneumonia as a cause of the ARDS, three because features of cardiac insufficiency were present, two because diffuse alveolar haemorrhage was revealed by biopsy, and one because necropsy revealed carcinoma of unknown origin. Thus 47 patients in all (21%) were considered to have ARDS, representing nearly one third (31%) of those having pulmonary involvement. The mean (SD) age of the patients with ARDS was 34 (16) years (range 9 to 74). Thirty six (77%) were female, 22 (47%) had SLE, 19 (40%) had primary APS, and 5 (11%) had lupus-like disease (in one case, this information was not available).

Precipitating factors and clinical manifestations

The general characteristics and precipitating factors of the catastrophic APS are summarised in table 1. In 17 patients (36%), precipitating factors were not identified. The most striking precipitating factor, found in 15 patients (32%), was infection, ranging from upper respiratory tract infections to gastrointestinal infections and other septic conditions such as urinary tract infection. Common causes of ARDS such as pneumonia or sepsis appeared to be precipitating factors of catastrophic APS in three patients. The second most frequent precipitating factor, found in six patients (13%), was surgery and invasive procedures, ranging from an endoscopic retrograde cholangio-pancreatography to various major operations. Others were associated with drug treatment (11%), obstetric complications (9%), SLE flares (4%), or withdrawal of anticoagulants (2%).

Intra-abdominal involvement was identified in 42 patients (89%), mainly consisting of renal (81%), hepatic (26%), gastrointestinal (19%), pancreatic (10%), adrenal (17%), and splenic (5%) manifestations. Thirty six patients (77%) had evidence of cerebrovascular complications, mainly encephalopathy and cerebrovascular accidents, but occasionally seizures or transverse myelitis. Skin manifestations were also frequent (55%) and consisted of livedo reticularis, ulcers, digital gangrene, purpura, and microthrombosis of small vessels. Twenty four patients (51%) had cardiac involvement, mainly cardiac failure and confirmed myocardial infarction, Libman-Sacks non-bacterial endocarditis, or silent valve lesions. Peripheral venous thrombosis was present in 12 patients (26%) and peripheral arterial occlusive disease in five (11%).

Other abnormalities occasionally encountered were retinal, pleural, and peripheral nerve lesions.

There were no differences in age, sex, precipitating factors, or clinical manifestations between catastrophic APS patients with and without ARDS.

Laboratory features

The IgG isotype of anticardiolipin antibodies (aCL) was reported as positive in 38 patients (81%) and the IgM aCL in

16 (34%). Lupus anticoagulant was present in 34 patients (72%).

Pathological features

Histopathological study of lungs was undertaken in 10 patients (necropsy in eight, lung biopsy in two). The main finding was non-inflammatory thrombotic microangiopathy which was present in seven patients; intra-alveolar haemorrhage and hyaline membrane formation were each present in two cases. In all cases, pathological examination ruled out vasculitis.

Treatment and outcome

The treatment and outcome of the 47 patients with ARDS and catastrophic APS are shown in table 2. Data on treatment were not available for three patients. Finally, 44 episodes of ARDS were analysed. Anticoagulation was the most frequent treatment, used in 42 patients (95%), followed by steroids in 39 (89%). Immunosuppressants were used in 19 patients (43%) (cyclophosphamide in 18 and vincristine in one), intravenous immunoglobulins were used in 21 patients (48%), and plasma exchange in 15 (34%). Intravenous prostaglandin was used in one case. Nineteen patients died (40%). There was no statistically significant difference in mortality between catastrophic APS with ARDS and without ARDS. No differences were found in the recovery rate depending on the use or not of a particular treatment.

DISCUSSION

ARDS is associated with a variety of clinical disorders. These can be divided into two categories: those associated with direct injury to the lung, with direct effects on pulmonary cells (pneumonia, aspiration of gastric contents, pulmonary contusion, near drowning, and inhalational injury); and those that cause indirect lung injury in the setting of a systemic process through acute systemic inflammatory responses (sepsis, severe trauma with shock and multiple transfusions, cardiopulmonary bypass, drug overdose, and acute pancreatitis).¹⁸ Overall, sepsis is associated with the greatest risk of progression to ARDS (approximately 40%).¹⁹ ARDS has also been documented in patients with SLE,³⁻⁷ which may be complicated by pulmonary hypertension,⁴ as well as in adult Still's disease.²⁰⁻²¹ Its occurrence in catastrophic APS is a completely new association. In the present study, we found a frequency of 21% of ARDS in the patients with catastrophic APS.

Although alveolar haemorrhage may be responsible for dyspnoea in patients with catastrophic APS, it is infrequently encountered, probably because it is difficult to diagnose.²² Once other causes (such as cardiac failure, pneumonia, and recurrent pulmonary emboli) have been excluded clinically and by the appropriate investigations, ARDS is by far the commonest underlying pulmonary condition encountered.

An intriguing question is whether aPL may play a role in the development of ARDS in patients with catastrophic APS or, conversely, whether ARDS is produced by the same factor that precipitates the catastrophic APS—that is, infection or surgery. Although it is difficult to draw any firm conclusion because of the sparse data, several findings point towards a direct link between aPL and ARDS.

The first of these is that the acute phase of ARDS is characterised by an influx of protein-rich oedema fluid, with associated red cells and neutrophils, into the air spaces secondary to increased permeability of the alveolar-capillary barrier.²³ This increase in endothelial and epithelial permeability allows higher molecular weight proteins, such as IgG and IgM, to enter the air spaces.²⁴ Maneta-Peyret *et al*²⁵ have reported an increased amount of IgG in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with ARDS in comparison

Table 1 General characteristics of patients with acute respiratory distress syndrome plus catastrophic antiphospholipid syndrome

Case*	Sex	Age (y)	Diagnosis	Previous APS manifestations	Precipitating factor	Other organ involvement at the time of catastrophic APS	LA	IgG aCL	IgM aCL
1 (2)	M	22	Lupus-like			PVT, CNS, kidney, skin	+	+	+
2 (3)	F	22	Lupus-like			Heart, CNS, kidney, skin, retina	+	+	+
3 (14)	F	11	SLE	Epilepsy	Intestinal infection	CNS, skin, liver	+	–	–
4 (16)	F	23	SLE		ERCP	Heart, CNS, kidney, liver	+	Moderate +	–
5 (20)	F	43	PAPS	DVT, fetal losses		Heart, kidney, GI tract, adrenals	+	276 GPL	–
6 (26)	M	45	SLE	DVT, PE, SVC thrombosis		CNS, central retinal vein thrombi	–	20	–
7 (33)	F	52	Lupus-like	Fetal loss	Diuretic	CNS, kidney, liver, GI tract, pancreas	NR	High +	High +
8 (36)	F	36	PAPS	DVT		Heart, kidney, GI tract, adrenal glands, thyroid, muscle, peripheral nerves	+	95 GPL	–
9 (41)	F	35	PAPS	Fetal loss, PAT, skin ulcers		CNS, kidney	+	46 GPL	4 MPL
10 (43)	M	47	PAPS			CNS	+	–	–
11 (46)	M	55	Lupus-like	DVT	ACE inhibitor	PVT, heart, kidney, skin	+	High +	–
12 (49)	F	74	PAPS	DVT, PE, LR, skin ulcers		Heart, CNS, kidney, retina	+	200 GPL	NR
13 (62)	F	48	PAPS	DVT	Cholecystomy, sepsis	Liver, GI tract, peripheral nerves	NR	Moderate +	Moderate +
14 (63)	M	47	PAPS	TIA, CVA, myocardial infarction	Leg ulcer infection	PAT, CNS, kidney, skin	+	+	NR
15 (69)	F	28	SLE		Pneumonia	Heart, kidney, skin, GI tract	NR	+	NR
16 (72)	F	42	SLE	Fetal loss, CVA, LR, thrombocytopenia		Heart, CNS, kidney, skin, liver, spleen	+	72 GPL	NR
17 (74)	F	16	PAPS		Upper respiratory infection	PVT, CNS, skin, peripheral nerves	+	100 GPL	–
18 (76)	F	21	SLE		Upper respiratory infection	PVT, heart, CNS, kidney, skin, transverse myelitis	–	88 GPL	–
19 (77)	F	54	SLE		Cutaneous and urinary infection, abdominal surgery	PVT, heart, skin, liver, transverse myelitis	–	–	96 MPL
20 (78)	F	17	PAPS		OC, sun exposure	PVT, heart, CNS, kidney, skin, transverse myelitis	–	104 GPL	–
21 (82)	F	26	SLE	DVT	Post-fetal loss	CNS, kidney, skin	NR	24 GPL	NR
22 (94)	M	18	SLE			Heart, CNS, kidney, skin, pleura	NR	+	NR
23 (99)	F	33	PAPS	Fetal loss, superficial venous thrombosis	Pregnancy, caesarean section	Heart, CNS, kidney, skin	+	>100 GPL	–
24 (104)	F	28	SLE	DVT, thrombocytopenia		PVT, heart, CNS, kidney	+	+	–
25 (106)	F	67	PAPS		Urinary infection	Heart, CNS, kidney	+	High +	–
26 (108)	F	20	PAPS		Throat infection	PVT, CNS, kidney, skin	–	+	–
27 (110)	F	22	SLE	Fetal loss	HELLP	CNS, kidney, cranial nerve	+	+	+
28 (121)	F	27	PAPS	DVT, fetal loss	Post-fetal loss	Heart, liver	–	72 GPL	–
29 (125)	F	39	Lupus-like	Fetal death, amaurosis fugax, TIA		Heart, CNS, kidney, skin	+	High +	–
30 (127)	F	49	SLE		Major abdominal surgery	PAT, heart, CNS, kidney, skin, GI tract, pancreas	+	128 GPL	–
31 (132)	M	39				Heart, CNS, kidney, skin, adrenal glands	+	174 GPL	–
32 (134)	F	21	PAPS	DVT	Vascular surgery	CNS, kidney, liver	+	High	High +
33 (149)	F	18	SLE	Thrombocytopenia	Respiratory infection	CNS, kidney, spleen, pancreas, thyroid	+	164 GPL	–
34 (158)	M	55	PAPS	DVT	ACE inhibitor	PVT, heart, kidney, skin	+	–	High +
35 (176)	F	47	SLE	LR, thrombocytopenia	Anticoagulation withdrawal	PAT, CNS, skin, adrenal glands	+	NR	NR
36 (177)	F	38	SLE	CVA, Budd-Chiari syndrome, thrombocytopenia	Sepsis	PAT, CNS, skin, adrenal glands	+	Moderate +	High +
37 (178)	F	63	SLE	Fetal loss, LR, Renal microangiopathy, thrombocytopenia	Major abdominal surgery	PAT, CNS, skin, GI tract, adrenal glands	+	Moderate +	High +
38 (183)	M	15	PAPS			PVT, liver	+	44 GPL	12 MPL
39 (184)	M	33	PAPS	Livedo reticularis, skin ulcers		Heart, CNS, kidney, skin	+	860 GPL	NR
40 (185)	F	52	PAPS	Fetal loss, CVA		CNS	–	Moderate +	–
41 (199)	M	11	SLE			PVT, heart, kidney	+	36 GPL	–
42 (200)	F	9	SLE	LR, digital ulceration	Lupus flare, urinary infection	CNS, skin	–	100 GPL	–
43 (201)	F	31	SLE		Oestrogens	Heart, CNS, kidney, liver, pancreas, myometrium	+	+	+
44 (204)	F	38	SLE		GI infection	CNS, kidney, skin	+	+	+

Table 1 Continued

Case*	Sex	Age (y)	Diagnosis	Previous APS manifestations	Precipitating factor	Other organ involvement at the time of catastrophic APS	LA	IgG aCL	IgM aCL
45 (207)	F	20	PAPS		GI infection	Kidney, GI tract	+	72 GPL	–
46 (211)	F	27	SLE	LR, skin ulcers	Lupus flare	PVT, CNS, kidney, skin, adrenal glands	+	High +	–
47 (213)	F	27	SLE		Upper respiratory infection	Heart, CNS, kidney, liver	+	Moderate +	–

*The numbers in parentheses correspond to the order of the cases in the CAPS registry.

