



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

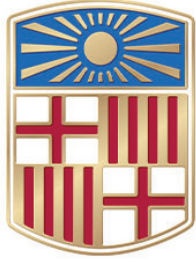
Papel del complemento y su relación con el desarrollo de microangiopatía trombótica en pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico

Ana María Ponce López

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Papel del complemento y su relación con el desarrollo de microangiopatía trombótica en pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico

Memoria de tesis doctoral presentada por **Ana María Ponce López** para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por:

Ignasi Rodríguez Pintó, Doctor en Medicina, Médico Especialista en Medicina Interna del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona.

Ricard Cervera Segura, Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona, Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

12 de febrero de 2024

“Mi novela –por razones particulares- sale en la República Argentina; los aires nuevos –nuevos para mí- creo que hacen bien a la letra impresa. Su arquitectura es compleja, a mí me costó mucho trabajo hacerla. Es claro que esta dificultad mía tanto pudo estribar en su complejidad como en mi torpeza”

C.J. Cela. Nota a la 1ª edición de La colmena. Febrero 1980

Agradecimientos

Vivo agradecida:

Al Dr. Gerard Espinosa, por su inmensa generosidad científica y personal.

Al Dr. Ricard Cervera, verdadero ejemplo de maestro y guía científico.

Al Dr. Rodríguez-Pintó, por su paciencia infinita. Llegué naïve en investigación y he aprendido a disfrutar de la rigurosidad y el trabajo bien hecho.

A los tres, gracias por estar disponibles siempre. Con vuestro ejemplo, me habéis enseñado a enseñar.

A Mónica Rodríguez Carballeira, por enseñarme a dar los primeros pasos, a Mónica Ruiz Pombo, por no dejarme dudar. Suerte la mía de encontrarme con estas grandes mujeres.

A mis padres, Sebastián e Inés. Ahora que soy madre, sé lo duro que es dar alas y me disteis alas, motor e impulso.

A mi hermano, tan lejos pero tan cerca.

A Daniel, marido, compañero de equipo. Gracias por hacer mi lucha, tu lucha. Por empujar cuando flaqueaba, por ser vela y ancla en este mar.

A los grandes damnificados de esta tesis, mis hijos: Mario, al que le cambiaba los pañales en los baños de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de Barcelona y Anna, quien colgada de mi pecho se ha empapado de ciencia. Vosotros me contagiáis de pasión y me lleváis de la mano, sonriendo, en este paseo que es la vida.

Al gran privilegio que es vivir.

Financiación

Esta tesis no ha recibido ningún tipo de financiación.

Índice

Índice de contenido

Autorización de presentación de la tesis	2
Declaración de autoría de la tesis	4
Agradecimientos	6
Financiación	7
Índice	9
Índice de tablas	12
Abreviaturas y acrónimos	13
Enumeración de los artículos de la tesis	15
Introducción	17
Síndrome Antifosfolípídico	19
Síndrome antifosfolípídico catastrófico	20
CAPS Registry	21
Fisiopatología del síndrome antifosfolípídico	22
Fisiopatología del síndrome antifosfolípido obstétrico	24
Fisiopatología del síndrome antifosfolípido catastrófico.....	25
Factores precipitantes.	26
Manifestaciones clínicas.	27
Manifestaciones renales.....	27
Manifestaciones del sistema nervioso central	27
Manifestaciones cardiacas.....	27
Manifestaciones cutáneas	28
Manifestaciones de los vasos periféricos	28
Manifestaciones gastrointestinales.....	28
Manifestaciones pulmonares.	28
Tromboembolismo pulmonar:	29

Hipertensión pulmonar tromboembólica.....	29
Hemorragia intraalveolar difusa.....	31
Síndrome de distrés respiratorio agudo	32
Alveolitis fibrosante	33
Síndrome antifosfolipídico catastrófico en el embarazo	33
Hallazgos de laboratorio.	33
Anticuerpos antifosfolipídicos.....	34
Diagnóstico.	34
Diagnóstico diferencial.	35
Tratamiento	35
Medidas generales	35
Tratamiento de los factores desencadenantes	36
Terapia específica	36
Otros tratamientos y líneas futuras. Síndrome antifosfolipídico catastrófico refractario.	38
Tratamiento del síndrome antifosfolipídico catastrófico en el embarazo.....	44
Pronóstico	45
Hipótesis	47
Objetivos	51
Objetivo general.....	53
Objetivos específicos.....	53
Material, métodos y resultados.....	55
Primer artículo	57
The clinical significance of low complement levels in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis of 73 patients from the “Catastrophic antiphospholipid syndrome Registry”	57

Comentarios del primer trabajo publicado.....	59
Segundo artículo publicado	71
Pulmonary involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. A descriptive analysis from CAPS registry.	71
Comentarios del segundo trabajo publicado.	73
Discusión.....	87
Conclusiones.	99
Conclusiones específicas	101
Conclusiones del primer trabajo publicado:.....	101
Conclusiones del segundo artículo publicado.....	101
Conclusiones globales.....	102
Referencias.....	103
Anexos.....	117
Anexo I. Criterios clasificatorios del SAF según la ACR/EULAR 2023.	119
Anexo II: Criterios clasificatorios del SAFC	121
Anexo III- Variables incluidas en el “CAPS Registry”	123

Índice de tablas

Tabla suplementaria 1 del primer artículo:

*The clinical significance of low complement levels in patients
with catastrophic antiphospholipid syndrome:*

*“A descriptive análisis of 73 patients from the “Catastrophic antiphospholipid
syndrome Registry”----- 69*

Tabla suplementaria 1 del segundo artículo

Pulmonary involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome.

A descriptive analysis from CAPS registry.----- 83

Tabla suplementaria 2 del segundo artículo

Pulmonary involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome.

A descriptive analysis from CAPS registry.----- 84

Tabla suplementaria 3 del segundo artículo

Pulmonary involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome.

A descriptive analysis from CAPS registry ----- 85

Abreviaturas y acrónimos

AAC: Anticuerpos anticardiolipina.

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.

ACV: Accidentes cerebrovasculares.

ADAMTS13: *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member13.*

AHM: Anemia hemolítica microangiopática.

AL: Anticoagulante lúpico.

ANA: Anticuerpos antinucleares.

Anti-A2: Anticuerpos anti-anexina 2.

AAF: Anticuerpos antifosfolipídicos.

ATT: Anemia trombocitopénica trombótica.

BDA: Baja dosis de aspirina.

BAFF/BlyS: Estimulador de linfocitos B

SAFC: Síndrome antifosfolipídico catastrófico.

CID: Coagulación Intravascular Diseminada.

DNAn: ADN nativo.

DE: Desviación estándar.

EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

EET: Trampas extracelulares para eosinófilos.

ENA: Antígenos extraíbles del núcleo.

Fit1: *Fms-like tyrosine kinase 1.*

FT: Factor Tisular.

HAD: Hemorragia alveolar difusa.

HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

HCQ: Hidroxicloroquina.

HELLP: Hemólisis con elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia.

HNP: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

HTP: Hipertensión pulmonar.

IGIV: Inmunoglobulinas intravenosas.

IgG: Inmunoglobulina isotipo IgG.

IgM: Inmunoglobulina isotipo IgM.

JCR: *Journal Citation Report*.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

LPS: Lipopolisacáridos.

MAT: Microangiopatía trombótica.

MMF: Micofenolato de mofetilo.

NET: *Neutrophil extracellular traps* (trampas extracelulares de neutrófilos)

NF- κ B: Factor Nuclear κ B.

PAR2: Región pseudoautosómica.

PCR: Proteína C reactiva.

PF4: Factor plaquetario 4.

PGE2: Prostaglandina E2.

PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica.

SAF: Síndrome antifosfolipídico.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

SHU: Síndrome hemolítico urémico.

T-CAR: Terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TNF α : Factor de necrosis tumoral α .

tPA: Activador del plasminógeno tisular.

TSP1: Trombospondina 1.

TXA2: Tromboxano A2.

VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular-1.

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.

β 2GPI: β 2 glicoproteína I.

Enumeración de los artículos de la tesis.

“Tesis en formato de compendio de dos publicaciones”

La tesis consta de 4 objetivos y 2 artículos.

Primer artículo

Ponce A, Rodríguez-Pintó I, Basauli JM, Espinosa G, Shoenfeld Y, Erkan D, Cervera R.

The clinical significance of low complement levels in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis of 73 patients from the “Catastrophic antiphospholipid syndrome registry”.

Lupus. 2022;31: 1218-1225.

Factor de Impacto: 2.6. Q3 (año 2022) según Journal Citation Report (JCR)

Segundo artículo

Ponce A, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Quintas H, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R. CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 3).

Pulmonary involvement in catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis from the "CAPS Registry".

Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2023, 63:152265.

Factor de impacto: 5.431. Q2 (año 2023) según JCR.

Introducción

Introducción.

Síndrome Antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un complejo trastorno autoinmune caracterizado por el desarrollo de trombosis recurrentes tanto arteriales como venosas e incluso microtrombosis, así como un incremento de morbilidad en el embarazo, en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), tanto del tipo anticoagulante lúpico (AL), como de anticuerpos anticardiolipina (AAC) o anti- β 2glícoproteína I (anti- β 2GPI) ^{1,2}.

La epidemiología del SAF no está del todo bien establecida, pero los últimos estudios estiman una incidencia de aproximadamente 1-2 casos nuevos por 100.000 personas cada año y una prevalencia de 17-50 casos por 100.000 personas ^{3,4}.

El SAF es la causa más frecuente de trombofilia adquirida. Fue descrito por primera vez en 1983 cuando Graham R.V. Hughes relacionó el desarrollo de trombosis cerebral y abortos en pacientes jóvenes con la presencia de AL circulante⁵. Sin embargo, no fue hasta 1999 cuando se propusieron los criterios de clasificación en Sapporo (Japón) y posteriormente se modificaron en Sydney (Australia) en 2016.^{6,7,8,9} Estos criterios carecían de la metodología actual basadas en el método científico por lo que, en 2023, el *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) publicaron unos nuevos criterios clasificatorios del SAF (Anexo I)². Estos nuevos criterios clasificatorios establecen 6 dominios clínicos y 2 dominios de laboratorio. Entre los clínicos se encuentran la afectación macrovascular en relación con el tromboembolismo venoso o arterial, la afectación microvascular, las complicaciones obstétricas, la afectación cardíaca y la afectación hematológica. Entre los dominios de laboratorio se encuentran la presencia de AAF detectados por un método funcional (AL) y la presencia de AAF determinados por métodos de fase sólida, que deben ser a títulos moderados-altos (estos pueden ser AAC o anti- β 2GPI).

Por tanto, de acuerdo con los nuevos criterios clasificatorios 2023 ACR/EULAR, un paciente puede ser clasificado como afecto de SAF si cumple los siguientes criterios de entrada: al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio en 3 años y acumular al menos 3 puntos de los dominios clínicos y 3 puntos de los dominios de laboratorio (ver anexo I).

El SAF puede presentarse sólo o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente junto al lupus eritematoso sistémico (LES). De hecho, el SAF se describió por primera vez en pacientes con LES. De esta manera, el SAF se puede clasificar en SAF primario o asociado, según su asociación o no a otras enfermedades autoinmunes¹.

Desde el punto de vista clínico, el SAF puede presentarse con una amplia gama de manifestaciones, desde trombosis superficiales hasta situaciones que amenazan la vida^{10,11}.

Síndrome antifosfolípídico catastrófico

En 1992, Ronald A. Asherson publicó una serie de pacientes con SAF que tenían un comportamiento diferente respecto a los pacientes con SAF denominados “clásicos”. Este subgrupo presentaba una evolución devastadora en la que varios órganos o sistemas se veían afectados al mismo tiempo, por lo que se propuso añadir el adjetivo “catastrófico” al término SAF para denominar esta variante tan grave¹². Posteriormente, durante el Congreso Internacional de AAF de 2002, celebrado en Taormina (Sicilia, Italia), se propusieron los criterios de clasificación del SAF catastrófico (SAFC) (anexo II)¹³. Se decidió clasificar como SAFC definitivo cuando el paciente presenta afectación trombótica de 3 órganos o sistemas simultáneamente o a lo largo de 1 semana con confirmación anatomopatológica de oclusión de pequeño vaso en, al menos, un órgano o tejido y la presencia de AAF documentados en dos ocasiones, separados en 12 semanas. Por otro lado, se propuso considerar como SAFC probable cuando sólo se afectan dos órganos o tejidos, si el tercer episodio trombótico ocurre entre una semana y un mes posterior a la presentación inicial a pesar del tratamiento anticoagulante, si no hay evidencia histopatológica de trombosis o si no es posible la confirmación de la persistencia de los AAF en el laboratorio.

El SAFC es una enfermedad clínica extremadamente rara que afecta a alrededor del 1% (0,4%-1,6%) de los pacientes con SAF¹⁰. Se distingue del SAF clásico por la intensidad y extensión del proceso trombótico, puede afectar al sistema venoso y arterial vascular involucrando a múltiples órganos simultáneamente a través de procesos microvasculares o la combinación de micro y macrovasculares. A diferencia del SAF clásico, los pacientes que presentan la variante catastrófica suelen seguir progresando en forma de trombosis a pesar de una correcta anticoagulación. El hecho de que muchas veces los pacientes que desarrollan SAFC no tienen diagnóstico previo de SAF dificulta el diagnóstico.

CAPS Registry

Con el objetivo de agrupar los datos clínicos, analíticos y terapéuticos de los pacientes con diagnóstico de SAFC, en el año 2000 se creó el “CAPS Registry”^{14,15}, bajo los auspicios del *European Forum on Antiphospholipid Antibodies* y coordinado desde el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona. Los casos descritos en todo el mundo se informan a los coordinadores del “CAPS Registry” mediante un formulario estandarizado. Además, los coordinadores del “CAPS Registry” revisan periódicamente bases de datos públicas como MEDLINE y buscan descripciones de casos de SAFC publicadas en cualquier idioma utilizando los siguientes términos MeSH: “CAPS” y “APS catastrophic”. Así mismo, periódicamente se revisan las referencias de los casos encontrados en la literatura para identificar otros casos. Los casos notificados a los coordinadores del “CAPS Registry” se analizan e incluyen en el registro cuando cumplen los criterios de clasificación del SAFC (anexo II). El “CAPS Registry” incluye 242 variables con datos demográficos, datos sobre manifestaciones clínicas y características de laboratorio, así como datos de resultados del paciente (lista completa, escala y formato en el anexo III).

Desde la creación del “CAPS Registry”, se han recogido más de 800 casos en este registro internacional. El análisis periódico de este registro ha generado la mayor parte del conocimiento que tenemos actualmente sobre las principales características clínicas, de laboratorio y la evolución de estos pacientes y también ha permitido el desarrollo y la validación de los criterios de clasificación actualmente vigentes^{2, 16,17,18}.

Fisiopatología del síndrome antifosfolipídico

El mecanismo por el que se desarrolla el SAF aún no está bien establecido y, ante la necesidad de un mayor conocimiento sobre esta enfermedad, se han creado varios grupos internacionales de estudio con el objetivo de mejorar el conocimiento del SAF. Entre ellos destaca el *European Forum on Antiphospholipid Antibodies* y la *Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking* (APS ACTION), que son unas redes internacionales creadas para diseñar y conducir investigación multicéntrica a gran escala en pacientes con AAF. Estas redes están compuestas por médicos, científicos e investigadores de todo el mundo interesados en el SAF¹⁶.

Los pacientes con SAF tienen como rasgo común la presencia de AAF, pero no todos los pacientes en los que se detectan AAF llegan a desarrollar trombosis, por lo que se ha propuesto la necesidad de una segunda situación trombofílica (*trigger* o desencadenante) en pacientes con AAF para que se produzca el episodio trombótico (teoría del “*second hit*” o “segundo golpe”). En los pacientes con SAF se ha podido observar que existen diferentes situaciones protrombóticas que suelen preceder al desarrollo del SAF, como son las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, el embarazo, el parto, el puerperio o el aborto¹⁹.

Por otro lado, se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo del episodio trombóticos en los pacientes con SAF. Entre estos se describe el estrés oxidativo, la activación plaquetaria, la activación endotelial, la activación de los eosinófilos y la activación del sistema del complemento²⁰.

Estrés oxidativo: En pacientes con SAF se han observado una alta concentración de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, amiloide A y PGE₂, así como citocinas inflamatorias y quimocinas como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), IL-8, MIP 1 α , tPA (activador del plasminógeno tisular) y marcadores de estrés tisular (8-isoprostano y NO). En los pacientes con AAF triples positivos, la elevación de 8-isoprostano y PGE₂ es más marcada que en los simple o doble positivos. En los monocitos y neutrófilos de los pacientes con diagnóstico de SAF se ha observado mayor expresión y actividad de factor tisular (FT), PAR2 y FLT1 (fms-like tirosina-quinasa 1). Así mismo, se han realizado estudios que confirman

que la presencia de AAF se asocia a un aumento de los niveles de marcadores inflamatorios respecto a controles sanos^{21,22}.

Activación plaquetaria mediada por AAF: Entre los mecanismos asociados a la activación plaquetaria en los pacientes con SAF destacan el aumento de producción de tromboxano 2 (TxA2) por parte de las plaquetas expuestas al complejo β 2GPI- PF4 (factor plaquetario 4) y al complejo resultante de la unión de β 2GPI al sitio de unión de FVW (factor von willebrand) de GPIb α ²⁰. También se ha observado un aumento de trombospondina 1 (TSP1) en pacientes diagnosticados de SAF respecto a controles sanos²³. Otro mecanismo que se hipotetiza que puede desencadenar la activación plaquetaria es la presencia de anti-vimentina/AAC. La distribución de AAC depende de la vimentina, proteína citoesquelética expresada en células mesenquimales (neutrófilos, linfocitos T, macrófagos activados, células endoteliales, células de músculo liso, plaquetas activadas y células apoptóticas). Al unirse los AAC, la vimentina aumenta su inmunogenicidad y, a pesar de que no se ha descrito asociación entre trombosis y la presencia de anti-vimentina/AAC, diversos estudios *in vitro* muestran aumento de la agregación plaquetaria, expresión de factor tisular en la superficie leucocitaria y el depósito fibrina y C3d en la membrana plaquetaria y leucocitaria²⁴. Todos esos hallazgos revierten con la administración de vimentina recombinante²⁵. En último lugar, las plaquetas también pueden ser activadas por NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) a través de la expresión de fosfatidilserina, P-selectina y factor Va²⁶

Activación endotelial mediada por AAF: La actividad de la anti-anexina A2 (anti-A2) ha demostrado la activación endotelial dando lugar al a un aumento de la expresión de E-selectina, de la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM-1) y de FT²⁰.

Activación granulocitos eosinófilos mediados por AAF: Marx et al²⁷ han publicado que la interacción plaqueta-eosinófilo aumenta la agregación plaquetaria y desencadena la producción de trampas de eosinófilos extracelulares (EET) con el consiguiente desarrollo trombótico.

Activación hemostasis plasmática: Otro mecanismo que favorece la trombosis en pacientes con SAF es la falta de activación de fibrinólisis mediada por el factor XII²⁸.

Activación del complemento²⁹: Adicionalmente, los AAF pueden desencadenar la activación del complemento, que actúa como precipitante de la cascada de coagulación a través de la producción de C5a y el complejo activador de membrana C5b-C9.

Otros mecanismos: En relación con las infecciones, se ha propuesto la generación de anticuerpos o linfocitos T en respuesta a un agente infeccioso que reaccionan de forma cruzada con antígenos propios (hipótesis conocida como mimetismo molecular), que ha podido demostrarse en algunas enfermedades³⁰. Además, la activación de las células huésped mediante el reconocimiento del lipopolisacárido (LPS) que conduce a la inducción del factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) es bien conocido en pacientes con sepsis. Simultáneamente, la activación endotelial por anticuerpos anti- β 2-GPI también está asociada a la translocación de NF- $\kappa\beta$ del citoplasma al núcleo de las células endoteliales. Ambas vías podrían funcionar juntas y conducir a la activación endotelial y trombosis.

Fisiopatología del síndrome antifosfolípido obstétrico

En pacientes con SAF obstétrico, los AAF se unen a β 2GP1 en la superficie del trofoblasto provocando su activación y la consiguiente producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutan neutrófilos. Estas células pueden activarse mediante productos de activación del complemento inducidos por la unión de AAF³¹, un complejo que genera señalización posterior a través de PAR2. Todos estos fenómenos de activación producen quimiotaxis en la decidua, aumentan la capacidad fagocítica, mejoran la producción de citocinas proinflamatorias, aumentan la liberación de NET y aumentan la activación y generación de citocinas proinflamatorias que resultan en un parto prematuro, muerte fetal o aborto espontáneo³².

Del 4 al 6% de los casos de SAFOC ocurren durante el tercer trimestre del embarazo o durante el puerperio y, aproximadamente, el 50% de las pacientes no tienen antecedentes de SAF previo, lo que hace que el diagnóstico sea tardío. Comparado con la población general, el SADC en el embarazo o puerperio se relaciona con una edad de inicio más temprana³².

Fisiopatología del síndrome antifosfolípido catastrófico.

Las vías patogénicas del SAFC se desconocen. Sin embargo, se ha podido intuir la activación del sistema inmunitario celular, la activación de los factores de coagulación y la activación del complemento³¹. Cuando se activa el complemento, se produce C5a, un potente mediador inflamatorio y el complejo C5b-9, que promueve la hemólisis y la liberación del grupo "hemo" libre con actividad protrombótica. El complemento daña las células endoteliales vasculares a través del colágeno subendotelial y factores tisulares, la activación plaquetaria y la cascada de coagulación. El complemento también puede alterar los neutrófilos generando extrusión de ADN, que tiene características antiinflamatorias y protrombóticas. En la microangiopatía trombótica mediada por el complemento, la desregulación del complemento también desempeña un papel fisiopatológico en la trombosis microvascular y el daño renal agudo. Para explicar el papel del complemento en la patogénesis de SAFC, se han propuesto dos mecanismos secuenciales: primero, los AAF o la anomalía del gen del complemento predispone a la desregulación del complemento; en segundo lugar, una infección, inflamación, embarazo, cirugía u otro estímulo desencadena daño celular mediado por el complemento, con manifestaciones clínicas de hemólisis y trombosis²⁹.

Además, se ha descrito un aumento de los niveles de P-selectina soluble de las células endoteliales y la actividad del cofactor de ristocetina en pacientes con SAF durante el episodio catastrófico que desaparecen en la fase de reposo, así como la proliferación de la íntima que conlleva la constricción de la luz de los vasos de los pacientes fallecidos por SAFC^{33,34}. Estos hallazgos están a favor de un aumento en la activación endotelial durante el episodio catastrófico. La hemostasia primaria tiene un papel reconocido en pacientes con SAF y más específicamente en el SAFC. Se ha observado un aumento en la activación plaquetaria durante el episodio catastrófico a través de la reorganización de los epítomos de la β 2-GPI de los anticuerpos anti- β 2-GPI durante el SAFC que conduce a la activación de las plaquetas³³. Simultáneamente, la activación de los linfocitos B policlonales inducida por la infección podría conducir a una pérdida de tolerancia por el reordenamiento descontrolado de los epítomos de la β 2GPI. La trombosis generalizada y el desequilibrio de la hemostasia estaría en relación con una

disminución de la antitrombina, proteína C y S y β 2-GPI y de los reguladores de la trombosis como el inhibidor del activador del plasminógeno, así como el aumento de la protrombina, F1 y F2, los complejos de trombina-antitrombina y el péptido activado por proteína C³⁵.

Factores precipitantes.

A diferencia del SAF clásico, se han identificado factores precipitantes en la mayoría de los pacientes con SAF. Las más frecuentes son las infecciones, seguidas de las neoplasias, los procedimientos quirúrgicos y la anticoagulación insuficiente o su retirada^{17,35,36}. Así mismo, también se ha relacionado con el embarazo, el parto, los abortos y el puerperio. En relación con las antecedentes infecciosos, se han descrito agentes tanto bacterianos como víricos precediendo el SAF. Una proporción importante de estos microorganismos son bacterias gram-negativas que favorecen la hipótesis de que la liberación de LPS como mecanismo precipitante del episodio catastrófico que podría actuar como una señal conjunta con los AAF circulantes para desencadenar los episodios trombóticos. Sin embargo, se han descrito varios otros agentes infecciosos asociados a SAF, como bacterias gram-positivas (*Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*), herpes virus, micobacterias, protozoos y hongos. Los principales focos infecciosos son los pulmones y los riñones.

El aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer es bien conocido. Este incremento del riesgo se ha atribuido al estasis del flujo sanguíneo en el contexto de la invasión del torrente sanguíneo, la compresión de vasos, la inmovilización, la liberación de sustancias trombofílicas ya sea por el tumor o por las células endoteliales, la quimioterapia y/o a los dispositivos venosos centrales³⁶. A su vez, las enfermedades malignas se han relacionado con el desarrollo de AAF.³⁷ Las neoplasias hematológicas son las más frecuentemente asociadas al SAF y, entre ellas, el linfoma de Hodgkin es la enfermedad oncohematológica más frecuentemente relacionada con el SAF, sin embargo, se han descrito episodios de SAF asociados a carcinomas y sarcomas^{38,39}.

El aumento del riesgo trombótico tras cirugía o trauma grave es un hecho bien conocido y se ha propuesto la respuesta inflamatoria a la herida quirúrgica como la explicación del aumento del riesgo trombótico.⁴⁰

Manifestaciones clínicas.

El SAFC se caracteriza clínicamente por el desarrollo de múltiples oclusiones trombóticas microvasculares que pueden afectar a cualquier órgano o sistema. Se dividen en aquellas relacionadas con las trombosis múltiples y las asociadas a una probable respuesta inflamatoria sistémica por liberación de citocinas y otras moléculas inflamatorias. Muchas veces ambas vías fisiopatológicas pueden aparecer juntas y es difícil diferenciar si una manifestación clínica se debe a una u otra causa.

Manifestaciones renales

El órgano más frecuentemente afectado en los pacientes con SAFC es el riñón. La afectación renal en el contexto de SAFC se caracteriza por una trombosis renal que afecta a cualquier estructura vascular renal, desde la arteria renal principal hasta el capilar glomerular. Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones dependerán del vaso afectado, desde dolor abdominal o lumbar, diferentes grados de hipertensión arterial, anemia microangiopática, insuficiencia renal aguda o crónica, que puede cursar con grados variables de proteinuria y, rara vez, hematuria^{14,15,17,35}.

