

Médecine interne et réanimation — Le syndrome catastrophique des antiphospholipides

Internal medicine and intensive care — The catastrophic antiphospholipid syndrome

L. Arnaud · Z. Amoura

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de manifestations cliniques thrombotiques et/ou obstétricales et par la présence durable d'anticorps antiphospholipides (aPL) à titre significatif (Tableau 1) [1]. Rappelons que des aPL peuvent être détectés au cours de certaines infections [2], de néoplasies [3] ou lors de la prise de certains médicaments. En l'absence d'événement clinique thrombotique, la présence isolée d'aPL ne permet pas de porter le diagnostic de SAPL.

Au cours du SAPL, les thromboses peuvent intéresser tous les territoires vasculaires, et le risque de récurrence est très élevé en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée.

Très schématiquement, on peut distinguer :

- un sous-groupe de SAPL « veineux », au cours desquels la première thrombose survient en territoire veineux, et les récurrences ultérieures surviennent également en territoire veineux ;
- un sous-groupe de SAPL « artériels », au cours desquels les thromboses surviennent essentiellement en territoire artériel.

Depuis 1988, le SAPL s'est progressivement individualisé du lupus systémique avec la reconnaissance du SAPL primaire [4]. Le traitement repose sur l'anticoagulation

à dose efficace, visant à obtenir un INR (International Normalized Ratio), compris entre 2,5 et 3, en cas de SAPL « veineux » ou entre 3 et 3,5 en cas de SAPL « artériel » [5]. La durée de l'anticoagulation n'est pas consensuelle, mais doit être très prolongée en cas de thrombose veineuse et poursuivie indéfiniment devant un événement artériel.

Définition et critères de classification du SAPLC

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (SAPLC) a été décrit pour la première fois par Asherson en 1992 [6]. Il s'agit d'une entité rare, concernant moins de 1 % des patients avec SAPL, mais dont le nombre de cas rapportés a considérablement augmenté depuis la description initiale (moins de dix cas en 1992, 50 cas en 1998, 130 cas en 2001 et plus de 400 cas en 2010). Le SAPLC est caractérisé par la survenue simultanée de multiples thromboses, typiques par leur prédominance microcirculatoire et conduisant à un tableau de défaillance multiviscérale [7,8].

La classification du SAPLC repose sur des critères ayant fait l'objet d'un consensus international [9], le SAPLC étant considéré comme « certain » devant (Tableau 2) :

- l'atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus ;
- se constituant en moins d'une semaine ;
- en présence d'aPL ;
- avec confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou un tissu.

En pratique, ces critères servent plus à constituer des cohortes homogènes de patients qu'à porter le diagnostic de SAPLC à l'échelon individuel [10].

Les principaux diagnostics différentiels du SAPLC sont :

- les microangiopathies thrombotiques, d'autant qu'il peut exister d'authentiques déficits en ADAMTS13 au cours du SAPL primaire [11] ;
- les thrombopénies immunoallergiques à l'héparine [12] ;
- l'endocardite marastique ;

L. Arnaud · Z. Amoura (✉)

Service de médecine interne 2,
centre national de référence lupus systémique
et syndrome des anticorps antiphospholipides,
hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP,
47–83, boulevard de l'hôpital,
F-75013 Paris cedex, France
e-mail : zahir.amoura@psl.aphp.fr

Institut national de la santé et de la recherche médicale,
Inserm UMR-S 945, Paris, France