ACE, angiotensin converting enzyme; aCL, anticardiolipin antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; CNS, central nervous system; CVA, cerebrovascular accident; DVT, deep venous thrombosis; ERCP, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; F, female; GI, gastrointestinal; HELLP, Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets syndrome; LA, lupus anticoagulant; LR, livedo reticularis; M, male; NR, not recorded; OC, oral contraceptives; PAPS, primary APS; SLE, systemic lupus erythematosus; SVC, superior vena cava; PAT, peripheral artery thrombosis; PE, pulmonary embolism; PVT, peripheral venous thrombosis; TIA, transient ischaemic attack; y, years.

with mechanically ventilated control patients. These antibodies were directed mainly against anionic phospholipids. However, it is difficult to determine whether the presence of

these autoantibodies was associated with modifications of the lipid composition of the surfactant or whether they were produced in response to damage to the alveolar or other cell membranes. Furthermore, these antibodies may be produced locally or be provided from plasma following the increased capillary–alveolar permeability present in ARDS. The same group showed that the aPL detected in the BALF of a patient developing ARDS during catastrophic APS did not have the same specificity towards the different phospholipids as aPL in the serum.²⁶ This supports the hypothesis of local production of aPL. Additionally, a quantitative as well as a qualitative deficiency of surfactant phospholipids was also observed.²⁶ The investigators suggested that antibodies directed against surfactant phospholipids could cause surfactant abnormalities and a resulting inflammatory reaction. Unfortunately, so far there are no experimental data on a possible effect of aPL on the function of the surfactant.

The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) secondary to cytokine activation could be another pathogenic mechanism of indirect injury in the ARDS associated to catastrophic APS. A complex network of cytokines initiate and amplify the inflammatory response in ARDS. The extensive tissue damage caused by catastrophic APS results in the liberation of excessive amounts of cytokines. Some of the major clinical manifestations of catastrophic APS resulting from multiple small vessel occlusive disease and consequent tissue necrosis (that is, ARDS and decreased cardiac function) may be directly attributable to SIRS.²⁷ In support of this is the recent report of a study in which the cytokine levels of a patient with catastrophic APS were evaluated. The study showed that vascular endothelial cell injury might play a major role in the pathogenesis of catastrophic APS.²⁸ The cytokines involved in ARDS include tumour necrosis factor α , interleukin 1 (IL1), IL6,²⁹ and macrophage migration inhibitory factor.³⁰ These have been found to be increased in both sera and BALF of ARDS patients, and they are responsible not only for ARDS but also for the cerebral oedema which may be a factor in the initial confusion and deterioration of consciousness seen in patients with SIRS, as well as the myocardial dysfunction encountered.³⁰ There appears to be a massive influx of neutrophils into the damaged tissues. The concentration of potent neutrophil chemoattractants, such as IL8, is also increased in BALF.³¹ Additionally, IL18—a proinflammatory cytokine which induces the production of several other cytokines—including interferon γ —and enhances T cell and natural killer cell toxicity as well as neutrophil migration and degranulation. It may also be implicated in acute lung inflammation by increasing neutrophil migration and lung vascular permeability. This cytokine may also be implicated in the pathogenesis of ARDS.²⁹

Finally, pathological examination of lung specimens from patients with ARDS in catastrophic APS showed extensive

Table 2 Treatment and outcome of patients with acute respiratory distress syndrome plus catastrophic antiphospholipid syndrome

Case*	Treatment	Outcome
1 (2)	AC, S, CP, PE	Recovery
2 (3)	AC, S, CP, PE	Recovery
3 (14)	AC, S	Recovery
4 (16)		Death
5 (20)		Death
6 (26)	AC, S, CP, PE, GG, vincristine, splenectomy	Death
7 (33)	AC, S, GG	Recovery
8 (36)	S, HD	Death
9 (41)	AC, S, PE, HD	Recovery
10 (43)	AC	Recovery
11 (46)	AC, fibrinolytics	Recovery
12 (49)	AC, S, GG	Recovery
13 (62)	AC, S	Recovery
14 (63)	AC, S, GG	Recovery
15 (69)		Death
16 (72)	AC, S, CP, PE	Death
17 (74)	AC, S	Recovery
18 (76)	AC, S, CP	Death
19 (77)	AC, S, CP	Recovery
20 (78)	AC, S, CP	Death
21 (82)	AC, S, CP	Recovery
22 (94)	S, CP, PE	Death
23 (99)	AC, S, GG	Death
24 (104)	AC, S, GG	Death
25 (106)	AC, S	Death
26 (108)	AC, S, CP, GG	Recovery
27 (110)	AC, S, GG	Recovery
28 (121)	AC, S	Recovery
29 (125)	AC, S, CP, GG, prostacyclin	Recovery
30 (127)	AC, S, CP, PE, HD	Death
31 (132)	AC, S, PE, GG	Recovery
32 (134)	AC, S, PE, GG, HD	Recovery
33 (149)	AC, S, CP, GG, HD	Death
34 (158)	AC, aspirin	Recovery
35 (176)	AC, S, CP, GG	Death
36 (177)	AC, S, CP, GG	Death
37 (178)	AC, S, GG	Death
38 (183)	AC, S, GG	Recovery
39 (184)	AC	Recovery
40 (185)	AC, S	Recovery
41 (199)	AC, S, CP, PE, GG	Recovery
42 (200)	AC, S, CP, PE, GG	Recovery
43 (201)	AC, S, PE	Recovery
44 (204)	AC, S, PE, HD	Death
45 (207)	AC, S, GG	Recovery
46 (211)	AC, CP, PE, GG	Recovery
47 (213)	AC, S, PE, GG, HD	Death

*The numbers in parentheses correspond to the order of the cases in the CAPS registry.

AC, anticoagulation; CP, cyclophosphamide; GG, intravenous gamma globulin; HD, haemodialysis; PE, plasma exchange; S, steroids; S, steroids.

small vessel thromboses, intra-alveolar haemorrhage, and hyaline membrane formation.³² Interestingly, in our study, the main pathological finding was non-inflammatory thrombotic microangiopathy, present in 70% of the patients with lung specimens. This may produce an increase in vascular permeability, surfactant deficiency, and intra-alveolar inflammation. It is another probable pathogenic mechanism of ARDS and is closely linked to activation of inflammation and coagulation, which is characterised by fibrin deposition in the pulmonary parenchyma, vasculature, and air spaces. This procoagulant state is tissue factor dependent and is associated with increased elaboration of inflammatory cytokines.³³

Conclusion

ARDS is the dominant pulmonary manifestation of catastrophic APS. Our study shows that catastrophic APS is a major risk factor for the development of ARDS. The presence of ARDS in the context of an APS makes it necessary to rule out the catastrophic variant of this syndrome.

Authors' affiliations

S Bucciarelli, G Espinosa, R Cervera, G Claver, J A Gómez-Puerta, M Ramos-Casals, M Ingelmo, Department of Autoimmune Diseases, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Catalonia, Spain

R A Asherson, Rheumatic Diseases Unit, Department of Medicine, University of Cape Town Faculty of Health Sciences and Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa

*The members of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group are listed in the appendix.

APPENDIX

THE CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME REGISTRY PROJECT GROUP

The members of the Catastrophic APS Registry Project Group who contributed to this study are as follows:

Mary-Carmen Amigo, Rheumatology Department, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico; Leonor Barile-Fabris, Rheumatology Department, Hospital de Especialidades, Centro Medico la Raza IMSS, Mexico City, Mexico; Jean-Jacques Boffa, Department of Nephrology, Hôpital Tenon, Paris, France; Marie-Claire Boffa, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Joab Chapman, Neuroimmunology Service, Tel Aviv Sourasky Medical Centre, Tel Aviv, Israel; Christopher Davidson, Department of Cardiology, Royal Sussex Hospital, Brighton, UK; Alex E Denes, Division of Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri, USA; Ronald H W M Derksen, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Centre, Utrecht, Netherlands; J F Diaz Coto, Caja Costarricense del Seguro Social, San Jose, Costa Rica; Patrick Disdier, Service de Medecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Timone, Marseille, France; Rita M Egan, Department of Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky, USA; M Ehrenfeld, Chaim Sheba Medical Centre and Tel-Aviv University, Tel-Hashomer, Israel; R Enriquez, Nephrology Section, Hospital General de Elx, Spain; Doruk Erkan, Hospital for Special Surgery, New York, USA; Fernanfa Falcini, Department of Paediatrics, University of Florence, Italy; Leslie S Fang, Renal Associates, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; Mario García-Carrasco, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Mexico; John T Grandone, Neenah, Wisconsin,

USA; Anagha Gurjal, Division of Hematology/Oncology, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Detroit, Michigan, USA; Gilles Hayem, Department of Rheumatology, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France; R Graham R V Hughes, Lupus Research Unit, The Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, UK; Sohail Inam, Riyadh Armed Forces Hospital Riyadh, Saudi Arabia; K Shashi Kant, Department of Internal Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA; Munther A Khamashta, Lupus Research Unit, The Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, UK; Craig S Kitchens, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, USA; Michael J Kupfermanc, Department of Obstetrics and Gynaecology, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; Gabriela de Larrañaga, Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina; Roger A Levy, Department of Rheumatology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; Michael D Lockshin, Hospital for Special Surgery, New York, USA; Siu Fai Lui, Department of Medicine, Prince of Wales Hospital and Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong; Peter J Maddison, Gwynedd Rheumatology Service, Ysbyty Gwynedd, Bangor, UK; Yoseph A Mekori, Department of Medicine, Meir Hospital, Kfar Saba, Israel; Takako Miyamae, Department of Paediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan; John Moore, Department of Haematology, St Vincent's Hospital, Sydney, Australia; Haralampos M Moutsopoulos, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece; Francisco J Muñoz-Rodríguez, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain; Jacek Musial, Jagiellonian University School of Medicine, Krakow, Poland; Ayako Nakajima, Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; Michael C Neuwelt, Medical Service, VA Palo Alto Health Care System, California, USA; Ann Parke, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatic Diseases, University of Connecticut Health Center, Connecticut, USA; Jean-Charles Piette, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Sonja Praprotnik, University Clinical Centre, Department of Rheumatology, Ljubljana, Slovenia; Bernardino Roca, Department of Internal Medicine, Hospital General de Castelló, Castelló, Spain; Jorge Rojas-Rodriguez, Department of Rheumatology, Specialties Hospital, Manuel Avila Camacho National Medical Centre, Puebla, Mexico; R Roldan, Rheumatology Department, Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain; Allen D Sawitzke, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah, USA; Cees G Schaar, Department of Haematology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands; Yehuda Shoenfeld, Chaim-Sheba Medical Centre, Tel-Hashomer, Israel; Alenka Šipek-Dolnicar, Department of Rheumatology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia; Alex C Spyropoulos, Clinical Thrombosis Centre, Albuquerque, New Mexico, USA; Renato Sinico, Nephrology and Dialysis Unit and Centre of Clinical Immunology and Rheumatology, San Carlo Borromeo Hospital, Milan, Italy; Ljudmila Stojanovich, Clinical-Hospital Centre "Bezhanijaska Kosa", Belgrade, Yugoslavia; Daryl Tan, Singapore General Hospital, Singapore; Maria Tekttonidou, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece; Carlos Vasconcelos, Hospital General de San Antonio, Porto, Portugal; Marcos Paulo Veloso, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil; Margaret Wislowska, Outpatients Department of Rheumatology, Central Clinical Hospital, Warsaw, Poland.

