



Sindromul antifosfolipidic catastrofic

**Ricard Cervera
Lucia Mazur-Nicorici**

2.3. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC CATASTROFIC

Introducere. Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o tulburare sistemică autoimună cu o gamă largă de afecțiuni vasculare și manifestări obstetricale asociate cu tromboza și mecanismele inflamatorii orchestrate de către anticorpii antifosfolipidici (1, 9). Sindromul antifosfolipidic catastrofic (SAFLc) este definit ca o tromboză în multiple organe ce se dezvoltă simultan sau într-o perioadă scurtă și care pune în pericol viața. Sindromul antifosfolipidic (SAFL) ca și boală autoimună se caracterizează prin manifestări importante, ca tromboza, evenimente obstetricale, ateroscleroză accelerată, risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral, boală cardiacă valvulară și livedo reticular. O prezentare rară a sindromului antifosfolipidic care pune viața în pericol este sindromul antifosfolipidic catastrofic (SAFLc), care se caracterizează prin implicarea simultană a mai multor organe, care în histologie demonstrează ocluziuni ale vaselor mici sugerând un atac trombotic (17,36).

Etiologia. Etiologia bolii este insuficient cunoscută, deși a fost stabilit că aproximativ jumătate dintre diagnostice vor fi în contextul lupusului eritematos sistemic (LES), alte cazuri sunt clasificate ca "SAFL primar", SAFL obstetrical (SAFLo), SAFL catastrofic (SAFLc) și SAFL seronegativ. În pofida faptului că sindromul antifosfolipidic este clasificat ca tulburare autoimună, până în prezent nu s-a decelat nici un tratament imunomodulator dovedit. Mai degrabă, terapia zilnică se concentrează asupra gestionării morbidității.

Fiziopatologia sindromului antifosfolipidic catastrofic. Pe măsură ce în studiile regionale real se includ puțini pacienți cu SAFLc, conceptul privind fiziopatologia bolii derivă din investigațiile clasice ale SAFL (39). De notat că sindromul antifosfolipidic este puternic asociat cu antifosfolipidele (aFL) mediat prin disfuncția endotelială vasculară și activarea sistemului complementului. Deși tromboza este semnul distinctiv al SAFL, identificarea exactă a pacienților cu risc crescut de tromboză rămâne o provocare. În același timp, natura sistemică a SAFL este manifestată și prin alte trăsături și semne, ca și citopeniile, disfuncția cognitivă, implicarea cardio-vasculară, prezența anticorpilor

antifosfolipidici circulanți, măsurați prin teste pentru anticardiolipin IgG sau IgM; anti-beta-2 glicoproteina I (a β 2GPI) IgG sau IgM sau anticoagulantul lupic. De altfel, cel puțin unul dintre aceste teste ar trebui să fie pozitiv repetat pentru a stabili la un pacient SAFL.

În cazul SAFL convențional, anticorpilor antifosfolipidici interacționează cu suprafețele fosfolipidelor prin intermediul proteinelor intermediare de legare a lipidelor, cum ar fi β 2GPI, activând astfel celulele endoteliale, trombocitele, monocitele, celulele trofoblastice și neutrofilele cu efect protrombotic (28,44). Prin prisma teoriei mecanice și cu relevanță pentru terapiile potențiale, activarea celulară depinde atât de factorul de transcripție intracelulară NF- κ B, cât și de cascada complementului extracelular. Totodată, concomitent cu activarea directă a celulelor, anticorpilor antifosfolipidici pot, de asemenea, să modifice mecanismele anti- și pro-coagulante, prin anexina V, proteina C, protrombina și factorul tisular (35). Încă în 1998, s-au raportat șase cazuri (dintre care cel puțin trei respectă criteriile actuale pentru SAFLc) ce au emis ipoteza că tromboza se poate dezvolta și manifesta prin tromboze multiple la pacienții cu risc înalt prin creșterea inhibitorilor de fibrinoliză (30).

Rămâne discutabil cum anticorpilor antifosfolipidici potențează acest atac trombotic, la mulți pacienți cu SAFLc se îmbunătățește starea prin tratamentul cu anticoagulante. De altfel, un dezechilibru între generarea de fibrină și liza ei a fost raportat mai devreme și rămâne parțial responsabil pentru SAFLc. În același timp, dovezi clinice ale unei cascade de citokine versus răspunsul inflamator sistemic se regăsesc la mulți pacienți cu SAFLc (38). Așadar, abordarea tratamentului va fi axată pe tratamentul nu numai al trombozei, ci și al răspunsului sindromului inflamator sistemic.

Patogenia SAFLc. Mecanismele patogene ale sindromului antifosfolipidic pot fi arbitrar împărțite în patru grupuri interdependente: 1) activarea celulară, 2) inhibarea anticoagulantelor, 3) inhibarea fibrinolizei și 4) activarea complementului (Tabelul 1).

Tabelul 1. Mecanismele patogenetice ale SAFL catastrofic

-
- Activarea celulară
 - Activarea celulelor endoteliale

Activarea celulelor imune
Activarea trombocitelor
Inhibarea anticoagulantelor
Inhibarea căii proteinei C
Înteruperea scutului anexinei A5
Inhibarea fibrinolizei
Inhibarea inhibitorului -1 de activator al plasminogenului
Blocarea beta 2 glicoproteinei 1
Blocarea anexinei A2
Activarea complementului
Activarea celulelor endoteliale de către C5a și MAC*
Activarea celulelor imunitare prin C5a
Activarea trombocitelor de către C3a și MAC*

Inhibarea fibrinolizei prin C5a

*MAC, membrane de atac complex.