Manifestaciones del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central se caracteriza principalmente por confusión, desorientación y estupor, todos ellos atribuidos a la encefalopatía. No está establecido si dicha clínica pudiera atribuirse a hipoperfusión cerebral por microtrombosis, hipovolemia relativa o trombosis intracraneal de grandes vasos. Las múltiples dificultades que existen para tomar muestras anatomopatológicas (más allá de necropsias) dificulta la realización de estudios para esclarecer la etiopatogenia. Otra manifestación clínica que pueden presentar estos pacientes son los déficits neurológicos clásicos, con síntomas motores/sensitivos descritos en los accidentes cerebrovasculares (ACV). Con menor frecuencia se han descrito convulsiones, que se asocian a mal pronóstico ^{14,15,17}.

Manifestaciones cardiacas

La insuficiencia cardiaca se describe en la mitad de los pacientes incluidos en el "CAPS Registry" ^{17,35}. Igual que ocurre con las manifestaciones neurológicas, no es fácil saber si la afectación cardiaca se debe a disfunción tisular o a trombosis

microvascular porque con frecuencia no es posible realizar pruebas invasivas a estos pacientes para demostrar la oclusión de la arteria. También se ha descrito clínica valvular cardíaca, de predominio en las válvulas mitral y aórtica. Hay pacientes que presentan engrosamiento valvular, fusión y rigidez valvular, que conllevan una disfunción valvular por la formación de coágulos de trombina en el endotelio valvular¹⁴.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas en el SAFC son fácilmente observables y fáciles de biopsiar con alta rentabilidad diagnóstica. La mayoría de los pacientes muestran sólo *livedo reticularis*, pero en algunos casos la trombosis de la piel conduce a equimosis purpúreas y, a veces, a úlceras cutáneas, gangrena superficial o necrosis de la piel o, incluso, a isquemia digital ^{17,41,42}.

Manifestaciones de los vasos periféricos

La trombosis de vasos periféricos se ha descrito en el 20-30% de los pacientes con SAFC en revisiones publicadas previamente¹⁷. Esta manifestación suele ser preferentemente venosa, aunque una pequeña proporción presenta trombosis arterial⁴³.

Manifestaciones gastrointestinales

La afectación gastrointestinal en el SAFC se describe hasta en un 25% de los episodios¹⁷. La mayoría de los pacientes en los que se ha notificado presentan dolor abdominal. Los hallazgos que se han descrito suele ser la oclusión vascular sobre todo de la arteria mesentérica, portal o vena cava inferior, que puede conducir a gangrena intestinal y hemorragia gastrointestinal.

Manifestaciones pulmonares.

El pulmón es el segundo órgano más frecuentemente afectado en el SAFC. Las manifestaciones pulmonares descritas incluyen tromboembolismo pulmonar, microtrombosis pulmonar, hipertensión pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, hemorragia intraalveolar y capilaritis pulmonar ^{44,45} así como síndrome postparto y alveolitis fibrosante⁴⁶.

Como hemos descrito en los diversos órganos, estas manifestaciones también pueden clasificarse en manifestaciones trombóticas y no trombóticas ⁴⁷.

Dentro de las trombóticas incluimos el tromboembolismo pulmonar, la microtrombosis y la hipertensión pulmonar tromboembólica.

Tromboembolismo pulmonar:

El tromboembolismo pulmonar es la manifestación pulmonar más comúnmente descrita en el SAF y, a menudo, es la primera manifestación de la enfermedad⁴⁸. El manejo terapéutico no difiere del tratamiento del tromboembolismo pulmonar en la población general y requiere anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, seguido de warfarina o acenocumarol. El uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el SAF es controvertido y no se recomienda su uso tras la publicación de los últimos estudios como el estudio TRAPS y diversas revisiones de la literatura^{48,49,50}. En estos se describe un incremento de riesgo trombótico en pacientes con ACOD respecto a los pacientes bajo tratamiento con warfarina y, en especial, si el antecedente trombótico fue arterial. La anticoagulación a largo plazo es la maniobra terapéutica óptima para la prevención de nuevos episodios trombóticos pulmonares y disminuir también el riesgo de hipertensión pulmonar.

Hipertensión pulmonar tromboembólica

El desarrollo de hipertensión pulmonar en los pacientes con SAF se atribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar del grupo 4 por tromboembolismos pulmonares recurrentes⁵¹. Por otro lado, la prevalencia de AAF en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica oscila entre el 10 y el 20%^{52,53,54}. Aunque el papel de los AAF en la hipertensión arterial pulmonar no está claro, hay estudios que describen mayor prevalencia de éstos en la hipertensión tromboembólica pulmonar que en la hipertensión pulmonar primaria. Se plantea como elementos importantes en la etiopatogenia de la HTAP la interacción entre los AAF y las células endoteliales de los vasos pulmonares que se hipotetiza que puede ocasionar remodelación vascular, así como el papel vasoconstrictor de la endotelina 1, péptido que se ha encontrado en altas concentraciones en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y en pacientes con SAF con trombosis arterial⁵⁵.

El tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar (independientemente de su asociación con AAF) incluye la anticoagulación para

prevenir nuevos episodios y la colocación de filtro de vena cava o incluso tromboendarterectomía en aquellos con tromboembolismos recurrentes. Para aquellos pacientes en los que la causa de la hipertensión pulmonar es indeterminada, se administran además vasodilatadores, como bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores de la endotelina, inhibidores de la ciclasa o prostaglandinas, entre otros ^{56,57}. En casos refractarios al tratamiento médico, existe la opción quirúrgica de la septectomía atrial con trasplante pulmonar único, doble o incluso el trasplante cardiopulmonar.

El tiempo de supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar es corto, tanto como si presentan AAF como si no⁵⁷.

Entre las manifestaciones no trombóticas, encontramos la hemorragia alveolar difusa (HAD), el síndrome de distrés respiratorio agudo, la alveolitis fibrosante y la hipertensión pulmonar no tromboembólica.

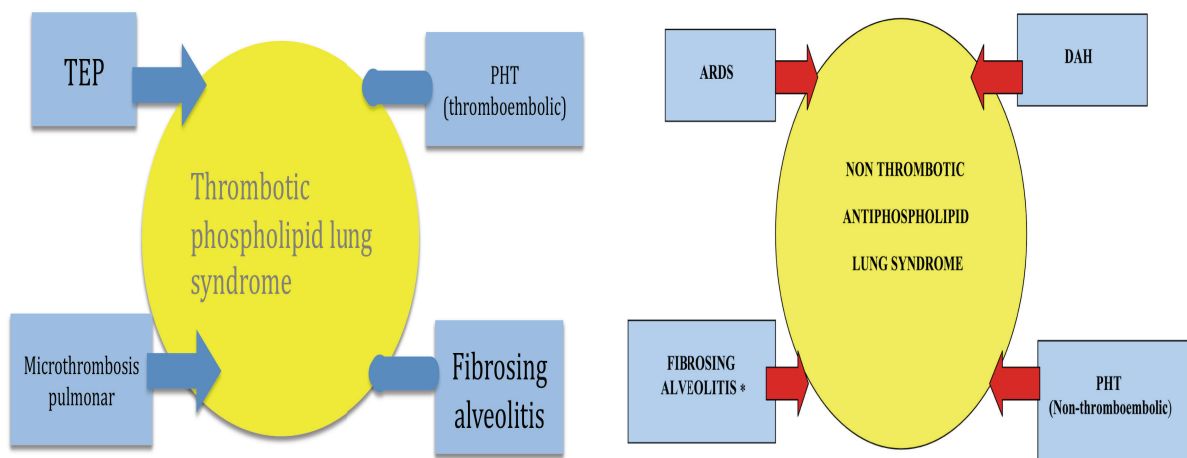


Figura 1. Modificada de Asherson RA, Cervera R, Wells AU. Diffuse alveolar hemorrhage: A nonthrombotic antiphospholipid lung syndrome? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005; 35:138–42.

Hemorragia intraalveolar difusa.

Mientras que la trombosis es la causa más común de daño pulmonar en el SAF primario, otros estudios han descrito patología pulmonar no trombótica, como hipertensión pulmonar (HTP), vasculopatía y hemorragia alveolar difusa (HAD). Rara vez la trombosis intravascular va acompañada de manifestaciones hemorrágicas como la HAD⁴³. Esta suele asociarse a alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas⁴¹. En un análisis descriptivo de 500 pacientes con SAF, la HAD fue descrita en el 12 % de los pacientes⁴⁴.

La HAD es más frecuente en pacientes de género masculino y edad media. Generalmente, se presenta con síntomas como la tos, la disnea, la fiebre y con o sin hemoptisis. Esta clínica puede progresar hasta la insuficiencia respiratoria aguda. Radiológicamente, se observan infiltrados alveolar extensos y, analíticamente, se observa anemia e hipoxemia. Antes de iniciar tratamiento, debe realizarse un diagnóstico de exclusión de otras patologías como las coagulopatías, el tromboembolismo o las infecciones pulmonares. El lavado broncoalveolar así como la biopsia pulmonar son útiles para el diagnóstico al confirmar la presencia de hemosiderina en los macrófagos, pero la gravedad clínica de esta situación limita la realización de la prueba. En aquellos casos en los que la clínica lo permite, la biopsia pulmonar revela hemorragia alveolar y trombosis microvascular con/sin capilaritis pulmonar ^{58,59,60}.

El tratamiento habitual se realiza con pulsos de metilprednisolona. Cuando no se observa respuesta, o ésta es insuficiente, se plantea la realización de recambios plasmáticos y/o la administración de inmunoglobulinas endovenosas. ^{61,62}

La HAD se clasifica según el patrón histológico observado en la biopsia pulmonar y, aunque puede haber cierta superposición, el patrón histológico generalmente se clasifica en:

- Hemorragia alveolar blanda sin destrucción o inflamación significativa.
- Daño alveolar difuso tipificado por edema del tabique alveolar y formación de membrana hialina.

- Capilaritis pulmonar caracterizada por infiltración neutrofílica de los septos alveolares con edema, destrucción de vasos y hemorragia asociados.

La capilaritis pulmonar se considera una forma de vasculitis, ya que implica inflamación y alteración de las paredes de los vasos, aunque la vasculitis/capilaritis que conduce a la HAD puede limitarse a los pulmones. Las condiciones inflamatorias y las enfermedades autoinmunes generalmente resultan en HAD por capilaritis pulmonar debido al depósito de complejos inmunes o al daño directo de los vasos debido al proceso inflamatorio^{62,63}. El hallazgo más común en la biopsia de pulmón es la capilaritis pulmonar que en estos casos se debe a la regulación positiva inducida por AAF de las moléculas de adhesión de células endoteliales con el posterior reclutamiento de neutrófilos y migración hacia los septos alveolares con la consiguiente destrucción del tejido y hemorragia^{64,65}. La activación del complemento inducida por AAF también puede conducir a la activación de neutrófilos mediada por C5a, lo que contribuye a este proceso. Los niveles de activación del complemento necesarios para contribuir a la activación de los neutrófilos pueden ser lo suficientemente bajos como para evitar un consumo sistémico significativo del complemento.

Síndrome de distrés respiratorio agudo

El síndrome de distrés respiratorio agudo es un síndrome de daño pulmonar agudo con hipoxemia arterial refractaria a la oxigenoterapia, radiológicamente caracterizado por infiltrados pulmonares bilaterales parcheados o asimétricos que en ocasiones se acompaña por derrame pleural. Histológicamente se observa trombosis de pequeño vaso, hemorragia intraalveolar y formación de membrana hialina con o sin capilaritis pulmonar. De etiología no bien conocida, se ha descrito que los microembolismos pulmonares puede ocasionar daño vascular en la circulación pulmonar e incrementar el transporte de proteínas a través de la barrera pulmonar microvascular hacia el parénquima pulmonar⁶⁴. El tratamiento habitualmente consiste en anticoagulación, altas dosis de corticoides y ocasionalmente, recambio plasmático y pulsos de ciclofosfamida.

Alveolitis fibrosante

La alveolitis fibrosante es una patología poco frecuente, descrita en pacientes previamente diagnosticados de SAF que desarrollaron clínica respiratoria en quienes la anatomía patológica revela datos de alveolitis y fibrosis^{59,65}.

Síndrome antifosfolipídico catastrófico en el embarazo

Los signos clínicos del embarazo pueden incluir disnea, elevación presión arterial, malestar abdominal, convulsiones, dolor en el pecho, proteinuria y embolia pulmonar. Las morbilidades fetales, como el parto prematuro, la restricción del crecimiento o la mortalidad, se asocian a insuficiencia placentaria. Los síntomas y los hallazgos de laboratorio del SAFC pueden superponerse con otros trastornos obstétricos, incluyendo el hígado graso agudo del embarazo, la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o el síndrome HELLP, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento²⁰. El SAFC sigue siendo un desafío diagnóstico debido a su baja frecuencia y presentación clínica inespecífica. En el SAFC, el rápido deterioro puede ocurrir en cualquier momento, resultando en efectos negativos tanto para la madre como para el feto. Por lo tanto, el manejo adecuado es fundamental en estos individuos, ya que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno siguen siendo variables críticas para el resultado favorable y la supervivencia de la madre y el feto.

Hallazgos de laboratorio.

La característica analítica más relevante del SAFC es la presencia de AAF. En los nuevos criterios de clasificación de 2023, fruto de la colaboración entre la *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European Alliance of Association for Rheumatology* (EULAR)² se incluyen los hallazgos de laboratorio como “dominios de laboratorio” (ver anexo I) donde se diferencia entre el hallazgo de AL (determinación única o persistente al cabo de 12 semanas) y la presencia de AAC o los aβ2GPI que pueden ser del isotipo IgM como del IgG pero que deben ser a títulos moderados (40-79 Unidades ELISA) o altos (>80 Unidades ELISA). Se considerará la positividad de estos anticuerpos siempre que tenga un episodio clínico trombótico/obstétrico relacionado en los 3 años previos a su determinación. Además, se ha incluido la trombocitopenia (<20-130 x 10⁹/L) como criterio clasificatorio². Están descritas otras manifestaciones analíticas como la

anemia hemolítica (hasta en el 60%), a veces asociada a prueba de Coombs positiva o a esquistocitos (9 - 16%), pero no han sido incluidas en los nuevos criterios de clasificación de 2023. En una menor proporción de casos se observan características de laboratorio propias de la coagulación intravascular diseminada (disminución de los niveles de fibrinógeno, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y aumento de los tiempos de protrombina y trombina). y los anticuerpos anti-DNA^{42,43}. Rara vez se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles circulantes, por ejemplo, anti-Ro/SS-A, anti-RNP y anti-La/SS-B⁴².

Anticuerpos antifosfolípidicos.

Todos los pacientes mostraron la presencia de AAF circulantes. Los mejores caracterizados son los AAC, el AL y los anticuerpos a β 2GPI. El AL es el AAF más frecuente y está descrito hasta en el 82% de los pacientes con SAFC. Los AAC son positivos en el 94 al 98% de los casos (la mayoría de los casos presentan niveles elevados del isotipo IgG mientras que IgM se encuentra en el 38% de los casos).

Diagnóstico.

A pesar de que en septiembre de 2023 se publicaron los nuevos criterios clasificatorios ACR/EULAR del SAF², los criterios para el SAFC no se han modificado. Desde el 2002 existen unos criterios clasificatorios consensuados en el 10^o Congreso Internacional sobre AAF publicados en 2003¹³. Estos criterios requieren la afectación de tres órganos, sistemas y/o tejidos en menos de una semana, la presencia de AAF circulantes y una muestra histológica que muestre microtrombosis. Los criterios establecen que se puede hacer una clasificación definitiva de SAFC cuando se cumplen los cuatro criterios. Sin embargo, cuando sólo dos órganos/sistemas están afectados, la microtrombosis no puede confirmarse patológicamente, el tercer episodio se desarrolla en más de una semana, pero menos de un mes tras el primer episodio o la positividad de AAF no puede confirmarse a las 12 semanas debido a la muerte del paciente, los casos se clasifican como SAFC probables. Estos criterios tienen una sensibilidad del 90%, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 99% y un valor predictivo negativo del 91%, según un estudio de validación realizado por Cervera

et al y publicado en 2006¹⁸. Sin embargo, el grupo de control no incluyó imitadores potenciales de SAFC y la aplicación del estándar de referencia no fue ciega.

Diagnóstico diferencial.

La presencia de múltiples oclusiones en grandes vasos en un mismo paciente es una situación rara que siempre debe hacer sospechar del SAFC. Sin embargo, la mayoría de los casos de SAFC se presentan como tormentas microangiopáticas más que como oclusión de grandes vasos⁶⁶. Las diferentes situaciones clínicas caracterizadas por microangiopatía trombótica (MAT) que podrían incluirse en el diagnóstico diferencial incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU), la coagulación intravascular diseminada (CID), la hipertensión maligna, la preeclampsia, el síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia)^{67,68} y la sepsis, además del LES, donde también se puede observar MAT. Otras enfermedades a tener en cuenta en el momento de realizar el diagnóstico diferencial son la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y las vasculitis de pequeño vaso, como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Generalmente, la ausencia de AAF descarta el diagnóstico de SAFC pero se ha sugerido que los pacientes con trombosis en curso pueden presentar disminución de los títulos de AAF e incluso se han descrito manifestaciones clínicas de SAFC en pacientes con resultados negativos en la determinación de la presencia de AAF^{69,70}. Se recomienda, por lo tanto, un estudio completo, no solo para descartar otra enfermedad, sino también para identificar varias situaciones que podrían estar ocurriendo juntas⁷⁰.

Tratamiento

El diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo son puntos fundamentales en el control del SAFC. El tratamiento se divide en tres pilares: las medidas generales, el tratamiento de los desencadenantes y la terapia específica.

Medidas generales

A menudo los pacientes con SAFC requieren el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Las medidas generales o medidas de soporte son fundamentales para mantener las constantes vitales esperando el efecto de las terapias más específicas.

Entre estas se encuentran el soporte ventilatorio y la terapia de sustitución renal, entre otras.

Tratamiento de los factores desencadenantes

El tratamiento de los posibles desencadenantes es prácticamente obligatorio para detener la evolución a fracaso multiorgánico que suele asociarse al SAFC. Uno de los desencadenantes identificados y contra los que se dispone tratamiento, son las infecciones; por tanto, cuando son identificadas se debe administrar tratamiento antibiótico correcto lo antes posible. Igualmente, los cambios o interrupción del tratamiento anticoagulante deben preverse (en caso de cirugías programadas, por ejemplo) y se debe realizar una evaluación individual cuidadosa multidisciplinar, siempre que sea posible para evitar estar expuesto el mínimo tiempo posible.

Terapia específica

La terapia específica para pacientes con SAFC se basa en las alteraciones fisiopatológicas que ocurren durante el episodio catastrófico.

Debido a las diferentes vías fisiopatológicas que se cree que ocurren en los pacientes con SAFC, se propuso un tratamiento multiobjetivo desde la primera descripción de esta afección¹³. En base en la evidencia patológica de múltiples episodios trombóticos en diferentes órganos, se cree que la anticoagulación a dosis terapéuticas con heparina endovenosa no fraccionada es la piedra angular del tratamiento de pacientes con SAFC. Los ACOD han de evitarse en el SAFC^{71,72,73}. El inicio del tratamiento anticoagulante está relacionada con una mejor tasa de supervivencia en diferentes estudios desde la primera serie de SAFC^{43,74}. Una vez en fase estable, estos pacientes deben ser optimizados a antivitamina K (warfarina o acenocumarol). La mayoría de los pacientes con SAFC también reciben baja dosis de aspirina en el momento del diagnóstico (100 mg/día). Aunque puede ser suspendida si existe riesgo de sangrado, suele mantenerse indefinidamente de manera similar al tratamiento de los pacientes con SAF.

Dado que algunos órganos afectados no presentan evidencia de trombosis y debido a las similitudes entre las manifestaciones clínicas de los pacientes con SAFC y las de los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se cree que se desarrolla una tormenta de citocinas debido a la inflamación de los tejidos

necróticos isquémicos y, por ello, el tratamiento antiinflamatorio se ha propuesto como un abordaje racional para superar esta situación y habitualmente se prescriben glucocorticoides para tratar esta liberación excesiva de citocinas⁷⁵. Suele usarse metilprednisolona con dosis establecidas entre 0,5 y 1 g administrados de forma endovenosa diariamente durante 3 o más días, seguidos por corticoterapia oral o parenteral con dosis de 1 mg/kg/día y descenso una vez que la mejoría clínica del paciente se objetive⁷⁵.

Sin embargo, la evolución de estos pacientes muchas veces no es satisfactoria a pesar del tratamiento con anticoagulación y glucocorticoides. En consecuencia, la eliminación de los AAF y las citocinas circulantes con recambios plasmáticos en base a los muy buenos resultados de este tratamiento en pacientes con otras microangiopatías trombóticas parece un enfoque lógico⁷⁶. Además, el reemplazo de plasma con plasma fresco congelado probablemente podría reemplazar a los anticoagulantes naturales agotados. El recambio plasmático o la administración de inmunoglobulinas suelen ser necesarios en estos pacientes junto a la anticoagulación y el tratamiento glucocorticoideo. El mecanismo del recambio plasmático no está del todo bien establecido, pero parece que extrae los AAF o factores del complemento. Se suele realizar a días alternos durante 14 días, protocolo que ha alcanzado un 95% de reducción de AAC, aunque el número exacto de sesiones tampoco está establecido⁷⁶. Debido a la falta de ensayos aleatorizados, el SAFC se consideran una indicación de primera línea del recambio plasmático terapéutico^{76,77}. Cuando no se dispone de recambio plasmático, se propuso como alternativa la infusión intravenosa de inmunoglobulinas. Aunque, los mecanismos de acción por los cuales las inmunoglobulinas intravenosas ejercen sus efectos inmunomoduladores siguen sin estar claros, parecen neutralizar otros autoanticuerpos y citocinas circulantes, así como para bloquear la unión de la molécula de adhesión de leucocitos. Del mismo modo, la manera en la que actúan las inmunoglobulinas en el SAFC tampoco está claro. La dosis estándar es 400 mg/kg durante 5 días. A pesar de que se asocian con mejores resultados, Legault et al realizaron un metaanálisis de 6 estudios que no observaron resultados estadísticamente significativos (OR 0.86, 95% CI 0.50-1.48) en el descenso de mortalidad en el uso o no de inmunoglobulinas⁷⁴.

El uso de la combinación de anticoagulación, glucocorticoides y recambios plasmáticos y/o inmunoglobulinas se ha considerado el mejor abordaje para tratar el SAFC desde la descripción de la primera serie de SAFC⁴². En 2006, un análisis de los casos incluidos en el “CAPS Registry” encontró una tendencia a una mayor tasa de recuperación de aquellos pacientes que recibieron anticoagulación más glucocorticoides más recambios plasmáticos y/o inmunoglobulinas y anticoagulación más glucocorticoides más recambios plasmáticos, aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, este análisis encontró una disminución en la tasa de mortalidad del 53 % al 33 % en aquellos pacientes diagnosticados después de 2001. Se seleccionó este punto de corte porque las guías internacionales de tratamiento se publicaron ese año. Cuando los autores buscaron el motivo relacionado con esta disminución de la mortalidad no encontraron diferencias en cuanto al género o las características clínicas. Encontraron que la edad y el uso de la triple terapia fueron las únicas variables vinculadas a esta disminución⁷⁵. Los autores consideraron que la principal explicación de esta reducción en la mortalidad fue el aumento de la frecuencia de uso de la triple terapia. Concluyeron que, según las guías de consenso internacional sobre el tratamiento del SAFC, y a la vista de los resultados, el tratamiento combinado con anticoagulación, glucocorticoides y recambios plasmáticos era el tratamiento de elección de los pacientes con SAFC. Sin embargo, esta afirmación se basaba en su opinión ya que no se pudo probar con los resultados⁷⁴. Posteriormente, la triple terapia ha mostrado reducir la mortalidad del 75% al 28%⁷⁵. Basado en estas observaciones de la práctica clínica la *McMaster RARE-Best Practices Clinical Practice Guidelines* recoge la triple terapia consistente en heparina, glucocorticoides y ya sea inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o recambios plasmáticos como el tratamiento recomendado sobre otras combinaciones de terapias para el tratamiento del SAFC⁷⁴. Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con SAFC sigue siendo inaceptablemente alta.

Otros tratamientos y líneas futuras. Síndrome antifosfolípídico catastrófico refractario.

Las manifestaciones no tradicionales del SAF suelen tratarse con agentes inmunodepresores además de glucocorticoides. Las estrategias inmunodepresoras

comúnmente utilizado en pacientes con SAF difíciles de tratar incluyen inhibición de linfocitos B, inhibición del complemento, inhibición de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) e hidroxiclороquina (HCQ).

Diferentes fármacos biológicos están tomando un papel relevante y se han postulado como posibles tratamientos del SAFC. Este es el caso de anticuerpos anti-CD20 (rituximab) y anticuerpos inhibidores del C5 (eculizumab) y otros menos desarrollados como el anticuerpo monoclonal anti-CD38 (daratumumab), el inhibidor del BAFF/Blys (belimumab), el inhibidor de BTK (zanabrutinib) y los anticuerpos monoclonales antiTNF (adalimumab/certolizumab) (figura 1).

El rituximab y el eculizumab parece que mejoran la supervivencia en pacientes con SAFC refractario según la literatura reciente. El rituximab es generalmente recomendado para pacientes que presentan predominantemente enfermedad microvascular, mientras que el eculizumab se ha propuesto para aquellos con predominio de datos de MAT.^{78,79}

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, que induce la muerte de los linfocitos B mediante su unión al marcador de superficie CD20. Los mecanismos de esta muerte celular no se comprenden completamente y se han descrito tres mecanismos⁸⁰: citotoxicidad dependiente del complemento, que involucra a la proteína del sistema del complemento C1q; citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que actúa mediante el reclutamiento de macrófagos, células asesinas naturales y linfocitos T citotóxicos; y apoptosis, inducida directamente mediante la unión de rituximab a CD20. Dada la evidencia del papel de los linfocitos B⁸⁰ en la generación de AAF, el rituximab podría disminuir los títulos y así el riesgo trombótico en estos pacientes; sin embargo, los estudios clínicos son contradictorios en cuanto a disminución de estos anticuerpos. Erkan et al⁸¹ publicaron un pequeño estudio piloto de fase II en el que, a pesar de no causar cambio en los perfiles de AAF, el rituximab mostró eficacia al controlar la trombocitopenia y las úlceras cutáneas en pacientes con SAF. Los autores sugirieron que la mejoría podría deberse al bloqueo de las funciones efectoras de los linfocitos B, independientemente de la producción de anticuerpos. Además, según Stoots et al⁸² en una revisión de 66 pacientes con SAF y HAD (excluyendo SAFC), la ciclofosfamida o los regímenes basados en rituximab lograron la mayor

remisión.