Z. Amoura
UPMC université Paris 6, Paris, France

| Tableau 1 Consensus international sur la mise à jour des critères du SAPL [1] |
|---|
| <p>Critères cliniques</p> <p>Thrombose vasculaire Au moins 1 épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou pour l'examen anatomopathologique, la thrombose doit être présente sans qu'il y ait présence d'une inflammation vasculaire sous-jacente)</p> <p>Morbidité obstétricale Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée, avant la 10^e semaine d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34^e semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant la 10^e semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle</p> <p>Critères biologiques Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'ISTH Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99^e percentile), mesuré par une technique Elisa standardisée Anticorps anti-bêta2 GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99^e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique Elisa standardisée.</p> |
| <p>Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents</p> |

| Tableau 2 Syndrome catastrophique des antiphospholipides : consensus international sur les critères de classification [9] |
|---|
| <p>Critères de classification</p> <p>Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine)</p> |
| <p>SAPLC certain : présence des 4 critères SAPLC probable :</p> <p>Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du SAPLC Présence des critères 1, 2 et 4 Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3^e événement clinique en plus d'une semaine mais moins d'un mois, en dépit du traitement anticoagulant</p> |

- les myxomes de l'oreillette gauche ;
- et en cas de grossesse, le HELLP syndrome (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).

Données épidémiologiques

Le SAPLC est une complication rare d'une maladie rare ; les données épidémiologiques disponibles dans la littérature médicale sont donc à considérer avec précaution. L'analyse d'une série rétrospective de 250 cas de SAPLC par

Bucciarelli et al. [8] a néanmoins permis de préciser certaines données épidémiologiques, qui viennent d'être confirmées par la publication des données les plus récentes, issues elles aussi du registre international du SAPLC [13,14]. Le SAPLC est une pathologie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 ans), dont le sex-ratio est de 2,4 femmes pour un homme. Le SAPLC survient aussi souvent au cours du SAPL primaire (46 %) que chez des patients atteints de SAPL associé au lupus systémique (40 %) [13]. Il est souvent inaugural du SAPL (46 %), se traduisant alors par un tableau de défaillance multiviscérale sans que la

présence des aPL sous-jacents ne soit connue. Enfin, il existe dans plus de la moitié des cas (56 %) des facteurs précipitant l'apparition du SAPLC, tels que la survenue d'une infection (28 %), la chirurgie, les traumatismes, les procédures invasives (13 %), l'arrêt intempestif ou la mauvaise équilibration du traitement anticoagulant (8 %), les complications du post-partum (6 %), la poussée lupique (6 %), la prise d'estroprogestatifs (3 %) ou d'autres médicaments (bêtabloquants, phénothiazines, interféron alpha, anti-TNF-alpha...). L'imputabilité réelle de telle ou telle prise médicamenteuse reste toutefois très difficile à établir.

Manifestations cliniques

L'atteinte microcirculatoire prédominant au cours du SAPLC, tous les organes peuvent être atteints sans exception.

Atteinte rénale

L'atteinte rénale touche 70 % des patients [13]. Elle se manifeste sous la forme d'une HTA qui peut être modérée ou maligne, par une protéinurie et une hématurie microscopique, ainsi que par une insuffisance rénale aiguë, inconstante [7,8,15]. La ponction-biopsie rénale retrouve des thrombi organisés, comme au cours des autres microangiopathies thrombotiques [16]. L'arrêt de l'anticoagulation étant susceptible de précipiter la survenue d'un SAPLC, la ponction-biopsie rénale doit être toujours réalisée par voie transjugulaire au cours du SAPL. Plus rarement, l'apparition de l'atteinte rénale est associée à la survenue d'une thrombose de la veine rénale ou à un infarctus rénal.

Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est une manifestation fréquente du SAPLC (64 %) [13]. Elle se présente le plus souvent sous la forme d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), dont la mortalité est proche de 40 % [7,8]. Paradoxalement, la survenue d'une embolie pulmonaire est une éventualité peu fréquente au cours du SAPLC (15 %). Quand il a pu être réalisé, l'examen anatomopathologique pulmonaire retrouvait des lésions de microangiopathie thrombotique diffuse et d'hémorragie intra-alvéolaire.

Atteinte neurologique centrale

L'atteinte neurologique centrale est également fréquente (62 %) au cours du SAPLC [13], prenant soit la forme d'une souffrance encéphalique diffuse, et se traduisant par des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel soit par des accidents vasculaires ischémiques [8]. Lorsqu'elle est maligne, l'HTA peut se traduire par un tableau d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES).