Astfel, anticorprii antifosfolipidici stimulează celulele endoteliale, celulele imune și trombocitele. Legarea complexului anti-B2GPI - B2GPI la diferiți receptori de pe suprafața celulelor endoteliale promovează un fenotip pro-inflamator și protrombotic mediat de proteina kinază p38 mitogen activată și de factorul nuclear kappa-B. Anticorprii antifosfolipidici reduc activitatea sintetazei de oxid nitric endotelial, ce se soldează cu producerea diminuată a oxidului nitric. Deficitul de oxid nitric provoacă vasodilatație defectuoasă și promovează adeziunea plachetară a endoteliului. Anticorprii antifosfolipidici provoacă stres oxidativ și stimulează expresia factorului de țesut pe suprafața celulelor endoteliale și a monocitelor. Lipoproteina legată de membrane și factorul tisular este receptorul de suprafață celulară și cofactorul pentru factorul de coagulare VII. Complexul anti-B2GPI - B2GPI poate induce activarea și agregarea trombocitelor prin receptorul 2 al apolipoproteinei E (28, 33).

Anticorprii antifosfolipidici pot inhiba anticoagulantele. Anticoagulantele endogene includ proteina C, proteina S, antitrombina și anexina A5. Un receptor de suprafață al celulelor endoteliale, trombomodulina leagă trombina și proteina C, facilitând astfel activarea proteinei C. O proteină serinică multifuncțională, proteina C activată,

inactivează factorii de coagulare Va și VIIa cu ajutorul proteinei S. Anticorprii antifosfolipidici pot inhiba calea proteinei C prin: 1) inhibarea asamblării complexului proteic C; 2) reducerea activării proteinei C prin intermediul complexului de trombomodulină-trombină; 3) suprimarea activității proteinei C; 4) legarea și protejarea factorilor de coagulare Va și VIIa de proteoliza mediată de proteina C; și 5) intensificarea clearance-ului proteinei C. Anticorprii antifosfolipidici perturbă anexina A5, un anticoagulant puternic cu afinitate ridicată pentru fosfolipidele protrombotice încărcate negativ, cum ar fi fosfatidilserina (28, 44, 23).

Anticorprii antifosfolipidici pot afecta fibrinoliza. Acțiunile coordonate ale activatorilor, inhibitorilor, cofactorilor și receptorilor sistemului fibrinolitic asigură protecție împotriva activității excesive a sistemului de coagulare.

Activatorul de plasminogen tisular (tPA) și urokinaza (uPA) transformă plasminogenul în plasmină, care degradează fibrina în produsele sale de degradare solubile. B2GPI servește ca și cofactor pentru tPA. Un receptor de suprafață celulară pentru tPA și plasminogen, anexina A2 facilitează proteoliza plasminogenului mediată de tPA și generarea de plasmină. Inhibitorul activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) inhibă activitatea tPA și uPA. Anticorprii antifosfolipidici pot interfera cu fibrinoliza prin: 1) inhibarea tPA; 2) blocarea B2GPI; și 3) interferarea cu anexina A2. Totodată anticorprii antifosfolipidici pot activa complementul. Completele sunt activate prin căile clasice, lectina sau alternative (7). Calea clasică este puternic activată de complexe imune, care sunt recunoscute de molecula multiplă de recunoaștere a modelului C1q. Activarea complementară are ca rezultat scindarea C3 în C3a și C3b prin convertazele C3. Legarea C3a la receptorul său pe suprafața trombocitelor determină activarea, aderarea și agregarea trombocitelor. C3b facilitează fagocitoza și participă la asamblarea convertazelor C5 care scindează C5 în C5a și C5b. C5a stimulează exprimarea factorului de țesut (monocite, neutrofile, celule endoteliale) și PAI-1 (celule mastocitare, bazofile). C5b participă la asamblarea complexului de atac membranar (C5b-9) pe suprafața trombocitelor și a celulelor endoteliale, având ca rezultat generarea de fosfolipide protrombotice încărcate negativ. Complexul de

atacuri cu membrană declanșează, de asemenea, eliberarea granulelor de stocare și a microparticulelor purtătoare de factor de țesut de la trombocite. Analiza amplă a grupului de lucru s-a concentrat pe SAFLc prin revizuirea dovezilor disponibile privind patogeneza, caracteristicile de laborator și clinice, diagnosticul, managementul și direcția viitoarelor cercetări (18, 45).

Istoria problemei. Cea mai timpurie descriere a SAFLc datează din 1984, urmată în scurt timp de mai multe descrieri de cazuri. În 1992 Asherson R. a definit în mod formal SAFLc drept coagulopatie asociată cu anticorpi antifosfolipidici, dar total distinctă și separată de oricare dintre celelalte coagulopatii moștenite sau dobândite, recunoscute până atunci (20, 10). Criteriile de diagnostic ale SAFLc au fost inițial propuse de Asherson și col. în 2002 (9), aprobate ulterior printr-un consens internațional în 2003 (6, 17). Criteriile de clasificare a SAFLc au fost propuse și revizuite pe durata studiilor (6, 2) ilustrate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Criteriile preliminare de clasificare a sindromului antifosfolipidic catastrofic