El rituximab puede parecer una alternativa atractiva en el tratamiento del SAFC. Al reducir el número de linfocitos B, el rituximab puede disminuir tanto el título de AAF como también la producción de ferritina y citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL)-1, IL-2 e IL-6. que puede ser responsable de algunas de las características clínicas del SAFC. En otras palabras, la combinación de rituximab con el tratamiento inmunodepresor convencional puede funcionar sinérgicamente para lograr, a través del agotamiento de los precursores CD20+ de los linfocitos B, la disminución de los títulos de AAF y la modulación de la respuesta inflamatoria⁸⁰.

La evidencia del uso de rituximab en pacientes con SAFC se refuerza con la publicación en 2013 de una revisión realizada también sobre pacientes del “CAPS Registry”⁸³. En esta revisión, se identificaron a 20 de 441 (4,6%) pacientes incluidos en el “CAPS Registry” en mayo de 2013 que fueron tratados con rituximab. Este fármaco fue el tratamiento de primera línea asociado a la terapia combinada en ocho (40%) pacientes y en 12 (60%) pacientes fue el tratamiento de segunda línea por mala respuesta al tratamiento inicial o episodios recurrentes de SAFC, empeoramiento de la trombocitopenia o desarrollo de nueva trombosis. El rituximab se utilizó en diferentes regímenes; el más frecuente fue dos dosis quincenales de 1.000 mg (ocho pacientes), seguidas de cuatro dosis semanales de 375 mg/m² (seis pacientes). De estos 20 pacientes, 16 (80%) pacientes se recuperaron del episodio agudo de SAFC y 4 (20%) fallecieron en el momento del episodio. Dos de los pacientes que murieron habían recibido rituximab como terapia de primera línea. En cuanto al efecto del rituximab en el perfil de los AAF, los datos estaban disponibles en sólo ocho pacientes y, de estos, la mitad de los pacientes permanecieron con AAF persistentes.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal anti-C5, que se ha propuesto para el tratamiento de los pacientes con SAF con MAT mediada por complemento. En base a eso se han publicado dos series de pacientes con LES y/o SAF que presentan MAT mediada por complemento en los que la trombocitopenia y la enfermedad renal respondió a eculizumab ^{84,85} y, recientemente, se ha publicado la experiencia con eculizumab en 39 pacientes incluidos en el “CAPS Registry”⁷⁹. Sólo en seis de ellos

(16.7%) se utilizó eculizumab como terapia de primera línea, mientras que en 30 (83,4%) casos se utilizó como terapia de rescate debido a la refractariedad al tratamiento previo. Las pautas de eculizumab se describieron en 34 pacientes y fueron muy heterogéneas (tabla 2). La pauta completa (fase de inducción y mantenimiento) se utilizó en 20 (35,9%) pacientes, mientras que 14 (51,5%) recibieron sólo la fase de inducción (2 de ellos por fallecimiento). La pauta de eculizumab resultó ser heterogénea, pero habitualmente la dosis utilizada en la fase de inducción fue de 900 mg semanales en 24 (61,5%) pacientes, 4 (10,3%) pacientes fueron tratados con 600 mg, 3 (7,7%) recibieron 1200 mg y 4 (22,2%) recibieron dosis mixtas en la fase de inducción. En relación con los resultados, 29 (74,4%) pacientes tratados con eculizumab se recuperaron del episodio de SAF: 25 (64,1%) presentaron remisión completa y 4 (10,3%) remisión parcial. Como contrapartida, se informó sepsis por *Staphylococcus aureus* en un paciente que fue tratado con éxito y granulocitopenia en dos pacientes; aunque en uno de estos pacientes, la granulocitopenia se atribuyó a la dalteparina.

En relación con el uso de belimumab, se ha descrito mejoría, aunque no remisión completa⁸⁶. El belimumab es otro agente anti-linfocitos B, es decir, el anticuerpo monoclonal neutralizante de BAFF/BLyS (estimulador de linfocitos B) que inhibe la unión del BLyS circulante soluble a sus receptores diana en los linfocitos B. La experiencia de este anticuerpo monoclonal en el SAF aún es limitada, pero cabe destacar la experiencia de Yazici et al ⁸⁶ publicada en 2017, donde describen dos pacientes con SAF primario que recibieron belimumab. El primero de ellos recibió belimumab por una HAD recurrente con evidencia de capilaritis neutrofílica necrotizante y al segundo se le administró belimumab por úlceras cutáneas recurrentes. En ninguno de ellos se observó modificación significativa de los niveles de AAF, ni remisión completa pero sí se pudo disminuir la dosis de glucocorticoides considerablemente. Más recientemente, Klemm et al⁸⁷ han publicado en 2020 el caso de un paciente con SAF primario en el que se inició belimumab (además de glucocorticoides e hidroxiclороquina) y en el que se observó la reducción de AAC IgG y anti BGPI casi 4 veces respecto al momento del diagnóstico.

Respecto a los antiTNF α (adalimumab, certolizumab), los AAF aumentan los niveles de TNF α (factor de necrosis tumoral)^{88,89} en tejidos placentarios, de

manera que éstos están asociados con la pérdida de embarazo y su bloqueo mejora los resultados de embarazo en ratones. De hecho, pueden tener un papel en prevención de malos resultados obstétricos relacionados con AAF como se ha podido ver en una serie de casos recientes en la que 18 mujeres positivas para AAF con antecedentes de morbilidad del embarazo (12 con clasificación de SAF obstétrico) refractario a heparina de bajo peso molecular (HBPM), dosis bajas de aspirina (DBA) e hidroxicloroquina (HCQ) fueron tratados con adalimumab (40 mg cada dos semanas) (n=16) o certolizumab (200 mg cada dos semanas) (n=2) (además de HBPM y BDA) comenzando con dos dosis de cada fármaco antes de la transferencia de embriones y continuando hasta la semana nueve de gestación en 15, 28 semanas en dos y 36 semanas en uno. De 18 pacientes, 12 (67%) tuvieron un nacido vivo y seis (33%) tuvieron aborto espontáneo o fracaso de implantación en el primer trimestre ⁸⁹.

En la actualidad, se encuentra en desarrollo el ensayo IMPACT (Improbé Embarazo en SAF con Terapia con Certolizumab (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT03152058).

Respecto al posible tratamiento con anti-CD38, se ha propuesto el daratumumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-CD38 aprobado en EE.UU. para el tratamiento del mieloma múltiple al dirigirse contra las células plasmáticas. En un estudio reciente, Pleguezuelo et al⁹⁰ describen dos pacientes con LES refractario que recibieron daratumumab una vez a la semana durante cuatro semanas seguido de terapia de mantenimiento con belimumab en cuatro meses y que presentaron disminución de anti-DNA hasta en un 60%. La mejoría clínica también fue observada incluyendo nefritis lúpica, pericarditis, anemia hemolítica autoinmune y artritis. El daratumumab (una vez a la semana durante cuatro semanas en combinación con heparina y recambios plasmáticos) también se ha usado en un paciente con SAF con recurrencia de tromboembolismo venoso; observándose una mejoría parcial en los niveles de AAF según Ostendorf et al⁹¹.

Como último biológico prometedor en la actualidad se encuentra el inhibidor de BTK denominado zanubrutinib. La sobreactivación de BTK puede contribuir al desarrollo de inflamación crónica o estado hiperinflamatorio agudo, lo que convierte a BTK en un objetivo terapéutico posible. Los resultados preclínicos y clínicos han respaldado la actividad de los inhibidores de BTK, como el

zanubrutinib, para reducir la inflamación y la producción de autoanticuerpos⁹². Como alternativa a los inmunodepresores convencionales, el sirolimus se ha utilizado como tratamiento de tercera línea en pacientes que no responden o que no pueden tolerar el micofenolato de mofetilo (MMF) y el rituximab^{93,94}. Aunque los datos aún son limitados, el sirolimus puede ser considerado en pacientes con AAF con enfermedad microvascular resistente a los tratamientos estándar, especialmente en aquellos con nefropatía por AAF y en aquellos pacientes con SAF que desarrollan MAT después de un trasplante renal ^{93,94}.

La HCQ reduce el riesgo de trombosis en estudios experimentales y en pacientes con LES y también puede disminuir el riesgo de trombosis recurrente en SAF primario⁹⁵. Además, el proyecto HIBISCUS se propuso estudiar el uso de HCQ en la prevención secundaria de enfermedades trombóticas y episodios obstétricos en SAF primario⁹⁶. Hasta que se disponga de más estudios, la adición de HCQ puede ser considerado como adyuvante del tratamiento antitrombótico, para manifestaciones de SAF difíciles de tratar^{95,96}.

Recientemente, se ha incorporado la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) como opción de tratamiento. Schmelz et al⁹⁷ publicaron un paciente con SAF con linfoma difuso de linfocitos B y trombosis recurrente que se trató con quimioterapia (rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, fludarabina) y terapia CAR-T, que normalizó los niveles altos de AAC IgM que presentaba (>80MPL)⁹⁷

Otras opciones descritas recientemente en la literatura son el defibrotide y el dipiridamol. El defibrotide, agonista del receptor de adenosina, tiene efecto antitrombótico, antiisquémico, antiinflamatorio y trombolítico y está aprobado en EE. UU para enfermedad venooclusiva asociada al trasplante. En 2002 ya se describió la remisión de un paciente con SAF con defibrotide, después de una respuesta limitada a tratamiento anticoagulante/antiplaquetario⁹⁸. Un estudio reciente ha demostrado que el defibrotide contrarresta la tromboinflamación mediada por neutrófilos⁹⁹. En este sentido, el defibrotide puede ser una opción en pacientes con SAF refractario. El dipiridamol (otro agonista de los receptores de adenosina) también mostró resultados similares. Dado que los pacientes con SAF con enfermedad microvascular tienen disfunción endotelial, el defibrotide u otros agonistas de los receptores de adenosina podrían ser considerados en el futuro¹⁰⁰.

Según Mineo et al. ¹⁰¹, el 1N11, un anticuerpo humano que interfiere con el reconocimiento de AAF a la β 2-GPI, puede ofrecer oportunidades para el desarrollo futuro de un anticuerpo monoclonal anti- β 2-GPI para nuevas estrategias terapéuticas.

Tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico en el embarazo

La triple terapia, que consiste en anticoagulantes, glucocorticoides, recambios plasmáticos e inmunoglobulinas intravenosas, es el tratamiento recomendado generalmente para pacientes con SAFC embarazadas¹⁰². Los anticuerpos patológicos y otros mediadores proinflamatorios y protrombóticos pueden eliminarse mediante recambios plasmáticos. El método estándar es extraer de 2 a 3 litros de plasma por día durante 14 días a días alternos. Se deben considerar otros medicamentos inmunodepresores en caso de SAFC refractario. Es razonable considerar la HCQ por sus propiedades inmunomoduladoras y relativa seguridad. El tratamiento con rituximab parece ser beneficioso para mejorar el SAFC en el 75% de los pacientes. Según Silver et al ¹⁰³ , también se ha sugerido el eculizumab durante el embarazo .

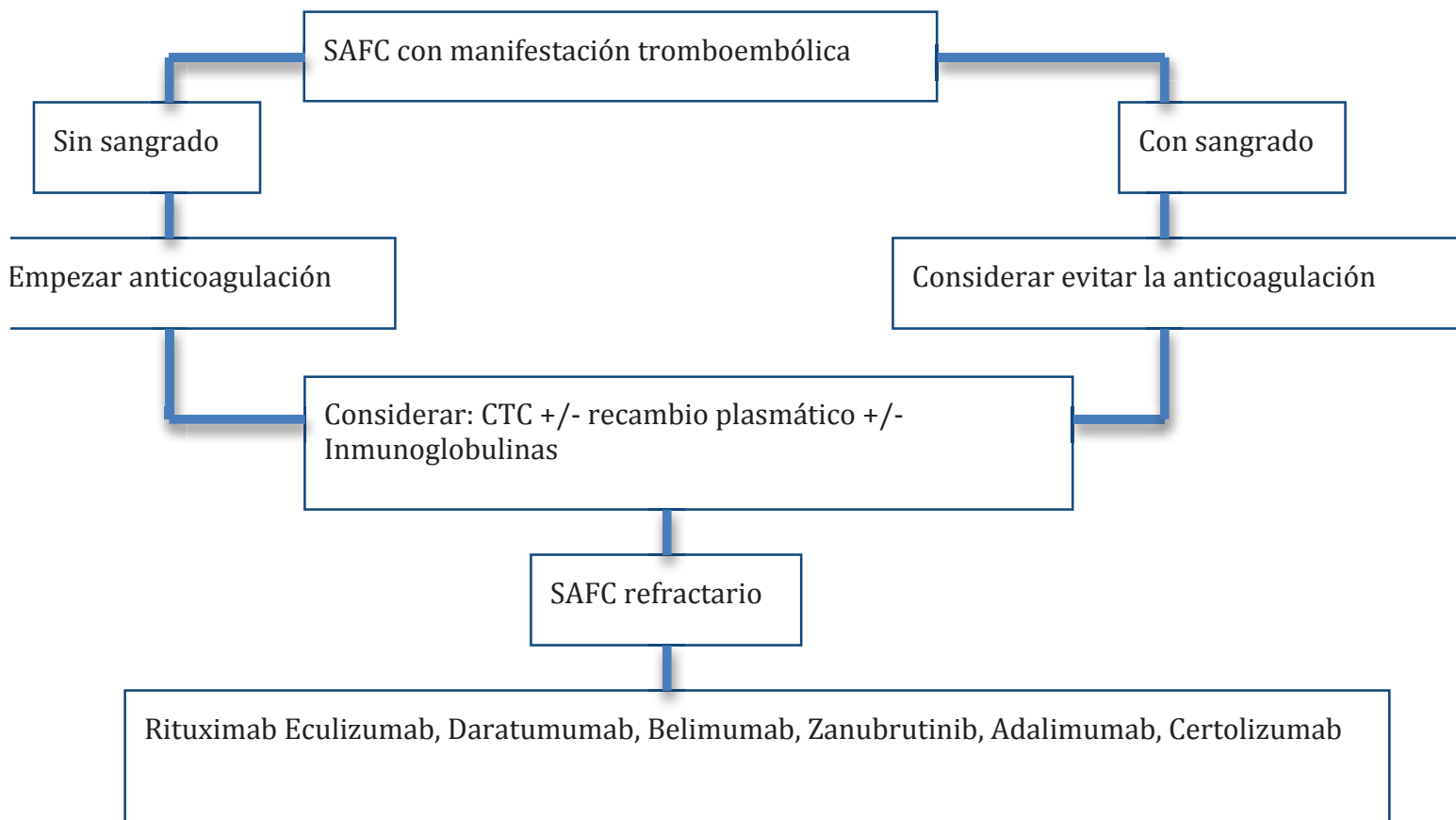


Figura 1. Tratamiento del Síndrome antifosfolípido catastrófico. Basado en figura 2 de Siniscalchi, Basaglia, Riva et al. catastrophic antiphospholipid syndrome: A Review. Immuno 2023,4:1-13. 44

Pronóstico

Las primeras descripciones de casos de pacientes con SAFC mostraron una mortalidad hasta del 50% de los casos a pesar del mejor tratamiento disponible y agresivo¹⁴. Posteriormente se ha podido observar una disminución importante en su mortalidad tras el uso extendido de la triple terapia, alcanzando tasas de supervivencia del 71%¹.

Esta reducción de la mortalidad se atribuyó a un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de la comunidad médica, los avances recientes en la atención médica crítica y la disponibilidad de tratamientos útiles para prevenir más trombosis y limitar la respuesta inflamatoria. Sin embargo, a pesar de estos avances en el tratamiento de pacientes con SAFC su mortalidad sigue siendo alta. Series recientes estiman que la mortalidad en el SAFC alcanza el 37% de los casos⁷⁵. Además, en pacientes con LES, la tasa de mortalidad ha demostrado alcanzar el 60%¹⁰⁴. Estudios previos mostraron que una edad superior a 36 años, compromiso pulmonar, compromiso renal, compromiso suprarrenal y trombocitopenia se relacionaron con un peor pronóstico, mientras que un menor recuento de plaquetas, anticoagulación y recambio plasmático se relacionaron con una mejor tasa de supervivencia. Además, Bayraktar¹⁰⁴ et al demostraron que la afectación pulmonar se relacionaba con una disminución de la supervivencia en pacientes con SAFC asociado a LES, mientras que la afectación renal y la hemodiálisis eran marcadores independientes de mal pronóstico en pacientes con SAFC primario. La trombocitopenia se relacionaba con una buena supervivencia en pacientes con SAFC asociado a LES.

El SAFC suele comportarse de forma monofásica y los pacientes no sufren generalmente más episodios catastróficos. Sin embargo, hay pacientes que sobreviven al primer episodio que sí recurren. Además, la mayoría de los pacientes que sobreviven a un episodio de SAFC permanecen libres de síntomas con

anticoagulación; sin embargo, algunos desarrollan más eventos relacionados con el SAF⁶⁹.

Hipótesis

Hipótesis

La presente tesis pretende comprobar la veracidad de las siguientes hipótesis que se plantean sobre el SAFC:

- La primera hipótesis plantea que los niveles de complemento son marcadores de enfermedad microangiopática en el SAF.
- La segunda hipótesis plantea que la enfermedad pulmonar en forma de tromboembolismo pulmonar y/o hemorragia alveolar difusa en el SAFC y la presencia de enfermedad microangiopática puede tener relación con la activación del sistema del complemento.

Objetivos

Objetivos

Objetivo general.

Describir la frecuencia y las características de la hipocomplementemia (C3 y/o C4) en el SAFC.

Objetivos específicos.

- Evaluar la asociación entre la hipocomplementemia (C3 y/o C4) y diversas situaciones clínicas específicas propias del SAFC: microangiopatía trombótica, presencia de AAF y diagnóstico de LES asociado.
- Describir las manifestaciones de la afectación pulmonar en el SAFC y explorar su asociación con las manifestaciones extrapulmonares, los niveles de complemento, así como los signos de microangiopatía sistémica.
- Explorar la asociación entre las manifestaciones pulmonares del SAFC y los hallazgos radiológicos y anatomopatológicos.

Material, métodos y resultados.

Primer artículo

The clinical significance of low complement levels in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis of 73 patients from the “Catastrophic antiphospholipid syndrome Registry”.

Comentarios del primer trabajo publicado.

En este primer trabajo se pretendía explorar la frecuencia y el significado clínico de la hipocomplementemia en pacientes con SAFC. Se incluyeron los pacientes incluidos en el “CAPS Registry” hasta diciembre de 2020. Se seleccionaron aquellos pacientes con niveles de complemento (C3 y/o C4) disponibles y se clasificaron en pacientes con niveles de complemento bajo y pacientes con niveles de complemento normal. De un total de 566 pacientes correspondientes a 578 episodios de SAFC, los niveles de complemento (C3 y/o C4) estuvieron disponibles en 73 episodios. De estos, 42 episodios presentaron hipocomplementemia, tanto de C3 como de C4. La hipocomplementemia en los episodios de SAFC fue más frecuente en mujeres (88% vs 64%) y en los pacientes con LES (55% vs 19%). Sin embargo, la presencia de MAT, tanto clínica como analítica, la afectación orgánica, la triple positividad de los AAF y la mortalidad no presentaron diferencias significativas.

Se estratificaron los datos para valorar si la asociación con LES podría explicar la ausencia de diferencias observada entre aquellos pacientes con hipocomplementemia y las manifestaciones clínicas; sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se estratificó por grupos. Tampoco se encontraron diferencias respecto a la frecuencia de MAT ni cuando ésta fue definida como MAT clínica ni cuando fue definida analíticamente (38% vs. 28%).

No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de MAT y la presencia de triple positividad de los AAF (63% vs 65%).

Treinta y cinco de los 73 episodios tenían diagnóstico de SAF primario; en estos la presencia de cifras de complemento dentro de la normalidad fue más frecuente que la hipocomplementemia (62% vs 29%).

Respecto a la presencia de episodios trombóticos no relacionados con MAT en función de los niveles de complemento, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de trombosis periférica (7% vs 31%).

Para completar la revisión de estos episodios, y teniendo en cuenta que el

complemento puede actuar como un reactante de fase aguda, se revisaron las cifras de proteína C reactiva (PCR) en los episodios de SAFc que proporcionaron las cifras de los niveles de complemento. Sólo 18 episodios de los 73 que habían proporcionado cifras de complemento (25%) también habían facilitado los datos de PCR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de hipocomplementemia y el aumento de PCR (16% vs 18%; $p=0.9$).

The clinical significance of low complement levels in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis of 73 patients from the “Catastrophic antiphospholipid syndrome registry”

Lupus
2022, Vol. 31(10) 1218–1225
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09612033221107583
journals.sagepub.com/home/lup
SAGE

Ana Ponce^{1,†}, Ignasi Rodríguez-Pintó^{2,†}, José M Basauli³, Gerard Espinosa³, Doruk Erkan⁴, Yehuda Shoenfeld^{5,6}, Ricard Cervera³ and On Behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies[†]

Abstract

Objectives: To explore the prevalence and clinical significance of low complement levels in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

Methods: We reviewed data from the “CAPS Registry” on C3 and/or C4 complement plasma protein levels during acute CAPS episodes. Patients were classified into those with low and normal complement levels. Data on clinical presentation, with special focus on thrombotic microangiopathy (TMA) features, diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), and antiphospholipid antibody (aPL) profile were reviewed. The chi-square exact test was performed to evaluate differences between categorical data.

Results: The “CAPS Registry” includes 566 patients with a total of 578 episodes of CAPS. Data on complement plasma protein levels was available in 73 episodes from the same number of patients. Low levels of C3 and/or C4 complement plasma proteins were detected in 42 (58%) CAPS episodes. Low complement levels were more common in SLE patients (55% SLE vs. 19% No SLE; $p < 0.001$). The frequencies of clinical TMA (72% vs. 80%; $p = 0.4$) or TMA syndrome (86% vs. 84%, $p = 0.9$), frequency of triple aPL triple positivity (67% vs. 33%; $p = 0.3$), or the mortality (35% vs. 31%; $p = 0.7$) were similar between low and normal complement groups.

Conclusion: In our study, low levels of C3 and C4 plasma proteins are detected in 58% episodes of CAPS, which were not associated with clinical presentation including TMA features, aPL triple positivity, or mortality.

Keywords

complement, antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome

Date received: 17 January 2022; accepted: 31 May 2022

Introduction

The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune multisystemic disorder defined by the development of venous and/or arterial thrombosis and pregnancy morbidity in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL).¹ Catastrophic APS (CAPS) is a severe form of APS characterized by widespread thrombosis and multiorgan failure developing over less than a week and affects 1% of APS patients. Patients with CAPS have clinical evidence of

¹Autoimmune Diseases Unit, Hospital de Viladecans, Viladecans, Spain

²Department of Autoimmune Diseases, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain

³Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

⁴Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Diseases, Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

⁵Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

⁶Ariel University, Ariel, Israel

[†]These two authors contributed equally to the work.

[†]Full list of members at the Appendix.

Corresponding author:

Gerard Espinosa, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona, Catalonia 08036, Spain.
Email: gespino@clinic.cat

multiple organ involvement, histopathological evidence of multiple small-vessel occlusions, and laboratory confirmation of aPL.^{2,3} The current treatment of CAPS is based on the combination of anticoagulation plus corticosteroids plus plasma exchange and/or intravenous immunoglobulins (the so-called triple therapy). It has shown to reduce the mortality from 75% to 28%.⁴ However, the mortality of CAPS patients remains unacceptably high. The mechanisms by which aPL induce thrombosis are unclear and, recently, complement activation has emerged to be a key player in the pathophysiology of CAPS.^{5,6} Some reports^{7–9} have shown a potential beneficial clinical effect of the complement inhibition in CAPS. Eculizumab, a C5 inhibitor was approved as treatment for aHUS since 2011⁹ and since 2007 for PNH; however, it is not currently approved for the treatment of APS or CAPS.¹⁰ Furthermore, several complement inhibitors that target various steps of the complement pathways are in development.^{11,12}

Complement and coagulation were traditionally considered distinct, non-overlapping pathways. However, there is considerable increased evidence showing a crosstalk between coagulation and complement cascades.¹³

The aim of this study was to explore the prevalence and role of C3 and C4 complement plasma proteins in patients with CAPS during the acute episodes of CAPS and their potential association to TMA clinical features, aPL profile, and mortality.

Methods

We performed a cross-sectional study with the patients included in the “CAPS Registry,” a registry developed in 2000 by the European Forum on aPL.^{5,14} This database contains data from patients with CAPS collected from April 1992 to December 2020. Patients included in the “CAPS Registry” had either been reported to the registry coordinators or had been published in the medical literature. Data are standardized using anonymized forms that were submitted by their treating physicians. Published case reports are identified through periodic systematic review of PubMed. All patients met the current classification criteria of CAPS.¹⁵

For this retrospective analysis, we selected registry patients with available complement data (C3 and C4 plasma protein levels); we classified them in two groups with normal or low complement levels (C3 and/or C4). We retrieved the demographic, clinical, and laboratory characteristics. The “CAPS Registry” project was approved by the ethical committee for clinical research from Hospital Clinic, Barcelona.

We also registered the reported association to systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis at the time CAPS event, and if the clinical presentation was compatible with a TMA syndrome defined as microangiopathic hemolytic

anemia, thrombocytopenia, and variable intensity of organ involvement. This criteria for considering TMA are described in [Supplementary Table 1](#). Triple aPL positivity was defined as positive lupus anticoagulant plus positive IgG or IgM of anticardiolipin antibodies plus positive IgG or IgM aB2GPI.