Atteinte myocardique

L'atteinte myocardique (51 % des cas) est souvent compliquée d'une insuffisance cardiaque par atteinte microcirculatoire diffuse. Si certains auteurs soulignent que les occlusions coronaires sont peu fréquentes au cours du SAPLC [7,8], la fréquence de l'infarctus du myocarde dans la dernière mise à jour du registre international du SAPLC était de 25 % [13].

L'HTA fréquemment associée joue un rôle délétère sur la fonction ventriculaire gauche.

Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée est observée une fois sur deux, principalement sous la forme d'une nécrose ischémique des extrémités, d'un *livedo racemosa* ou d'hémorragies sous-unguéales en flammèches [7,8]. La réalisation d'une biopsie cutanée permet d'obtenir facilement une preuve histologique d'une atteinte microcirculatoire (Tableau 2).

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est retrouvée dans un tiers des cas. Elle s'explique par la survenue d'une ischémie microvasculaire intrahépatique.

Atteinte digestive

L'atteinte digestive est présente dans 23 % des cas, principalement sous la forme de douleurs abdominales ischémiques [7,8]. La survenue d'une cholécystite alithiasique ou d'une pancréatite a également été rapportée [17,18]. La survenue d'une rupture splénique est une complication exceptionnelle [19].

Atteinte surrénalienne

L'atteinte surrénalienne n'est pas rare (13 % des cas). Le diagnostic de nécrose surrénalienne doit être systématiquement évoqué chez un patient présentant un SAPLC et une normo- ou une hypotension artérielle, a fortiori s'il existe des douleurs abdominales ou lombaires. Cette atteinte peut se traduire par un tableau d'insuffisance surrénalienne subaiguë ou aiguë, ou être découverte fortuitement lors de la réalisation d'un scanner abdominal. Elle s'explique par l'apparition d'un infarctus veineux surrénalien ou par la constitution d'une hémorragie intrasurrénalienne secondaire.

Manifestations biologiques du SAPLC

L'intérêt des tests immunologiques est très réduit à la phase initiale du SAPLC [7]. En effet, le SAPLC est souvent

révélateur du SAPL sous-jacent [8], et la présence des aPL est fréquemment méconnue à ce stade. Par ailleurs, la survenue du SAPLC implique une prise en charge thérapeutique immédiate, qui ne saurait attendre le résultat de la recherche des aPL, non disponibles en urgence. Les anticorps antinucléaires sont détectés dans 47 % des cas [8]. L'atteinte des éléments figurés du sang n'est pas rare, et une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes par mm³ est retrouvée dans 47 % des cas [8,13]. Les stigmates biologiques d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont présents dans 15 % des cas [8]. Dans la série de Bucciarelli et al., la survenue d'une anémie hémolytique associée à la présence de schizocytes est une éventualité peu fréquente (9 % des cas), mais ces données sont rétrospectives et il n'est pas certain que les signes de microangiopathie thrombotique aient été recherchés systématiquement [8]. Enfin, la mise en évidence d'un INR supérieur à 10 dans un contexte de SAPLC doit faire évoquer la possibilité d'une hépatite ischémique avec thrombose des gros vaisseaux hépatiques ou la survenue d'un syndrome de Budd-Chiari [8].