- (1) Dovada implicării a trei sau mai multe organe, sisteme și / sau țesuturi *
 - (2) Dezvoltarea manifestărilor simultane sau în mai puțin de o săptămână
 - (3) Confirmarea histopatologică a ocluziei vaselor mici în cel puțin un organ sau țesut
 - (4) Confirmarea la laborator a prezenței anticorpilor antifosfolipidici (anticoagulantul lupic și / sau anticardiolipinul)
- SAFL catastrofic definit: prezența a 4 criterii
SAFL catastrofic probabil - oricare dintre următoarele:
- (a) Toate cele patru criterii, cu excepția a numai două organe, sisteme și / sau țesuturi implicate
 - (b) Toate cele patru criterii, cu excepția absenței confirmării de laborator (în cel puțin 6 săptămâni) din cauza decesului precoce al unui pacient care nu a fost testat niciodată pentru antifosfolipide înainte de instalarea SAFL catastrofic
 - (c) Criteriile (1), (2) și (4)

(d) Criteriile (1), (3), și (4) și dezvoltarea unui al treilea eveniment între o săptămână și o lună după prezentare, în ciuda tratamentului anticoagulant

*De obicei, dovezile clinice ale ocluziilor vasculare sunt confirmate prin tehnici de imagistică atunci când este cazul. Implicarea renală este definită de creșterea cu 50% a creatininei serice, a hipertensiunii sistemice severe (180 / 100 mm Hg) și / sau proteinurie (500 mg/24 ore). Pentru confirmarea histopatologică, trebuie să existe dovezi semnificative de tromboză, deși vasculita poate coexista ocazional. Dacă pacientul nu a fost diagnosticat anterior cu SAFL, confirmarea de laborator necesită ca prezența anticorpilor antifosfolipidici să fie detectată în două sau mai multe ocazii cu cel puțin șase săptămâni (nu neapărat în momentul evenimentului), în conformitate cu criteriile preliminare propuse pentru clasificarea SAFL definitiv. Aceste criterii cer clinicianului să caute debutul rapid al trombozei în mai multe organe, precum și anticorpii antifosfolipidici circulanți. Deoarece diagnosticul depinde în mod esențial de prezența acestor anticorpi, este necesar un grad ridicat de suspiciune.

Recent, Erkan (2014) a evaluat rezultatul clinic al celor 58 de supraviețuitori ai unui eveniment de SAFL catastrofic. Treizeci și opt de pacienți (66%) nu au dezvoltat alte evenimente legate de SAFL, 15 (26%) au dezvoltat un nou episod trombotic (în 13 cazuri în timpul terapiei anticoagulante), dar niciunul dintre aceștia nu a dezvoltat alte episoade SAFL catastrofic.

Anticoagulantul lupic care este un test funcțional pentru prezența anticorpilor antifosfolipidici, este cel mai bun predictor pentru evenimentele trombotice în SAFL clasic, și poate prezice și mortalitatea. 82% dintre pacienții din registrul SAFLc au fost raportați ca având anticoagulantul lupus pozitiv (27, 15). În plus, subliniind nevoia de a fi prudenți în interpretarea anticoagulantului lupic, circa jumătate din pacienții critici pot avea un anticoagulant lupic pozitiv secundar altor probleme (infecție în endocardita infecțioasă, administrare de catecolamine sau cancer) ce este complet independent de SAFL. A fost raportat că la 83% dintre pacienții cu SAFLc s-a

depistat nivel înalt de anticardiolipin IgG anti- β 2GPI ce crește încrederea clinicianului în diagnosticul SAFL și SAFLc.

Aceste diferite condiții pot apărea pe un spectru și cu o suprapunere clinică, necesitând o abordare adaptabilă și multispecializată a monitorizării acestor pacienți.

Etiologia și asociațiile. Rezultatele cercetărilor au pus în evidență faptul că pentru SAFL în general, și pentru SAFLc, în special, sunt necesare cel puțin 2 interrelații pentru a iniția sistemul amorsat către evenimentele trombotice. În cea mai recentă analiză a datelor Registrului SAFLc, circa două treimi din cazuri (65,4%) au fost atribuite unui factor clar precipitant ca infecția (46,7%), stările maligne (17,6%), intervenții chirurgicale (16,8%) și (10,9%) anticoagularea subterapeutică (18). Este posibil ca infecția să fie și mai strâns legată de SAFLc, de altfel o analiză a datelor Registrului SAFL a constatat o infecție la 60,9% dintre copii, comparativ cu 26,8% dintre adulți. Prima descriere detaliată a SAFLc la o populație pediatrică a constatat că SAFLc este prima manifestare a SAFL (11).

Morbiditatea și mortalitatea. SAFLc complică probabil aproximativ 1% din cazurile de SAFL. De exemplu, un studiu european privind 1000 de pacienți cu SAFL a găsit doar nouă cazuri noi în peste 10 ani de urmărire (dintre care cinci au decedat). Într-o serie italiană care s-a concentrat exclusiv asupra pacienților cu serologie triplu pozitivă SAFL, 4/160 pacienți (2,5%) au fost diagnosticați cu SAFLc. Într-adevăr SAFL triplu-pozitiv (când un pacient are teste pozitive pentru anticardiolipin, anti- β 2GPI și anticoagulantul lupic) este, de asemenea, asociat cu un risc mai mare de tromboză în cadrul SAFL clasic (22).

SAFLc, prin definiție, vizează simultan multiple sisteme de organe.

Sistemele cel mai probabil afectate includ: renal (73%), pulmonar (58,9%), sistem nervos central (55,9%), cardiac (49,7%), %, splina (16,7%), glandele suprarenale (10,6%), pancreasul (7,2%) și măduva osoasă (3,1%). Alte ținte rare includ testiculele / ovarele și prostata. Este de remarcat faptul că rezultatele cercetărilor japoneze au descoperit o frecvență înaltă de implicare a SNC, de ordinul a 87% cazuri.