The statistical analysis was performed with IBM-SPSS v.22 statistical software. Mean values are reported with standard deviation. The chi-square exact test was performed to evaluate differences between categorical data in patients with CAPS. All statistical tests were two-tailed and only associations with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

General characteristics

The “CAPS Registry” database includes data from 566 patients suffering a total of 578 episodes of CAPS. Data on complement levels was available in 73 episodes from the same number of patients.

A total of 42 out of 73 (58%) episodes with reported data showed low levels of C3 and/or C4 complement plasma. A significant higher prevalence of females (88% vs. 64%, $p < 0.05$) was observed in the group with low complement levels. However, no statistically significant differences were observed in laboratory TMA features or in organ involvement between groups ([Table 1](#)). There was no statistically significant difference in mortality between the low and the normal complement groups (35% vs. 31%; $p = 0.7$) ([Table 1](#)).

Twenty-nine out of 73 (39%) cases had associated SLE, and low complement levels were more frequently detected in patients with this condition than in those without (55% vs. 19%; $p < 0.001$). Thirty-five out of 73 (48%) cases had primary APS. In these patients, normal complement levels were more frequently detected (62% vs. 29%, $p < 0.05$).

Clinical presentation

Patients in the low complement group showed no statistically significant difference nor in the frequency of clinical microvascular involvement compared with those with normal complement (72% vs. 80%, $p = 0.4$) ([Table 2](#)) neither in the frequency of clinical TMA by organs ([Table 2](#)).

We stratified data to analyze if the association of SLE could explain the lack of differences found between low and normal complement groups regarding the TMA presentation. However, no statistically significant differences were neither found on the frequency of TMA even when groups were stratified by its association to SLE.

Table 1. Demographic characteristics, clinical manifestations, and laboratory features of CAPS episodes with complement data available.

	Overall series (n = 73)	Low complement (n = 42)	Normal complement (n = 31)	p
Age (years)	36.7 ± 14.9	33.8 ± 14.6	38.7 ± 15	0.2
Sex (female) (n = 57)	57 (78)	37 (88)	20 (64)	0.01
Primary APS (n = 35)	35 (48)	9 (28)	26 (62)	0.01
SLE (n = 29)	29 (39)	23 (55)	6 (19)	<0.001
Other autoimmune diseases (n = 7)	7 (10)	1 (2)	6 (19)	0.01
Precipitating factor (n = 37)	37 (56)	20 (57)	17 (57)	0.9
Infection (n = 14)	14 (21)	6 (16)	8 (27)	0.3
Surgery (n = 6)	6 (9)	3 (8)	3 (10)	0.8
Malignancy (n = 3)	3 (4)	1 (3)	2 (7)	0.4
Organ involvement				
Kidney involvement (n = 66)	66 (89)	37 (88)	29 (91)	0.7
Lung involvement (n = 48)	48 (66)	30 (73)	18 (56)	0.1
Heart involvement (n = 32)	32 (44)	21 (51)	11 (34)	0.1
Brain involvement (n = 43)	43 (59)	22 (54)	21 (66)	0.3
Hepatic involvement (n = 28)	28 (38)	13 (32)	15 (47)	0.2
Peripheral venous thrombosis (n = 13)	13 (18)	3 (7)	10 (31)	0.009
Gastrointestinal involvement (n = 14)	14 (18)	7 (17)	7 (22)	0.6
Skin involvement (n = 37)	37 (50)	22 (52)	15 (47)	0.6
Laboratory features				
Thrombocytopenia (n = 48)	48 (65)	30 (71)	18 (56)	0.4
Hemolysis (n = 28)	28 (38)	19 (45)	9 (32)	0.2
Schistocytes (n = 14)	14 (19)	7 (17)	7 (22)	0.4
Mortality (n = 24)	24 (33)	14 (35)	10 (31)	0.7

Note: APS: antiphospholipid syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus; CAPS: Catastrophic antiphospholipid syndrome. All data derived from 73 patients, except when indicated. Data for categorical variables are expressed as n (%) and those for continuous variables as mean ± SD.

No differences were found in the frequency of TMA when biological or clinical TMA were taken together into account when data was stratified by SLE coexistence or triple aPL positivity (Table 2).

We also compared the presence of non-TMA thrombotic events according to the complement levels. Significant difference was observed in the development of peripheral thrombosis (7% vs. 31%; $p = 0.009$), but not in the development of peripheral deep venous thrombosis (11% vs. 17%; $p = 0.5$), peripheral arterial thrombosis (4% vs. 9%; $p = 0.3$), pulmonary thromboembolism (11% vs. 10%; $p = 0.9$), acute myocardial infarction (7% vs. 12%; $p = 0.5$), and stroke (13% vs. 14%; $p = 0.5$).

Laboratory features

In addition to evaluating those who had clinical TMA, we studied those patients who presented laboratory TMA features. No statistically significant differences were found between groups regarding TMA features (see Table 1).

It is known that complement acts as an acute phase reactant, so the presence of C-reactive protein (CRP) in CAPS episodes with reported complement was analyzed.

Only 18 episodes (25%) from the cohort with complement levels reported CRP levels. No statistically significant differences between complement levels and increased CRP levels (5 out of 8 (16%) vs 7 out of 10 (18%)) were observed ($p = 0.9$).

On the other hand, when stratifying according to the presence of SLE, no statistically significant differences were observed regarding the signs of microangiopathic hemolytic anemia (38% vs. 28%, $p = 0.4$), neither statistically significant differences were observed when stratifying by triple aPL positivity (89% vs. 11%; $p = 0.6$) (Table 3).

No statistically significant association was found regarding the development of TMA and the triple aPL positivity (63% vs. 65%; $p = 0.8$). Furthermore, no statistically significant association was found neither regarding the hypocomplementemia and the development of clinical thrombotic TMA in triple aPL positive group nor in the non-triple aPL positive patients (67% vs 33%, $p = 0.3$) (Table 3).

Moreover, we studied those patients with TMA syndrome (laboratory TMA features or clinical TMA) no statistically significant differences were observed in relation to the presence of low levels of complement ($p = 0.9$) (Table 2).

Table 2. Relationship between thrombotic microangiopathy features (clinical or laboratory) and complement levels.

	Low complement (n = 42)	Normal complement (n = 31)	p
Presence of clinical TMA (microvascular disease) (n = 55)	31 (72)	24 (80)	0.4
SLE (n = 22)	16 (70)	6 (100)	0.8
No SLE (n = 31)	14 (77)	17 (77)	
Organ affected by TMA			
Kidney (n = 38)	22 (51)	16 (55)	0.7
Skin (n = 21)	13 (30)	8 (25)	0.6
Lung (n = 20)	14 (33)	6 (20)	0.2
Brain (n = 12)	5 (12)	7 (23)	0.2
Heart (n = 8)	5 (17)	3 (10)	0.9
Liver (n = 7)	3 (7)	4 (12)	0.4
Gastrointestinal tract (n = 5)	1 (2)	4 (12)	0.08
Spleen (n = 3)	1 (2)	2 (6)	0.4
Presence of laboratory TMA features* (n = 73)	16 (38)	9 (28)	0.4
Presence of clinical or laboratory TMA (n = 63)	36 (86)	27 (84)	0.9
SLE (n = 22)	16 (73)	6 (27)	0.07
No SLE (n = 31)	14 (45)	17 (55)	
Triple positive (n = 10)	8 (80)	2 (20)	0.1
No triple positive (n = 51)	27 (53)	24 (47)	

Note: TMA: thrombotic microangiopathy.

*Defined as microangiopathic hemolytic anemia (presence of schistocytes) and thrombocytopenia.

All data derived from 73 patients, except when indicated.

Variables are expressed as n (%).

Table 3. Relationship between thrombotic microangiopathy at clinical presentation and complement levels stratified by triple positivity status of antiphospholipid antibodies.

	Clinical TMA present (n = 53)	Clinical TMA absent (n = 18)	p
Triple aPL positive (n = 11)			
Low complement (n = 9)	6 (67)	3 (33)	0.3
Normal complement (n = 2)	2 (100)	0	
No triple aPL positive (n = 60)			
Low complement (n = 33)	24 (73)	9 (27)	0.6
Normal complement (n = 27)	21 (78)	6 (22)	
	Clinical or laboratory TMA present (n=61)	Clinical or laboratory TMA absent (n=11)	
Triple aPL positive (n = 11)			
Low complement (n = 9)	8 (89)	1 (11)	0.6
Normal complement (n = 2)	2 (100)	0	
No triple aPL positive (n = 61)			
Low complement (n = 32)	27 (84)	5 (16)	0.9
Normal complement (n = 29)	24 (83)	5 (17)	

Note: aPL: antiphospholipid antibodies; TMA: thrombotic microangiopathy.

All data derived from 71 and 72 patients, respectively, except when indicated.

Variables are expressed as n (%).

Discussion

In our study, nearly half of the patients from the "CAPS Registry" in whom complement levels were reported showed a decrease in C3 and/or C4 complement levels. Low complement levels were observed mainly in those CAPS patients with SLE and were not associated to TMA development, triple aPL positivity, or mortality.

When patients with reported data on complement levels were compared with those without reported data on complement, no statistically significant differences were found in the vast majority of clinical and laboratory features, thus allowing to estimate that those patients whose complement levels were reported can be representative of the total CAPS cohort.

When we compared the group that presented low circulating levels of complement proteins with the group with normal values, no statistically significant differences were found regarding development of TMA features and organ involvement with TMA.

Even though our results were not able to show a decrease of the levels of complement since the complement is an acute phase reactant, these findings do not necessarily point against a dysregulation in the terminal phase of the complement in patients with CAPS. The fact that there is a group of patients with normal values of C3 and C4 complement plasma proteins could be explained by the increase in complement synthesis in cytokines storm present in CAPS episodes.¹⁶ Thus, these circulating C3 and C4 levels are not sensitive enough to show complement activation in the final pathway in CAPS patients. However, monitoring of complement levels in other complement mediated TMAs treated with eculizumab was described by Wehling et al.,¹⁷ in aHUS, effective complement inhibition which showed significant reductions of CH50, APH50, C3d, and sC5b-9 levels, and in patients with C3 glomerulopathy an increase on C3d could be seen as well as consistently low C3 levels, reflecting ongoing complement activation and consumption at the C3 level, despite eculizumab treatment.

We hypothesize that C3 and C4 complement levels might not be a good biomarker of complement activation in patient with CAPS; however, we still think that complement activation has a central role in the development of CAPS.

Possibly, the measurement of complement with C3 and C4 plasma protein levels in CAPS patients is not an accurate measure. Standard serum complement assays such as C3, C4, C5b-C9, or CH50 have not proved to be reliable biomarkers of disease activity for other complement mediated disorders such as aHUS.¹⁸ Activation products of complement proteins are required for documenting in vivo complement activation, and the ratio between an activation product and its parent protein is a sensitive indicator of activation.¹³

The reason for the consumption of C3 and C4 plasma proteins in some patients with CAPS could be due to the high frequency of SLE in this group compared to the one with normal values. Activation of the classical and the alternative complement pathway from its initial phases to the final phase is a well-known SLE feature, being serum C3 and C4 levels a well-known biomarker of SLE activity.⁶ However, understanding the role of complement inhibition in SLE is a challenge. Indeed, complement deficiency has been shown to be a risk factor for SLE development while at the same time complement activation contributes to SLE-associated inflammation.

Catastrophic antiphospholipid syndrome has a fulminant course with 40% of mortality^{19,20,21} despite the best available therapy (anticoagulation, plasma exchange and

immunosuppression with corticosteroids, rituximab, or other agents) indicating a need for new therapies beyond the standard treatments. Moreover, four patients corresponding to five CAPS episodes who were treated early with eculizumab responded to treatment in a recent study.²² Nonetheless, our study shows low levels of C3 and C4 complement plasma proteins are not associated to TMA development.

The limitations in the present study were inherent to the "CAPS Registry," since data comes from published reports and cases spontaneously reported. Therefore, some information might be incomplete or inaccurate and results are affected by publication bias. In most cases included in the "CAPS Registry," we were not able to uptake the value of the complement, thus affecting the sample size and the statistical significance. Furthermore, the low frequency rate of acute phase reaction precludes taking into account a relative lowering on complement levels and detecting the consumption of its components. However, we believe that reporting the findings from the largest CAPS database is important to improve knowledge about this pathology and to develop future therapeutic targets.

Conclusion

There is increasing evidence on a probable role of complement in patients with CAPS, especially its terminal phase. This study confirms that low levels of C3 and C4 complement plasma proteins are frequently detected in acute episodes of CAPS but they are not associated to TMA development, aPL triple positivity, or mortality. More studies are required to determine the role of complement in CAPS with the objective to use new therapeutic strategies based on complement late phase inhibition.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Ana Ponce  <https://orcid.org/0000-0002-2479-4285>

Ignasi Rodriguez-Pinto  <https://orcid.org/0000-0001-6193-6396>

Gerard Espinosa  <https://orcid.org/0000-0003-1336-0163>

Ricard Cervera  <https://orcid.org/0000-0001-6085-492X>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017; 151(Suppl 1): S43–S71.
2. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195–207.
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355–377.
4. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 561–563.
5. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood* 2020; 135: 239–251.
6. Barratt-Due A, Fløisand Y, Orrem HL, et al. Complement activation is a crucial pathogenic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1337–1339.
7. Skoczynska M, Crowther MA, Chowanec M, et al. Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: case report and systematic review of the literature. *Lupus* 2020; 29: 631–639.
8. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530–534.
9. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233–1243.
10. Trouw LA, Pickering MC and Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 538–547.
11. Morgan BP and Harris CL. Complement, a target for therapy in inflammatory and degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 857–877.
12. Ricklin D and Lambris JD. New milestones ahead in complement-targeted therapy. *Semin Immunol* 2016; 28: 208–222.
13. Chaturvedi S, Braunstein EM and Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 607–616.
14. Erkan D, Espinosa G and Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 74–79.
15. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205–1209.
16. Fajgenbaum DC, June CH and Longo DL. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020; 383: 2255–2273.
17. Wehling C, Amon O, Bommer M, et al. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin Exp Immunol* 2017; 187: 304–315.
18. George JN and Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654–666.
19. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011–1018.
20. Cervera R and Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the ‘CAPS registry. *Semin Thromb Haemost* 2012; 38: 333–338.
21. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1120–1124.
22. Fargue S and Râbes D. Early use of eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2022; 196: e12–e14. DOI: [10.1111/bjh.17783](https://doi.org/10.1111/bjh.17783)

Appendix

Full list of members of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group from the European Forum on Antiphospholipid Antibodies

Coordinators: R. Cervera, G. Espinosa, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain; I. Rodríguez-Pintó, Autoimmune Diseases Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Catalonia, Spain. Y. Shoenfeld, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel; D. Erkan, Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease,

Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA. Collaborators: J.C. Piette, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; M. Jacek, Jagiellonian University School of Medicine, Krakow, Poland; B. Roca, Department of Internal Medicine, Hospital General de Castellón, Castellón, Spain; M. Tektonidou and H. Moutsopoulos, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece; J. Boffa, Department of Nephrology, Hôpital Tenon, Paris, France; J. Chapman, Neuroimmunology Service, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; L. Stojanovich, Clinical Hospital Center “Bezhanijaska Kosa”, Belgrade, Montenegro; M.P. Veloso, Serviço de Reumatologia, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil;

S. Praprotnik, Department of Rheumatology, University Clinical Center, Ljubljana, Slovenia; B. Traub and R. Levy, Department of Rheumatology, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil; T. Daryl, Department of Hematology, Singapore General Hospital, Singapore; M.C. Boffa, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; A. Makatsaria, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow Medical Academy, Moscow, Russia; M. Ruano, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; A. Allievi, Department of Internal Medicine and Autoimmune Diseases Unit, Hospital Fernandez, Buenos Aires, Argentina; W. You, Department Obstetrics and Gynecology, National Naval Medical Center, Bethesda, MD, USA; M. Khamastha, The Lupus Research Unit, St Thomas' Hospital, London, UK; S. Hughes, Liberato Nilzete, Intensive care unit and Nephrology unit, Children's Hospital Joana de Gusmão, Florianópolis, Brazil; J. Menendez Suso, Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Infantil La Paz, Madrid, Spain; J. Pacheco, Servicio de Reumatología, Hospital de Clínicas 'Jose de San Martín', Buenos Aires, Argentina; M.F. Boriotti, Servicio de Hematología, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Argentina; C. Dias, Autoimmune Disease Unit, Department of Medicine, S. Joao Hospital, Porto, Portugal; G. Pangtey, Department of Medicine, All Institute of Medicine, New Delhi, India; S. Miller, Department of Internal Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; S. Policepatil, Internal Medicine, Gundersen Lutheran Hospital, La Crosse, WI, USA; L. Larissa, Rheumatology Division, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada; S. Marjatta, Department of Hematology, Tampere University Hospital, Tampere, Finland; S. Carolyn, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah, City, UT, USA; T. Noortje, Department of Hematology, University Medical Center De Boelelaan, Amsterdam, The Netherlands; K. Reiner, Consultant Rheumatologist, Russells Hall Hospital, Dudley, UK; S. Arteaga, Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; T. Leilani, Dermatology Department, St Joseph Mercy, Ypsilanti, MI, USA; D. Langsford, Department of Nephrology, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, Australia; M. Niedzwiecki, Department of Pediatrics Hematology, Oncology and Endocrinology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; V. Queyrel, Internal Medicine Department, Centre Hospitalier Universitaire, Nice, France; R. Moroti Constantinescu, Infectious Disease Department, Matei Bais National Institute for Infectious Diseases, Bucharest, Romania; C. Romero, Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Spain; K. Jeremic, Department of Perinatology, Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center, Belgrade, Serbia and Montenegro; A. Urbano, Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; R. Hurtado-García, Internal Medicine Service, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Spain; A. Kumar Das, Pontefract General Infirmary, Pontefract, UK; N. Costedoat-Chalumeau, Service de Médecine Interne II, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; F. Yngvar, Department of Hematology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; J.A. Gomez-Puerta, Division of Rheumatology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; E. de Meigs, National Cancer Institute RJ, Rio de Janeiro, Brazil; J.P. Smith, Pediatric Rheumatology Registrar, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK; E. Zakharova, Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia; A. Nayer, Division of Nephrology and Hypertension, University of Miami Clinical Research Building, Miami, FL, USA; W. Douglas, Gundersen Lutheran Medical Center Clinic, Onalaska, WI, USA; R. Lyndsey, Department of Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI, USA; V. Blanco, CAAMEPA, Pando, Uruguay; C. Vicent, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia, Spain; K. Natalya, Clinic of Internal Medicine and Nephrology, Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia; L. Damian, Emergency Department, County Hospital Cluj, Cluj-Napoca, Romania; E. Valentini, Departamento de Medicina Interna, Sanatorio de La Mujer, Rosario, Argentina; B. Giula, Unit of Nephrology and Dialysis, Ospedale Civico di Lugano, Lugano, Switzerland; M. Casal Moura, Department of Internal Medicine, Centro Hospitalar Sao Joao, Porto, Portugal; O. Araújo, Internal Medicine Department, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, and Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain; Y. Ritter Susan, Department of Rheumatology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; G. Guettrot Imbert, Department of Internal Medicine, University Hospital of Clermont Ferrand, Clermont Ferrand, France; H. Almasri, Hospitalist, Union Hospital, Terre Haute, IN, USA; T. Hospach, Pediatric Rheumatology, Hospital Stuttgart, Stuttgart, Germany; B. Mouna, Laboratory of Immunology, Military Hospital of Tunis, Tunis, Tunisia; A. Robles, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Paz, Madrid, Spain; H. Wilson, Consultant Rheumatologist, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK; P. Guisado, Internal Medicine Department, Hospital Quiron San Camilo, Madrid, Spain; R. Ruiz, Internal Medicine, Colegio Médico de Bolivia, Zona Central, La Paz, Bolivia; J. Rodriguez, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain; M.C. Amigo, Head Rheumatology Services, ABC Medical Center, Mexico City; J. Cranley, Papworth Hospital, Cambridge, UK; A. Dahm, Department of hematology, Akershus University Hospital, Norway. L. Del Carpio-Orantes, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Departamento de Medicina Interna y Geriatria Research, México; F. Falcao, Hospital da Clinicas, Riberao Preto, Sao Paulo; M.J. Garcia Fuster and A. Ruiz Hernandez, Internal Medicine, Hospital Clínico Universitario de Valencia; J. Garrard, Intensive Care Register, Bendigo Health, Australia;

Z. Hindi, Hammad General, Doha; A. Massart, Nephrology department, Erasme Hospital, Brussels; W.C. McGuire, Division of Rheumatology, University of Colorado, Aurora, USA; G. Pazzola, Rheumatology Unit, department of Internal Medicine, Azienda ospedaliera Arcispedale S Maria Nuova, istituto di RICOVERO e Cura a carattere Scientifico, Foggia, Italy; Ab. Sayf, Pulmonary and critical care, Henry Ford Hospital, Detroit, USA; C. Tasiopoulou, Nephrology department of Papanicolaou General Hospital of Thessaloniki, Greece; T. Wan, General Internal Medicine, St Paul's Hospital, Canada; S. Zacharo, Consultant of internal medicine, Georgios Papanicolaou Hospital Thessaloniki, Greece; S. Shiber, Rheumatology Unit, Rabin Medical Center (Beilinson Campus), Petah Tikva, affiliated with Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel; M. Aghdashi, Urmia University Of Medical Sciences, Urmia, Iran; G. Asencio Del Real, Servicio de Geriatria, hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Jalisco, México; A. Barratt-Due, Department of Emergencies and Critical Care Department of Immunology, Oslo University Hospital K.G. Jebsen IRC, University of Oslo; JF. Betancur, CES University School of Medicine, Medellin, Colombia and Fundación Valle del Lili Cali, Colombia; E. Cordero, Organismo público descentralizado de hospitales civiles de Guadalajara, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México; D. Drazin, Department of Neurosurgery, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA; M. Durkin, Midway Immunology and Research Center, Fort Pierce, Florida, USA; R. El-Shereef, Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Minia, Egypt; J. Galland, Vascular Medicine Division and Regional Competence, Center for Rare Vascular And Systemic Autoimmune Diseases, Nancy University Hospital, Nancy, France; E. Gélisse, Intensive care unit, Manchester Hospital, Charleville-Mezieres, France; H. González-Pacheco, Coronary Care Unit, National Institute of Cardiology, Mexico City, Mexico; M. Guillot, P-HP, Hôpital Saint-Antoine, service de médecine interne et Inflammation-Immunopathologie-Biotherapy Department (DHU i2B), Sorbonne Universités, Paris, France; V.S. Guleria, Department of Internal Medicine, Armed Forces Medical College, Pune, India; A. Ho, Pulmonary and critical care fellow at SSM health Saint Louis University Hospital, Saint Louis, Missouri, USA; SM. Jung, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea; T. Kameda, Division of Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan; NM. Kazzaz, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA; A. Kronbichler, Department of Internal Medicine IV (Nephrology and Hypertension) Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; R. Listernick, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Illinois, USA; MA. Mao, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA; S. Mardani, Department of Internal Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran; S. Micallef, Department of Medicine, Mater Dei Hospital, Msida, Malta; A. Michon, Hospital Européen Georges-Pompidou (Hopitaux Universitaires Paris-Ouest), Paris, France; M. Nagy-Vincze, Division of Clinical Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary; S. Noda, Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Tokyo, Japan; BT. Nokes, Departments of *Internal Medicine, Mayo Clinic, Arizona, Scottsdale, USA; F. Pieralli, Emergency Department, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Florence, Italy; N. Prasad, Department of Nephrology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, Uttar Pradesh, India; ML: Rangel, Division of Nephrology, University of Miami, Clinical Research Building, Miami, USA; H. Regunath, Department of Internal Medicine, University of Missouri, Columbia, USA; AN. Rosenbaum, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; B. Routy, Division of Hematology, Department of Medicine, McGill University Health Center, Montreal, Canada; A. Ruffatti, Rheumatology Unit, Department of Medicine, University Hospital of Padua, Padua, Italy; S. Sacks, Louise Coote Lupus Unit, Guy's and St Thomas' Hospital, London, England; R. Sato, Department of General internal medicine, Itabashi Chuo Medical Center, Japan; L. Savey, Université Paris 6, Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares, département de Médecine Interne et Immunologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France; M. Schultz, Department of Internal Medicine, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA; I. Shapira, Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, Hempstead, New York, USA; S. Shiber, Rheumatology Unit, Rabin Medical Center (Beilinson Campus), Petah Tikva, affiliated with Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel; VP. Shypulin, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; F. Signorelli, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; Department of Rheumatology, Hospital Universitario Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Brazil; M. Strakhan, Department of Hematology and Oncology, Jacobi Medical Center Affiliate of Albert Einstein College of Medicine, New York, USA; MG. Tinti, Unit of Internal Medicine, 'Casa Sollievo della Sofferenza' Hospital, Foggia, Italy; V. Velásquez-Rimachi, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú; S. Wig, The Kellgren Centre for Rheumatology, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom; TA. Zikos, From the Divisions of General Medical Disciplines and Immunology and Rheumatology, Department of Medicine Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California; USA.

Supplementary table 1. Criteria for considering thrombotic microangiopathy events*.

Organ involvement	TMA events	No-TMA clinical events
Lung	Alveolar hemorrhage Hemoptysis	Histological capillaritis Diffuse/patchy bilateral infiltrates in imaging technique Pulmonary edema Pulmonary embolism Respiratory failure Pleural effusion
Heart	Dilated cardiomyopathy	Acute myocardial infarction
Kidney	APS-related nephropathy Thrombotic nephropathy Acute kidney failure with hematuria and proteinuria	Acute kidney failure Renal infarct
Brain	Multiple lesions and/or small vessel disease on imaging techniques	Single lesions on imaging techniques Leucoaraiosis
Liver	Just clinical events with histological confirmation	Hepatitis Hepatic infarcts
Gastrointestinal	Ischemic colitis	Mesenteric thrombosis Small bowel ischemia
Spleen	Just clinical events with histological confirmation	
Skin	Purpura and petechiae Livedo reticularis Necrosis and ulcers	Acrocyanosis Digital ischemia
Laboratory TMA features	Thrombocytopenia Fragmentation of erythrocytes (schistocytes) Microangiopathic hemolytic anemia	
TMA syndrome	Microangiopathic haemolytic anemia, thrombocytopenia and variable intensity of organ involvement	

In the case of having a biopsy, the event was considered based on this, since it is the goal standard in diagnosis of TMA.