Diagnostiques différentiels et pièges diagnostiques

Un certain nombre de situations sont susceptibles de retarder la prise en charge du SAPLC soit parce qu'il s'agit d'un diagnostic différentiel, soit du fait d'une présentation atypique [20]. L'apparition transitoire d'aPL non thrombogènes est une situation fréquente au cours des processus infectieux [21] ou lors des séjours prolongés en réanimation. Dans une série de 51 patients sans coagulopathie connue, hospitalisés dans un service de soins intensifs, 69 % des patients avaient un allongement du TCA, et la recherche d'un anticoagulant circulant lupique était positive chez 53 % d'entre eux [22]. Les contrôles réalisés à distance montraient que ces anomalies étaient contemporaines du séjour en réanimation, et vraisemblablement liées à la présence d'une infection évolutive. La recherche d'aPL doit donc être interprétée en tenant compte du contexte spécifique dans lequel les patients sont hospitalisés. De plus, les traitements anticoagulants tels que l'héparine ou la warfarine peuvent entraîner une fausse positivité ou au contraire une fausse négativité de la recherche d'anticoagulant circulant lupique, ce qui peut induire le clinicien en erreur [23]. Le traitement par héparine soulève le diagnostic différentiel de la thrombopénie immunoallergique de type II, dont le diagnostic repose essentiellement sur la présence d'anticorps anti-héparine-PF4 et sur l'anamnèse de la thrombopénie. Notons que des anticorps anti-héparine-PF4 ont été mis en évidence chez des patients lupiques ou avec aPL n'ayant jamais reçu d'héparine [24]. Enfin, le diagnostic différentiel avec les microangiopathies thrombotiques telles que le purpura thrombotique thrombo-

cytopénique, le syndrome hémolytique et urémique ou le HELLP syndrome en cas de grossesse est souvent complexe [25]. Les SAPLC avec thrombopénie s'accompagnent plus fréquemment de CIVD, d'hémolyse, de schizocytes et d'une positivité des produits de dégradation de la fibrine que ceux sans thrombopénie [26], conduisant certains auteurs à proposer le concept de « MAPS » (*microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes*) [27,28].

Stratégie diagnostique

Il a récemment été souligné que le SAPLC survenait de novo, c'est-à-dire chez des patients n'ayant aucun antécédent thrombotique, dans un peu moins de 50 % des cas [29]. Les antécédents thrombotiques et obstétricaux doivent donc être recherchés avec soin, et il est fondamental de faire préciser par le patient ou sa famille si une recherche d'aPL a été précédemment réalisée ou si un diagnostic de SAPL précédemment porté. La mise en évidence d'un livedo est un argument indirect en faveur du diagnostic de SAPL, mais d'interprétation difficile chez ces patients à l'hémodynamique instable. Enfin, la recherche d'une valvulopathie mitrale doit être systématique.

Les algorithmes diagnostiques du SAPLC ont été récemment précisés [20], selon que les patients ont des antécédents de SAPL ou des aPL positifs (Fig. 1), ou que le SAPLC est révélé par la survenue de nouvelles thromboses dans deux ou trois organes (Figs. 2,3). Selon le consensus international sur les critères de classification du SAPLC de 2003, l'obtention d'une preuve histologique de thrombose microcirculatoire est en théorie indispensable pour pouvoir classer un patient en SAPLC défini [9]. En pratique, l'absence de cette biopsie ne remet pas en question le diagnostic et représente le principal motif de classement des patients en « SAPLC probable » dans les registres de SAPLC [13].

Mortalité

La mortalité globale du SAPLC est très élevée, de l'ordre de 45 % [7,8,30,31]. Cependant, l'analyse des patients traités pour SAPLC entre 2001 et 2005 montre une amélioration relative de la survie par rapport à la période antérieure et atteint maintenant 35 % dans les grandes séries [30]. Cela s'explique probablement par une reconnaissance et une prise en charge plus précoces de la pathologie [8]. L'analyse très récente du registre international du SAPLC [30] montre que les principales causes de mortalité étaient l'atteinte du SNC (20 % dont les accidents vasculaires cérébraux : 13 %), l'atteinte cardiaque (14 %) et les infections (14 %). L'étude des facteurs pronostiques indique que la mortalité du SAPLC était accrue en cas de forme secondaire à un lupus systémique, en présence d'anticorps antinucléaires sans