REFERENCES

- 1 **Ware LB**, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;**342**:1334-9.
- 2 **Wyncoll DLA**, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999;**354**:497-501.
- 3 **Andonopoulos AP**. Adult respiratory distress syndrome: an unrecognized premortem event in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1992;**31**:346-8.
- 4 **Asherson RA**, Ridley M, Fletcher CD, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus, pulmonary hypertension and adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Clin Exp Rheumatol* 1988;**6**:301-4.
- 5 **Domingo-Pedrol P**, Rodriguez de la Serna A, Mancebo-Cortes J, Sanchez-Segura JM. Adult respiratory distress syndrome caused by acute systemic lupus erythematosus. *Eur J Resp Dis* 1985;**67**:141-4.
- 6 **Kim WU**, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Kim SC, et al. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus: causes and prognostic factors: a single center, retrospective study. *Lupus* 1999;**8**:552-7.
- 7 **Marino CT**, Pertschuck LP. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1981;**141**:201-3.
- 8 **Asherson RA**. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;**19**:508-12.
- 9 **Piette JC**, Cervera R, Levy R, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The catastrophic antiphospholipid syndrome - Asherson's syndrome. *Ann Med Intern* 2003;**154**:95-6.
- 10 **Asherson RA**, Cervera R, de Groot PR, Erkan D, Boffa M-C, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;**12**:530-4.
- 11 **Asherson RA**, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Borcoglu A, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;**77**:195-207.
- 12 **Asherson RA**, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**:355-76.
- 13 **Cervera R**, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Font J, De la Red G, Gil V, et al. CAPS Registry: a review of 200 cases from the International Registry of patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**(suppl 1):88.
- 14 **Bernard GR**, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**:818-24.
- 15 **Murray JF**, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;**138**:720-3.
- 16 **Hochberg MC**. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1725.
- 17 **Wilson WA**, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:1309-11.
- 18 **Gattionini L**, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Resp Crit Care Med* 1998;**158**:3-11.
- 19 **Hudson LD**, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Care Med* 1995;**151**:293-301.
- 20 **Carron PL**, Surcin S, Plane P, Balvay P, Caps T, Belle F, et al. Adult-onset Still's disease: a rare cause of acute respiratory distress. *Rev Med Interne* 2000;**21**:1133-4.
- 21 **Hirohata S**, Kamoshita H, Taketani T, Maeda S. Adult Still's disease complicated with adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med* 1986;**146**:2409-10.
- 22 **Wiedermann FJ**, Mayr A, Schobersberger W, Knotzer H, Sepp N, Rieger M, et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000;**247**:723-30.
- 23 **Pugin J**, Verghese G, Vidmer M-C, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;**27**:304-12.
- 24 **Holter JF**, Weiland JE, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome: loss of size selectivity of the alveolar epithelium. *J Clin Invest* 1986;**78**:1513-22.
- 25 **Maneta-Peyret L**, Kitsioulis E, Lekka M, Nakas G, Cassagne C. Autoantibodies to lipids in bronchoalveolar fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2001;**29**:1950-4.
- 26 **Nakas G**, Kitsioulis E, Maneta-Peyret L, Cassagne C, Tsianos E, Lekka M. The characteristics of bronchoalveolar lavage from a patient with antiphospholipid syndrome who develop acute respiratory distress syndrome. *Clin Rheumatol* 2001;**20**:91-7.
- 27 **Belmont HM**, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus: interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:9-22.
- 28 **Borcoglu-O'ral A**, Erkan D, Asherson RA. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002;**29**:2006-11.
- 29 **Suter PM**, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumour necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am Rev Resp Dis* 1992;**145**:1016-22.
- 30 **Donnelly SC**, Haslett C, Reid PJ, Grant TS, Wallace WA, Metz CN, et al. Regulatory role of macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med* 1997;**3**:320-3.
- 31 **Chollet-Martin S**, Montravers P, Gibert C, Elbim C, Desmonts JM, Fagon JY, et al. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Infect Immun* 1993;**61**:4553-9.
- 32 **Espinosa G**, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;**61**:195-8.
- 33 **Welly-Wolf KE**, Caraway MS, Ortel TL, Piantadosi CA. Coagulation and inflammation in acute lung injury. *Thromb Haemost* 2002;**88**:17-25.

**6.3 MORTALIDAD EN EL SÍNDROME
ANTIFOSFOLIPÍDICO CATASTRÓFICO:
FACTORES PRONÓSTICOS EN UNA SERIE DE 250
PACIENTES.**

**MORTALITY IN THE CATASTROPHIC
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME:
PROGNOSTIC FACTORS IN A SERIES OF 250 PATIENTS.**

Silvia Bucciarelli, Gerard Espinosa, Ricard Cervera, Doruk Erkan, José A Gómez puerta, Manuel Ramos-Casals, Josep Font, Ronald A Asherson for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group.

Arthritis Rheum 2006: (in press) (Fl: 7, 42)

COMENTARIOS

Objetivos

Analizamos los 250 pacientes incluidos en el “CAPS Registry” hasta febrero de 2005. Según los criterios clasificatorios establecidos, el 54% de los pacientes presentaban un SAF catastrófico definitivo y el 46 % un SAF catastrófico probable. Seleccionamos aquellos pacientes que fallecieron en el episodio agudo y analizamos el diagnóstico clínico considerado como causa de muerte por los facultativos a cargo del paciente y los hallazgos de la necropsia cuando ésta fue realizada.

Para identificar los factores pronósticos, comparamos las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio y el tratamiento de los pacientes que murieron y de los pacientes que se recuperaron.

Para valorar la influencia del año del diagnóstico en la evolución de los enfermos con SAF catastrófico los dividimos en dos grupos: los diagnosticados antes del 2001 y los diagnosticados desde el 2001 hasta febrero de 2005.

Principales resultados

Hasta febrero de 2005, el “CAPS Registry” incluyó 250 pacientes, 177 (70.8%) del género femenino y 73 (29,2%) del género masculino. La edad media fue de 37 ± 14 años con unos límites entre 7 y 76 años. El 47,5% estaba afecto de SAF primario, el 41% de SAF asociado a LES. En 143 (56,3%) pacientes el SAF catastrófico fue precedido por un factor desencadenante, principalmente infecciones (20 %),

procedimientos quirúrgicos (12%), interrupción de la anticoagulación (7%), fármacos (5,3%) y complicaciones obstétricas (4,8%).

Los órganos afectados en orden de frecuencia fueron: riñón (70,6%), pulmón (63,9%), cerebro (62%), corazón (51,4%), piel (50,2%), hígado (33,3%), intestino (25,3%), bazo (18,8%) y glándulas suprarrenales (12,9%). Otros órganos afectados fueron: páncreas, retina, nervios y médula ósea. Trombosis venosa periférica estuvo presente en el 23% de los casos. Encontramos AAC del subtipo IgG en 197 (83,5%) pacientes, del subtipo IgM en 85 (34%) y AL estuvo presente en 173 (74,6%) pacientes. De los 250 pacientes incluidos en el "CAPS Registry" hasta febrero de 2005, fallecieron durante el episodio agudo 114, lo que representa el 44,8%. Seleccionamos estos pacientes y analizamos el diagnóstico clínico considerado como causa de muerte por los facultativos a cargo de dichos enfermos. La causa principal de muerte fue la afectación neurológica (27,2%), principalmente como accidente vascular cerebral (18,5%), hemorragia cerebral (4,9%) y encefalopatía (3,7%). La afectación cardíaca fue considerada causa de muerte en 19,8% de los pacientes (insuficiencia cardíaca en el 17,3%, seguida por arritmias en el 2,5%) al igual que las infecciones. En lo que respecta a estas últimas, la mayoría de los pacientes murieron como consecuencia de sepsis de origen bacteriano (12,3%), fúngico (3,7%), 2 pacientes murieron de neumonía por *Pneumocystis carinii* (2,5%) y uno por peritonitis supurativa. La alteración

multiorgánica fue causa de muerte en el 17,3% de los pacientes. La afectación pulmonar fue considerada causa de muerte en el 9,8% de los pacientes principalmente en forma de SDRA (7,4%) y 4 (3,7%) murieron por afectación abdominal, incluyendo fallo hepático agudo (3,7%) y abdomen agudo (1,2%).

Dispusimos de datos anatomopatológicos en 58 pacientes de los 114 que murieron (50,8%). El hallazgo más frecuente fue la microtrombosis, presente en el 84,5% de los pacientes, seguido por infarto (53,3%) y trombosis de grandes vasos (18,9%). Riñón, corazón, pulmón y cerebro fueron los órganos dónde más frecuentemente se hallaron microtrombosis (65,3%, 55,1%, y 48,9% respectivamente), seguidos por el bazo (24,5%), piel (22,4%), intestino (20,4%), hígado (20,4%) y glándulas suprarrenales (16,3%). El infarto fue más frecuente en el cerebro (61,3%) y el miocardio (29%), siguiendo en frecuencia el infarto esplénico (19,3%), renal (16,1%), pulmonar (16,1%) y suprarrenales (89,7%). La endocarditis trombótica no bacteriana fue descrita en el 27,1% de los pacientes, siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada.

Para identificar los factores pronósticos que pueden influir en la elevada mortalidad del SAF catastrófico, comparamos las características clínicas e inmunológicas y los tipos de tratamiento utilizados en los pacientes que murieron y los que se recuperaron. Los pacientes afectos de LES tuvieron una tasa de mortalidad mayor (59%)

en relación con los pacientes afectos de SAF primario (37,9%) ($p = 0,003$).

En lo que respecta al tratamiento, el 63,1% de los episodios tratados con anticoagulación (AC) se recuperaron respecto al 22,2% de los episodios que no la recibieron ($p < 0,0001$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a uso de glucocorticoides (GC), recambio plasmático (RP), gammaglobulinas endovenosas (GG), ciclofosfamida o antiagregantes plaquetarios. Los pacientes que requirieron hemodiálisis presentaron una mayor mortalidad (61,4%) respecto a aquéllos que no la necesitaron (37%) ($p = 0,007$).

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes recibieron una terapia combinada, fundamentalmente GC + AC seguidos por GC+AC+RP y/o GG. Considerando la presencia o no de una combinación específica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recuperación. Sin embargo, hallamos una cierta tendencia a obtener una mayor recuperación en los episodios tratados con GC+AC+RP (77,8%) en relación con aquéllos que no recibieron la citada combinación (55,4%). La asociación de ciclofosfamida a este esquema terapéutico no demostró un beneficio adicional.

Para valorar la influencia del año del diagnóstico en la evolución de los pacientes con SAF catastrófico, dividimos a los pacientes en dos grupos: aquéllos diagnosticados antes y después del año 2001. La tasa

de mortalidad disminuyó del 53% al 33% de un período al otro. Cuando analizamos las causas de este fenómeno, encontramos que en el segundo período los pacientes eran mas jóvenes ($34,4 \pm 11,8$ años) en relación con el primer período ($39,4 \pm 14,8$ años) ($p=0,016$). Además, la presencia de factores precipitantes fue mayor en el segundo ($p=0,017$). Cuando comparamos los tratamientos utilizados, el uso de la combinación de GC+AC+RP y/o GG fue mayor en el segundo período (28,6%) en relación con el primer período (13,3%) $p=0,007$. Cuando realizamos el análisis multivariado, las variables independientes asociadas a la disminución de la mortalidad en los pacientes con SAF catastrófico después del 2001 fueron la edad media en el momento del episodio y la mayor utilización de la terapia combinada con GC+AC+RP y/o GG.

Conclusiones

La afectación cerebral principalmente en forma de accidente vascular cerebral, seguida por la afectación cardiaca y las infecciones fueron las principales causas de muerte en los pacientes con SAF catastrófico.

La presencia de LES está relacionada con mayor mortalidad.

El uso aislado de glucocorticodes se asoció a un peor pronóstico.

De acuerdo a los resultados del presente estudio, la terapia combinada de GC+AC+RP debería ser la considerada como terapia de primera línea en los pacientes con SAF catastrófico.

Mortality in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Causes of Death and Prognostic Factors in a Series of 250 Patients

Silvia Bucciarelli,¹ Gerard Espinosa,¹ Ricard Cervera,¹ Doruk Erkan,² José A. Gómez-Puerta,¹ Manuel Ramos-Casals,¹ Josep Font,¹ and Ronald A. Asherson,³ for the CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies)

Objective. To assess the main causes of death and the prognostic factors that influence mortality in patients with the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

Methods. We analyzed the case reports of 250 patients included in the CAPS Registry up to February 2005. To identify prognostic factors for CAPS, we compared the main clinical and immunologic features and the types of treatment in the patients who died with those features in the patients who survived.