*These clinical manifestations are not TMA exclusive presentation but in a CAPS patient they are highly suggestive to be a TMA manifestation and they are based on:

Contreras E, De la Rubia J, Del Río Garma J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin* 2015; 144:331.cj_331-c13.

Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med* 2022; 347:589-600.

Abbreviations: TMA: thrombotic microangiopathy.

Segundo artículo publicado

Pulmonary involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. A descriptive analysis from CAPS registry.

Comentarios del segundo trabajo publicado.

El segundo trabajo pretendía describir la afectación pulmonar en pacientes con SAFC, su relación con la afectación extrapulmonar y los hallazgos de laboratorio, radiológicos y anatomopatológicos.

Se revisaron los 799 pacientes incluidos en el "CAPS Registry" sobre un total de 805 episodios. De ellos, 490 (60.9%) presentaban clínica pulmonar pero sólo se seleccionaron aquellos casos donde se detallaban el tipo de afectación: 129 (48.6%) habían presentado un tromboembolismo pulmonar (TEP), 75 (28.3%) habían presentado HAD y 7 (2.6%) ambas manifestaciones clínicas.

El síntoma clínico pulmonar más frecuente tanto en el grupo de episodios de SAFC con TEP como con HAD fue la disnea (40.4% y 60.9%); este hallazgo se mantuvo en el grupo de episodios con ambas manifestaciones (71.4%). Las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes fueron la presencia de trombosis periférica (55.3%) y manifestaciones cardíacas (55.6%) en el grupo de episodios con TEP (independientemente de si estaban o no asociados a HAD), y en el grupo de episodios con HAD (asociados o no a TEP), fueron más frecuentes las manifestaciones renales (84%) y las manifestaciones cardíacas (55.4%)

No se encontraron diferencias en la prevalencia de LES, excepto en aquellos episodios de SAFC con TEP sin HAD en los que el LES fue más frecuente (39.1% vs 26%, $p=0.02$). Tampoco se encontraron diferencias en la prevalencia del perfil de AAF, a excepción de mayor presencia de AL en los episodios de SAFC sin TEP (86.2% vs 74.5%, $p=0.008$).

El patrón radiológico más frecuente en los episodios con TEP fue el patrón intersticial (41.2%) y en los episodios con HAD fue el patrón alveolar (100%).

Respecto a los hallazgos de laboratorio, es interesante destacar que aquellos episodios de SAFC con HAD se asociaron a la presencia de esquistocitos (51% vs 25.7%) e hipocomplementemia (24% vs 5.3%). Además, 15 (68,2%) episodios de HAD con signos de MAT sistémica (hemólisis y esquistocitos) tuvieron niveles de complemento normales mientras que 7 episodios (31,8%) tuvieron hipocomplementemia ($p<0,05$). Quince (75 %) episodios de SAFC con HAD sin

MAT tenían niveles de complemento normales y 5 (25%) presentaron niveles bajos de complemento. Cuando excluimos los pacientes que habían desarrollado HAD y TEP, 6 (31,6%) episodios de HAD y MAT presentaron hipocomplementemia y esta asociación fue estadísticamente significativa. Sin embargo, ningún episodio con HAD sin TEP ni MAT presentó niveles bajos de complemento.

A 35 (4,9%) episodios de SAFC se les realizó BAL y se obtuvieron muestras de patología pulmonar en 84 (10,5%) episodios (incluyendo autopsias). Se encontraron características de HAD en 23 (65,7%) de los 35 BAL realizados, microangiopatía trombótica en 35 (47,9%) de las 84 muestras patológicas reportadas, hemorragia intraalveolar en 19 (26%), daño alveolar difuso en 14 (19,2%) y capilaritis pulmonar en 11 (15,1%) muestras.

Se observó una relación significativa entre la HAD y la presencia de esquistocitos, o hemólisis. Asimismo, se encontró una relación significativa entre la triple positividad para AAF y la microangiopatía trombótica observada en muestras de anatomía patológica (26,5 %), así como entre la hipocomplementemia y el desarrollo de HAD (24 %).

En relación con el tratamiento, se observó que los episodios de SAFC con HAD fueron tratados más frecuentemente con glucocorticoides (93.2%), ciclofosfamida (32.9%) e inmunoglobulinas intravenosas (47.1%). Al excluir los episodios con HAD que no habían desarrollado TEP, se mantenían dichas frecuencias de tratamiento. La frecuencia de administración de rituximab fue del 100%.

La mortalidad global de los pacientes que presentaron HAD, TEP o ambos fue del 36%, 41% y 30%, respectivamente.



Pulmonary involvement in catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis from the “CAPS Registry”

Ana Ponce^a, Ignasi Rodríguez-Pintó^b, Gerard Espinosa^c, Helena Quintas^d, Doruk Erkan^d, Yehuda Shoenfeld^e, Ricard Cervera^{c,*}, on behalf of the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 3)

^a Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Hospital de Viladecans, Viladecans, Catalonia, Spain

^b Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Catalonia, Spain

^c Department of Autoimmune Diseases, Reference Centre for Systemic Autoimmune Diseases (URC/CSUR) of the Catalan and Spanish Health Systems-Member of ERM-

ReCONNET, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^d Barbara Vukler Center for Women and Rheumatic Diseases, Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

^e Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Israel

ARTICLE INFO

Keywords:

Alveolar hemorrhage
Thrombotic microangiopathy
Catastrophic antiphospholipid syndrome
Pulmonary capillaritis
Antiphospholipid syndrome
Systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

Objective: To describe the pulmonary involvement in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), focusing on its relationship with extrapulmonary involvement, laboratory, radiological, and pathological findings.

Methods: This retrospective cross-sectional study includes all patients grouped in the “CAPS Registry”. All cases were reviewed, and those with pulmonary thromboembolism (PE) and/or diffuse alveolar hemorrhage (DAH) were selected. Data on pulmonary and extrapulmonary clinical presentation, radiologic patterns, laboratory findings, associated autoimmune diseases, treatments, and outcomes were analyzed. Frequency distribution and measures of central tendency were used to describe the cohort. Comparison between groups regarding qualitative variables was undertaken by chi-square or Fisher exact test, while T-test for independent variables was used to compare groups regarding continuous variables. IBM-SPSS v.22 was used for data analysis.

Results: PE was reported in 129 (48.6 %) episodes, DAH in 75 (28.3 %) episodes, and overlap (DAH plus PE) in 7 (2.6 %) episodes. Bronchoalveolar lavage (BAL) was performed in 35 (4.9 %) CAPS episodes, and lung pathology samples were obtained in 84 (10.5 %) episodes (including autopsies). A significant relationship was observed between DAH and laboratory features of thrombotic microangiopathy (TMA). A meaningful relationship was also found between triple antiphospholipid antibody positivity and pathological TMA (26.5 %) as well as hypocomplementemia and DAH (24 %).

Conclusions: Pulmonary involvement may include both TMA and non-thrombotic inflammation, which can be differentiated into three patterns: PE, DAH with systemic TMA with hypocomplementemia or DAH without systemic TMA with/without hypocomplementemia.

Introduction

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a rare, life-threatening antiphospholipid syndrome (APS) variant. This condition is characterized by the swift progression of disseminated vascular thrombosis and ischemic injury, which impacts three or more organs or tissues within a relatively short timeframe, usually less than one week, with histological evidence of microvascular thrombosis and the presence

of antiphospholipid antibodies (aPL) [1,2]. Lungs are commonly involved in CAPS [3,4], and various pulmonary manifestations have been reported. While thrombosis is the most common cause of lung injury in primary APS, several case reports and case series have reported other lung involvement, including pulmonary hypertension, vasculopathy, and diffuse alveolar hemorrhage (DAH) [5,6,7]. In the largest series of patients with CAPS published to date, acute respiratory distress syndrome (ARDS) was observed in 36 % of cases, pulmonary embolism

* Corresponding author at: Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona, Catalonia 08036, Spain.
E-mail address: rcervera@clinic.cat (R. Cervera).

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152265>

Available online 7 October 2023
0049-0172/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

in 26 %, alveolar hemorrhage in 12 %, and lung edema in 8 % [4]. Despite the challenges involved in conducting a pathological study on this condition, some case reports described the histological findings associated with pulmonary involvement showing thrombotic microangiopathy (TMA), capillaritis, DAH and/or diffuse alveolar damage (DAD) [8].

Lung involvement is associated with high mortality in CAPS. Therefore, describing the clinical picture of patients with CAPS associated with a poor prognosis will allow early intervention in these patients.

The study aimed to describe the clinical, radiological, and pathological features in CAPS patients with pulmonary manifestations, their relationship with extra-pulmonary involvement, and their associations with TMA features, complement and APL profile. Additionally, the study aims to investigate whether CAPS episodes with lung involvement behave differently from those without it in a large series of CAPS patients.

Methods

We performed a retrospective cross-sectional study that included all patients enrolled in the "CAPS Registry", a registry developed in 2000 by the European Forum on Antiphospholipid Antibodies [9,10]. This database contains data collected from patients with CAPS between April

1992 to April 2022. Patients in the "CAPS Registry" were reported to the registry coordinators or published in the medical literature. Data standardization was achieved through the utilization of anonymous forms completed and submitted by the attending physicians. Published case reports are identified through periodic systematic reviews of PubMed. All patients met the current classification criteria of CAPS [11]. Patients diagnosed with CAPS (or their authorized legal representative) who were reported in published literature provided their consent for publication. Furthermore, the "CAPS Registry" project obtained approval from the ethical committee for clinical research at Hospital Clinic, Barcelona.

In this retrospective analysis, patients with clinical, radiological, or pathological indications of pulmonary involvement, such as PE or DAH, were compared with patients without pulmonary involvement. Subsequently, episodes of CAPS with non-detailed pulmonary involvement were excluded from the analysis (Fig. 1). In addition, patients with available bronchoalveolar lavage (BAL) and/or with available histologic lung samples, including autopsies, were included in the study. Demographic variables (gender, age, diagnosis of underlying systemic lupus erythematosus (SLE), pulmonary and extra-pulmonary clinical manifestations) were recorded. Furthermore, laboratory features, including C3 and C4 plasma protein levels, aPL profile (Triple aPL positivity was defined as positive lupus anticoagulant (LA) plus positive IgG or IgM of anticardiolipin antibodies (aCL) plus positive IgG or IgM

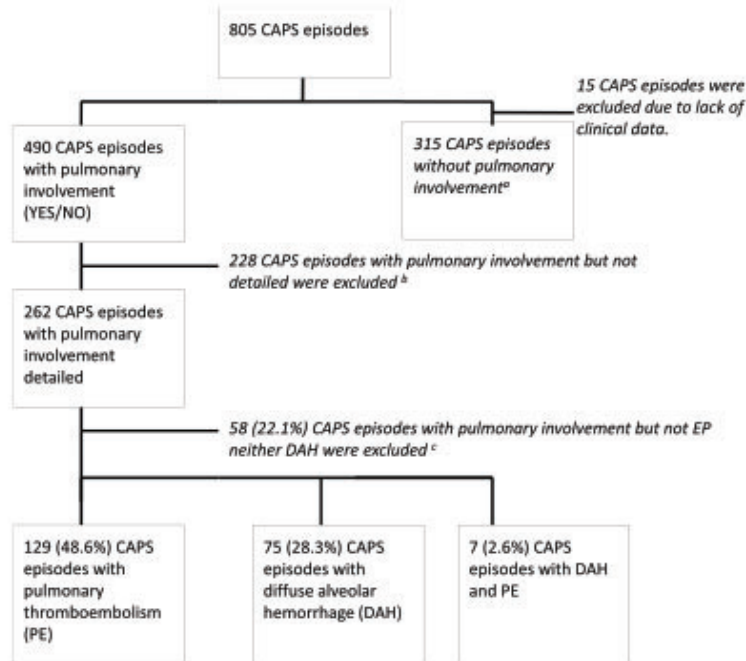


Fig. 1. Flow-chart of CAPS episodes included in the study.

a If the published case report or the report provided by the treating physician did not describe pulmonary involvement, it was excluded as a CAPS episode with pulmonary involvement.

b If the published case report or the report provided by the treating physician described pulmonary involvement (Yes/No) with not specified type of involvement, it was excluded.

c If the published case report or the report provided by the treating physician described pulmonary involvement, but not pulmonary thromboembolism neither diffuse alveolar hemorrhage, it was excluded.

all2GPI), laboratory findings of hemolytic anemia and platelet count and radiological patterns were also noted.

The alveolar pattern on chest X-ray refers to the replacement of air in the pulmonary alveoli with a substance denser than air, resulting in partial or complete lung opacification. This denser material could be water, blood, proteins, infections (e.g., pneumonia or pneumonitis), and desquamated or newly formed cells, including malignant cells. The interstitial pattern that must be studied by High-Resolution CT included five basic patterns: lineal-reticular, nodular, ground glass, cystic, and condensation pattern [12–14].

All episodes in which the attending physician documented an interstitial radiological pattern (either in a published report or in personal communication) or described the patterns associated with the radiological interstitial pattern were included.

The clinical data were analyzed based on the two primary classifications of pulmonary involvement: PE and DAH. We also separately analyzed those episodes with overlapping features of DAH and PE, and we studied the characteristics of those patients with DAH episodes without PE and PE episodes without DAH. PE was defined as cases reported by the physician or detected in angio-computed tomography (CT), while DAH was defined as cases reported by the physician based on clinical evaluation or instances of alveolar hemorrhage observed in BAL or lung biopsy.

Furthermore, we analyzed the main clinical, radiological, and analytical characteristics of the usual histological patterns described in the DAH samples. These histological findings were categorized into four distinct patterns [15], although some overlapping characteristics were among them. The first pattern, *thrombotic microangiopathy*, is characterized by vessel wall widening with swelling and detachment of the endothelial cells from the basement membrane and the accumulation of fluffy material in the subendothelium, intraluminal platelet thrombi, and partial or complete obstruction of vessel lumina. The second pattern, *bland alveolar hemorrhage (BAH)*, encompasses cases without significant destruction or infiltration of inflammatory cells in the alveolar septae. The third pattern, *DAD*, is distinguished by alveolar septal edema and hyaline membrane formation. Finally, the fourth pattern, *pulmonary capillaritis*, is characterized by neutrophilic infiltration of the alveolar septae with associated edema, vessel destruction, and hemorrhage [16].

The statistical analysis was performed with IBM-SPSS v.22 statistical software. Continuous variables were reported as mean values with a 95 % confidence interval (CI 95 %), while frequency as a percentage was reported for categorical variables. T-test was executed to detect differences between groups in continuous variables. The chi-square test was performed to evaluate differences between categorical data and Fisher's exact when the former was not applicable. In addition to this, variables that exhibited statistical significance in the univariate analysis were included in a multivariate analysis. A stepwise logistic regression was employed to ascertain the variables retained in the final model.

All statistical tests were two-tailed; only associations with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

General features

The "CAPS registry" database included data from 799 patients (70.2 % women; mean age, 39.2 years) encompassing a total of 805 episodes of CAPS. Among them, 437 (54.3 %) had an underlying diagnosis of primary APS (PAPS), and 191 (23.7 %) had a previous diagnosis of SLE. A total of 117 (14.5 %) patients showed a triple aPL positivity profile.

Pulmonary clinical presentation

Although pulmonary involvement was reported in 490 (60.9 %) episodes, the specific type of pulmonary manifestation was detailed only

in 262 (32.5 %) episodes. PE was reported in 129 (48.6 %) CAPS episodes, DAH in 75 (28.3 %), and overlap in 7 (2.6 %) episodes (Fig. 1). The general characteristics of cases with PE and DAH are described in Table 1. Overall mortality was 38.4 % in CAPS patients with lung involvement (36 % for those with DAH, 41 % for PE, and 30 % for overlap).

The incidence of malignancy was higher in patients who developed PE than those with DAH (14.5 % vs 6.5 %, $p = 0.01$). No other precipitating factors showed clinically significant differences in CAPS episodes with DAH or PE (Table 1).

Regarding pulmonary manifestations, dyspnea was the most common symptom observed in both CAPS episodes with PE and DAH, reported in 40.4 % and 60.9 % cases, respectively, followed by ARDS (28.9 % and 52.7 %) and lastly, hemoptysis (5.3 % and 27.7 %) (Table 1). These findings remained consistent even when excluding non-primary lung pathologies in overlap episodes (supplementary Table 1). All these results were statistically significant.

Extra-pulmonary manifestations

Regarding extra-pulmonary manifestations, total peripheral thrombosis (55.3 % vs 27.3 %), venous thrombosis (43.9 % vs 17.7 %), and heart involvement (55.6 % vs 40.8 %) were more prevalent in CAPS episodes with PE than in CAPS episodes without PE, and these differences were statistically significant. No differences in the prevalence of extra-pulmonary manifestations were found in patients with DAH compared to those episodes without DAH except for renal and heart involvement (84 % vs 69.4 %; $p = 0.01$ and 55.4 % vs 40.8 %, respectively). Furthermore, episodes with DAH exhibited a lower occurrence of gastrointestinal involvement (12.3 % vs 27.1 %; $p = 0.008$) than those without it (Table 1). These findings remained consistent even when excluding non-primary lung pathologies in overlap episodes (supplementary Table 1).

No significant differences were observed in the prevalence of SLE between groups or subgroups except for CAPS episodes with PE (without DAH) in which SLE was more frequently reported (39.1 % vs 26 %, $p = 0.02$, supplementary Table 1).

Radiological findings

Among patients who developed PE, the most prevalent radiological pattern was an interstitial pattern, accounting for 41.2 % of cases; however, these results were not statistically significant (Table 1). CAPS episodes with DAH showed alveolar pattern in 82.4 % cases, both in chest X-ray and thoracic CT (Table 1). These findings remained consistent even when excluding non-primary lung pathologies, including overlap episodes (supplementary Table 1). All these results were statistically significant.

Laboratory features

CAPS episodes associated with PE exhibited a lower prevalence of hemolysis compared to episodes without PE (21.2 % vs 31.5 %; $p = 0.01$) and a lower prevalence of LA (74.5 % vs 86.2 %, $p = 0.008$) (Table 2). In contrast, CAPS episodes with DAH demonstrated a higher prevalence of schistocytes (51 % vs 25.7 %, $p = 0.008$) and hypocomplementemia (24 % vs 5.3 %, $p = 0.000$) compared to episodes without DAH, and these associations were statistically significant (Table 2).

No statistically significant differences were observed between low levels of C3 or C4 and the presence of PE or DAH in relation to CAPS episodes without PE or DAH (Table 2). These results remained consistent even after excluding patients with concomitant PE (supplementary Table 2).

No significant differences in the prevalence of laboratory features were found in patients with overlap except for schistocytes that were

Table 1
Demographics characteristics, precipitating factors, pulmonary and extrapulmonary involvement, radiological findings, association with SLE and treatments according to the main pulmonary manifestations (pulmonary thromboembolism, and diffuse alveolar hemorrhage).

	Alveolar hemorrhage (n = 75)	Non-alveolar hemorrhage (n = 300)	P	Pulmonary thromboembolism (n = 129)	Non thromboembolism (n = 300)	P
Demographics characteristics						
Gender (female)	46 (62.2)	205 (69.3)	0.2	83 (64.3)	206 (69.4)	0.3
Age (mean, CI 95 %)	40.6 (37.5; 43.7)	37.8 (35.9; 39.6)	0.1	40.8 (37.8; 43.7)	37.9 (36.1; 39.7)	0.1
Systemic lupus erythematosus	18 (26.9)	67 (26)	0.8	38 (35.5)	67 (25.9)	0.06
Precipitating factors						
Infection	31 (47.7)	176 (65.9)	0.01	74 (64.3)	177 (66)	0.7
Surgery	16 (25)	60 (22.6)	0.7	34 (29.3)	61 (22.9)	0.2
Malignancy	10 (15.9)	23 (8.7)	0.1	11 (9.4)	23 (8.7)	0.8
Pregnancy	4 (6.5)	17 (6.4)	0.9	17 (14.5)	17 (6.4)	0.01
Cesarian section	3 (4.8)	28 (10.4)	0.2	6 (5.1)	28 (10.3)	0.1
Puerperium	1 (1.6)	3 (1.3)	0.8	0 (0)	3 (1.3)	0.2
Pulmonary thromboembolism	0 (0)	8 (3.4)	0.1	1 (0.9)	8 (3.4)	0.2
	75 (100)	0 (0)	0.04	129 (97.7)	0 (0)	<0.001
Radiological findings						
Alveolar pattern	42 (82.4)	10 (29.4)	<0.001	19 (28.4)	10 (28.6)	0.9
Interstitial pattern	20 (39.2)	7 (20.6)	0.07	28 (41.2)	8 (22.9)	0.06
Pleural effusion	4 (8.2)	4 (13.3)	0.4	17 (22.7)	5 (13.9)	0.3
Extra-pulmonary involvement						
PT	18 (24.3)	80 (27.3)	0.6	68 (55.3)	80 (27.3)	<0.001
PVT	14 (18.7)	51 (17.7)	0.8	54 (43.9)	51 (17.7)	<0.001
PAT	8 (10.7)	40 (13.9)	0.5	26 (21.1)	40 (13.9)	0.07
Kidney	63 (84)	206 (69.4)	0.01	84 (66.1)	207 (69.5)	0.5
Heart	41 (55.4)	120 (40.8)	0.02	70 (55.6)	120 (40.8)	0.005
Brain	41 (55.4)	160 (54.2)	0.9	70 (54.7)	160 (54.2)	0.9
Liver	11 (16.2)	71 (26.9)	0.07	27 (22.5)	71 (26.9)	0.4
Gastrointestinal	9 (12.3)	80 (27.1)	0.01	26 (21.1)	81 (27.4)	0.2
Spleen	7 (9.7)	53 (18)	0.09	24 (19.7)	53 (18)	0.7
Skin	29 (39.7)	134 (45.1)	0.4	63 (50.4)	135 (45.3)	0.3
Adrenal	4 (5.6)	32 (10.9)	0.2	15 (10.7)	32 (10.9)	0.9
PNS	0 (0)	6 (2)	0.2	3 (2.4)	6 (2)	0.8
Ocular	6 (8.3)	28 (9.4)	0.8	8 (6.3)	28 (9.4)	0.3
Pancreas	4 (5.6)	19 (6.4)	0.8	1 (0.8)	19 (6.4)	0.01
Bone marrow	1 (1.4)	11 (3.7)	0.3	0 (0)	11 (3.7)	0.03

Data for categorical variables are expressed as n (%) and those for continuous variables as mean values with 95 % confidence interval (CI₉₅).

Abbreviations: ARDS: acute respiratory distress syndrome; DAD: diffuse alveolar damage; PAT: peripheral arterial thrombosis;

PNS: peripheral nervous system; PT: peripheral thrombosis; PVT: peripheral venous thrombosis; SLE: systemic lupus erythematosus; TMA: thrombotic microangiopathy.

more frequently present in episodes with overlap (100 % vs. 26.4 %, $p = 0.01$) with respect to those without DAH and PE (supplementary Table 2).

The relationship between hypocomplementemia and DAH with systemic TMA (hemolysis and schistocytes) were also investigated. Among the episodes of alveolar hemorrhage with systemic TMA, 15 (68.2 %) had normal complement (NC) levels, while 7 episodes (31.8 %) of DAH with systemic TMA showed low complement (LC) levels ($p = 0.003$). In the subset of CAPS episodes with DAH without systemic TMA, 15 (75 %) had NC levels, whereas 5 (25 %) cases presented with LC levels. Upon excluding non-primary lung pathology from each group, we observed that 6 (31.6 %) DAH and systemic TMA episodes presented LC levels, and this association was statistically significant ($p = 0.008$).

Antiphospholipid profile and pulmonary manifestations

A slight increase in the prevalence of LA was observed in CAPS episodes without PE compared to those CAPS episodes with PE (86.2 % vs 74.5 %, $p = 0.008$, Table 2). However, no statistically significant differences were found in the prevalence of aPL profile between patients with DAH with respect to those without DAH (Table 2) or in patients

with overlap with respect to those without overlap (supplementary Table 2).

Pathological patterns

Overall, data regarding BAL was available for 35/490 episodes (7.1 %), and data on lung biopsy was available in 84/490 episodes (17.1 %). Among these cases, 35 had TMA, 11 exhibited pulmonary capillaritis, 19 showed BAH, 14 reported DAD, and 5 had other findings.

The predominant patterns observed in CAPS episodes with DAH were BAH in 85.7 % of cases, followed by pulmonary capillaritis in 77.8 % of cases, and TMA in 71.4 %. (Table 2) In CAPS episodes with PE, TMA was the most frequent pattern in 40 % of cases. (Table 2) These results remained consistent even when concomitant PE or DAH patients were excluded (supplementary Table 2).

Of the 11 samples with PE, 7 (70 %) also had BAH. Among those 19 lung samples with DAH, 7 (70 %) had DAD, and out of 14 patients with DAD, 7 (70 %) had BAH (Table 3). No significant differences were observed in the prevalence of pathological patterns between patients with overlapping conditions in and other patients (supplementary Table 2).

Table 2
Laboratory and pathological features according to the main pulmonary manifestations (pulmonary thromboembolism and diffuse alveolar hemorrhage).

	Alveolar hemorrhage (n = 75)	Non-alveolar hemorrhage (n = 300)	P	Pulmonary thromboembolism (n = 129)	Non thromboembolism (n = 300)	P
Laboratory features						
Thrombocytopenia	53 (75.7)	182 (70.8)	0.4	71 (65.7)	183 (70.9)	0.3
Hemolysis	29 (38.7)	94 (31.6)	0.2	28 (21.2)	94 (31.5)	0.01
Schistocytes	25 (51)	39 (25.7)	0.001	12 (19)	39 (25.7)	0.4
Hypocomplementemia	18 (24)	164 (5.3)	<0.001	6 (4.7)	17 (5.6)	0.7
Low C3	13 (56.5)	14 (42.4)	0.2	5 (29.4)	15 (44.1)	0.3
Low C4	13 (59.1)	13 (40.6)	0.1	6 (35.3)	14 (42.4)	0.5
LA	51 (85)	212 (86.2)	0.8	76 (74.5)	213 (86.2)	0.008
IgG aCL	54 (79.4)	185 (74)	0.4	88 (75.2)	185 (74)	0.8
IgM aCL	33 (55)	108 (49.8)	0.4	44 (43.1)	108 (49.8)	0.3
IgG aI2GPI	20 (83.3)	64 (78)	0.5	27 (64.3)	64 (78)	0.1
IgM aI2GPI	10 (58.8)	34 (54)	0.7	15 (50)	34 (54)	0.7
Triple positive	15 (20)	41 (13.6)	0.2	17 (13.2)	41 (13.6)	0.9
Pathological features						
Pulmonary capillaritis	7 (77.8)	—	—	2 (22.2)	—	—
Alveolar hemorrhage	12 (85.7)	—	—	1 (10)	—	—
Diffuse alveolar damage	3 (37.5)	—	—	0 (0)	—	—
Thrombotic microangiopathy	5 (71.4)	—	—	4 (40)	—	—

Data for categorical variables are expressed as n (%). Abbreviations: IgG aCL: IgG anticardiolipin antibodies; IgM aCL: IgM anticardiolipin antibodies; IgG I2GPI: IgG anti-I2 glycoprotein antibodies; IgM I2GPI: IgM anti-I2 glycoprotein antibodies; LA: Lupus anticoagulant.