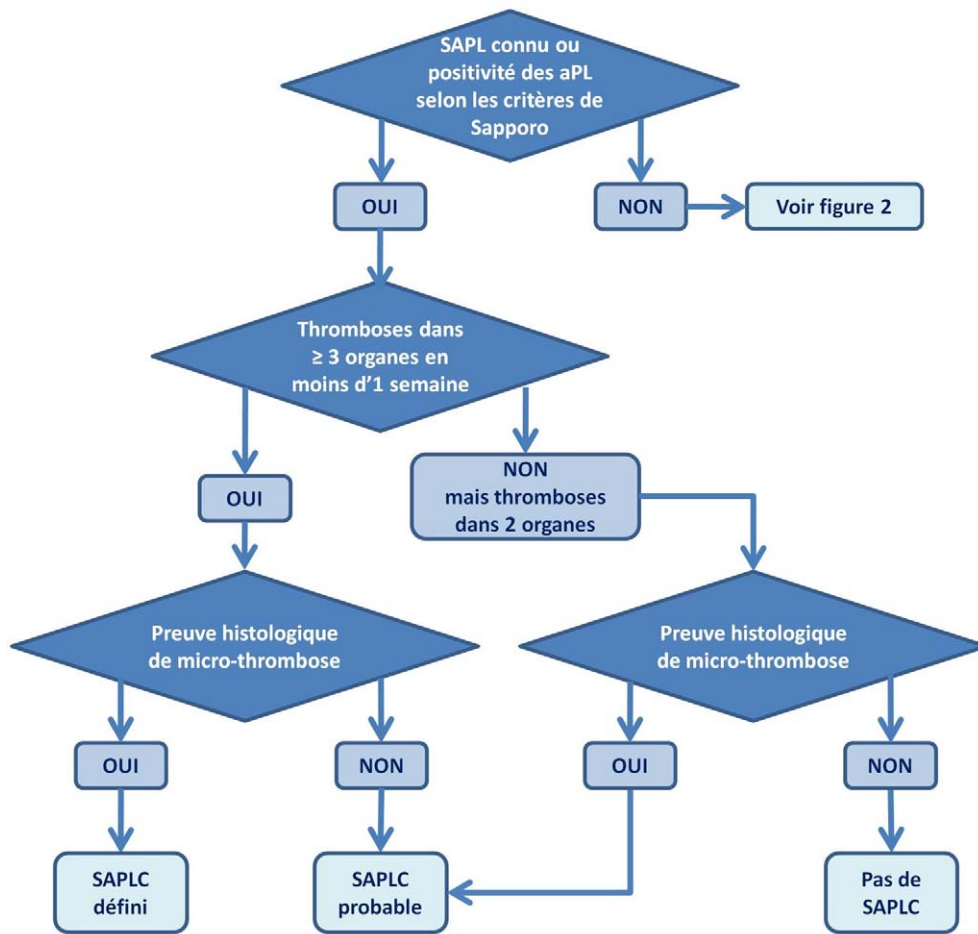


Fig. 1 Arbre diagnostique du SAPLC lorsque le patient a un SAPL ou est déjà connu pour avoir des aPL positifs [20]