Results. Recovery occurred in 56% of the episodes of CAPS and death occurred in 44%. Cerebral involvement, consisting mainly of stroke, cerebral hemorrhage, and encephalopathy, was considered the main cause of death, being present in 27.2% of patients, followed by cardiac involvement (19.8%) and infection (19.8%). The only factor we identified that was prognostic of a higher mortality rate was the presence of systemic lupus erythematosus (SLE). A higher recovery rate was associated with combined treatment with anticoagulants (ACs) plus corticosteroids (CS) plus plasma exchange (PE) (77.8%), followed by ACs plus CS plus PE and/or intravenous immunoglobulins (69%). In contrast, con-

comitant treatment with cyclophosphamide did not demonstrate additional benefit.

Conclusion. Cerebral involvement (mainly consisting of stroke), cardiac involvement, and infections were considered the main causes of death in patients with CAPS. The presence of SLE was related to a higher mortality rate. According to the results of the present study, ACs plus CS plus PE should be the first line of therapy in patients with CAPS.

The “catastrophic” variant of the antiphospholipid syndrome (CAPS) was described by Asherson in 1992 (1) as a condition characterized by multiple vascular occlusive events, usually affecting the small vessels, and presenting over a short period of time, with laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies. Several large series demonstrating an increase in the number of patients with this condition over the last few years have been reported (2,3). Due to the diversity of the clinical and serologic presentations that have been described under the term “catastrophic APS,” an international consensus statement on the classification of CAPS was developed (4). In 2003, the eponym “Asherson’s syndrome” was proposed for the condition (5).

The disorder is characterized by a diffuse thrombotic microvasculopathy with a predilection for the lung, brain, heart, kidney, skin, and gastrointestinal tract. In contrast to classic APS, single venous or arterial occlusions of the medium-to-large blood vessels are uncommon. However, atypical occlusive events, such as those of the adrenal, pancreatic, splenic, and testicular vessels, characterize CAPS (6).

Although patients with CAPS represent <1% of all patients with APS (7), the condition is usually life-

¹Silvia Bucciarelli, MD, Gerard Espinosa, MD, PhD, Ricard Cervera, MD, PhD, FRCP, José A. Gómez-Puerta, MD, Manuel Ramos-Casals, MD, PhD, Josep Font, MD, PhD: Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Doruk Erkan, MD: Hospital for Special Surgery, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York; ³Ronald A. Asherson, MD: University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

Address correspondence and reprint requests to Ricard Cervera, MD, PhD, FRCP, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail: rcervera@clinic.ub.es.

Submitted for publication October 18, 2005; accepted in revised form May 1, 2006.

threatening. The largest published series reported a mortality rate of ~50% in CAPS patients (2,3). Classically, it has been described as a syndrome that results in multiple organ failure, but the cause of the high mortality rate is still unknown. In most patients, cardiac problems seemed to be the major cause of death (e.g., myocardial microthrombi leading to cardiac failure, acute myocardial infarction, and cardiac arrest). Respiratory failure, occurring mainly as acute respiratory distress syndrome (ARDS), was also present in several of these patients (3).

In the present study, we analyzed the causes of death as well as the prognostic factors that can influence mortality in patients with CAPS.

SUBJECTS AND METHODS

We analyzed case reports that were included in the CAPS Registry, a Web-based international registry of patients with CAPS, until February 2005. This registry was recently created by the European Forum on Antiphospholipid Antibodies, a study group devoted to the development of multicenter projects with large populations of APS patients. It contains clinical, laboratory, and therapeutic data on all reported cases of CAPS. The CAPS Registry, including a complete list of members of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies, can be freely consulted through the Internet (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>).

The sources of information in the CAPS Registry are the personal communications of the physicians who treated these patients as well as published reports of patients with CAPS. A search of Medline for published reports in order to locate all cases of CAPS is performed periodically, using the following key words: catastrophic, antiphospholipid, catastrophic antiphospholipid syndrome. Patients who are included in the CAPS Registry fulfill the classification criteria for CAPS (4). According to these criteria, 53.8% of the patients had definite CAPS and 46.2% had probable CAPS. We summarized data from these patients using a standardized form that included sex, age, diagnosis of the underlying disorder, main clinical manifestations, immunologic features, and treatment. Clinical and immunologic characteristics of some of these patients have been previously described (2,3,8,9).

Patients who died were also analyzed separately. The clinical diagnosis considered by their physician-in-charge to be the cause of death and the findings at autopsy (when described) were evaluated. In order to identify prognostic factors in patients with CAPS, the main clinical and immunologic features and the types of treatment in the patients who died were compared with those in the patients who survived.

To assess the influence of the time of diagnosis on the evolution of CAPS, we divided the 250 patients into 2 groups according to the year their CAPS was diagnosed: 149 patients were diagnosed before 2001, and 78 patients were diagnosed between 2001 and February 2005. This information was not obtained in 23 of the 250 patients. The year 2001 was selected

as the cutoff because the largest series of 80 patients with catastrophic APS was published that year (3).

Statistical analyses were performed with SPSS for Windows statistical software (version 10.0; SPSS, Chicago, IL). Values are reported as the mean \pm SD. Mean values of continuous variables were compared using Student's *t*-test or the nonparametric Mann-Whitney U test. Chi-square and Fisher's exact tests were performed to evaluate differences between categorical data in patients with CAPS. Multiple logistic regression analysis was also performed. All statistical tests were 2-tailed, and only associations with a *P* value less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Up to February 2005, the CAPS Registry included 250 patients. The main demographic, clinical, and laboratory features of these patients are given in Table 1. Of the 250 patients in the CAPS Registry at that time, patients 1–130 have been described in detail in previous case reviews (2,3). The main clinical characteristics, laboratory features, treatments, and outcomes in patients 131–250 are available at the CAPS Registry Web site (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>).

Among the 250 patients, 112 (44.8%) died at the time of the CAPS event. For our analyses, each episode of CAPS was considered separately, including those in the 4 patients who had recurrences (3 patients with 2 recurrences and 1 patient with 3 recurrences). A total of 255 episodes of CAPS were analyzed.

Major causes of death and findings of histopathologic studies. The major cause of death was identified in 81 of 114 patients who died (71.1%) (Table 2). Cerebral involvement was the most frequent cause of death, being present in 22 of the 81 patients (27.2%). Cardiac involvement was identified as the major cause of death in 16 of the 81 patients (19.8%), followed by infection in 16 patients (19.8%), multiple organ failure in 14 (17.3%), pulmonary involvement in 8 (9.9%), and abdominal involvement in 4 (4.9%).

Autopsy was performed in 58 of the 114 patients (50.9%) (Table 2). The main occlusive features were microthrombosis, which was identified in 49 patients (84.5%), followed by infarcts in 31 (53.4%), thrombosis of the large vessels in 11 (19%), and pulmonary embolism in 7 (12.1%). Nonbacterial thrombotic endocarditis was identified in 16 patients (27.6%). The mitral valve was the most commonly affected, followed by the aortic and tricuspid valves.

Prognostic factors. There were no differences in distribution by sex, mean age, the presence of a precipitating factor at the time of CAPS, and the number of

Table 1. Demographic, clinical, and laboratory features of 250 patients with CAPS*

Demographics	
Sex, no. female/no. male	177/73
Age at the time of CAPS, mean \pm SD years	37 \pm 14
Diagnosis, no. (%) of patients	
Primary APS	116 (46.4)
SLE	100 (40)
SLE-like	12 (4.8)
Other	22 (8.8)
No. (%) with precipitating factors†	143 (56)
No. (%) with CAPS as the first manifestation of APS	116 (46.4)
Main organ involved, no. (%)‡	
Kidney	180 (70.6)
Lung	163 (63.9)
Brain	158 (62)
Heart	131 (51.4)
Skin	128 (50.2)
Liver	85 (33.3)
Intestine	60 (23.5)
Peripheral veins (thrombosis)	59 (23.1)
Spleen	48 (18.8)
Adrenal gland	33 (12.9)
Peripheral arteries (thrombosis)	27 (10.6)
Pancreas	19 (7.5)
Retina	17 (6.7)
Peripheral nerve	12 (4.7)
Bone marrow	10 (3.9)
Laboratory features, no./no. tested (%)‡	
IgG aCL	197/236 (83.5)
IgM aCL	92/221 (41.6)
IgA aCL	3/71 (4.2)
Lupus anticoagulant	173/223 (77.6)
Disseminated intravascular coagulation	33/221 (14.9)
Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia	19/221 (8.6)

* CAPS = catastrophic antiphospholipid syndrome; SLE = systemic lupus erythematosus; aCL = anticardiolipin antibodies.

† In relation to 255 episodes of CAPS.

‡ Lupus anticoagulant (LAC) was present in 173 of 223 patients tested (77.6%). In 63 patients (36.4%), the case records stressed that LAC was detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies). In the remaining patients, the case records did not state which method was used to determine LAC.

organs affected between patients who died and those who survived (Table 3). Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) had a higher mortality rate compared with those with primary APS (59% versus 37.9%; $P = 0.003$). However, we did not find differences in the first clinical manifestation at the time of CAPS or in CAPS as the first manifestation of APS, or in the clinical manifestations attributed to thrombotic and nonthrombotic events during the episode of CAPS (ARDS, encephalopathy, and myocardial dysfunction) between patients who died and those who survived.

There were no differences in the laboratory

features, including the presence of disseminated intravascular coagulation, parameters of hemolysis, and the antiphospholipid antibody profile between patients with CAPS who died and those who survived (Table 4). Thrombocytopenia (platelet count $\leq 100,000/\text{mm}^3$) was more common in survivors, but the difference was not statistically significant. The presence of antinuclear antibodies was associated with an increased mortality rate (65.9% versus 49.1%; $P = 0.017$).

Table 2. Major cause of death and findings of histopathologic studies in patients with CAPS*

	No. (%) of patients with CAPS
Major cause of death (n = 81)	
Cerebral involvement	22 (27.2)
Stroke	15 (18.5)
Cerebral hemorrhage	4 (4.9)
Encephalopathy	3 (3.7)
Cardiac involvement	16 (19.8)
Cardiac failure	14 (17.3)
Arrhythmias	2 (2.5)
Infection	16 (19.8)
Bacterial sepsis	10 (12.3)
Fungal sepsis	3 (3.7)
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	2 (2.5)
Suppurative peritonitis	1 (1.2)
Multiple organ failure	14 (17.3)
Pulmonary involvement	8 (9.9)
Acute respiratory distress syndrome	6 (7.4)
Pulmonary embolism	1 (1.2)
Pulmonary hemorrhage	1 (1.2)
Abdominal involvement	4 (4.9)
Liver failure	3 (3.7)
Acute abdomen	1 (1.2)
Histopathologic features (n = 58)	
Microthrombosis	49 (84.5)
Kidney	32 (65.3)
Heart	27 (55.1)
Lung	24 (48.9)
Brain	24 (48.9)
Spleen	12 (24.5)
Skin	11 (22.4)
Gut	10 (20.4)
Liver	10 (20.4)
Adrenal gland	8 (16.3)
Infarction	31 (53.4)
Brain	19 (61.3)
Heart	9 (29)
Spleen	6 (19.4)
Kidney	5 (16.1)
Lung	5 (16.1)
Adrenal gland	3 (9.7)
Thrombosis of large vessels	11 (18.9)
Pulmonary embolism	7 (12.1)
Nonbacterial thrombotic endocarditis	16 (27.6)
Acute respiratory distress syndrome	4 (6.8)
Alveolar hemorrhage	3 (5.2)
Budd-Chlari syndrome	1 (1.7)
Adrenal hemorrhage	1 (1.7)

* CAPS = catastrophic antiphospholipid syndrome.