Table 3
Laboratory and pathological features according to the main pathological patterns.

	TMA n = 35	Non-TMA n = 13	P	Alveolar hemorrhage n = 19	Non-alveolar hemorrhage n = 30	P	DAD n = 14	Non-DAD n = 28	P	Pulmonary capillaritis n = 11	Non-pulmonary capillaritis n = 27	P
Laboratory features												
Thrombocytopenia	20 (69)	4 (33.3)	0.03	13 (76.5)	10 (40)	0.02	9 (69.2)	12 (50)	0.3	6 (60)	11 (47.8)	0.5
Hemolysis	9 (26.5)	0 (0)	0.04	4 (21.1)	3 (10.3)	0.4	1 (7.1)	5 (18.5)	0.6	2 (18.2)	4 (15.4)	0.8
Schistocytes	5 (16.7)	0 (0)	0.4	3 (37.5)	0 (0)	0.01	1 (14.3)	1 (7.1)	1.0	1 (20)	1 (7.7)	0.5
Hypocomplementemia	6 (17.1)	3 (23.1)	0.6	4 (21.1)	6 (20)	1.0	4 (28.6)	5 (17.9)	0.4	1 (9.1)	6 (100)	0.6
Low C3	4 (50)	1 (25)	0.3	1 (20)	4 (44.4)	0.4	3 (60)	3 (37.5)	0.6	0 (0)	4 (50)	0.2
Low C4	5 (62.5)	1 (33.3)	0.2	4 (80)	3 (37.5)	0.3	3 (75)	3 (37.5)	0.4	1 (33.3)	3 (42.9)	0.7
LA	22 (88)	10 (83.3)	0.7	14 (93.3)	19 (90.5)	1.0	11 (84.6)	17 (89.5)	1.0	5 (83.3)	19 (95)	0.4
IgG aCL	24 (85.7)	7 (87.5)	0.9	11 (78.6)	17 (77.3)	1.0	11 (84.6)	16 (90)	1.0	4 (57.1)	19 (86.4)	0.1
IgM aCL	8 (38.1)	4 (57.1)	0.4	7 (58.3)	5 (31.3)	0.2	4 (50)	5 (33.3)	0.6	3 (50)	5 (33.3)	0.6
IgG aI2GPI	8 (72.7)	1 (100)	0.5	4 (57.1)	5 (83.3)	0.5	3 (75)	5 (83.3)	1.0	2 (50)	5 (83.3)	0.5
IgM aI2GPI	4 (50)	1 (100)	0.3	3 (75)	2 (40)	0.5	2 (100)	2 (40)	0.4	2 (100)	1 (25)	0.4
Triple Positive	9 (26.5)	0 (0)	0.03	5 (26.3)	4 (13.8)	0.4	4 (28.6)	4 (14.8)	0.4	2 (18.3)	5 (19.2)	1.0
Pathological features												
Pulmonary capillaritis	5 (21.7)	2 (18.2)	0.8	7 (70)	3 (10.7)	<0.001	2 (33.3)	4 (14.8)	0.3	—	—	—
Alveolar hemorrhage	9 (32.1)	2 (15.4)	0.3	—	—	—	7 (70)	3 (10.7)	<0.001	7 (70)	2 (7.4)	<0.001
DAD	6 (23.1)	3 (27.3)	0.8	7 (70)	3 (10.7)	<0.001	—	—	—	2 (33.3)	4 (14.8)	0.3
TMA	—	—	—	9 (81.8)	19 (63.3)	0.4	6 (66.7)	20 (71.4)	1.0	5 (71.4)	18 (66.7)	0.8

Data for categorical variables are expressed as n (%) and those for continuous variables as mean values ± SD.

Abbreviations: DAD: diffuse alveolar damage; LA: lupus anticoagulant; IgG/IgM aCL: IgG/IgM anticardiolipin antibodies; IgG/IgM I2GPI: IgG/IgM anti-I2 glycoprotein antibodies; TMA: thrombotic microangiopathy.

Clinical manifestations by pathological patterns

The frequency of the different clinical features according to the

pathological patterns is reported in Table 4. A significant association was found between the development of TMA and infections as a triggering factor of CAPS (40.6 % vs. 0 %; $p = 0.03$). Patients who developed

Table 4
Demographics characteristics, precipitating factors, pulmonary and extrapulmonary involvement, radiological findings, and treatments according to the main pathological patterns.

	TMA n = 35	Non- TMA n = 13	P	Alveolar hemorrhage n = 19	Non-alveolar hemorrhage n = 30	P	DAD n = 14	Non- DAD n = 28	P	Pulmonary capillaritis n = 11	Non- pulmonary capillaritis n = 27	P
Demographics characteristics												
Gender (female)	26 (74.3)	10 (76.9)	0.8	14 (73.7)	22 (73.3)	1.0	12 (85.7)	19 (67.9)	0.3	8 (72.7)	19 (70.4)	1.0
Age (mean, CI 95 %)	36.1 (31; 41)	40.3 (21.8; 51.8)	0.5	44.4 (27.8; 61)	36.8 (31.2; 42.4)	0.1	43.3 (37.7; 49.2)	36.3 (30.2; 42.4)	0.1	46.7 (37.2; 56.2)	37.3 (30.7; 43.8)	0.09
SLE	12 (38.7)	3 (33.3)	0.7	2 (11.8)	10 (43.5)	0.03	5 (35.7)	7 (33.3)	1.0	3 (27.3)	7 (35)	1.0
Precipitating factors	18 (58.1)	3 (23.1)	0.03	8 (47.1)	14 (50)	1.0	5 (38.5)	11 (44)	1.0	5 (55.6)	11 (44)	0.7
Infection	13 (40.6)	0 (0)	0.006	4 (23.5)	7 (24.1)	1.0	2 (15.4)	6 (23.1)	0.7	2 (22.2)	6 (24)	1.0
Surgery	2 (6.1)	1 (7.7)	0.8	2 (11.8)	2 (6.7)	0.6	1 (7.7)	1 (3.7)	1.0	1 (11.1)	2 (7.7)	1.0
Malignancy	2 (6.1)	3 (23.1)	0.1	0 (0)	5 (16.7)	0.1	1 (7.7)	3 (11.1)	1.0	2 (22.2)	3 (11.5)	0.6
pregnancy	1 (3.1)	0 (0)	0.5	2 (10.5)	0 (0)	0.1	2 (15.4)	0 (0)	0.1	—	—	—
Cesarian section	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Puerperium	1 (3)	0 (0)	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pulmonary involvement	34 (100)	13 (100)	—	19 (100)	30 (100)	—	14 (100)	27 (100)	—	10 (100)	26 (100)	—
ARDS	17 (53.1)	4 (33.3)	0.2	11 (57.9)	9 (34.6)	0.1	9 (64.3)	7 (29.2)	0.03	8 (80)	7 (30.4)	0.009
Hemoptysis	1 (3.3)	3 (23.1)	0.04	4 (25)	2 (7.1)	0.1	0 (0)	3 (12)	0.5	4 (36.4)	1 (4.3)	0.009
Dyspnea	14 (45.2)	5 (38.5)	0.7	9 (56.3)	12 (41.4)	0.4	5 (38.5)	9 (36)	1.0	4 (44.4)	8 (33.3)	0.7
Radiological findings												
Alveolar pattern	6 (37.5)	2 (50)	0.6	7 (58.3)	4 (36.4)	0.4	5 (55.6)	5 (45.5)	1.0	3 (37.5)	5 (45.5)	1.0
Interstitial patterns	12 (75)	0 (0)	0.006	8 (66.7)	6 (54.5)	0.7	6 (66.7)	5 (45.5)	0.4	5 (62.5)	6 (54.5)	1.0
Pleural effusions	2 (14.3)	0 (0)	0.3	3 (27.3)	2 (15.4)	0.6	2 (25)	1 (7.7)	0.5	2 (25)	1 (8.3)	0.5
Pulmonary embolism	4 (44.4)	6 (100)	—	1 (5.6)	9 (32.1)	—	0 (0)	8 (29.6)	—	2 (20)	7 (26.9)	—
Extra pulmonary involvement												
PT	7 (20.6)	3 (25)	0.7	0 (0)	8 (27.6)	0.014	2 (16.7)	8 (28.6)	0.7	2 (20)	5 (20)	1.0
PVT	5 (14.7)	3 (25)	0.4	1 (5.6)	7 (24.1)	0.1	0 (0)	7 (25)	0.08	3 (30)	4 (16)	0.4
PAT	2 (5.9)	0 (0)	0.4	0 (0)	1 (3.4)	1.0	2 (16.7)	1 (3.6)	0.2	0 (0)	1 (4)	1.0
Kidney	30 (88.2)	9 (69.2)	0.1	16 (84.2)	23 (79.3)	1.0	12 (85.7)	22 (81.5)	1.0	8 (80)	22 (84.6)	1.0
Heart	20 (57.1)	7 (53.8)	0.8	9 (47.4)	18 (60)	0.5	9 (64.3)	13 (46.4)	0.3	5 (50)	15 (55.6)	1.0
Brain	16 (47.1)	10 (76.9)	0.07	7 (38.9)	22 (73.3)	0.02	9 (64.3)	18 (64.3)	1.0	5 (50)	20 (74.1)	0.2
Liver	7 (23.3)	0 (0)	0.07	6 (33.3)	2 (8)	0.052	6 (42.9)	2 (8.3)	0.012	2 (22.2)	2 (8.7)	0.5
Gastrointestinal	12 (37.5)	4 (30.8)	0.7	3 (16.7)	9 (32.1)	0.3	3 (21.4)	8 (29.6)	0.7	1 (11.1)	9 (34.6)	0.2
Spleen	11 (34.4)	4 (13)	0.8	5 (26.3)	9 (33.3)	0.7	5 (35.7)	7 (26.9)	0.7	2 (22.2)	8 (32)	0.7
Skin	14 (43.8)	4 (30.8)	0.4	5 (26.3)	10 (37)	0.5	5 (35.7)	8 (32)	1.0	2 (20)	8 (33.3)	0.7
Adrenal	6 (19.4)	3 (23.1)	0.8	1 (5.6)	7 (25.9)	0.1	2 (14.3)	5 (20)	1.0	0 (0)	6 (25)	0.1
PNS	1 (3)	0 (0)	0.5	0 (0)	1 (3.6)	1.0	0 (0)	1 (3.8)	1.0	0 (0)	1 (4)	1.0
Ocular	2 (6.1)	1 (7.7)	0.8	2 (10.5)	1 (3.6)	0.5	2 (14.3)	1 (3.8)	0.3	0 (0)	2 (8)	1.0
Pancreas	3 (9.1)	0 (0)	0.3	2 (10.5)	2 (7.1)	1.0	3 (21.4)	2 (7.7)	0.3	0 (0)	2 (8)	1.0
Bone marrow	1 (3.1)	0 (0)	0.5	0 (0)	1 (3.6)	1.0	—	—	—	—	—	—

Data for categorical variables are expressed as n (%) and those for continuous variables as mean values with 95 % confidence interval (CI₉₅). Abbreviations: ARDS: acute respiratory distress syndrome; DAD: diffuse alveolar damage; PAT: Peripheral arterial thrombosis; PNS: peripheral nervous system; PT: peripheral thrombosis; PVT: peripheral venous thrombosis; TMA: Thrombotic microangiopathy.

DAD have a higher frequency of ARDS presentation (64.3 % vs 29.2 %; $p = 0.03$). Pulmonary capillaritis was statistically associated with ARDS or hemoptysis (80 % vs. 30.4 %; $p = 0.009$ and 36.4 % vs. 4.3 %; $p = 0.009$, respectively).

A higher frequency of liver involvement was reported in those cases with DAD (42.9 % vs. 8.3 %; $p = 0.01$), although the small number of patients with liver involvement precludes drawing definitive conclusions. In addition, patients with BAH on the lung sample were less affected by peripheral thrombosis or brain involvement (0% vs. 27.6 %; $p = 0.014$; 38.9% vs. 73.3 %; $p = 0.018$, respectively). No differences in the prevalence of SLE were observed in pathological patterns. (Table 4)

Laboratory features in the different pathological patterns

A statistically significant association was found between TMA and thrombocytopenia (69 % vs. 33.3 %; $p < 0.05$) and hemolysis (26.5 % vs. 0 %; $p = 0.03$) as well as between BAH pattern and thrombocytopenia (76.5 % vs. 40 %; $p = 0.02$), and schistocytes (37.5 % vs. 0 %; $P = 0.014$) (Table 3).

A statistically significant association was found between triple aPL positivity and TMA pattern (26.5 % vs. 0 %; $p = 0.03$) (Table 3).

Radiological manifestations by pathological patterns

Moreover, we analyzed the radiological findings according to the pathological patterns (as reported in lung samples or BAL). Only TMA presented a statistically significant association with interstitial pattern (75 % vs. 0 %; $p = 0.006$) (Table 4).

Predictive factors

A multivariate binary logistic regression analysis was performed to determine the variables associated with PE and DAH (table 5). Since

Table 5
Logistic regression analysis Predictive factors for diffuse alveolar hemorrhage^a.

MODEL A			
Factors	p	OR	95 % C.I. OR
Precipitating factors	0.3	0.5	0.2–1.8
ARDS	<0.001	107.9	19.8–585.7
Kidney involvement	0.2	2.7	0.6–11.2
Gastrointestinal involvement	0.2	0.4	0.1–1.7
Hemolysis	0.5	0.9	0.9–1.0
Hypocomplementemia	0.2	3.1	0.6–11.2
Schistocytes	0.8	1.2	0.3–3.8
Lupus anticoagulant	0.05	0.3	0.08–1.0
MODEL B			
ARDS	<0.001	108	22.2–524.9
Lupus anticoagulant	0.05	0.3	0.09–1.0
Predictive factors for pulmonary embolism ^b			
MODEL A			
Factors	p	OR	95 % C.I. OR
Precipitant factors	0.7	0.9	0.5–1.6
ARDS	<0.001	24.4	7.8–76.3
Peripheral vessel thrombosis	0.4	1.4	0.6–3.7
Peripheral venous thrombosis	0.04	2.8	1.0–7.6
Hemolysis	0.3	1.0	0.9–1.0
Lupus anticoagulant	0.009	0.4	0.2–0.8
MODEL B			
ARDS	<0.001	25.3	8.1–78.0
Peripheral venous thrombosis	<0.001	3.9	2.0–7.0
Lupus anticoagulant	0.009	0.4	0.2–0.8

Abbreviations: ARDS: acute respiratory distress syndrome.

^a Dyspnea, hemoptysis and pulmonary embolism were excluded because they altered the predictive capacity of the multivariate analysis, the model did not fit adequately.

^b Dyspnea, hemoptysis and pancreatic involvement were excluded because they altered the predictive capacity of the multivariate analysis, the model did not fit adequately.

treatment was typically initiated after the diagnosis of lung involvement in most CAPS episodes, it was excluded from the analysis.

Regarding DAH, in the general model and in those with the highest predictive capacity, only ARDS was identified as a risk factor.

Regarding PE, ARDS, and peripheral venous thrombosis were significantly associated with this outcome in the general model and that of the highest predictive capacity. Interestingly, LA was identified as a protective factor for both events.

Discussion

Based on our analysis of the CAPS registry, pulmonary involvement was reported in 61 % of all CAPS events. However, detailed information was available for only 33 % of these events (15 % PE, 9 % DAH, and 1 % both). Clinical patterns of pulmonary involvement were (a) PE (generally without DAH) with peripheral large vessel venous thrombosis, sometimes linked to malignancies; (b) DAH with systemic TMA (hemolysis and schistocytes) with hypocomplementemia and (c) DAH without systemic TMA with/without hypocomplementemia.

PE represented the most prevalent form of pulmonary involvement in most CAPS cases with pulmonary manifestation. Malignancy was observed in 14.5 % of CAPS events with pulmonary involvement. This association has been well-known since the late 19th century due to increased blood viscosity and acquired thrombophilia [17]. Surprisingly, there was also a higher prevalence of SLE in those patients with CAPS who had PE without DAH.

DAH is possibly underdiagnosed in CAPS due to the non-specific clinical and radiographic findings and the requirement of an invasive diagnostic procedure (BAL) for the diagnosis in clinically unstable CAPS patients [18]. DAH has been interpreted as a hemorrhagic manifestation associated with TMA, either systemic or localized, associated with quantitative and qualitative alterations of platelets [3]. Our study revealed an association between hypocomplementemia and DAH (with or without systemic TMA), DAH with TMA features like schistocytes, and TMA pattern lung biopsy findings. This association could be explained by the increase in complement synthesis in CAPS-related cytokines storm [19,20]. Moreover, triple aPL positivity was more prevalent in CAPS episodes with DAH (although this association was not statistically significant), and triple aPL positivity was related to TMA (as a pathological finding), supporting our experience that a higher risk of microvascular disease exists in those cases of CAPS with DAH and triple aPL positivity.

Some CAPS patients with DAH had preceding surgery, malignancy, pregnancy, cesarean section, puerperium, or infection [21,22]. Interestingly, infection was the only triggering factor associated with TMA findings in pathology samples.

DAH with bland pulmonary capillaritis was usually found. Similarly, Stoots et al. reported that pulmonary capillaritis was the pathological finding described in half of all published cases of DAH associated with PAPS [18]. This might point to another possible non-thrombotic scenario [23] in CAPS patients that could be explained by the inflammatory cascade (clinical patterns b and c).

We suggest that pulmonary capillaritis may be crucial in expressing a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that occurs in the CAPS setting, probably because of the extensive tissue damage [3]. In this context, the association between DAD pattern and the pulmonary capillaritis pattern found in our series can be attributed to the fact that sampling was frequently conducted in the advanced phase of CAPS. In the advanced phase, it is plausible that CAPS and secondary inflammatory processes (i.e., SIRS, DIC) converged.

Even though DAD is widely recognized as the morphological hallmark of the acute phase of ARDS [24], histological examination of the lungs in patients with acute interstitial pneumonia reveals an acute and/or organizing form of DAD that is indistinguishable from ARDS [25, 26]. According to the Berlin definition [24] the only distinguishing factor between the two entities is the requirements of a known

precipitating factor in ARDS. The underappreciation of ARDS in CAPS patients might be explained by the serious involvement of other organs (reporting bias).

Anticoagulation is critical for large vessel thrombosis, and the majority of CAPS patients receive "triple therapy", i.e., anticoagulation, corticosteroids, and plasma exchange and/or IVIG, due to their multi-organ involvement [27]. However, cases of DAH with or without systemic TMA may require optimizing the treatment strategy [28].

Concerning risk factors, in recent literature, Rosen et al. [29] have shown a relationship between peripheral venous thrombosis, the presence of high titers of IgG aCL, IgG anti-B2GPI, and the development of pulmonary hypertension in APS. In our study, we have confirmed peripheral vein thrombosis as a predictive factor for PE. In contrast, in our research, LA was a protective factor for PE and DAH. We believe this striking result is biased because many reports do not provide us with all the analytical data.

ARDS serves as a predictive factor for both PE and DAH. This association may be attributed to the severity of both clinical conditions.

The strength of our study comes from the large sample size. The multicenter nature of the study homogenizes clinical practice between different sites, increasing the external validity of our findings.

Limitations

There are limitations in the current study since data already comes from published reports and cases reported to the CAPS Registry, and there is a limited number of cases of lung involvement. Therefore, some information might be incomplete (not all CAPS episodes with DAH report the aPL profile) or inaccurate, and results might be affected by publication bias. In this sense, it was impossible to analyze further details on the clinical lung manifestations of patients with CAPS. However, case series allow a pragmatic approach to evaluating the clinical syndromes, especially the ones that are important in rare diseases like CAPS, precludes performing other studies.

Conclusions

Pulmonary involvement in CAPS has different forms, which require different treatment strategies. While PE is the most common manifestation requiring anticoagulation, DAH with or without systemic TMA is an important finding, which may require optimizing the treatment strategy.

Disclosure statement

The authors have declared no conflicts of interest.

Data availability

The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of Competing Interest

None

Acknowledgments

Our most sincere thanks to Dr. Beatriz Dietl for her generous collaboration with us in creating the database.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152265.

References

- [1] Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:196–207 (Baltimore).
- [2] Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* 2001;80:355–77 (Baltimore).
- [3] Rangel ML, Alghamdi I, Cortezas G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus* 2013;22:855–64.
- [4] Rodríguez-Piñó I, Motiño M, Santacruz I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15:1230–4.
- [5] Vieregge G, Harrington TJ, Andrews DM, Gargiulo MF, Green DF, Noyer A. Catastrophic antiphospholipid syndrome with severe acute thrombotic microangiopathy and hemorrhagic complications. *Case Rep Med* 2013;2013: 915309.
- [6] Asherson RA, Greenblat MA. Recurrent alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis in the "primary" antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 2001;7: 30–3.
- [7] Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 12–7.
- [8] Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:195–8.
- [9] Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530–4.
- [10] Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74–9.
- [11] Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1205–12.
- [12] Peirano CS, Casanova R. Diagnóstico por imagen: tratado de radiología clínica. McGraw-Hill Interamericana; 2004.
- [13] Giménez A, Prunquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *de Reumatología. Semin Fisiol Esp* 2013;14:97–105.
- [14] Gotway MB, Baddy GP, Webb WB, Elicker BM, Lung JWT. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnosis. *Radiol Clin North Am* 2005; 45:513–42.
- [15] Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:154–65.
- [16] Mitzel M, Berlin G, Nilsson T, et al. Thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci* 2011;45:119–23.
- [17] Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:394740.
- [18] Stoen SA, Lief L, Erkan D. Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21(10).
- [19] Falgenbauer DC, June CH, Stoen LDG. *N Engl J Med* 2020;383:2255–73.
- [20] Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5:160–70.
- [21] Ortega-Hernández OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *J Autoimmun* 2009;32:1–6.
- [22] Rodríguez-Piñó I, Soriano A, Espinosa G, Shoenfeld Y, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an orchestra with several musicians. *Int Med Assoc J* 2014;16:585–9.
- [23] Kourgi E, Tektonidou MG. Management of Non-criteria Manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:51.
- [24] Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
- [25] American Thoracic Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
- [26] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–48.
- [27] Rodríguez-Piñó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R. CAPS registry project group: the effect of triple therapy on the mortality of catastrophic antiphospholipid syndrome patients. *Rheumatology* 2018;57:1284–90 (Oxford).
- [28] Erkan D. Expert Perspective: management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1780–90.
- [29] Busson R, Busson R, Kogan A, et al. Chronic thrombotic pulmonary hypertension in patients with antiphospholipid syndrome: risk factors and management. *J Heart Lung Transpl* 2022;41:208–16.

Supplementary table 1. Demographics characteristics, precipitating factors, pulmonary and extrapulmonary involvement, radiological findings, association with SLE and treatments according to diffuse alveolar hemorrhage without thromboembolism, pulmonary thromboembolism without diffuse alveolar hemorrhage and overlap.