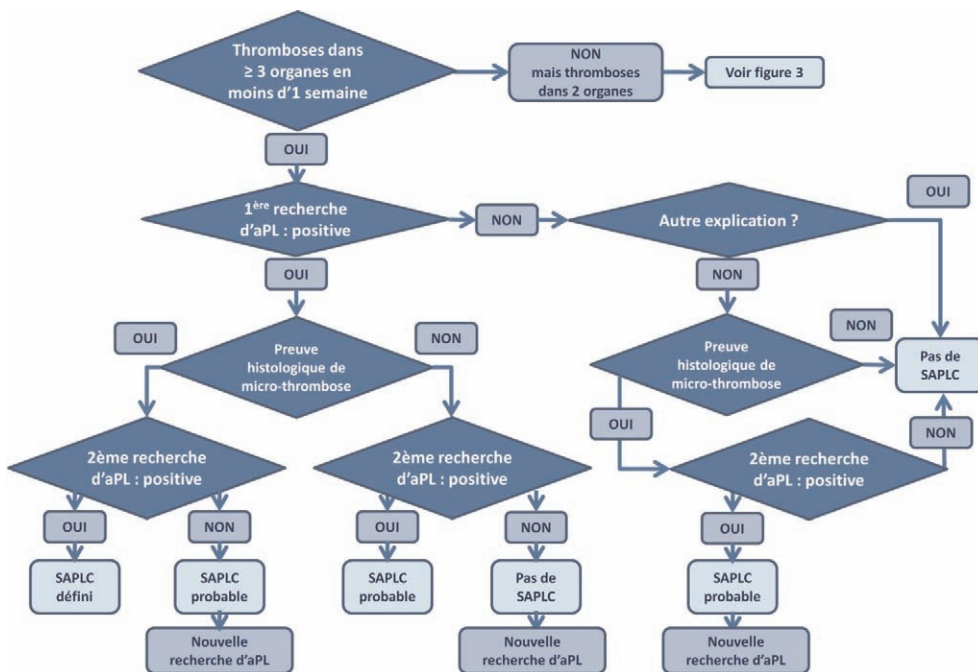


Fig. 2 Arbre diagnostique du SAPLC, devant ≥ 3 nouvelles thromboses d'organe, survenues en moins d'une semaine [20]

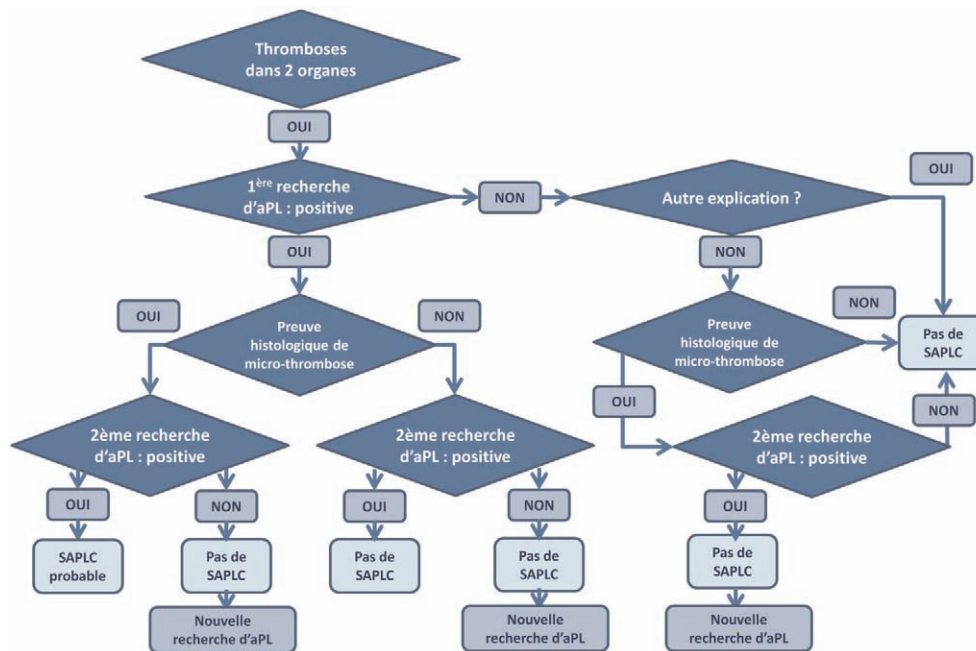


Fig. 3 Arbre diagnostique du SAPLC, devant 3 nouvelles thromboses d'organe, survenues en moins d'une semaine [20]

critères de lupus, mais surtout en l'absence de traitement anticoagulant (mortalité sans traitement anticoagulant : 78 contre 37 % avec anticoagulants ; $p < 0,0001$).