Table 3. General characteristics of, and precipitating factors in, patients with CAPS, categorized according to their death or survival*

	Patients who died during a CAPS episode (n = 112)	Patients who survived a CAPS episode (n = 138)
Age at the time of CAPS, mean \pm SD years	38.5 \pm 13	36.6 \pm 15.2
Sex, no. female/no. male	82/30	95/43
Diagnosis, no. (%) of patients		
SLE (n = 100)	59 (59)†	41 (41)
Primary APS (n = 116)	44 (37.9)	72 (62.1)
No. (%) with precipitating factors‡	60 (52.6)	83 (59.3)
Infection	21 (18.4)	31 (21.9)
Surgery	4 (12.3)	14 (10)
Withdrawal of oral ACs/low INR	9 (7.9)	9 (6.4)
Medications	4 (3.5)	10 (7.1)
Obstetric complications	3 (2.6)	10 (7.1)
Neoplasia	12 (10.5)	7 (5)
Trauma	0	3 (2.1)
SLE flare	3 (2.6)	5 (3.5)
No. (%) with CAPS as the first manifestation of APS‡	49 (43.8)	67 (48.6)
First clinical manifestation at the time of CAPS, no. (%)‡		
Pulmonary involvement	15 (27.3)	12 (13.3)
Neurologic involvement	11 (20)	16 (17.8)
Renal involvement	6 (10.9)	16 (17.8)
Cutaneous involvement	5 (9.1)	9 (10)
Cardiac involvement	1 (1.8)	9 (10)
Adrenal involvement	0	1 (1.1)
Multiple organ failure	1 (1.8)	5 (5.6)
No. (%) with ≥ 3 organs affected	93 (46.5)	107 (53.5)

* CAPS = catastrophic antiphospholipid syndrome; SLE = systemic lupus erythematosus; ACs = anticoagulants; INR = international normalized ratio (for the prothrombin time).

† $P = 0.003$ versus those with a diagnosis of primary APS.

‡ In relation to episodes of CAPS.

Treatment and outcome. Data on treatment were not available in 7 patients, and in another 6 patients, none of the treatments that we analyzed was used. A total of 242 episodes of CAPS were analyzed (Table 5). Recovery occurred in 56% of CAPS episodes and death occurred in 44%.

Individual treatments. Anticoagulants (ACs) were the most frequent treatment, being used in 206 of the 242 episodes of CAPS (85.1%). Unfractionated heparin was used in 147 episodes (60.7%), low molecular weight heparin in 31 (12.8%), oral ACs in 101 (41.7%); in 28 episodes, this was the only AC treatment used), and for

Table 4. Laboratory features of patients with CAPS, categorized according to their death or survival*

	Patients who died during a CAPS episode (n = 114)	Patients who survived a CAPS episode (n = 136)
Disseminated intravascular coagulation	15/90 (16.7)	18/131 (13.7)
Hemolysis	33/101 (32.7)	42/119 (35.3)
Thrombocytopenia ($\leq 100,000$ platelets/mm ³)	34/86 (39.5)	54/101 (53.4)
Schistocytes	9/78 (11.5)	20/108 (18.5)
Antinuclear antibodies	62/94 (65.9)†	56/114 (49.1)
Antiphospholipid antibodies		
IgG aCL	87/103 (84.5)	110/133 (82.7)
IgM aCL	35/92 (38)	57/129 (44.2)
Lupus anticoagulant	78/97 (80.4)	95/126 (75.4)

* Values are the number of patients/number tested (%). CAPS = catastrophic antiphospholipid syndrome; aCL = anticardiolipin antibodies.

† $P = 0.017$ versus the group that survived.

Table 5. Treatments used during the 242 episodes of CAPS*

	No. (%) of CAPS episodes treated	No. (%) of CAPS episodes with recovery
Individual treatments		
ACs	206 (85.1)	130 (63.1) [†]
CS	190 (78.5)	106 (55.8)
CYC	75 (30.9)	39 (52)
PE	73 (30.1)	45 (61.6)
IVIGs	51 (21.1)	30 (58.8)
AGs	26 (10.4)	16 (61.5)
Treatment combinations		
ACs + CS	48 (19.8)	30 (63.8)
ACs + CS + PE and/or IVIGs	42 (17.4)	29 (69)
ACs alone	39 (16.1)	25 (64.1)
ACs + CS + CYC + PE and/or IVIGs	34 (14)	21 (61.8)
ACs + CS + CYC	19 (7.9)	10 (52.6)
ACs + CS + PE	18 (7.4)	14 (77.8)
ACs + CS + CYC + PE	17 (7)	11 (64.7)
ACs + CS + IVIGs	15 (6.2)	9 (60)
CS alone	11 (4.5)	2 (18.2) [‡]
ACs + CS + PE + IVIGs	9 (3.7)	6 (66.7)
ACs + CS + CYC + IVIGs	9 (3.7)	4 (44.4)
ACs + CS + CYC + PE + IVIGs	8 (3.3)	6 (75)
ACs + CS + AGs	6 (2.5)	3 (50)
ACs + AGs	5 (2)	4 (80)
CS + CYC + PE	5 (2)	2 (40)
CS + CYC	5 (2)	0
CS + PE	4 (1.7)	1 (25)
ACs + CS + CYC + AGs	3 (1.2)	1 (33.3)
ACs + CS + IVIGs + AGs	2 (0.8)	2 (100)
ACs + CYC + PE + IVIGs	2 (0.8)	1 (50)
ACs + PE	2 (0.8)	0
CS + CYC + AGs	2 (0.8)	1 (50)
ACs + CS + CYC + PE + AGs	1 (0.4)	1 (100)
IVIGs alone	1 (0.4)	1 (100)
ACs + CS + PE + AGs	1 (0.4)	1 (100)
ACs + CS + CYC + PE + IVIGs + AGs	1 (0.4)	1 (100)
PE + AGs	1 (0.4)	0
CS + AGs	1 (0.4)	0
CS + IVIGs	1 (0.4)	0
CS + PE + AGs	1 (0.4)	0
ACs + CYC + AGs	1 (0.4)	0
CS + CYC + PE + AGs	1 (0.4)	0
PE + IVIGs	1 (0.4)	0
CS + CYC + IVIGs	1 (0.4)	0
CS + PE + IVIGs	1 (0.4)	0

* Treatment was not recorded for 7 of the patients, and in 6 other patients, none of these treatments were given. A total of 242 episodes of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) were analyzed. ACs = anticoagulants; CS = corticosteroids; CYC = cyclophosphamide; PE = plasma exchange; IVIGs = intravenous immunoglobulins; AGs = antiaggregants (platelet aggregation inhibitors).

[†] $P < 0.0001$, odds ratio 5.98 (95% confidence interval 2.84–13.80) versus episodes not treated with ACs.

[‡] $P = 0.01$ versus episodes not treated with CS.

the remaining episodes, heparin was the initial treatment during the acute episode, followed by oral ACs when the prothrombin time was at an international normalized ratio (INR) of 2–3.5; there were no reports of patients with a prothrombin time with an INR of <2. There was no statistically significant difference between patients who died and those who survived in relation to the types of anticoagulation treatment received.

Corticosteroids (CS) were used in 190 episodes of CAPS (78.5%) and were given as intravenous pulses (500–1,000 mg/day for 1–3 days) in 65 episodes (34.2%) and as oral or intravenous dosages of 1–2 mg/kg/day in 64 (33.7%). These data were not available in the remaining 61 episodes. Cyclophosphamide (CYC) was used in 75 episodes (30.9%) and was given as an intravenous pulse in 40 episodes (53.3%) and as an oral dose (50–100

mg/day) in 10 (13.3%). Route of administration was not specified in the remaining 25 episodes. There was no statistically significant difference between patients who died and those who survived with regard to the dosages and routes of administration of CS and CYC.

Plasma exchange (PE) was used as the treatment in 73 of the 242 episodes of CAPS (30.1%), intravenous immunoglobulins (IVIg) were used in 51 (21.1%), and antiaggregants (AGs; platelet aggregation inhibitors) were used in 26 (10.7%).

Other treatments used were hemodialysis in 44 episodes (18.2%), antibiotics in 36 (14.9%), surgery in 15 (6.2%; including splenectomy in 3), defibrotide and prostacyclin in 3 episodes each (1.2%), cyclosporine and azathioprine in 2 episodes each (0.8%), and mycophenolate mofetil and danazol in 1 episode each (0.4%). In addition, 34 episodes (14.0%) required ventilatory support.

Considering the presence or absence of a single treatment, recovery occurred in 63.1% of the CAPS episodes treated with ACs versus 22.2% in episodes not treated with ACs ($P < 0.0001$, odds ratio [OR] 5.98 [95% confidence interval (95% CI) 2.84–13.80]). In addition, for episodes treated with the following agents versus episodes not treated with that agent, recovery occurred in 55.8% with CS treatment versus 56.9%, in 52% with CYC treatment versus 57.8%, in 61.6% with PE versus 53.7%, in 58.8% with IVIGs versus 55.3%, and in 61.5% with AGs versus 56.4% (P not significant for each comparison). Moreover, hemodialysis was associated with increased mortality (61.4% in episodes requiring hemodialysis versus 37% in those that did not; $P = 0.007$).

Treatment combinations. Most patients received a combination of nonsurgical therapies (Table 5). ACs plus CS was the most common combination (19.8%), followed by ACs plus CS plus PE and/or IVIGs (17.4%). The higher recovery rate was achieved by the combination of ACs plus CS plus PE (77.8%), followed by ACs plus CS plus PE and/or IVIGs (69%), but there was no statistical difference between them. In contrast, concomitant treatment with CYC did not demonstrate additional benefit. Considering the presence and absence of a specific combination of treatments, there were no differences in the recovery rate. However, in the case of ACs plus CS plus PE and/or IVIGs and ACs plus CS plus PE, there was a trend toward a higher rate of recovery for episodes that were treated with this combination versus those that were not (69% versus 54.4% [$P = 0.089$], and 77.8% versus 55.4% [$P = 0.083$], respectively). Treatment with CYC did not demonstrate

an additional benefit. In addition, we found that the isolated use of CS was related to a lower rate of recovery (18.2% versus 58.1% of episodes not treated with CS; $P = 0.01$).

Time of diagnosis and outcome. To assess the influence of the time of diagnosis on outcome in the CAPS patients, we categorized the 250 patients into 2 groups according to the year CAPS was diagnosed. One hundred forty-nine patients were diagnosed before 2001, and 78 patients from 2001 to February 2005. This information could not be obtained in 23 patients (Table 6).

The mortality rate decreased over time, from 53% in those diagnosed before 2001 (first period) to 33.3% in those diagnosed between 2001 and February 2005 (second period) ($P = 0.005$, OR 2.25 [95% CI 1.27–3.99]). In order to investigate the causes of this decrease in the mortality rate, we compared the characteristics between these 2 groups. There were no differences in distribution by sex, diagnosis, CAPS as the first manifestation of APS, the first clinical manifestation at the time of catastrophic APS, and the number of organs affected. Patients diagnosed in the second period were younger than those diagnosed in the first period (34.4 ± 11.8 years versus 39.4 ± 14.8 years; $P = 0.016$). In addition, a higher number of precipitating factors for CAPS episodes was identified in the second period as compared with the first period ($P = 0.017$).

When we analyzed the treatments that were used during each period, we found no differences in the use of specific treatments according to the year of diagnosis. However, when we compared the combination of treatments that achieved a higher recovery rate in the entire series, we found that in patients with CAPS diagnosed in the second period, the combination of ACs plus CS plus PE and/or IVIGs was used more often than in the group with CAPS diagnosed in the first period (28.6% versus 13.3%; $P = 0.007$, OR 2.61 [95% CI 1.30–5.21]). In addition, this treatment combination was used most often for CAPS episodes diagnosed in the second period. In contrast, treatment combinations that included CYC were used less often in the second period than in the first period.