	Diffuse alveolar hemorrhage without thromboembolism (n=65)	Non Diffuse alveolar hemorrhage without thromboembolism (n=300)	P	Pulmonary thromboembolism without hemorrhage (n=103)	Non Pulmonary thromboembolism without hemorrhage (n=300)	P	Overlap (n=7)	Non Overlap (n=470)	P
Demographics									
Gender (female)	42 (65.6)	205 (68.3)	0.6	67 (65)	205 (69.3)	0.4	3 (42.9)	315 (67.9)	0.2
Age (mean, CI 95%)	40.6 (36.7, 43.6)	37.8 (35.9, 39.6)	0.2	41.6 (38.3, 44.8)	37.8 (39.7, 43.4)	0.051	28.9, 38.4)	39 (37.5, 40.5)	0.5
Systemic lupus erythematosus	18 (30)	67 (26)	0.5	34 (39.1)	67 (26)	0.02	0 (0)	119 (29.3)	0.1
Precipitating factors									
Stroke	26 (45.6)	176 (65.9)	0.002	65 (64.4)	176 (65.9)	0.7	4 (57.1)	268 (62.9)	0.7
Stroke (fatal)	8 (14.3)	62 (23.7)	0.2	28 (28.4)	62 (23.7)	0.8	2 (28.6)	104 (25.2)	0.08
Surgery	8 (14.3)	23 (8.7)	0.2	38 (38.7)	23 (8.7)	0.8	2 (28.6)	39 (9.2)	0.08
Malignancy	4 (7.3)	17 (6.4)	0.8	16 (15.7)	17 (6.4)	0.008	0 (0)	37 (8.7)	0.5
Pregnancy	3 (5.4)	28 (10.4)	0.2	5 (4.9)	28 (10.4)	0.1	0 (0)	36 (8.4)	0.5
Peripartum infection	1 (1.7)	8 (3.1)	0.2	1 (1.1)	8 (3.1)	0.2	0 (0)	9 (2.3)	0.7
Pulmonary	65 (100)	81 (31)	<0.001	103 (100)	0 (0)	<0.001	7 (100)	168 (35.9)	<0.001
manifestations									
ARDS	34 (57.6)	6 (2.3)	<0.001	35 (34.7)	6 (2.3)	<0.001	5 (71.4)	75 (17.2)	<0.001
Hemoptysis	15 (25.9)	0 (0)	<0.001	3 (8.3)	0 (0)	<0.001	2 (33.3)	18 (4.2)	<0.001
ARDS	33 (50.8)	5 (1.8)	<0.001	28 (27.2)	5 (1.8)	<0.001	4 (57.1)	66 (15)	<0.001
Pulmonary thromboembolism									
Radiological findings									
Alveolar pattern	35 (79.5)	10 (29.4)	<0.001	14 (25.5)	10 (29.4)	0.7	5 (100)	59 (44)	0.02
Interstitial pattern	17 (39.5)	7 (20.6)	<0.001	21 (38.2)	7 (20.6)	0.08	2 (33.3)	46 (34.6)	0.9

	4 (10)	5 (14.3)	0.5	14 (23.3)	5 (14.3)	0.3	0 (0)	23 (16.9)	0.2
Pleural effusion									
Extr-pulmonary									
Involvement									
PT	15 (23.1)	80 (27.3)	0.5	55 (55)	80 (27.3)	<0.001	3 (42.9)	150 (32.8)	0.6
PVT	12 (18.5)	51 (17.7)	0.8	43 (43)	51 (17.7)	<0.001	2 (28.6)	106 (23.4)	0.7
PAT	6 (9.2)	40 (13.9)	0.3	22 (22)	40 (13.9)	0.06	2 (28.6)	68 (15)	0.3
Kidney	59 (90.8)	206 (69.4)	0.001	70 (68)	206 (69.4)	0.8	2 (28.6)	336 (72.1)	0.01
Heart	38 (59.4)	120 (40.8)	0.07	59 (57.3)	120 (40.8)	0.004	3 (42.8)	217 (47.1)	0.8
Brain	36 (56.3)	160 (54.2)	0.7	59 (57.3)	160 (54.2)	0.6	2 (28.6)	255 (55.2)	0.1
Liver	10 (12.3)	71 (26.9)	0.01	25 (25)	71 (26.9)	0.7	0 (0)	106 (24.9)	0.1
Gastrointestinal	9 (14.3)	80 (27.1)	0.04	24 (23.8)	80 (27.1)	0.5	0 (0)	114 (24.8)	0.1
Spleen	5 (8.1)	53 (18)	0.054	17 (16.8)	53 (18)	0.8	2 (28.6)	75 (16.4)	0.4
Skin	25 (39.7)	134 (45.1)	0.4	53 (52)	134 (45.1)	0.2	4 (57.1)	213 (46)	0.6
Adrenal	3 (4.9)	32 (10.9)	0.2	10 (9.9)	32 (10.9)	0.8	1 (14.3)	45 (9.9)	0.7
PNS	0 (0)	6 (2)	0.3	3 (2.9)	6 (2)	0.6	0 (0)	9 (2)	0.7
Ocular	6 (9.7)	28 (9.4)	0.9	4 (3.9)	28 (9.4)	0.07	0 (0)	38 (8.2)	0.4
Pancreas	4 (6.5)	19 (6.4)	0.9	1 (1)	19 (6.4)	0.03	0 (0)	24 (5.2)	0.5
Bone marrow	0 (0)	11 (3.7)	0.1	0 (0)	11 (3.7)	0.04	0 (0)	11 (2.4)	0.7

Data for categorical variables are expressed as n (%) and those for continuous variables as mean values with 95% confidence interval (CI₉₅).
Abbreviations: ARDS: acute respiratory distress syndrome; DAD: diffuse alveolar damage; PAT: peripheral arterial thrombosis; PNS: peripheral nervous system; PT: peripheral thrombosis; PVT: peripheral venous thrombosis; SLE: systemic lupus erythematosus; TMA: thrombotic microangiopathy

Supplementary table 2. Laboratory and pathological features according to DAH without thromboembolism, pulmonary thromboembolism without DAH and overlap.

	Diffuse alveolar hemorrhage without thromboembolism (n=65)	Non Diffuse alveolar hemorrhage without thromboembolism (n=300)	P	Pulmonary thromboembolism without Alveolar hemorrhage (n=103)	Non Pulmonary thromboembolism without Alveolar hemorrhage (n= 300)	P	Overlap (n=7)	Non Overlap (n= 470)	P
Laboratory features									
Thrombocytopenia	45 (75)	182 (75)	0.5	61 (66.3)	182 (70.8)	0.4	5 (71.4)	289 (70.5)	0.9
Hemolysis	23 (35.4)	94 (31.6)	0.5	22 (21.7)	94 (31.6)	0.04	4 (57.1)	139 (29.8)	0.1
Schistocytes	20 (45.5)	39 (25.7)	0.003	7 (13)	39 (25.7)	0.05	3 (100)	66 (26.4)	0.01
Hypocomplementemia	16 (24.6)	16 (5.3)	<0.001	5 (4.9)	16 (5.3)	0.8	1 (14.3)	38 (8.1)	0.5
Low C3	11 (55)	14 (42.4)	0.2	4 (66.7)	19 (57.6)	0.6	1 (50)	30 (45.5)	0.9
Low C4	11 (57.9)	13 (40.6)	0.1	5 (41.7)	13 (40.6)	0.7	1 (50)	30 (46.9)	0.9
LA	44 (84.6)	212 (86.2)	0.8	55 (99.6)	212 (86.2)	0.001	5 (83.3)	312 (82.5)	0.9
IgG aCL	47 (79.7)	185 (74)	0.4	71 (75.5)	185 (74)	0.7	5 (83.3)	303 (75.2)	0.6
IgM aCL	29 (56.9)	108 (49.8)	0.4	33 (40.7)	108 (49.8)	0.1	3 (50)	170 (48.7)	0.9
IgG aB2GPI	18 (81.8)	64 (78)	0.7	17 (65.4)	64 (78)	0.2	1 (100)	99 (76.2)	0.6
IgM aB2GPI	9 (60)	34 (54)	0.7	9 (56.3)	34 (54)	0.9	1 (50)	52 (55.3)	0.8
Triple positive	14 (21.5)	41 (13.6)	0.1	8 (7.8)	41 (13.6)	0.1	1 (14.3)	63 (13.4)	0.9
Pathological features									
Pulmonary capillaritis	1 (14.3)	-----	-----	1 (16.7)	-----	-----	1 (50)	7 (53.8)	0.9
Alveolar hemorrhage	12 (100)	-----	-----	1 (14.3)	-----	-----	0 (0)	13 (68.4)	0.05
Diffuse alveolar damage	3 (50)	-----	-----	0 (0)	-----	-----	0 (0)	3 (27.3)	0.4
Thrombotic microangiopathy	5 (100)	-----	-----	3 (42.9)	-----	-----	0 (0)	8 (66.7)	0.08

Data for categorical variables are expressed as n (%). Abbreviations: IgG aCL: IgG antineutrophil cytoplasmic antibodies; IgM aCL: IgM antineutrophil cytoplasmic antibodies; IgG B2GP: IgG anti-B2 glycoprotein antibodies; IgM B2GP: IgM anti-B2 glycoprotein antibodies; LA: Lupus anticoagulant.

Discusión

Discusión

El “CAPS Registry”, registro desarrollado a partir del año 2000 bajo el auspicio del *European Forum on Antiphospholipid Antibodies*^{14,15}, tiene como objetivo ampliar el conocimiento que tenemos en la actualidad de una situación clínica tan devastadora como es el SAFC, descrito por primera vez en 1992¹².

Con el desarrollo de esta tesis se pretende profundizar en el conocimiento del SAFC, especialmente en el papel del complemento y el desarrollo de MAT, con especial interés en las manifestaciones pulmonares.

El complemento es una parte del sistema inmunitario innato que comprende más de 50 proteínas solubles, ligadas a membrana, que media en la respuesta inflamatoria y defensiva frente a microorganismos. La activación del complemento ocurre por tres vías: la clásica, activada por complejos anticuerpos-antígenos, la vía lectina que se inicia por manosa ligada a lectinas que reconocen las estructuras carbohidratadas en la superficie de los microorganismos y la vía alternativa, que es un estado continuo de bajo nivel de activación a través de la hidrólisis espontánea de C3. Las tres vías convergen al nivel de C3 y la vía terminal del complemento que conlleva la generación de C5a y C5b-C9 (el complejo de ataque de membrana)¹⁰⁵.

Aunque las cascadas del complemento y de la coagulación se han considerado vías independientes, se ha visto que existen puntos cruzados en ambas vías proteolíticas^{106,107}. De hecho, la trombosis es un hecho crucial en enfermedades mediadas por el complemento, como la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la enfermedad por crioaglutininas y el síndrome hemolítico urémico (SHU) atípico, que incluso responden a la inhibición del complemento^{108,109}.

Las complementopatías son trastornos en los que se ha descrito el papel clave del sistema del complemento como impulsor de la patogenia de estas enfermedades y, además, como cabe esperar, la inhibición del complemento ha demostrado tener una utilidad dentro del tratamiento de estas enfermedades, así como para consecuentemente, mejorar su pronóstico¹¹⁰.

Las enfermedades relacionadas con el complemento con frecuencia se asocian a trombosis, a menudo refractaria a la anticoagulación, y se exacerban por

desencadenantes comunes como el embarazo, la inflamación/infección y enfermedades neoplásicas. Algunos ejemplos de estas enfermedades incluyen la HPN, la vasculitis crioaglobulinémica, el SHU y la MAT asociada a trasplante.

Más recientemente, se ha observado la activación del complemento en el síndrome HELLP (*hemolysis elevated liver enzymes and low platelets*) del embarazo y se ha observado también la activación del complemento con la trombosis asociada al SAF¹¹¹. También se ha descrito una alta incidencia de variantes raras de la línea germinal en la regulación del complemento en pacientes con HELLP y SAF¹¹¹ que es análoga al SHU, la MAT mediada por complemento prototípica. Sin embargo, las variantes del gen del complemento asociadas con estos trastornos muestran una penetrancia incompleta.

Para la manifestación de la enfermedad se requiere comúnmente un *trigger* que desencadene la clínica, tal como el embarazo, cirugías, infecciones o la inflamación asociada con una enfermedad autoinmune. Los desencadenantes, habitualmente infecciones, se identifican en más del 50 % de los pacientes con SHU^{112,113} y SAF^{114,115} en los que puede servir como “segundo golpe” o factor precipitante, además de la predisposición genética y los AAF.

Identificar el episodio desencadenante, si lo hay, es fundamental porque eventualmente puede ayudar a adaptar la duración de la terapia de inhibición del complemento y optimizar el tratamiento más idóneo.

Está descrito que el complemento es crítico para las manifestaciones clínicas durante el embarazo inducidas por los AAF, así como para el desarrollo de trombosis en modelos murinos de SAF. Como ejemplo de esto se ha publicado que la transferencia pasiva de IgG de AAF de pacientes con SAF conduce a la pérdida fetal en ratones embarazados¹¹⁶. Así mismo, se ha observado que la administración del inhibidor de la convertasa C3 a estos ratones es capaz de inhibir la cascada del complemento y prevenir la pérdida fetal mediada por AAF.

Hace casi tres décadas, Davis et al¹¹⁷ demostraron niveles más altos de C5b-9 en sueros de pacientes con AAF y ACV en comparación con ACV no relacionados con el SAF; sin embargo, la asociación con episodios trombóticos relacionados con el SAF o las características serológicas es inconsistente.

En un estudio prospectivo reciente, se evaluó la activación del complemento en sueros de pacientes con SAF midiendo la muerte celular dependiente del complemento mediante el ensayo de Ham modificado y la deposición de C5b-9 en la superficie celular mediante citometría de flujo¹⁰⁵. Se observó activación del complemento en el 85,7% de los pacientes con SAF, el 35,6% de los pacientes con SAF y sólo el 6,8% de los sueros de pacientes con LES. La activación del complemento fue más frecuente cerca del momento del episodio trombótico y el 68,5% de las muestras de SAF recolectadas dentro del año posterior a la trombosis mostraron evidencia de activación del complemento. De hecho, se asoció fuertemente con trombosis recurrente, incluso en pacientes con anticoagulación terapéutica. Estos hallazgos también fueron corroborados por el aumento de la deposición de C5b-9 en los linfocitos de pacientes con SAF o SAF. Los anticuerpos anti-β2GPI derivados del paciente también indujeron el depósito de C5b-9, que fue bloqueada por completo por un anticuerpo monoclonal anti-C5, pero no por un inhibidor del factor D, lo que indica que la activación del complemento por parte de los anticuerpos anti-β2GPI se produce principalmente a través de los anticuerpos clásicos o de la vía de las lectinas.

En nuestro primer trabajo, del total de episodios de SAF del “CAPS Registry” sólo 73 episodios disponían de cifras de complemento. De estos, 42 episodios presentaron hipocomplementemia. La hipocomplementemia en los episodios de SAF fue frecuente en mujeres (88% vs 64%) y en los pacientes con LES (55% vs 19%); sin embargo, la presencia de MAT, tanto clínica como analítica, la afectación orgánica, la triple positividad de los AAF y la mortalidad no presentaron diferencias significativas.

Se analizaron los datos para valorar si la asociación con LES podría explicar la ausencia de diferencias en relación con los niveles de complemento; sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas cuando se estratificó por este factor.

Tampoco se encontraron diferencias respecto a la frecuencia de MAT clínica o analítica (38% vs 28%, $p=0.4$) e hipocomplementemia cuando se estudió respecto a LES o triple positividad de los AAF (89% vs 11%, $p=0.6$).

Además, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de MAT y la presencia de triple positividad de los AAF (63% vs 65%, $p=0.8$).

Incluso, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hipocomplementemia y el desarrollo de MAT clínica, independientemente de la presencia o no de triple positividad de los AAF (67% vs 33%, $p=0.3$).

Treinta y cinco de los 73 episodios tenían diagnóstico de SAF primario; en estos pacientes la presencia de cifras de complemento dentro de la normalidad fue más frecuente que la hipocomplementemia (62% vs 29%, $p<0.05$), a pesar de que otros estudios informan de que la activación del complemento con hipocomplementemia está asociado a SAF primario y a SAF asociado al LES¹¹⁸.

A pesar de que nuestros hallazgos no muestren una relación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de complemento y el desarrollo de MAT, creemos que la activación de la vía clásica del complemento tiene un papel en la fisiopatología del SAF.

El hecho de que existan pacientes con niveles normales de C3 y/o C4 podría explicarse por el incremento de la síntesis de complemento en la tormenta de citocinas que se desencadena en los episodios de SAF y, por otro lado, el hallazgo del consumo de C3 y/o C4 en algunos pacientes podría estar relacionado con la asociación con el LES en este grupo en relación con los que tienen niveles de complemento normales. De hecho, está bien establecida la activación de la vía clásica y alternativas en el LES, siendo por tanto C3 y C4 marcadores de actividad de dicha enfermedad.

Por todo lo anteriormente descrito es por lo que los niveles de C3 y C4 pueden no ser buenos marcadores de la activación del complemento en los pacientes con diagnóstico de SAF

Respecto a la presencia de episodios trombóticos no relacionados con MAT en función de los niveles de complemento, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de trombosis periférica (7% normocomplementemia vs 31% hipocomplementemia).

Existe un estudio reciente¹¹⁹ que ha explorado el vínculo entre trombosis y activación del complemento que hipotetiza que los niveles elevados de PC4d pueden ser un marcador tanto del complemento como de la activación plaquetaria en el LES, demostrando que EC4d y PC4d se encontraban a niveles mayores en pacientes con SAF primario y asociado a LES y se correlacionaban con los anticuerpos anti-β2 GPI y AAC. También demostraron que un anticuerpo monoclonal contra el dominio D1 de la anti-β2-GPI puede unirse *in vitro* a plaquetas activadas, pero no en reposo, lo que conduce a la activación del complemento y al depósito de C4d en la superficie de las plaquetas. Aunque este estudio mostró que el C4d se depositó en un pequeño porcentaje de plaquetas al agregar el autoanticuerpo, es tentador especular que los inmunocomplejos que contienen AAF y posiblemente otros autoanticuerpos activan la cascada del complemento y conducen a niveles elevados de PC4d en pacientes cuyas plaquetas no están en estado de reposo.

Por tanto, a pesar de que la primera hipótesis de esta tesis plantea que el complemento puede ser marcador de enfermedad microangiopática, en nuestro primer estudio hemos observado que, a pesar de que la activación del complemento tiene un papel central en el desarrollo del SAFc, al menos el consumo de complemento en fases iniciales (C3 y C4) no presentó asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de MAT, independientemente de la presencia de triple positividad de los AAF e incluso de la asociación con LES en dichos episodios.

En nuestro segundo trabajo pretendíamos describir la prevalencia de MAT sistémica y los hallazgos descritos en las muestras anatomopatológicas, así como su relación con el complemento, perfil de AAF a través del estudio de sus manifestaciones pulmonares (HAD y TEP).

Cuando contrastamos las manifestaciones clínicas entre los casos descritos en series anteriores y los incluidos en el primer artículo de esta tesis, no encontramos grandes diferencias.

Los episodios de SAFc se presentan como una enfermedad potencialmente mortal que afecta a varios órganos de forma simultánea y principalmente al riñón, los

pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel. Respecto a las manifestaciones pulmonares, en la última revisión publicada en 2016 se describió TEP en un 36% y HAD en un 12%. En nuestro segundo trabajo se observa mayor prevalencia del TEP respecto a HAD (48.6% vs 28.3%).

A lo largo del segundo artículo llama la atención que los resultados se van agrupando en distintos subgrupos: uno de ellos, claramente trombótico con el TEP como su mayor exponente y relacionado tanto con trombosis venosa periférica como con su presencia en pacientes con diagnóstico de neoplasias. Este subtipo de pacientes presentaba menos prevalencia de hemólisis y destacaba el hallazgo de MAT (40%) en los resultados anatomopatológicos y la relación con el perfil triple positivo de los AAF.

Otro subgrupo en el que nuestros resultados se agrupan es una entidad clínica de características más inflamatorias, en la que destaca la presencia de HAD asociada o no a MAT e hipocomplementemia y en la que destaca la presencia de trombocitopenia y esquistocitos como traducción de MAT, así como hemorragia alveolar y capilaritis pulmonar en los resultados de biopsias y/o BAL.

La presencia de capilaritis pulmonar, signo de disfunción endotelial y una de las principales vías etiopatogénicas del SAFC, ha presentado en el segundo artículo de la tesis relación con la presencia de SDRA y, como era esperable, con hemoptisis.

Estos diferentes cuadros clínicos, probablemente secundarios a distintas vías fisiopatológicas, pueden indicar distintos patrones de presentación clínica del SAFC.

En relación con el segundo subgrupo de pacientes que se engloba dentro de una variable inflamatoria del SAFC, sabemos que la MAT describe un grupo de trastornos clínicos caracterizados por una trombosis microvascular difusa que conduce al estrechamiento del torrente sanguíneo vascular y al frenado de los eritrocitos. Así, el hallazgo de esquistocitos es la característica más típica de este grupo de enfermedades. Incluyen muchas afecciones como la PTT, el SHU, la CID, la hipertensión maligna, la preeclampsia y el síndrome HELLP, pero también enfermedades autoinmunes como el LES y el SAFC^{120,121}.

Cabe destacar que en el primer estudio de esta tesis se describe una frecuencia de

anemia hemolítica en pacientes con SAFC del 37% y con una prevalencia de esquistocitos del 22%, mientras que en el 14% de los pacientes se podía identificar un cuadro completo de MAT.

En el pasado, la identificación de este grupo de pacientes con SAFC con características microangiopáticas llevó a algunos médicos a proponer el término SAFC microangiopático para denominar a este subgrupo de pacientes¹²².

Otra de las explicaciones a las características microangiopáticas es la deficiencia de la proteasa ADAMTS13, descrita principalmente en la PTT, que es una causa muy frecuente de la MAT.

Se acepta que una deficiencia grave de la proteasa que escinde el factor de von Willebrand denominada ADAMTS13 es la causa principal de la MAT en pacientes con PTT¹²³. El ADAMTS13 es una enzima constitucional que escinde los multímeros del factor de von Willebrand normalmente secretados por las células endoteliales vasculares. La unión inicial de grandes multímeros del factor de von Willebrand a la glucoproteína Ib induce la agregación plaquetaria en los vasos con mayor tensión de cizallamiento del líquido¹²⁴. Se ha descrito una deficiencia secundaria de ADAMTS13 en otras enfermedades como la sepsis o la CID, que se presentan clínicamente con MAT. Por lo tanto, la presencia de anticuerpos contra ADAMTS13 y la deficiencia de ADAMTS13 podrían ser la razón de la anemia microangiopática en pacientes con SAF y especialmente en aquellos que desarrollan SAFC. Sin embargo, la leve disminución de la actividad de ADAMTS13 que se encuentra en un pequeño número de pacientes con SAF es similar a la que se encuentra en otros estados y enfermedades como la púrpura trombocitopénica autoinmune, el LES, la trombocitopenia inducida por heparina y el embarazo, sin que ello suponga un mayor riesgo de desarrollar MAT. Así, otros factores parecen estar jugando un papel en esta compleja situación en la que se conectan diferentes vías fisiopatológicas. Probablemente, la activación endotelial por infecciones en curso podría estar actuando como otro factor que conduce a la deficiencia de ADAMTS13, junto con la presencia de anticuerpos circulantes.

El predominio de las diferentes vías fisiopatológicas posibles (trombótica e inflamatoria) podría dar lugar a distintos subtipos de SAFC, que en nuestro segundo artículo se han clasificado como patrón A, B y C.

El patrón A se caracteriza por presentar TEP con trombosis periférica de predominio venoso y asociadas a neoplasias.

Este patrón A podría estar desencadenado por la trombofilia relacionada con las enfermedades neoplásicas, efecto ampliamente conocido y descrito previamente en la literatura; posteriormente, si esta trombofilia se desarrolla en pacientes con presencia de AAF circulantes (con diagnóstico o no de SAF) podría favorecer la trombosis multiorgánica y, por tanto, el SAFC.

El patrón B, que consiste en HAD asociada a MAT sistémica (hemólisis y presencia de esquistocitos) e hipocomplementemia, puede estar asociado a inflamación vascular desencadenada por algunos de los factores que hemos mencionado a lo largo de la tesis (infección, cirugía, neoplasia, embarazo y/o puerperio) y que provocarían la activación endotelial, la cual junto con el estado trombofílico relacionado con los AAF circulantes podría conducir al estrés oxidativo y a la tormenta trombótica. De hecho, hemos observado relación entre la HAD y la presencia de triple positividad de los AAF y entre la presencia de triple positividad y MAT (como hallazgo anatomopatológico) que sugiere alto riesgo de enfermedad microvascular. Además, la asociación de este patrón con los niveles bajos de complemento parece estar en relación con la tormenta de citocinas impulsada por el sistema inmunitario.

El patrón C, consistente en HAD sin MAT sistémica y con/sin hipocomplementemia, lo relacionamos con el SIRS¹²⁵. En nuestro estudio, al igual que en el trabajo de Stoots et al ⁸², observamos capilaritis pulmonar en las muestras anatomopatológicas de los episodios de HAD. Esto podría indicar que el hallazgo de capilaritis pulmonar es un paso crucial que aparece en el SIRS que tiene lugar en los episodios de SAFC debido al daño tisular extenso que desencadena la activación de la cascada de la coagulación.

En relación con la enfermedad microangiopática y el papel del complemento, observamos que el 15% de los episodios con HAD con evidencia de microangiopatía en diversos órganos y presencia de esquistocitos/hemólisis presentaban niveles normales de complemento, en contraste con el 5% de los episodios de HAD anteriormente descritos que presentaban hipocomplementemia.

Los patrones B y C se engloban dentro de un subtipo inflamatorio. El patrón B podría responder a una variante microangiopática y el patrón C a una inflamatoria pura, en respuesta a un SIRS desencadenado por cualquier factor (infeccioso, embarazo/parto/aborto/postparto, cirugías, neoplasia, inflamación inmunomediada o discontinuación del tratamiento anticoagulante entre otros).

En resumen, aunque estudios previos apuntan a que la vía del complemento parece estar implicada en el desarrollo de SAFC y en el primer artículo de la tesis se ha observado hipocomplementemia en los pacientes con SAFC, no se ha objetivado asociación estadísticamente significativa con MAT, triple positividad de los AAF o aumento de mortalidad ni diferencias estadísticamente significativas entre los episodios de SAFC con hipo y normocomplementemia, por lo que la primera conclusión de esta tesis es que los niveles de C3 y C4 no parecen ser buenos marcadores de actividad.

En nuestro segundo artículo, se ha profundizado en la relación entre la clínica, el complemento y el desarrollo de MAT, de manera que se han descrito 3 patrones en relación con la posibilidad de desarrollo de SAFC trombótico (patrón A) o inflamatorio (patrones B y C).

Como línea futura de investigación, sería interesante profundizar en la vía terminal del complemento (C5b-C9) y sus repercusiones clínicas, analíticas y la traducción que pudiera tener en muestras biológicas (biopsias) de los pacientes con SAFC.

La fortaleza del "CAPS Registry" se basa en que incluye una gran cantidad de pacientes con SAFC, todos clasificados por cumplir los criterios correspondientes (Tabla 2) y recolectados prospectivamente mediante un formulario estandarizado. Se trata, sin duda, del registro más amplio en relación con el SAFC existente en la actualidad, tanto por número de pacientes incluidos como por encontrarse en actualización continua.

A pesar de tratarse de un registro robusto y avalado por las múltiples publicaciones derivadas de él, deben admitirse algunas limitaciones con respecto al "CAPS Registry". Como se explicó anteriormente, la información del registro proviene de publicaciones y descripciones de los médicos colaboradores del registro. De esta manera, sólo se incluyen en el registro aquellos casos que el médico responsable cree que merecen publicación o comunicación a los

coordinadores del registro. Esto pone al registro en un grave riesgo de sesgo de publicación. Adicionalmente, la información heterogénea que reciben los coordinadores del “CAPS Registry” le da cierta inconsistencia y dificulta la interpretación de la información que surge del análisis.

Sin embargo, los registros son muchas veces la primera aproximación a una nueva enfermedad o área de investigación¹²⁶. Además, son la única forma en la que los investigadores de enfermedades con baja prevalencia son capaces de agrupar datos para lograr un tamaño de muestra suficiente para la investigación epidemiológica y/o clínica.

Por otro lado, los registros se han utilizado para monitorizar las enfermedades en varios países, lo cual ayuda a las autoridades a reconocer y describir las características de dichas enfermedades en la población¹²⁶.

A pesar de la limitación del registro, las conclusiones que encontramos en esta tesis son muy similares a los encontrados en estudios previos, lo cual les confiere mayor solidez a nuestros hallazgos.