Le suivi au long cours des patients ayant survécu à l'épisode initial a permis de préciser que le taux de récurrence du SAPLC était très faible, de l'ordre de 1,6 % [32].

Traitement

Le traitement du SAPLC est largement empirique (Fig. 4) et repose avant tout sur l'anticoagulation à dose efficace, débutée le plus précocement possible, quelle que soit l'importance de la thrombopénie associée [5]. L'étude rétrospective de Bucciarelli et al. a montré que 15 % des 250 patients, qui n'avaient pas bénéficié d'un traitement anticoagulant, avaient un pronostic très péjoratif (évolution favorable sous anticoagulants : 63 versus 22 % sans anticoagulants ; $p < 0,0001$) [8]. La grande fréquence des complications infectieuses doit faire envisager l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste systématique chez ces patients. Une corticothérapie à forte posologie est fréquemment prescrite (78 % des cas). Même si le bénéfice de cette attitude n'est pas formellement démontré, l'usage et la prudence incitent à sa mise en œuvre systématique dans un tel contexte. Les autres traitements (cyclophosphamide, plasmaphèreses [33], immunoglobulines intraveineuses [34–36], rituximab [37–40], eculizumab [41]) associés aux anticoagulants et aux corticoïdes n'ont pas formellement démontré leur efficacité, et leur utilisation reste empirique [42,43].

Prévention du SAPLC

Il existe des facteurs déclenchants dans 56 % des cas de SAPLC [8] : infections (28 %), chirurgie, traumatismes, gestes invasifs (13 %), association à une néoplasie (8 %), arrêt ou insuffisance du traitement anticoagulant (8 %). L'anticoagulation ne doit donc être arrêtée qu'en cas d'absolue nécessité au cours du SAPLC, et les gestes invasifs doivent être si possible remplacés par leurs équivalents non invasifs (exemple : coloscanner plutôt que coloscopie, en l'absence de geste interventionnel). Enfin, il existe des recommandations visant à optimiser la prise en charge des patients avec SAPLC devant bénéficier d'une intervention chirurgicale [44].

Conclusion

Le SAPLC est une entité rare, caractérisée par la survenue de thromboses multiples et simultanées conduisant à un tableau de défaillance multiviscérale. Le SAPLC est fréquemment inaugural du SAPL sous-jacent. Le diagnostic doit donc être évoqué sans que l'existence des aPL ne soit connue. Le traitement du SAPLC repose sur la prescription d'une anticoagulation à dose efficace, débutée le plus précocement possible, quelle que soit l'importance de la thrombopénie sous-jacente. Les autres traitements n'ont pas fait la démonstration de leur efficacité mais sont fréquemment prescrits, de manière empirique. La prévention du SAPLC est un concept récent. L'anticoagulation ne doit être interrompue qu'en cas de réelle nécessité chez les patients SAPLC, et les gestes