Using logistic regression analysis that included age, the presence of a precipitating factor, and the rate of use of combined therapy with ACs plus CS plus PE and/or IVIGs, the decrease in mortality rates seen during the second period was associated with the mean age at the time of CAPS ($P = 0.039$, OR 0.97 [95% CI 0.95–0.99]) and with the higher rate of use of combined therapy with ACs plus CS plus PE and/or IVIGs ($P = 0.025$, OR 2.26 [95% CI 1.10–4.62]).

Table 6. Outcome in patients with CAPS, categorized according to year of diagnosis*

	CAPS diagnosis before 2001	CAPS diagnosis between 2001 and February 2005
No. (%) of patients who died	79 (53)	26 (33.3) [†]
Age at the time of CAPS, mean \pm SD years	39.4 \pm 14.8	34.4 \pm 11.8 [‡]
Sex, no. female/no. male	105/44	55/22
Diagnosis, no. (%) of patients		
SLE	52 (36.9)	36 (47.4)
Primary APS	69 (48.9)	34 (44.7)
No. (%) with precipitating factors [§]	74 (50)	52 (66.7) [¶]
CAPS as the first manifestation of APS [§]	67 (45.9)	32 (41.6)
First clinical manifestation at the time of CAPS [§]		
Neurologic involvement	20 (20.8)	7 (16.3)
Renal involvement	15 (15.6)	7 (16.3)
Pulmonary involvement	20 (20.8)	5 (11.6)
Cardiac involvement	5 (5.2)	5 (11.6)
Cutaneous involvement	9 (9.4)	3 (7)
Multiple organ involvement, no. (%) of patients		
3 organs affected	32 (21.4)	22 (28.2)
4 organs affected	31 (20.8)	16 (20.5)
5 organs affected	32 (21.4)	17 (21.8)
6 organs affected	14 (9.4)	5 (6.4)
Individual treatments, no. (%) of CAPS episodes [#]		
ACs	110 (76.9)	68 (88.3)
CS	105 (73.4)	65 (84.4)
CYC	45 (31.5)	18 (23.4)
PE	45 (31.5)	26 (33.8)
IVIGs	25 (17.5)	21 (27.3)
AGs	13 (9.1)	8 (10.4)
Treatment combinations, no. (%) of CAPS episodes [#]		
ACs + CS (n = 43)	25 (17.5)	18 (23.4)
ACs alone (n = 33)	27 (18.9)	6 (7.8)**
ACs + CS + PE (n = 18)	9 (6.3)	9 (11.7)
ACs + CS + CYC + PE (n = 16)	11 (7.7)	5 (6.5)
ACs + CS + IVIGs (n = 14)	7 (4.9)	7 (9.1)
ACs + CS + PE + IVIGs (n = 9)	3 (2.1)	6 (7.8)
ACs + CS + PE and/or IVIGs (n = 41)	19 (13.3)	22 (28.6) ^{††}
ACs + CS + CYC + PE and/or IVIGs (n = 31)	22 (15.4)	9 (11.7)

* CAPS = catastrophic antiphospholipid syndrome; SLE = systemic lupus erythematosus; ACs = anticoagulants; CS = corticosteroids; CYC = cyclophosphamide; PE = plasma exchange; IVIGs = intravenous immunoglobulins; AGs = antiaggregants (platelet aggregation inhibitors).

[†] $P = 0.005$, odds ratio 2.25 (95% confidence interval 1.27–3.99) versus patients with CAPS diagnosed before 2001.

[‡] $P = 0.016$ versus patients with CAPS diagnosed before 2001.

[§] In relation to episodes of CAPS.

[¶] $P = 0.017$ versus patients with CAPS diagnosed before 2001.

[#] The total number of CAPS episodes treated before 2001 was 143; the total treated between 2001 and February 2005 was 77.

** $P = 0.03$ versus patients with CAPS diagnosed before 2001.

^{††} $P = 0.007$, odds ratio 2.61 (95% confidence interval 1.30–5.21) versus patients with CAPS diagnosed before 2001.

DISCUSSION

The outcome of patients with CAPS in the present series was similar to outcomes reported in 1998 and 2001 (2,3), with a marginal reduction in the mortality rate, from 50% to 45.6%. The present study was a retrospective analysis that was performed with information provided by physicians-in-charge and gathered from

published case reports. There have been no prospective randomized trials of patients with CAPS; however, because of the rarity and severity of CAPS, such trials would be quite difficult to perform. Although the data from the present study should be considered with caution, the CAPS Registry has proved to be a useful tool, and several important conclusions can be drawn from our findings.

First, the presence of SLE was related to a higher mortality rate in patients with CAPS. The association of antinuclear antibody positivity with an increased mortality rate can be explained by the coexistence of SLE in these patients. Second, we confirmed the lower mortality rate associated with the use of AC therapy (36.9% versus 77.8%; $P < 0.0001$), which was demonstrated in the series reported in 2001 (3). In addition, the use of ACs for the treatment of CAPS increased from 70% in the 1998 series (2) to 84% in the 2001 series (3) and to 85.1% in the present series. When we analyzed the diverse combinations of treatments, ACs plus CS was the most common combination, followed by ACs plus CS plus PE and/or IVIGs, which was used in almost 40% of the CAPS episodes. The higher rate of recovery was achieved by the combination of ACs plus CS plus PE (77.8%), followed by ACs plus CS plus PE and/or IVIGs (69%). In contrast, the addition of CYC did not demonstrate any further benefit. Although there were no differences in the recovery rate with regard to the presence or absence of a specific treatment combination, in the case of the combination ACs plus CS plus PE and/or IVIGs and the combination ACs plus CS plus PE, there was a trend toward a higher rate of recovery for CAPS episodes that were treated with these combinations versus those that were not (69% versus 54.4% [$P = 0.089$] and 77.8% versus 55.4% [$P = 0.083$], respectively). In contrast, we found that the isolated use of CS had a poorer prognosis ($P = 0.01$).

Another point of interest of our study is the analysis of the influence of the time of CAPS diagnosis on these prognostic factors. We demonstrated that the episodes of CAPS that were diagnosed, and therefore treated, from 2001 to February 2005 had a higher recovery rate compared with those diagnosed and treated before 2001. We believe that the difference in the mean age at the time of CAPS diagnosis between the first and second periods, although statistically significant, was not high enough to explain the decreased mortality rate for those diagnosed during the second period. Episodes of CAPS diagnosed during the second period showed a higher number of precipitating factors. This fact may indicate that physicians are increasingly recognizing CAPS, and therefore, earlier and more specific treatment for both the precipitating factors and CAPS is being prescribed. However, we believe that the main explanation for this significant reduction in mortality rates was the increased use of combined treatment with ACs plus CS plus PE and/or IVIGs.

In this regard, combination therapy with ACs plus CS plus PE and/or IVIGs was the most commonly

used treatment for CAPS cases diagnosed from 2001 to February 2005. This is consistent with the international consensus guidelines for the management of CAPS (4). If CAPS is suspected, aggressive treatment is required without delay. General measures, such as treatment or elimination of precipitating factors, should be applied in addition to first-line therapies (ACs with intravenous heparin plus high doses of CS). Second-line therapies (IVIGs and/or PE) are necessary in the absence of a clinical response or when the condition is life-threatening (vital organ involvement and development of organ failure). In the case of a deteriorating clinical situation, one of the third-line treatments (CYC, fibrinolytics, ancrod, defibrotide, prostacyclin, and anticytokine therapies) should be considered, although experience with these treatments in CAPS is very limited and/or the effects on outcome are unknown. The results of the present study reinforce this treatment strategy. Furthermore, Uthman et al (10) also recommended the inclusion of CAPS in the category II or III indications for therapeutic PE.

With regard to clinical diagnosis of the causes of death in these patients with CAPS, cerebral involvement was considered the main cause of death, being present in 27.1% of patients, mainly consisting of stroke. However, cardiac and pulmonary conditions together represented the main cause of death, being present in 29.6% of patients, which is consistent with the rates in previously published series (2,3).

The main finding of autopsy was microthrombosis, which was present in 84.5% of patients. This is one of the features that differentiate classic APS from catastrophic APS. In the former, single venous or arterial occlusions of the medium-to-large blood vessels usually dominate the clinical picture. In CAPS, however, severe multiple organ dysfunction, characterized by diffuse small-vessel ischemia and thromboses predominantly affecting the parenchymal organs, dominates (11,12). CAPS is associated with endothelial cell activation as a result of antigen-antibody reactions on the surface of endothelial cells or monocytes. The activation of endothelial cells and the accompanying up-regulation of adhesion molecules and tissue factor are likely to be pivotal to the development of CAPS. The clinical manifestations of CAPS depend on (a) the organs that are affected by the thrombotic events and the extent of the thrombosis, as well as (b) manifestations of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which are presumed to be due to excessive release of cytokines from affected and necrotic tissues (13). It is now recognized that SIRS may arise both from sepsis and from

noninfectious causes, such as immune-mediated organ injury. ARDS (14), encephalopathy (15), and myocardial dysfunction (16) are the clinical manifestations that have been related to the development of SIRS.

In conclusion, the only identified prognostic factor for a higher mortality rate in patients with CAPS was the presence of SLE. According to the results of the present study, we advocate the use of a combined treatment with ACs plus CS plus PE as first-line therapy in patients with CAPS. The higher rate of the use of combination treatment with ACs plus CS plus PE and/or IVIGs seems to be the main explanation for the significant reduction in mortality rates that we found in CAPS episodes diagnosed during the period from 2001 to February 2005. Further prospective studies using large-scale registries such as the CAPS Registry will help us to better assess the prognostic factors and appropriate treatment of patients with CAPS.

REFERENCES

- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508–12.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195–207.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355–76.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530–4.
- Piette JC, Cervera R, Levy RA, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The catastrophic antiphospholipid syndrome—Asherson's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154:195–6.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004. *Autoimmun Rev* 2005;4:48–54.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al, and the Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–27.
- Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? [review]. *Arthritis Rheum* 2003;48:3320–7.
- Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003;62:530–3.
- Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci* 2005;33:11–7.
- Harris EN, Pierangeli S. Primary, secondary, catastrophic antiphospholipid syndrome: is there a difference? *Thromb Res* 2004;114:357–61.
- Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:237–40.
- Burcoglu-O'ral A, Erkan D, Asherson RA. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002;29:2006–11.
- Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004;202:145–56.
- Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24:1408–16.
- Ren J, Wu S. A burning issue: do sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) directly contribute to cardiac dysfunction? *Front Biosci* 2006;11:15–22.

7. DISCUSIÓN

Del análisis general de los 250 pacientes incluidos en el Registro Internacional de pacientes con SAF catastrófico (“CAPS Registry”) hasta febrero de 2005, pudimos definir con exactitud las características demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes afectados de SAF catastrófico. Cabe destacar que se trata de una población esencialmente joven, con una media de 37 años \pm 14 años con predominio del género femenino, características comunes a la mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas. La presencia en el 53% de los pacientes de un factor desencadenante específico, fundamentalmente infecciones, procedimientos quirúrgicos, interrupción de la anticoagulación y complicaciones obstétricas, que lo diferencian del SAF clásico y, finalmente, el hecho de que en el 46,4% de los pacientes el SAF catastrófico fue la primera manifestación de SAF, lo cuál dificulta el diagnóstico.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas, el pulmón fue el segundo órgano afecto en frecuencia siendo el objetivo particular del segundo trabajo de esta tesis la asociación entre SAF catastrófico y SDRA.

El SDRA está asociado a una gran variedad de factores de riesgo que pueden dividirse en dos categorías: aquellos que provocan una lesión pulmonar directa (neumonía, broncoaspiración, contusión pulmonar o inhalación tóxica) y aquellos que actúan por un mecanismo indirecto mediado por una respuesta inflamatoria sistémica (sepsis,

politraumatismo, bypass cardiopulmonar, sobredosis, pancreatitis aguda, transfusiones múltiples de productos sanguíneos) (52). En el contexto de las enfermedades autoinmunes ha sido reseñada la asociación con LES así como con enfermedad de Still (8-10), pero su asociación con el SAF no ha sido descrita. Nosotros encontramos la presencia de SDRA en el 21% de todos los pacientes con SAF catastrófico, lo cual representa un tercio de la afectación pulmonar. Esta observación constituye una asociación totalmente nueva.