În seria de cazuri precoce, mortalitatea din SAFLc a fost estimată la aproximativ 50% cazuri. Alte cauze ale declanșării SAFLc sunt

afectarea cardiacă (14,1%), pulmonară (7,1%) și abdominală (4,5%), infecțiile (14,1%) sau insuficiență multiorganică (12,4%). Rezultatele autopsiei au găsit dovezi ale microtrombozei la 84,5% dintre pacienți, urmată de infarct (53,4%), endocardita neinfecțioasă (27,6%) și tromboza vasculară mare (19%) și afectări cerebrale în 19,5%. În SAFLc non-lupus, mortalitatea este prezisă de vârsta peste 36 de ani. În cazul SAFLc asociate cu lupus s-a prezis o mortalitate mai mare, în timp ce trombocitopenia a fost asociată cu rezultate mai bune (Tabel 3).

Tabelul 3. Caracteristica clinică a procesului trombotic (adaptată după Kitchens et al. [2011])

Vârsta sub 50 de ani și ≥ 2 dintre următoarele:

Tromboembolii acute, ≥ 2 pusee tromboembolice arteriale și / sau venoase, cu sau fără microangiopatie trombotică în 1-2 săptămâni, care pot apărea de mai mulți ani

Localizări neobișnuite ale trombozei

Reaparitie progresivă / recentă inexplicabilă

Refractar la terapia acută sau răspunsul atipic la terapie

Exacerbarea tratamentului inadecvat sau întrerupt (de exemplu, anticoagularea subterapeutică)

Frecvent precedat de un eveniment inițiator sau " trigger "

Pe baza conceptului avalanșei trombotice, mai multe tulburări comparabile (incluzând SAFL catastrofic) cu o prezentare protrombotică extremă pot exprima un proces patofiziologic de bază similar, reprezentând un răspuns extrem la un stimulent inițial protrombotic. Astfel, genetica furtunii trombotice este investigată în prezent cu ipoteza că factorul de risc genetic protrombotic declanșează o formă accelerată de tromboză după un eveniment inițial (14).

Prezentarea clinică. De notat că în Registrul SAFL catastrofic circa 72% dintre pacienți au fost femei. Vârsta pacienților a variat între 11 și 60 de ani, cu o medie de 37 de ani. Au fost identificați factori de precipitare, cum ar fi infecția (22%), intervenția chirurgicală (10%), întreruperea tratamentului cu anticoagulante (8%), medicamentele (7%), complicațiile obstetricale (7%). Tulburări autoimune concomitente cum ar fi lupus eritematos sistemic (40%), sindromul lupus (5%) sau o altă boală autoimună (9%) sunt frecvent prezente (15).

În SAFLc pot fi afectate o varietate de organe și țesuturi, rinichii, plămânii, sistemul nervos central, inima, pielea, ficatul și tractul gastro-intestinal fiind cele mai frecvent afectate. Deși boala renală este prezentă la doar 18% cazuri, rinichii se pot implica în cursul bolii până la 71% cazuri. Implicarea renală este definită de o creștere a concentrației plasmatică a creatininei $\geq 50\%$, proteinurie ($> 0,5$ g/zi), hipertensiune arterială severă (TA $> 180/100$ mm Hg) sau o combinație a acestora. Cele mai frecvente manifestări renale sunt hipertensiunea, proteinuria, hematuria și insuficiența renală acută (42, 40). Proteinuria a variat între 0,6 - 6,1g/zi, cu o medie de 2,8 g/zi. Hipertensiunea arterială este adesea severă. Infarctul renal se dezvoltă în mod ocazional (6,7, 15).

Prezentăm implicarea organică în cadrul SAFLc (tabelul 3).

Tabelul 3. Implicarea organelor în SAFL catastrofic

Rinichi	71%
Plămâni	64%
Sistemul nervos central	62%
Inima	51%
Pielea	50%
Ficatul	33%
Tractul gastro-intestinal	25%
Tromboza venoasă	23%
Splina	19%
Glandele suprarenale	13%
Tromboze arteriale	11%
Pancreasul	8%
Retina	7%
Sistemul nervos periferic	5%
Măduva osoasă	4%

Plămânii sunt implicați la 24% dintre pacienți la prezentare. Cu toate acestea, plămânii sunt implicați în cele din urmă la 64% dintre pacienți în cursul bolii. Sindromul de detresă respiratorie acută și embolismul pulmonar sunt cele mai frecvente manifestări pulmonare. Uneori apare tromboza arterelor pulmonare și arteriolelor. Patogenia hemoragiei

alveolare în SAFLc este puțin înțeleasă. Examinarea histologică a probelor de biopsie pulmonară de la pacienți cu APS și hemoragie alveolară a evidențiat tromboza microvasculară cu sau fără capilare. Capilarita pulmonară se caracterizează prin prezența celulelor inflamatorii, în special a neutrofilelor și în jurul capilarelor în pereții alveolari (24, 40).

Sistemul nervos central este implicat la 62% dintre pacienți. Encefalopatia hipertensivă, encefalopatia ischemică, accidentul vascular cerebral și tromboza venoasă cerebrală sunt unele dintre cele mai frecvente manifestări. Statusul mental este alterat, variind de la somnolență, dureri de cap, deficiențe neurologice focale și convulsii. Inima este implicată la aproape jumătate dintre pacienți. Tromboza arterelor coronare poate determina apariția anginei instabile și a infarctului miocardic. Boala valvulară poate provoca regurgitare. Leziunile trombotice ale valvelor cardiace cu vegetație sterilă se întâlnesc ocazional. Uneori, se găsesc trombi intracardiaci. Afecțiunile cutanate sunt observate la aproape jumătate dintre pacienți și includ livedo reticularis, acrocianoză, purpură, echimoze, hemoragii de splinter și necroză care duce la ulceratii (9).