Desde un punto de vista racional, probablemente, el futuro del “CAPS Registry” deberá pasar por una armonización de la información que incluya sólo los pacientes reportados prospectivamente a través de un formulario depurado.

Como proyecto de futuro, probablemente el registro deba completarse con un biobanco donde recolectar muestras de pacientes con SAFK en diferentes momentos de la enfermedad para realizar estudios funcionales sobre sus factores desencadenantes y sus consecuencias.

Conclusiones.

Conclusiones

Conclusiones específicas

Conclusiones del primer trabajo publicado:

- La hipocomplementemia se ha observado en pacientes con SAFC, pero no se ha observado asociación con MAT, triple positividad de los AAF o aumento de mortalidad.
- No hay diferencias en la frecuencia de MAT sistémica o MAT orgánica en los episodios con hipocomplementemia respecto a los que presentaban normocomplementemia.
- Los niveles normales de hipocomplementemia (C3/C4) pueden ser explicados por la tormenta de citocinas que se desencadena secundariamente a la inflamación en los episodios de SAFC.
- Los pacientes con SAFC asociado a LES presentan con mayor frecuencia hipocomplementemia.

Conclusiones del segundo artículo publicado

- Pueden diferenciarse tres patrones de CAPS:
 - Patrón A: TEP relacionados con neoplasia como desencadenante.
 - Patrón B: HAD con MAT sistémica e hipocomplementemia.
 - Patrón C: HAD sin MAT sistémica con/sin hipocomplementemia.
- El TEP es la afectación pulmonar más prevalente en el SAFC, relacionado con neoplasia como desencadenante.
- Existe una mayor prevalencia de episodios de SAFC con HAD con normocomplementemia.
- La asociación de HAD y los niveles de complemento puede explicarse por la tormenta de citocinas en los episodios de SAFC.

- La asociación entre HAD y triple positividad de los AAF, así como triple positividad y MAT (hallazgo anatomopatológico) indica un alto riesgo de enfermedad microvascular en aquellos episodios con HAD y triple positividad de los AAF.
- La HAD se asocia a capilaritis pulmonar y ésta a daño alveolar difuso, lo cual sugiere que la capilaritis puede ser un paso crucial expresado en el SIRS y puede señalar otro posible escenario etiopatogénico no trombótico.

Conclusiones globales.

- La hipocomplementemia se ha observado en pacientes con SAFC, pero sin asociación con MAT, triple positividad de los AAF o aumento de mortalidad.
- Los pacientes con HAD con MAT presentan mayor prevalencia de normocomplementemia.
- La presencia de capilaritis en las muestras anatomopatológicas puede indicar la posibilidad de un escenario no trombótico.
- Podemos señalar tres posibles patrones clínicos:
 - Patrón A: TEP sin hipocomplementemia.
 - Patrón B: HAD con MAT sistémica con hipocomplementemia.
 - Patrón C: HAD sin MAT sistémica con/sin hipocomplementemia.

Referencias

Referencias

1. Levine, J. S., Branch, D. W. & Rauch, J. The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:752–763.
2. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75:1687-1702.
3. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2019; 71:1545–52.
4. Radin M, Sciascia S, Bazzan M et al. Antiphospholipid syndrome is still a rare disease-estimated prevalence in the Piedmont and Aosta Valley regions of Northwest Italy: comment on the article by Duarte García et al. *Arthritis Rheum.* 2020; 72:1774-6.
5. Hughes, G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* 1983;287, 1088–9.
6. Wilson, W.A.; Gharavi, A.E.; Koike, T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42: 1309–1311.
7. Miyakis, S.; Lockshin, M.D.; Atsumi, T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006, 4, 295–306.
8. Brandt, J.T.; Triplett, D.A.; Alving, B.; Scharrer, I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. On behalf of the subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardization committee of the ISTH. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 1185–1190.
9. Pengo, V.; Tripodi, A.; Reber, G. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7: 1737–1740.

10. Cervera, R. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019–27.
11. Asherson, R. A. et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* 1989;68: 366–74.
12. Asherson, R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 508–12.
13. Asherson, R. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530–534.
14. European Forum on Antiphospholipid Antibodies. CAPS Registry. (2014).
15. Cervera, R. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 699–707.
16. Erkan D, Sciascia S, Bertolaccini ML, Cohen H; APS ACTION Executive Committee. Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION): 10-Year Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23:45.
17. Cervera, R. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J. Autoimmun.* 2009, 32: 240–5.
18. Cervera, R. et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 1205–9.
19. Ortega-Hernandez, O.-D., Agmon-Levin, N., Blank, M., Asherson, R. A. & Shoenfeld, The pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome: compelling evidence. *J. Autoimmun.* 2009;32: 1–6.
20. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective from The

Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022; 28:10760296221088576.

21. Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, et al. Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q (10) treatment. *Blood*. 2012; 119:5859-5870.

22. Ferro D, Saliola M, Meroni PL, et al. Enhanced monocyte expression of tissue factor by oxidative stress in patients with antiphospholipid antibodies: effect of antioxidant treatment. *J Thromb Haemost*. 2003; 1:523-531.

23. Patsouras M, Tsiki E, Karagianni P, et al. The role of thrombospondin-1 in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2020; 115:102527.

24. Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, et al. Vimentin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010; 116:2960-2967.

25. Leong HS, Mahesh BM, Day JR, et al. Vimentin autoantibodies induce platelet activation and formation of platelet-leukocyte conjugates via platelet-activating factor. *J Leukoc Biol*. 2008; 83:263-271.

26. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011; 118:1952-1961.

27. Marx C, Novotny J, Salbeck D, et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. *Blood*. 2019; 134:1859-1872.

28. Jones DW, Gallimore MJ, MacKie IJ, et al. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol*. 2000; 110:721-726.

29. Scambi C, Ugolini S, Tonello M, et al. Complement activation in the plasma and placentas of women with different subsets of antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82: e13185.

30. Espinosa, G., Cervera, R. & Asherson, R. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link? *J. Rheumatol.* 2007; 34: 923–6.
31. Siniscalchi, C.; Basaglia, M.; Riva, M.; et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A Review. *Immuno* 2024; 4: 1-13.
32. Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. Emerging treatment models in rheumatology: antiphospholipid syndrome and pregnancy: pathogenesis to translation. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:1710-1721.
33. Bontadi, A. et al. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.* 2013; 109: 901–8.
34. Canaud, G. et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 303–312.
35. Espinosa, G., Bucciarelli, S., Cervera, R., Gómez-Puerta, J. A. & Font, J. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2006; 6: 68–71.
36. Piccioli, A., Falanga, A., Baccaglioni, U., Marchetti, M. & Prandoni, P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 694–9.
37. Font, C. et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 222–7.
38. Miesbach, W. Malignancies and catastrophic anti-phospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009; 36: 91–7.
39. Miesbach, W. et al. The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 2109–2114.
40. Anderson, F. A. & Spencer, F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107: 19-16.
41. Asherson, R. A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*.1998; 77: 195–207.

42. Asherson, R. A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80: 355–77.
43. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus*; 2013; 22: 855–864.
44. Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.*; 2016;15: 1120–1124.
45. Espinosa G. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002; 61:195–8.
46. Asherson RA, Cervera R, Wells AU. Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Nonthrombotic Antiphospholipid Lung Syndrome? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005;35:138–42.
47. Asherson RA, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies ant the lung. *J. Rheum*. 1999; 42:1309-11.
48. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, et al. Trial of Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost*. 2021;531-535.
49. Dufrost V, Risse J, Zuily S, Wahl D. Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;74.
50. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2020;102711.
51. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81:1735–43.

52. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:116–27.
53. Sandoval J, Amigo MC, Barragan R, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996; 23:772–5.
54. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*; 2000; 15:395–9.
55. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*; 1997; 33:196–200.
56. L Tam L-S, Li EK. Successful treatment with immunosuppression, anticoagulation and vasodilator therapy of pulmonary hypertension in SLE associated with secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus*; 1998; 7:495–7.
57. Luchi ME, Asherson RA, Lahita RG. Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis. Association with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*; 1992; 35:700–5.
58. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20:1224–8.
59. Asherson RA, Greenblat MA. Recurrent alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis in the “primary” antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 2001; 7:30–3.
60. Waterer GW, Latham B, Waring JA, Gabbay E. Pulmonary capillaritis associated with the antiphospholipid antibody syndrome and rapid response to plasmapheresis. *Respirology* 1999; 4:405–8.
61. Aronoff DM, Callen JP. Necrotizing livedo reticularis in a patient with recurrent pulmonary hemorrhage. *J Am Acad Dermatol*; 1997; 37:300–2.

62. Schwartz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55:502-10.
63. Leatherman JW. The lung in systemic vasculitis. *Semin Respir Infect*; 1988; 3:274-88.
64. Kelion AD, Cockcroft JR, Ritter JM. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis. *Postgrad Med J* 1995; 71:233-5.
65. Espinosa, G. et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis* 2004; 63: 730-6.
66. George, J. N. & Charania, R. S. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39, 153-60.
67. George, J. N. & Nester, C. M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371, 654-66.
68. Drenkard, C., Sánchez-Guerrero, J. & Alarcón-Segovia, D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 614-7.
69. Hughes, G. R. V & Khamashta, M. A. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 730-6.
70. Rodríguez-Pintó, I., Espinosa, G. & Cervera, R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17, 482.
71. Pengo et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 32:1365-71.
72. Girón-Ortega JA, Girón-González JA. Anticoagulantes de acción directa en el síndrome antifosfolípido. Revisión sistemática. *Medicina Clínica.* 2023; 161:65-77.
73. Bucciarelli, S. et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2268-2576.

74. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al.: McMaster RARE-Best practices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemostasis*, 2018;16:1656–16.
75. Rodríguez-Pintó, I.; Espinosa, G.; Erkan, D.; Shoenfeld, Y.; Cervera, R. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology* 2018, 57, 1264–1270.
76. Zar, T.; Kaplan, A. Predictable removal of anticardiolipin antibody by therapeutic plasma exchange (TPE) in catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (CAPS). *Clin. Nephrol.* 2008, 70, 77–81.
77. Erkan D: Expert Perspective: management of microvascular and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73:1780–1790.
78. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, et al on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies: Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*, 2022;21:103055.
79. Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015 Feb;7(1):26-30. doi: 10.1177/1759720X14554793. PMID: 25649844; PMCID: PMC4314298.
80. Youinou P, Renaudineau Y. The antiphospholipid syndrome as a model for B cell-induced autoimmune diseases. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):363-9. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.019. PMID: 15507266
81. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD: A pilot open-label phase II trial of rituximab for non criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013, 65: 464-471.
82. Stoots SA, Lief L, Erkan D: Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome [review]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019,21:56.]
83. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid

Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1085-90.

84. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL: Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49:74–83.

85. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC: Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv*, 2018;2:2090–2094.

86. Yazici A, Yazirli B, Erkan D: Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2017;26:1123–1124

87 Klemm P. Müller-Ladner U, Tarner IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmune Rev.* 2020;19:102594

88. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, Gris JM: Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNFalpha blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2019;49:314–318.

89. Berman J, Girardi G, Salmon JE: TNF- alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody induced pregnancy loss. *J Immunol*;2005; 174:485–490.

90. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, et al: Case report: resetting the humoral Immune response by targeting plasma cells with daratumumab in anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol*, 2021;12:667515.

91. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020; 383:1149-1155.

92. Alu A, Lei H, Han X, Wei X,. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical Studies. *J. Hematol Oncol.* 2022, 12:667515

93. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al.: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371: 303–312.
94. Dufour I, Venot Q, Aydin S, Demoulin N, Canaud G, Morelle J: mTORC pathway activation and effect of sirolimus on native kidney antiphospholipid syndrome nephropathy: a case report. *Am J Kidney Dis*, 2020;76:288–291.
95. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG: The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: a pilot open label randomized prospective study [review]. *Autoimmun Rev*, 2020;19: 102491.
96. Belizna C, Pregolato F, Abad S, et al.: HIBISCUS: hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 2018;17:1153–1168.
97. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, Chuang HH, Miranda RN, Lee HJ: Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: a case report. *Br J Haematol* 2020;188: e5–e8.
98. 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.
99. Ali RA, Estes SK, Gandhi AA, et al: Defibrotide inhibits antiphospholipid antibody-mediated NET formation and venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol* 2021.
100. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019, 10:1916.
101. Mineo, C.; Lanier, L.; Jung, E.; et al. Identification of a monoclonal antibody that attenuates antiphospholipid syndrome-related pregnancy complications and thrombosis. *PLoS ONE* 2016, 11, e0158757.

102. Hakman, E.; Mikhael, S. Clinical Report of Probable Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018, 2018, 4176456.
103. Silver, R.M. Catastrophic antiphospholipid syndrome, and pregnancy. *Semin. Perinatol.* 2018; 42:26–32.
104. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007;346-52.
105. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost* 2021;607–16.
106. Conway EM. Complement-coagulation connections. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29:243251.
107. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res* 2016; 118:1392–1408.
108. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360:544–546.
109. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 2013; 121:4985–4996.
110. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017; 31:213–223.
111. Meroni PL, Macor P, Durigutto P, et al. Complement activation in antiphospholipid syndrome and its inhibition to prevent rethrombosis after arterial surgery. *Blood* 2016; 127:365–3672016.
112. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8: 554–562.

113. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2010;5: 1844–1859.
114. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*; 2014;13: 699–707
115. Afeltra, A. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 53, 452–9.
116. Cox, J. L., Koepsell, S. A. & Shunkwiler, S. M. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: A case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. *J. Clin. Apher.* 2017; 32, 191–195.
117. Davis WD, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1992; 10:455-60.
118. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.*; 2009; 68:1030–5.
119. Lonati PA, Scavone M, Gerosa M, Borghi MO, Pregnotato F, Curreli D, et al. Blood cell-bound C4d as a marker of complementactivation in patients with the antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 10:773] (2019)
120. Espinosa, G. et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis* 2004; 63:730–6.
121. Asherson, R. A. & Cervera, R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (“MAPS”): semantic or antisemantic? *Autoimmun. Rev* 2008; 7: 164–7.
122. La, B., Lämmle, B., Kremer Hovinga, J. A. & Alberio, L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost* 2005; 3:1663–75.
123. Moake, J. L. Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347:589–600

124. Austin, S. K. et al. The VWF/ADAMTS13 axis in the antiphospholipid syndrome: ADAMTS13 antibodies and ADAMTS13 dysfunction. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 536–44.
125. Rodríguez-Pintó, I., Soriano, A., Espinosa, G., Shoenfeld, Y & Cervera, R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an orchestra with several musicians. *Isr. Med. Assoc. J* 2014; 16: 585–6.
126. Carstensen, B. & Borch-Johnsen, K. Register-based studies of diabetes. *Scand. J. Public Health* 2011;39: 175–9.

Anexos.

Anexo I. Criterios clasificatorios del SAF según la ACR/EULAR 2023.

Criterios de entrada:

Al menos un criterio clínico + un AAF positivo

Si criterios de entrada ausentes, no clasificar como SAF.

Si presente, aplicar criterios adicionales

Dominios clínicos*	Peso		Peso
D1. Macrovascular (Tromboembolismo venoso)		D2. Macrovascular (Trombosis arterial)	
TEV con perfil TEV de alto riesgo	1	TA con perfil cardiovascular de alto riesgo	2
TEV sin perfil TEV de alto riesgo	3	TA sin perfil cardiovascular de alto riesgo	4
D3. Microvascular		D4. Obstétrico	
<u>Sospecha de:</u>	2	- ≥3 muertes perinatales (antes semana 10 embarazo) y/o fetal temprana (entre la semana 10 y la semana 15,6 días)	1
-Livedo racemosa (Exploración)		-Muerte fetal (entre semana 16 y 33, 6 días) en ausencia de preclampsia severa o insuficiencia placentaria severa	1
-Vasculopatía livedo (exploración)		-Pre-eclampsia o insuficiencia placentaria severa con/sin muerte fetal.	3
-Nefropatía relacionada con aPL crónica/aguda (exploración o laboratorio)		- Pre-eclampsia o insuficiencia placentaria severa con/sin muerte fetal	4
-Hemorragia pulmonar (síntomas o imagen)			
<u>Diagnóstico establecido de:</u>	5		
- Vasculopatía livedo (anatomía patológica)			
- Nefropatía relacionada con aPL crónica/aguda (anatomía patológica)			
- Hemorragia pulmonar (LBA o anatomía patológica)			
- Enfermedad miocárdica (imagen o anatomía patológica)			
- Hemorragia adrenal (imagen o anatomía patológica)			
D5. Váculas cardíacas		D6. Hematológicos	
- Adelgazamiento	2	- Trombocitopenia (<20-130 x 10 ⁹ /L)	2
- Vegetación	4		
Dominios de laboratorio	Peso		Peso
D7. Test de AAF por ensayo funcional basado en coagulación		D8. Test de AAF por ensayo de fase sólida ELISA (AAC) y/o aβ2GPI ELISA (persistentes)**	
- AL positivo (única determinación)	1	- Positivo moderado o alto (IgM AAC o aβ2GPI)	1
- AL positivo (persistente)	5	- Positivo moderado (IgG AAC y/o aβ2GPI)	4
		- Positivo alto (IgG AAC o aβ2GPI)	5
		- Positivo alto (IgG AAC y aβ2GPI)	7

Puntuación total: Se clasifica como SAF (objetivos de investigación) si existen al menos 3 puntos de los dominios clínicos y 3 de los dominios de laboratorio

*Sólo puntúa el criterio más alto de cada dominio

** Se consideran positivos moderados 40-79 Unidades y positivos altos >80 Unidades ELISA

40-79 Unidades ELISA= 200-400 Unidades inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA)/ 700-2000 Flujo Múltiple Inmunoensayo (MFI)

Criterios preliminares para la clasificación del SAFC

SAF Catastrófico definitivo: los 4 criterios han de estar presentes:

- (1) Evidencia de afectación de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos
- (2) Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana.
- (3) Confirmación histopatológica de oclusión de pequeño vaso en al menos un órgano o tejido.
- (4) Confirmación por laboratorio de la presencia de AAF (AL y/o AAC)

SAF Catastrófico Probable: alguno de los siguientes criterios han de estar presentes:

- (a) Los cuatro criterios previos, excepto afectación de sólo dos órganos, sistemas y/o tejidos.
- (b) Los cuatro criterios previos, pero ausencia de la confirmación del laboratorio (en al menos seis semanas) debido a la muerte temprana del paciente no testado previamente al episodio probable de SAF Catastrófico.
- (c) Criterios (1), (2), y (4)
- (d) Criterios (1), (3) y (4) y el desarrollo de un tercer evento entre una semana y un mes después del probable evento de SAF Catastrófico, a pesar del tratamiento con anticoagulación.

Anexo III- Variables incluidas en el “CAPS Registry”.

Descripción	Medida	Formato	Etiquetas
Case number	Cuantitativa	Numérica	
Event number	Cuantitativa	Numérica	
Sex	Dicotómica	Numérica	0 'Male' / 1 'Female' / 9 'Data not available'
Patient age at the time of the catastrophic episode	Cuantitativa	Numérica	
Previous diagnosis	Categórica	Numérica	1 PAPS /10 Dermatomyositis /11 Other disease /2 SLE /3 SLE like /4 Systemic sclerosis /5 Rheumatoid arthritis /6 Polychondritis /7 Bechet's disease/ 8 Chron's disease /9 Not available /9 Ulcerative colitis /99 Not available /
CAPS as first manifestation	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Organ or system first affected	Categórica	Texto	1 'Neurologic' / 2 'Pulmonary' / 3 'Cardiac' / 4 'Renal' / 5 'Adrenal' / 6 'Skin' / 7 'Bone' / 8 'Testicular' / 9 'Pancreatic' / 10 'Other' / 11 'Multiorgan' / 12 'Liver' / 99 'Not available'
Time to complete 3 organs involved	Categórica	Numérica	0 'Time less than week' / 1 'Time between 1w-1m' / 2 'Time more than 1m' / 9 'Time evolution not available'
Previous APS manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Previous DVT	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Previous arterial thrombosis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Previous abortions or miscarriage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Previous thrombocytopenia	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Previous livedo reticularis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other previous APS manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Infection as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Surgery as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Oral contraceptive as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other drugs as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Cesarean as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Neoplasia as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Traumatism as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lupus flair as a precipitant factor	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other precipitant factors	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Peripheral vessel thrombosis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Peripheral venous thrombosis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kind of venous thrombosis		Texto	
Peripheral arterial thrombosis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kind of arterial thrombosis		Texto	
Heart manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart image findings		Texto	
Heart symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart histopathology findings		Texto	
Heart infarct	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Valvulopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Libman-Sacks endocarditis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart failure	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other heart manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Heart manifestations description		Texto	
Lung manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Rx thorax	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
TC thorax	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Rx thorax normal	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung image findings		Texto	
Lung symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Capillaritis pulmonary	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Intraalveolar hemorrhage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Diffuse alveolar damage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Pulmonary thromboembolism	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung histopathology findings		Texto	
Acute respiratory distress symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Pulmonary embolism	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Dyspnea	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Edema	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Hemoptysis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Alveolar hemorrhage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Bronchoalveolar lavage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Normal Bronchoalveolar lavage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
BAL alveolar hemorrhage	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other lung manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Lung manifestations description	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney image findings		Texto	
Kidney symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney histopathology findings		Texto	
Renal failure	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Hypertension	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Proteinuria	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Hematuria	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Kidney manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Kidney manifestations description		Texto	
Brain manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Brain image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Brain image findings		Texto	
Brain symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Brain histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Brain Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Brain thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Brain histopathology findings		Texto	
Stroke	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Transient ischemic attack	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Encephalopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Headache	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Seizures	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Coma	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Brain manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other brain manifestations description		Texto	
Skin manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin image findings		Texto	
Skin symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin histopathology findings		Texto	
Livedo reticularis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Isquemic ulcers	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Skin necrosis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Splinter hemorrhages	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gangrene	Dicotómica	Number	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Purpura	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Reynaud Phenomenon	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Digital isquemia	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other skin manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Other skin manifestations description		Texto	
Liver manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver image findings		Texto	
Liver symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver histopathology findings		Texto	
Hepatic pain	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Elevated liver enzymes	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Liver failure	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Budd-Chiari syndrome	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gangrene	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Jaundice	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Liver manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Liver manifestations description	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal image findings		Texto	
Adrenal symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal histopathology findings		Texto	
Addison disease	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Adrenal manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Adrenal manifestations description		Texto	
Adrenal manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Adrenal image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal image findings		Texto	
Adrenal symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Adrenal histopathology findings		Texto	
Spleen pain	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Splenomegaly	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Spleen Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Spleen thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Adrenal manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Adrenal manifestations description		Numérica	
Gastrointestinal manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal image	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal image findings		Texto	
Gastrointestinal symptoms	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal histopathologic sample	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal Thrombotic microangiopathy	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal thrombotic microangiopathy histopathologic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal histopathology findings		Texto	
Abdominal pain	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Gastrointestinal bleeding	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Paralytic ileus	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Gastrointestinal manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other Gastrointestinal manifestations description		Texto	
Peripheral nervous system manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Ocular manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Pancreatic manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Bone marrow manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other clinical manifestations	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other clinical manifestations description		Texto	
Thrombocytopenia	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
IgG anticardiolipin	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Hemolysis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
IgG anticardiolipin titer	Cuantitativa		
IgG anticardiolipin qualitative	Categórica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Low' / 2 'Moderate' / 3 'High' / 4 'Positive Unknown tittle' / 9 'Not available'
IgG anticardiolipin units		Texto	
Schistocytes	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
IgM anticardiolipin	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Coombs test	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
IgM anticardiolipin titer	Cuantitativa		
IgM anticardiolipin qualitative	Categórica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Low' / 2 'Moderate' / 3 'High' / 4 'Positive Unknown tittle' / 9 'Not available'
IgM anticardiolipin units		Texto	
Prothrombin time	Dicotómica	Numérica	0 'Normal' / 1 'Prolonged' / 0 'Data not available'
IgG anti-β2-GPI	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Fibrinogen degradation products	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
IgG anti-β2-GPI anticardiolipin qualitative	Categórica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Low' / 2 'Moderate' / 3 'High' / 4 'Positive Unknown tittle' / 9 'Not available'
IgG anti-β2-GPI units		Texto	
IgG anti-β2-GPI titer	Cuantitativa		
D-dimer presence	Dicotómica	Numérica	0 'Normal' / 1 'High' / 0 'Data not available'
IgM anti-β2-GPI	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Fibrinogen presence	Categórica	Numérica	0 'Normal' / 1 'High' / 2 'Low' / 9 'Not available'
IgM anti-β2-GPI qualitative	Categórica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Low' / 2 'Moderate' / 3 'High' / 4 'Positive Unknown tittle' / 9

IgG anti-β2-GPI units		Texto	'Not available'
IgG anti-β2-GPI titer	Cadena		
C3	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
C3 titer	Cuantitativa	Numérica	
C4	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
C4 titer	Cuantitativa	Numérica	
CH50	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
CH50 titer	Cuantitativa	Numérica	
Fibrinogen	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Fibrinogen titer	Cuantitativa	Numérica	
Lupus anticoagulant	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Antinuclear antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Antinuclear antibodies titer	Cuantitativa	Numérica	
Anti-DNA antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Anti-ENA antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Anti-Ro antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Anti-La antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Anti-Sm antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Anti-RNP antibodies	Dicotómica	Numérica	0 'Negative' / 1 'Positive' / 9 'Data not available'
Treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Steroid treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Cyclophosphamide treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Anticoagulation treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Antiaggregation treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Plasma exchange treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Immunoglobulin treatment	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Fibrinolysis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Hemodialysis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Rituximab	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Eculizumab	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

Other treatments	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Other treatments description		Texto	
Outcome	Dicotómica	Numérica	0 'Death' / 1 'Recovery' / 9 'Data not available'
Hipocomplementemia	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
TMA Clinical	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
TMA pathological	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
TMA laboratory	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
TMA clinical or laboratory	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Triple positive	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
Hemolysis	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
DAH clinic	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
DAHEP	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
DAHNEP	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'
EPnoDAH	Dicotómica	Numérica	0 'No' / 1 'Yes' / 9 'Data not available'