Un tema de controversia es si los anticuerpos antifosfolípidicos pudiesen tener acción en el desarrollo del SDRA o si los mismos factores precipitantes capaces de desencadenar una SAF catastrófico, principalmente infecciones, traumatismos o cirugía, serían los responsables de desencadenar también el SDRA.

Teniendo en cuenta los factores etiopatogénicos capaces de provocar SDRA, en el contexto del SAF catastrófico podrían especularse las siguientes hipótesis:

Lesión directa de los anticuerpos AAF sobre los fosfolípidos aniónicos ya sea de la membrana de los neumocitos o del surfactante pulmonar. Maneta-Peyret et al (53) hallaron un aumento de IgG dirigida contra fosfolípidos aniónicos en el lavado broncoalveolar (LBA) de los pacientes intubados por SDRA en relación con un grupo control de pacientes ventilados por otras causas. Estos anticuerpos podrían producirse localmente o provenir de la circulación debido al aumento de

la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar característica del SDRA. El mismo grupo detectó AAF en el LBA de una paciente que presentó SDRA en el contexto de un SAF catastrófico pero de diferente especificidad a los provenientes del plasma, lo que reforzaría la hipótesis de la producción local (54). Adicionalmente observaron una alteración cuali y cuantitativa en los fosfolípidos del surfactante por lo que sugieren que los AAF dirigidos contra el surfactante provocarían dicha alteración y una reacción inflamatoria secundaria. Lamentablemente, esta acción no ha sido hasta el momento demostrada experimentalmente.

Lesión indirecta mediada por una respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): El extenso daño endotelial presente en el SAF catastrófico produciría un aumento excesivo en la producción de citocinas capaz de desencadenar un cuadro de SRIS de características similares al producido por otras causas, como sepsis, pancreatitis, quemaduras, etc. Algunas de las manifestaciones clínicas del SAF catastrófico podrían tener un origen no trombótico producido por el SRIS, tales como insuficiencia cardíaca, encefalopatía y SDRA. Las citocinas que estarían especialmente involucradas en el SAF catastrófico son IL1, IL6 y TNF- α . Estas mismas citocinas han sido aisladas tanto del LBA como del suero de pacientes con SDRA, producidas tanto localmente por los macrófagos alveolares como provenientes de la circulación (55). La respuesta inflamatoria sería la responsable del aumento de la

permeabilidad alveolo-capilar, lo que provocaría acumulación de fluido rico en proteínas, eritrocitos y neutrófilos al espacio alveolar y deterioro en la eliminación de líquido que caracteriza al SDRA (56).

Finalmente, *la microtrombosis* podría ser el tercer mecanismo etiopatogénico involucrado en el desarrollo de SDRA en los pacientes con SAF catastrófico.

Existiría una relación entre la inflamación y la cascada de la coagulación en el SDRA. Se genera así un estado procoagulante en el compartimiento vascular y alveolar, dependiente del factor tisular, responsable del desarrollo de depósitos de fibrina intra y extravascular. (51). En nuestro estudio, encontramos microangiopatía trombótica en el 70 % de los pacientes en los que dispusimos de datos anatomopatológicos. La microtrombosis sería responsable del aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, déficit del surfactante e inflamación intraalveolar que condicionaría el cuadro clínico de SDRA.

Considerando las características biológicas de los pacientes con SAF catastrófico, centramos nuestro objetivo en el primer trabajo de esta tesis en la asociación del SAF catastrófico y la AHMT.

El término AHMT fue introducido por Symmers en el año 1952 (11) para describir un grupo de enfermedades relacionadas con la presencia de trombosis microvascular localizada o generalizada que incluyen fundamentalmente PTT, SHU, síndrome HELLP y otros

procesos tales como la hipertensión maligna y la crisis renal esclerodérmica. Nosotros encontramos características de laboratorio compatibles con AHMT en el 9 % de los pacientes afectos de SAF catastrófico.

La etiología de la AHMT, especialmente en las enfermedades autoinmunes, no se conoce con exactitud. La lesión endotelial podría ser un fenómeno central en la patogenia de estos síndromes. Mitra et al (57) demostraron que el plasma procedente de pacientes con PTT podía causar apoptosis del endotelio microvascular. El daño endotelial libera a la circulación grandes cantidades de multímeros del factor von Willebrand y una metaloproteasa denominada ADAMTS 13 es la encargada de degradar los mismos después de su liberación (58). La deficiencia de esta proteasa ha sido descrita en los pacientes con PTT idiopática (59-60) y es un autoanticuerpo del subtipo IgG el responsable de su depleción (61). La deficiencia en la actividad de dicha enzima permite la circulación de grandes cantidades de multímeros de Factor von Willebrand lo cuál causa aglutinación plaquetaria (59). Sin embargo, la alteración en la actividad de la enzima podría no ser específica de la PTT idiopática debido a que ha sido descrita en otras enfermedades inmunomediadas (62-63). Algunos estudios demostraron que los fenómenos trombóticos eran más frecuentes en los pacientes con AL positivo y disminución en los niveles de la actividad de la proteasa (64-65), por lo que la alteración

en la actividad enzimática de ADAMTS-13 podría ser un factor de riesgo adicional para trombosis en los pacientes con AAF. Amoura et al (66) en el mismo año de la publicación de nuestro trabajo describieron 2 casos de PTT en pacientes con SAF primario que presentaron un 0% de actividad de la ADAMTS-13. Los niveles de actividad de ADAMTS-13 sólo han sido investigados en un paciente con LES y AAF persistentemente positivos que desarrolló un cuadro que cumplió criterios para SAF catastrófico, donde dicha actividad se encontraba disminuida (67). Se desconoce si los AAF pudiesen ejercer una acción inhibitoria sobre la enzima. Teniendo en cuenta estas consideraciones, sería probable que muchos pacientes con SAF catastrófico hayan sido diagnosticados de PTT y viceversa. La relación entre esta proteasa, los AAF y la AHMT requiere de futuras investigaciones.

Otro motivo de controversia es el papel que pueden desempeñar los AAF en los pacientes con LES y AHMT. Los AAF se encuentran presentes en el 50 % de los pacientes con LES (68), por lo que se podría esperar una proporción similar en los pacientes con LES que desarrollan TTP, sin que esto implique una relación causal. Una revisión de 28 pacientes con LES y AHMT fue realizada por Neshet et al (48). El estudio del perfil de AAF fue descrito en 8 de los pacientes y fue positivo en 5. Una relación de los AAF en la producción de AHMT también es sugerida por Musio et al (49). Cabe señalar que el

paciente descrito considerado como PTT en el diagnóstico inicial presentó en la necropsia microtrombosis miocárdica, cerebral, cerebelosa, pancreática, renal y genitourinaria en presencia de AL por lo que cumple criterios para SAF catastrófico definitivo. El cuadro clínico de AHMT, LES y SAF pueden superponerse en un mismo paciente por lo que el diagnóstico inicial puede ser dificultoso y el diagnóstico de PTT no excluye el diagnóstico de SAF catastrófico.

Cabe destacar que dos de los pacientes considerados en el diagnóstico inicial como PTT (49) y SHU (69) respectivamente, fallecieron de una microangiopatía trombótica diseminada y cumplían criterios de SAF catastrófico, por lo que el SAF catastrófico sería la manifestación más frecuente en los pacientes que asocian AHMT y AAF. Estos pacientes representarían entonces el 28 % del total de la serie analizada.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con recambio plasmático tuvieron una tasa de supervivencia del 73%. En contraste con la PTT, donde la reposición con plasma proveniente de individuos sanos es muy importante para la recuperación, además de la eliminación del plasma del paciente. Algunas publicaciones sugieren que, en el caso del SAF catastrófico, la sola eliminación del plasma del paciente que contiene los AAF sería suficiente para establecer la remisión y podría realizarse la reposición de volumen con albúmina al 5% (70). A partir de estos resultados, recomendamos el recambio plasmático como

terapia de primera línea en todos los pacientes con AHMT en presencia de AAF asociada a glucocorticoides y anticoagulación con la finalidad de limitar la liberación de citocinas y la “tormenta trombótica”.

El SAF catastrófico representa una situación de riesgo potencialmente fatal. En nuestro tercer estudio demostramos que, entre los 250 pacientes incluidos en el “CAPS Registry” hasta febrero del 2005, la mortalidad fue del 44,8%.

La afectación cerebral, consistente principalmente en accidentes vasculares cerebrales fue considerada la principal causa de muerte en los pacientes con SAF catastrófico, seguida por la afectación cardíaca, principalmente en forma de insuficiencia cardíaca la cuál puede ser secundaria tanto a microtrombosis como a SRIS y las infecciones. Cabe destacar que la infección es un interesante factor en relación con el SAF catastrófico, y puede presentarse en el inicio del cuadro como factor precipitante (en nuestro estudio demostramos que un 20% de los episodios de SAF catastrófico están precedidos por una causa infecciosa), o al final del SAF catastrófico, como causa de muerte. Cabe destacar la aparición de infecciones oportunistas como sepsis por *Candida* o neumonía por *Pneumocystis carinii*, características de los pacientes críticos con afectación multiorgánica que reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro e inmunodepresor.

El principal hallazgo de las necropsias fue la microtrombosis, presente en el 84,5% de los pacientes donde la misma fue realizada. Este

resultado se encuentra en concordancia con la principal característica que diferencia el SAF catastrófico del SAF clásico donde la oclusión simple de vasos arteriales o venosos de mediano o gran calibre domina el cuadro clínico. En contraste en el SAF catastrófico, se caracteriza por la disfunción orgánica múltiple secundaria a la trombosis diseminada de los vasos de pequeño calibre (71). La activación endotelial resulta de la unión antígeno-anticuerpo sobre la superficie de las células endoteliales. La activación endotelial, acompañada de un aumento en la producción de moléculas de adhesión, sería fundamental en el desarrollo del SAF catastrófico. Las manifestaciones clínicas del mismo dependerían de los órganos afectados por microtrombosis y de las manifestaciones dependientes del SRIS, debido a la excesiva liberación de citocinas proveniente de la necrosis tisular (47). El SDRA (72), la encefalopatía (73) y la disfunción miocárdica serían manifestaciones clínicas que podrían relacionarse con el SRIS.

En relación a los factores pronósticos que influyen en la elevada mortalidad del SAF catastrófico, demostramos en nuestro estudio que la presencia de LES estuvo relacionada con una mayor mortalidad. La asociación de ANA positivo con un incremento en la mortalidad se explicaría por la coexistencia de LES en estos pacientes. Nosotros pudimos confirmar además que menor mortalidad estuvo asociada al uso de anticoagulación, dato previamente descrito en la serie de

2001 (5). Además, el uso de anticoagulación aumentó desde el 70% en la serie 1998 (4) al 85,1% en nuestro estudio. Cuando analizamos las diversas combinaciones terapéuticas utilizadas en todos los pacientes, el mayor índice de recuperación fue alcanzado con la combinación de AC+GC+RP (77,8%) seguido por AC+GC+RP y/o GG (69%). En cambio, la ciclofosfamida no mostró ningún beneficio adicional en nuestro estudio, pero sí su utilización estuvo asociada a una mayor recuperación en los pacientes con SAF catastrófico asociado a LES (74). Cuando comparamos la utilización o no de una combinación específica, existió una fuerte tendencia a obtener una mayor tasa de recuperación en los pacientes que recibieron AC+GC+RP y/o GG y AC + GC + RP en relación con aquellos que no la recibieron.

El uso aislado de glucocorticoides fue asociado con un peor pronóstico. Esto podría explicarse por el hecho de que los glucocorticoides solo actúan sobre uno de los aspectos etiopatogénicos del SAF catastrófico, pero faltarían otros fármacos destinados a regular la tormenta trombótica producida por los AAF.