Leziunile tisulare extinse ce însoțesc SAFLc includ: 1) febră (o temperatură corporală $> 38^{\circ}\text{C}$) sau hipotermie (o temperatură a corpului $< 36^{\circ}\text{C}$); 2) tahicardie (rata inimii > 90 bătăi/minut); 3) tahipnee (rata respiratorie > 20 respirații/minut) sau hiperventilație ($\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) și 4) leucocitoză (leucocite $> 12000 / \text{mm}^3$), leucopenie (un număr de leucocite $< 4000 / \text{mm}^3$) sau devierea la stânga a formulei leucocitare - prezența a mai mult de 10% neutrofile imature (8,40).

Indicii de laborator. Rezultatele de laborator sunt rezumate în tabelul 4, astfel, anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic sunt detectați la majoritatea pacienților, anticorpii antinucleari (de regulă în titru jos, sub 1:320) apar la 2/3 dintre pacienții cu SAFLc. Trombocitopenia este prezentă la aproape jumătate dintre pacienți, forma severă este mai puțin frecventă, sub $100000 / \text{mm}^3$ - 32% cazuri. Anemia hemolitică microangiopatică este prezentă doar la o treime din pacienți și un număr mic de schizocite. Se poate presupune că rapiditatea debutului și a completării ocluziunii microvasculare a împiedicat curgerea suficientă a sângelui prin vasele trombotice pentru a provoca fragmentarea eritrocitelor (15).

Tabelul 4. Indicii de laborator în SAFL catastrofic

Anticardiolipina IgG, 83%	
Anticoagulantul lupic	, 82%
Anticorpi antinucleari	, 66%
Trombocitopenie, 46%	
Anticardiolipina IgM, 38%	
Anemia hemolitică, 35%	
Schizocite în frotiul sanguin, 16%	
Proteine de fază acută	

În conformitate cu SIRS (sindromul de răspuns inflamator sistemic), se observă modificări ale concentrațiilor proteinelor de fază acută, proteina C reactivă, amiloidul seric A, feritina, mai multe componente ale sistemului complementului, coagulare și fibrinoliză. Proteinele cu fază acută negativă, cu semnificație clinică, sunt albumina și transferina. Rata de sedimentare a eritrocitelor poate fi semnificativ ridicată (26).

Diagnosticul diferențial. Manifestările clinice ale SAFLc sunt de obicei o consecință a unei microangiopatii trombotice acute. Prin urmare, diagnosticul diferențial este larg și include sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, coagularea intravasculară diseminată și trombocitopenia indusă de heparină. Sindromul hemolitic-uremic (HUS) și purpura trombotică trombocitopenică (TTP) sunt caracterizate prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și leziuni ischemice de organe (6,15). În timp ce febra și manifestările neurologice domină frecvent imaginea clinică în purpura trombotică trombocitopenică, majoritatea pacienților cu sindrom hemolitic-uremic suferă de boli renale. Diferența dintre sindromul hemolitic-uremic / purpura trombotică trombocitopenică și SAFLc este uneori dificilă. Ca regulă generală, trombocitopenia și schizocitoza sunt marcate în sindromul hemolitic-uremic / purpura trombotică trombocitopenică și absente sau ușoare în SAFLc. Timpul de tromboplastină parțial activat este, de obicei, normal în sindromul hemolitic-uremic / purpura trombotică trombocitopenică, dar poate fi crescut în SAFLc în prezența anticoagulantului lupic (37).

În timp ce prezența anticorpilor antifosfolipidici este marcajul serologic al SAFL catastrofic, activitatea plasmatică a ADAMTS-13 (dezintegrin și metaloprotează, cu domenii asemănătoare trombospondinei-1) este sub 5% din normal la majoritatea pacienților cu purpura trombotică trombocitopenică. HUS apare în două setări clinice distincte. La majoritatea pacienților cu sindrom hemolitic-uremic, o infecție cu bacterii toxice, cum ar fi E. coli producătoare de verotoxină, precede debutul bolii. În aproximativ 10% din cazuri, nu se identifică o infecție bacteriană anterioară (așa-numitul HUS atipic). Unii pacienți cu sindromul hemolitic-uremic atipic demonstrează scăderea nivelurilor de complement C3 în sânge, o reflectare a activării complementului. De fapt, mutațiile genetice care implică proteine de reglare a complementului, ce duc la activarea lui, prin calea alternativă pot fi găsite la circa jumătate dintre pacienții cu sindrom hemolitic-uremic atipic (2). Coagularea intravasculară diseminată (CID) ce se caracterizează prin tromboză microvasculară diseminată, coagulopatie de consum și diateză hemoragică nu este o tulburare primară și poate fi o complicație a unei varietăți de tulburări care duc la activarea coagulării. Caracteristicile de laborator ale CID includ trombocitopenie absolută sau relativă, timp de coagulare prelungit, concentrație redusă de fibrinogen în plasmă și concentrații plasmatică crescute ale produselor de degradare a fibrinei. Deși CID se datorează în principal trombozei vasculare, CID manifestă de obicei semne de tromboză și sângerare în același timp. Cu toate acestea, CID poate complica SAFLc la o treime din pacienți (31).