El punto de mayor interés de nuestro de nuestro estudio fue el análisis de la influencia del momento del diagnóstico en los factores pronósticos. Nosotros demostramos que la mortalidad disminuyó un 20% después del año 2001. Dos hipótesis podían explicar la existencia de este fenómeno: un curso menos grave de la enfermedad o la

presencia de algún factor que hubiera influido en dicha evolución. Nosotros demostramos que no hubo diferencia en el número de órganos afectados entre los dos grupos.

Aunque encontramos diferencia estadísticamente significativa en la edad media entre los pacientes del primer y segundo período, nosotros consideramos que 5 años de diferencia no son suficientes para explicar tan importante disminución de la mortalidad en el segundo período.

Por lo tanto, consideramos que la razón principal que justifica la reducción de la mortalidad fue el mayor índice de utilización de la terapia combinada con anticoagulación + glucocorticoides + recambio plasmático y/o gammaglobulinas endovenosas.

8. CONCLUSIONES

Conclusiones

8. CONCLUSIONES

8. 1 CONCLUSIONES PARTICULARES

8. 1.1 Conclusiones del primer estudio

- ∄ Se debe efectuar una búsqueda sistemática de los anticuerpos antifosfolipídicos en todos los pacientes con características clínicas y de laboratorio de anemia hemolítica microangiopática trombótica.
- ∄ El hallazgo de anemia hemolítica microangiopática trombótica asociada a anticuerpos antifosfolipídicos obliga a descartar la variante catastrófica del síndrome antifosfolipídico.
- ∄ El recambio plasmático está indicado como primera línea de tratamiento en los pacientes con anemia anemia hemolítica microangiopática trombótica asociada a anticuerpos antifosfolipídicos.

8. 1. 2 Conclusiones del segundo trabajo

- ∄ El síndrome de distrés respiratorio agudo es la manifestación pulmonar predominante en los pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico.
- ∄ El diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos obliga a descartar la

existencia de la variante catastrófica del síndrome antifosfolipídico.

- ≠ El diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes sin una patología subyacente evidente, obliga a determinar los anticuerpos antifosfolipídicos

8. 1.3 Conclusiones del tercer estudio

- ≠ La afectación cerebral, principalmente en forma de accidente vascular cerebral, seguida por la afectación cardiaca y las infecciones son las principales causas de muerte en los pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico.
- ≠ La presencia de lupus eritematoso sistémico está relacionada con mayor mortalidad.
- ≠ La mortalidad de los pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico disminuyó un 20% después del año 2001.
- ≠ La terapia combinada de anticoagulación + glucocorticoides + recambio plasmático debe ser considerada como terapia de primera línea en los pacientes con SAF catastrófico.

8. 2 CONCLUSIONES GLOBALES

- ∉ El “CAPS Registry” constituye una buena herramienta para el estudio del SAF catastrófico, ya que nos permite analizar las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes con este síndrome, así como determinar los factores pronósticos relacionados con su elevada mortalidad y la influencia del tratamiento en la supervivencia de estos enfermos.
- ∉ El síndrome antifosfolípídico catastrófico constituye una entidad clínica definida, con características epidemiológicas, clínicas y biológicas que lo particularizan, el cual debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes con fallo multiorgánico, síndrome de distrés respiratorio agudo y anemia hemolítica microangiopática trombótica y que requiere un tratamiento específico, constituido por la combinación de anticoagulación + glucocorticoides + recambio plasmático y/o gammaglobulinas endovenosas.

Conclusiones

9. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS) (abstract) *Br J Rheumatol*. 26 (suppl. 2): 19; 1987.
2. Asherson RA, Cervera R. "Primary", "Secondary" and other Variants of the Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1994; 3: 293-298.
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome [editorial]. *J Rheumatol* 1992;19:508-12.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355-376.
6. Bone RC. Why new definitions of sepsis and organ failure are needed. *The American Journal of Medicine* 1993; 95: 348-350.
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definition, mechanism, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Care Med* 1994;149:818-24.
8. Asherson RA, Ridley M, Fletcher CD, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus, pulmonary hypertension and adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:301-4.
9. Andonopoulos AP. Adult respiratory distress syndrome: an unrecognized premortem event in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1992;31:346-8.

10. Kim WU, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Kim SC, Hong YS, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus: causes and prognostic factors: a single center, retrospective study. *Lupus* 1999; 8:552-7.
11. Symmers W. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathic) *BMJ* 1952; ii: 897-903.
12. Porta C, Caporali R, Montecucco C. Thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmunity: a tale of shadows and suspects. *Haematologica* 1999; 84: 260 -269.
13. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
14. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa M-C, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003 ; 12 : 530-534.
15. Golden BD, Belmont HM. The role of microvasculopathy in the catastrophic antiphospholipid syndrome: comment on the article by Neuwelt et al [letter]. *Arthritis Rheum* 1998;41:751-2.
16. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS). *American Journal of Hematology* 2000; 65;154-159.
17. van Deventer SD, Buller HR, ten Cate JW, et. Al. Experimental endotoxemia in humans : analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and and complement pathways. *Blood* 1990; 76: 2520-26

18. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antophospholipid syndrome : pathogenic mechanism. *Autoimmunity Reviews* 2003 ; 2 :86-93.
19. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid síndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 395-400.
20. Gharavi E, Cucurull E, Tang H, Celli CM, Wilson WA and Gharavi AE. Inducción of antiphospholipid antibodies by immunization with viral peptides. *Lupus* 1999; 8: 449-355.
21. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris N. new development in viral peptides and antiphospholipid antibody induccion. *J Autoimmun* 2000;15: 227-230
22. Asherson RA, Shoenfeld Y. the role of infection in the pathogenesis of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome — Molecular Mimicry? *J Rheumatol* 2000; 27: 12-14
23. Meroni PL, Borghi MO, Rashi E, Ventura D, Sarzi Puttini PC, Atzeni F et al. Inflammatory response and endothelium. *Thrombosis Resarch* 2004; 114: 329-334.
24. Friedman SM, Posnett DN, Tumang JR, Cole BC and Crow MK. A potential role for microbial superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 468-480.
25. Wucherpfenning Kai W. Mechanism for the induction of autoimmunity by infections agents. *J Clin Invest* 2001; 108: 1097-1104.
26. Bahavoc E, Gur H, Fishman P, Ziporent L, Blank M, Aelian J, Kotb M, Shoenfeld Y. superantigens and experimental SLE induced by idiotypic dysregulation. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 359-366.
27. Belmont H, Abramson SB, and Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 9-22.

28. Dal Nogare, A. Southwestern Internal Medicine Conference: Septic Shock. *The American Journal of Medicine Science* 1991; 302: 50-61
29. Distler JHW, Pisetsky DS, Huber LC, Kalden JR, Gay S, Distler O. Microparticles as Regulators of Inflammation. *Arthritis Rheum* 2006; 52: 3337-3348.
30. Poliak S, Mor F, Conlon P, Wog T, Ling N, Rivier J et al. Stress and Autoimmunity: The neuropeptides corticotrophin-releasing factor and urocortin suppress encephalomyelitis via effects on both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune system. *J Immunol* 1997; 158: 5751-5756.
31. Roubey RAS. Tissue factor way and antiphospholipid syndrome. *J Autoimm* 2000; 27: 238-240.
32. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998;104:381-4.
33. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L, Khamashta MA, Macarney F, Piette JC, Tinivani A, Doria A. The antiphospholipid antibody: skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (suppl. 40):S46- S51.
34. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 7: 589-599).
35. Miyakis S, Lockshin T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW et al. International consensus statement on update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1-12.
36. Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:614-7 .

37. Miret C, Cervera R, Reverter JC, García-Carrasco M, Ramos M, Font J et al. Antiphospholipid Syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: Transient “seronegative” antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheum* 1997; 15: 541-544.
38. Gerritsen HE, Turecek PL, Schwarz HP, Lämmle B, Furlan M. Assay of von Willebrand factor (VWF)-cleaving protease based on decreased collagen binding affinity of degraded VWF: a tool for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost* 1999;82:1386-9.
39. Cervera R, Font J, Gómez –Puerta, JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid síndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-1209.
40. Lasne D, Saffroy R, Bachelot, Vincenot A, Rendu F, Papo T, et al. Tests for heparin-induced thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome [letter]. *Br J Haematol* 1997;97:939.
41. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: A hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996;75:536-41.
42. Erkan D, Cervera R, Asherson R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Where Do We Stand? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3320-3327.
43. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
44. Neuwelt CM, Daikh M, Linfoot DI, Pfister JA, Young DA, Robyn G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 1997;40:1534-9.

45. Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:810-2.
46. Dosekun AK, Pollak VE, Glas-Greenwalt P, Kant KS, Penovich P, Lebron-Berges A, et al. Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects. *Arch Intern Med* 1984;144:37-42.
47. Burcoglu-O'ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002;29:2006-2011.
48. Neshar G, Hanna, VE, More TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic Microangiopathic Hemolytic Anemia in Systemic Lupus Erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24: 165-172.
49. Musio F, Bohlen E, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1998; 28: 1-19,
50. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 2334-1348
51. Welty-Wolf KE, Caraway MS, Ortel TL, Piantadosi CA. Coagulation and inflammation in acute lung injury. *Thromb Haemost* 2002;88:17- 25.
52. Gattionini L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes?. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:3-11.
53. Maneta-Peyret L, Kitsioulis E, Lekka M, Nakos G, Cassagne C. Autoantibodies to lipids in bronchoalveolar fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2001; 29:1950-4.

-
54. Nakos G, Kitsiouli E, Maneta-Peyret L, Cassagne C, Tsianos E, lekka M. The characteristics of bronchoalveolar lavage from a patient with antiphospholipid syndrome who develop acute respiratory distress syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 91-7.
 55. Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumour necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am Rev Resp dis* 1992;145:1016-22.
 56. Holter JF, Weiland JE, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome: loss of size selectivity of the alveolar epithelium. *J Clin Invest* 1986;78:1513-22.
 57. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, Hajjar KA, Soderland C, Laurence J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997;89:1224-34.
 58. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Assmer M, Sandpiz P, Lämmie B. deficit activity of von Willebrand factor-Cleaving Protease in Chronic Relapsing Thrombotic thrombocytopenic Purpura. *Blood* 1997; 9: 3097-3103.
 59. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma G-P. specific von Willebrand factor-cleaving protease in thromboticmicroangiopathies A study of 111 cases. *Blood* 2001; 98: 1765-1771.
 60. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle P, Brenner B et von Willebrand Factor-cleaving Protease in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic –Uremic Syndrome. *New Engl J Med* 1998; 339. 1578-1584.

61. Tsai H-M, Lian E. antibodies to von Willwbrand Factor-cleaving Protease in Acute Thrombotic Trombocytopenic Purpura. *New Eng J med* 1998; 1585-1594.
62. Moore J C, Haywad C, Warkentin T, Kelton J. decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001; 98. 1842-1846.
63. Rieger M, Mannuccio Mannuccio P, Kremer Hovinga J, Herzog A, Gerstembauer G, Konetschny C et al. ADAMTS 13 autoantibodies in patients with thrombotic microangioathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; 106: 1262-1267.
64. Diez-Ewald M, Torres-Guerra E, Vizcaino G, Arteaga-Vizcaino M. Platelet function in patients with lupus anticoagulant and thrombosis. *Invest Clin* 1995;36:13-21.
65. Schinco P, Borchiellini A, Tamponi G, Montaruli B, Garis G, Bazzan M, et al. Lupus anticoagulant and thrombosis: role of von Willebrand factor multimeric forms. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:5-10.
66. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, Martine W, Ghillani-Dalbin P, Cacoub P. thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Severe ADAMT-13 Deficiency in Two Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3260-3264.
67. Matsuda J, Sanaka T, Gohchi K, Matsui K, Uchida S, Matsumoto M. *Lupus* 2002; 11: 463-464.
68. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:113-24.

69. Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:1916-8.
70. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999;39:282-8.
71. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:237-40.
72. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004;202:145-56.
73. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med.* 1996;24:1408-16.
74. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. the clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 2006 (en prensa).