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este caracterizată prin tromboză microvasculară diseminată, coagulopatie consumatoare și diateză hemoragică.

De altfel, CID nu este o tulburare primară și poate fi o complicație a unei varietăți de tulburări care duc la activarea coagulării. Caracteristicile de laborator ale CID includ trombocitopenia absolută sau relativă, timpii de coagulare prelungiți, concentrația plasmatică redusă a fibrinogenului și concentrațiile plasmatică crescute ale

produselor de degradare a fibrinei. Coagularea intravasculară diseminată poate imita SAFLc (6).

Tratamentul sindromului antifosfolipidic catastrofic.

Fiind o boală sistemică gravă, SAFLc necesită o strategie agresivă de tratament multidisciplinar. Următoarele tratamente, adesea în combinație, au fost utilizate pentru SAFLc: anticoagulante (87%), glucocorticoizii (86%), schimbul de plasmă (39%), ciclofosfamida (36%), imunoglobulinele intravenoase (22% agenți (10%) (5). O scădere recentă a ratei mortalității în CAPS de la 53% la 33% a fost atribuită utilizării strategiilor de tratament menționate anterior în combinație (38).

În prezent, consensul experților recomandă folosirea anticoagulantelor și a corti-costeroizilor la toți pacienții și atenție sporită pentru schimbul de plasmă sau administrarea imunoglobulinei intravenoase (IGIV).

Adăugarea ciclofosfamidei trebuie, de asemenea, luată în considerare la pacienții cu SAFLc secundar LES. Este important de reținut că acesta este un domeniu fără studii prospective, iar cele mai bune date provin din analiza registrului SAFLc (13).

Mortalitatea CAPS este ridicată dar s-a îmbunătățit în ultimii ani (supraviețuirea actuală 63%), probabil rezultatul unei educații mai bune și al utilizării terapiei adecvate (12).

Anticoagulantele

Dovezile cele mai con-vingătoare pentru orice tratament al SAFLc privesc utilizarea anticoagulantelor. Într-o analiză a 280 de pacienți din Registrul SAFLc, 244 au primit orice tip de anticoagulare și 36 nu au primit tratament. Supraviețuirea a fost semnificativ mai bună la pacienții cu tratament anticoagulant (63% față de 22%, $p < 0,0001$). Actualmente nu există dovezi care să favorizeze heparina nefracționată față de heparina cu greutate moleculară mică sau warfarina. Majoritatea pacienților cu criză ar trebui să primească, probabil, heparină nefracționată, având în vedere reversibilitatea acesteia (38, 32). Un alt punct practic este acela că pacienții cu anticoagulant lupus pozitiv pot avea o valoare a PTT ridicată la momentul inițial; prin urmare, se recomandă citirea suplimentară (de exemplu, un test anti-factor Xa). Fibrinoliza, cum ar fi streptokinaza, a fost utilizată într-un număr mic de cazuri, dar nu există recomandări standard pentru utilizarea sa, chiar

și în cazurile refractare. În mod similar, nu există un rol cunoscut pentru agenții antiagreganți sau pentru anticoagulantele orale noi în SAFLc (16).

Corticosteroidii

Corticosteroidii au fost propuși ca mijloc de a diminua aspectele inflamatorii ale SAFLc și sunt recomandați de majoritatea experților (18). De notat că această analiză a grupului de lucru se concentrează pe SAFLc, analizând dovezile disponibile privind patogeneza, caracteristicile clinice și de laborator, diagnosticul, managementul și direcția cercetărilor viitoare. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, deoarece corticosteroidii au fost folosiți în mod obișnuit în combinație cu anticoagulantele, există puține date care să susțină în mod independent utilizarea acestora. De exemplu, într-o analiză a 242 de pacienți din registrul SAFLc, 190 au fost tratați cu orice regim de corticosteroid. Din 190, 65 au primit un puls intravenos (metilprednisolon 500-1000 mg zilnic timp de 1-3 zile) și 64 au primit 1-2 mg/kg/zi (echivalent de metilprednisolon, oral sau intravenos); specificul nu a fost cunoscut în restul cazurilor. La examinarea numai a prezenței sau absenței corticosteroidilor (și ignorând terapia concomitentă), nu a existat nici o diferență de recuperare între grupuri (55,8% față de 56,9%, $p =$ nesemnificativ). Mai mult, în același studiu, 11 pacienți au primit corticosteroidi în monoterapie și numai 2 din cei 11 au supraviețuit. În ciuda acestor date negative, trebuie remarcat din nou că în cele mai recente analize ale terapiei pentru SAFLc corticosteroidii sunt utilizați în combinație cu anticoagularea mai mult de 99% din timp. Deși regimul de dozare nu este bazat pe dovezi în cadrul SAFLc, consensul de experți favorizează utilizarea de doze mari, similare cu cele utilizate în manifestările severe ale LES. De asemenea, în conformitate cu tratamentul LES, trebuie luate în considerare doze moderate la pacienții cu complicații infecțioase semnificative.

Schimbul de plasmă și Imunoglobulina intravenos (IVIG). Având în vedere beneficiile cunoscute ale schimbului de plasmă la pacienții cu diferite tipuri de microangiopatie (TTP), precum și patogenitatea acceptată a anticorpilor antifosfolipidici (9), schimbul de plasmă a fost propus ca o terapie potențială în SAFLc. Datele retrospective au demonstrat o supraviețuire de 77,8% la 18 pacienți tratați cu terapie triplă (anticoagulant, corticosteroidi și schimb de plasmă) comparativ

cu 55,4% la pacienții care nu au primit acest tratament (38). În ceea ce privește IVIG, adăugarea sa la anticoagulante și corticosteroizi pare să se asocieze cu o eficacitate mai mare.

Ciclofosfamida

Un aspect important este dacă trebuie administrată terapia imunosupresoare dincolo de corticosteroizi. Atunci când apare SAFLc la un pacient cu LES, recomandarea noastră ar fi să luăm în considerare cu fermitate ciclofosfamida prin administrare intravenoasă. Doza de ciclofosfamidă trebuie ajustată pentru funcția renală, așa cum a fost utilizată pentru alte manifestări ale LES (29).

Utilizarea Rituximab

Într-o analiză utilizată în registrul SAFLc au fost identificați 20 de pacienți tratați cu rituximab, toți tratați concomitent cu alte modalități potențiale (100% anticoagulant, 85% corticosteroizi, 80% IVIG, 65% schimb de plasmă și 20% ciclofosfamidă). Rituximab ar putea avea un rol în tratamentul pacienților cu SAFLc refractar. De altfel, din cauza prevalenței scăzute a SAFLc, un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea oricărui tratament în acest cadru este foarte dificil. Informațiile din "Registrul CAPS" ar trebui să fie valoroase în viitor pentru a sprijini utilizarea de rituximab la acești pacienți și pentru a încerca să răspundă la întrebări precum doza optimă, rolul agenților imunosupresori administrați împreună cu rituximab și utilitatea acestui medicament biologic anti CD20 ca primă sau a doua linie de tratament pentru SAFLc (41).

Tratamentul experimental în SAFLc

Utilizarea inhibitorului de complement eculizumab a fost propusă în SAFLc pe baza rapoartelor ocazionale și a avizelor experților. Raportăm cazul unei femei de 54 de ani cu un SAFLc refractar la terapii convenționale, care a fost tratat cu succes cu eculizumab. Administrarea acestui anticorp monoclonal anti-C5 a stopat evenimentele trombotice progresive acute și a prevenit episoadele clinice de tromboză în următorul an. Ne-am confruntat, de asemenea, în cazul nostru cu o revizuire sistematică a literaturii, analizând toate cazurile raportate de SAFLc în care eculizumab a fost adăugat terapiei convenționale. Chiar dacă este necesară o investigație suplimentară, rezultatele noastre sugerează că inhibarea unui mecanism al leziunii organice induse de PL poate fi un tratament suplimentar pentru această afecțiune (43).

Recomandări pentru unitatea de terapie intensivă

Experții au recomandat minimalizarea instrumentelor arteriale atunci când este posibil (risc de formare a cheagurilor noi) și, de asemenea, utilizarea ventilației pulmonare, a controlului glicemic și a măsurilor preventive pentru ulcerul gastric în caz de doze mari de corticosteroizi și anticoagulare (46).

Sumar: Stabilirea diagnosticului de SAFLc necesită un indice ridicat de suspiciune, deoarece rezultatele sunt slabe fără diagnosticarea în timp util și terapie vizată. SAFLc nu este singurul sindrom sistemic care se prezintă cu microangiopatie, iar titrele atât de mari de anticorpi antifosfolipidici confirmă diagnosticul. Asociațiile obișnuite includ infecția, malignitatea și LES și toate trebuie luate în considerare cât mai curând posibil în monitorizarea pacientului.

Vom recomanda cu fermitate anticoagulantele inițial cu heparina nefracționată la toți pacienții cu SAFLc. În același timp, administrarea de corticosteroizi este recomandată de experți și a fost utilizată la majoritatea pacienților care supraviețuiesc. Pacienții cu LES ar trebui să primească suplimentar ciclofosamidă, ajustată pentru funcția renală, cu excepția cazului în care există o contraindicație, cum ar fi o infecție gravă. La pacienții cu manifestări care pun în pericol organele, recomandăm inițierea schimbului de plasmă. Într-adevăr, conceptul de "terapie triplă" cu anticoagulare, corticosteroizi și schimb de plasmă / IGIV este susținut marginal de date retrospective și este recomandat în majoritatea expertizelor.

Rituximab (posibil în asociere cu ciclofosfamida) este, de asemenea, indicat pacienților care au avut recidive sau care nu răspund la tratamentul convențional. Eculizumab poate fi luat în considerare în cazuri refractare (45). Cei mai frecvenți factori de precipitare pentru dezvoltarea SAFLc sunt întreruperea anticoagulării în rândul pacienților cu diagnostic prealabil de SAFL, cu infecții și proceduri chirurgicale. Se recomandă diagnosticarea precoce și controlul infecțiilor și minimizarea sau întreruperea anticoagulării cu intensitate mică, în special perioperator. Pe baza ghidurilor de practică clinică recent publicate, tratamentul combinat cu glucocorticoizi, heparină și schimb de plasmă sau IG IV este recomandat față de medicamentele singulare ca tratament de primă linie al pacienților cu SAFLc. De

asemenea, se recomandă tratamentul concomitent al factorilor precipitanți (de ex. infecții, gangrenă sau malignitate). Pentru SAFLc refractar pot fi luate în considerare terapiile de epuizare a celulelor B (de exemplu, rituximab) sau de inhibare a complementului (de exemplu eculizumab).

Discuții

Sindromul antifosfolipidic este o tulburare complexă, iar gestionarea acesteia implică adesea colaborarea între mai multe specialități medicale. Scopul acestor recomandări este de a oferi îndrumare tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății antrenați în îngrijirea pacienților, de a informa pacienții, de a-i sprijini în luarea deciziilor comune și de a furniza dovezi cercetătorilor, finanțatorilor și factorilor de decizie politică. Grupul de lucru a inclus membri din mai multe grupuri profesionale care acoperă diferite perspective și, de asemenea, a implicat doi pacienți care au participat activ la ambele reuniuni.

Principala provocare în elaborarea recomandărilor privind gestionarea SAFLc la adulți a fost certitudinea scăzută a probelor. Multe studii au inclus pacienți cu un amestec de caracteristici clinice diferite și nu au furnizat date stratificate pentru tromboza arterială sau venoasă separat sau pentru fiecare dintre diferitele tipuri de SAFL obstetrical. Acest lucru a avut ca rezultat numai dovezi indirecte pentru multe dintre deciziile de tratament care au fost examinate. Mai multe meta-analize au colectat, de asemenea, studii de grupuri heterogene de pacienți.

Concluzii

Din punct de vedere histologic, SAFLc se caracterizează prin microangiopatie trombotică acută. SAFLc trebuie diferențiat de alte forme de microangiopatii trombotice, cum ar fi sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, coagularea intravasculară diseminată și trombocitopenia indusă de heparină. SAFLc este asociat cu o morbiditate și mortalitate ridicată. Astfel, este indicată o strategie agresivă de tratament multidisciplinar. Anticoagularea, imunosupresia, schimbul de plasmă, imunoglobulinele intravenoase și agenții antiplachetari, utilizați în diferite combinații, au dus la îmbunătățirea rezultatelor curative.

1. Ricard Cervera , Ignasi Rodríguez-Pintó, Gerard Espinosa. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review *J Autoimmun.* 2018 Aug;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007.
2. Ali Nayer , and Luis M. Ortega. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review *J Nephropathol.* 2014 Jan; 3(1): 9–17. Published online 2014 Jan 1. doi: [10.12860/jnp.2014.03
3. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006;355(8):809–817;
4. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 2008;121(7):632–636
5. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2006;21(3):144-159.
6. Asherson Ronald, Cervera Ricard, Piette Jean-Charles. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Clues to the Pathogenesis from a Series of 80 Patients. *Medicine* 2001, Volume 80, Issue 6: 355-377
7. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12: p. 530–534
8. 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(3):195–207
9. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(5):325–329
10. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol.* 2002;8: p. 157–165
11. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19: p. 508–512

12. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2014;13: p.157–162

13. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. et al. European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: cauzes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568–2576

14. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72-5. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.007.

15. Cassyenne L. Aguiar and Doruk Erkan. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease

Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013 Dec; 5(6): 305–314. doi: 10.1177/1759720X13502919

16. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32:240–245

17. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:333–338

18. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1205–1209

19. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:699–707

20. Cervera R. Catastrophic APS Registry. *Lupus* 2012; 21: 755–7.

21. Dosekun AK, Pollak VE, Glas-Greenwalt P, Kant KS, Penovich P, Lebron-Berges A, Weiss MA, Levinson JE. Ancrod in systemic

lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects. *Arch Intern Med.* 1984;144:37–42

22. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospho5. lipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13:685–696

23. Erkan D, Asherson R A, Espinosa G et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Annals of the Rheumatic diseases* 2003, Vol 62 issue 6 p. 530-533

24. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Gomez-Puerta JA, Font J. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006;6:68–71

25. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):195–198

26. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* 2005;106:2340–2346

27. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448–454

28. Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS) *Blood.* 2015;125:3477–3483

29. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:1033–1044

30. Kazzaz NM1, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):218-27. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269

31. Kitchens CS. Thrombotic storm: When thrombosis begets thrombosis. *American Journal of Medicine.* 1998;104: p. 381–385

32. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586–592

33. Martinuzzo ME, Barrera LH, Da MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:144–150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269

34. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330–339

35. Meroni PL, Raschi E, Testoni C et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta(2)-glycoprotein I) antibodies - Effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44:2870–2878

36. Meroni PL, Ronda N, De Angelis V. et al. Role of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: in vitro and in vivo studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32:67–74

37. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306

38. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589–600

39. Nayef M. Kazzaz, W. Joseph McCune, and Jason S. Knight Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May; 28(3): 218–227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269

40. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: Compelling evidence. *Journal of Autoimmunity*. 2009;32:1–6

41. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with Concurrent Thrombotic and Hemorrhagic Manifestations: Lupus; 2013, Jul;22(8):855-864. doi: 10.1177/0961203313491024. Epub 2013 May 30

42. Rodríguez-Pintó Ignasi, Ricard Cervera, and Gerard Espinosa. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *TherAdv Musculoskelet Dis*. 2015 Feb; 7(1): 26–30. doi: 10.1177/1759720X14554793

43. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1983–1988

44. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2019 Aug;19(3):281-288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8. Epub 2019 Jun 18

45. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN et al. Release of Neutrophil Extracellular Traps by Neutrophils Stimulated With Antiphospholipid Antibodies: A Newly Identified Mechanism of Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2990–3003

46. Tedesco F, Borghi Maria Orietta, Gerosa et. al Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications. *Front Immunol*. 2018; 9: 1388. Published online 2018 Jun 19. doi: 10.3389/fimmu.2018.01388

47. Tektonidou Maria G, Andreoli Laura, Limper Marteen et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum Dis*, 2019 p. 1-9

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2019/06/14/annrheumdis-2019-215213.full.pdf>