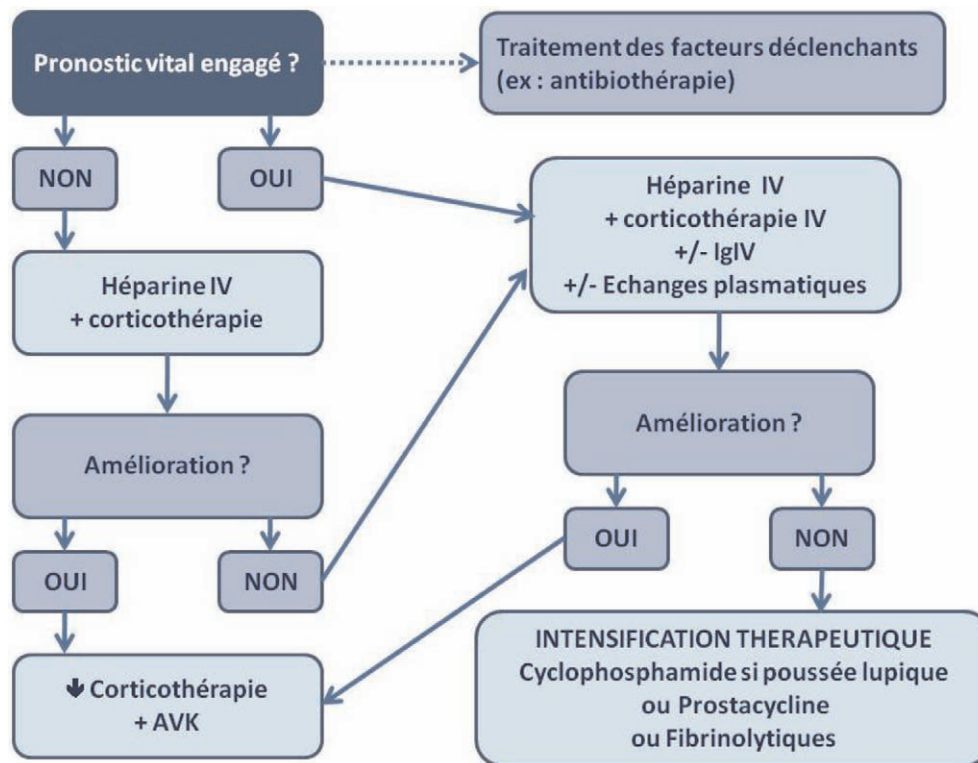


Fig. 4 Proposition de prise en charge thérapeutique face à une suspicion de syndrome catastrophique des antiphospholipides

invasifs remplacés par leurs équivalents non invasifs. En dépit d'une meilleure reconnaissance de la pathologie, le SAPLC reste une affection sévère, dont le taux de mortalité est supérieur à 30 %. La prise en charge des patients avec SAPLC doit être idéalement réalisée conjointement entre les services de réanimation et les équipes habituées à la prise en charge de ces patients complexes.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (aps). *J Thromb Haemost* 4:295–306
- Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al (2004) Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 63:1312–7
- Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al (2006) Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 35:322–32
- Asherson RA (1988) A "Primary" Antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 15:1742–6
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al (1995) The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332:993–7
- Asherson RA (1992) The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19:508–12
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al (1998) Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 77:195–207
- Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, et al (2006) Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev* 6:72–5
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 12:530–4
- Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al (2005) Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 64:1205–9
- Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, et al (2004) Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe adamts-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 50:3260–4
- Lasne D, Saffroy R, Bachelot C, et al (1997) Tests for heparin-induced thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 97:939
- Cervera R (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome (caps): Update from the "caps registry". *Lupus* 19:412–8
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al (2009) Catastrophic antiphospholipid syndrome (caps): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the "Caps registry". *J Autoimmun* 32: 240–5
- Lacueva J, Enriquez R, Cabezu JB, et al (1993) Acute renal failure as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 64:479–80

16. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al (1999) The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10:507–18
17. Dessailoud R, Papo T, Vaneecloo S, et al (1998) Acalculous ischemic gallbladder necrosis in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 41:1318–20
18. Papo T, Le Thi Huong D, Godeau P, Piette JC (1997) Pancréatites et maladies systémiques. *Gastroenterol Clin Biol* 768–75
19. Okano K, Oshima M, Kakinoki K, et al (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome (asherson's syndrome) presenting with a splenic rupture. *Surgery* [Epub a head of print]
20. Erkan D, Espinosa G, Cervera R (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* [Epub a head of print]
21. Avcin T, Toplak N (2007) Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 9:212–8
22. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, et al (2002) Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med* 30:763–70
23. Pengo V, Biasiolo A, Gesele P, et al (2007) Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost* 5:925–30
24. Alpert D, Mandl LA, Erkan D, et al (2008) Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with igm antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 67:395–401
25. Shimizu M, Yamazaki M, Horisawa T, et al (2009) Catastrophic anti-phospholipid syndrome associated with escherichia coli o157 infection. *Rheumatology (Oxford)* 48:1168–9
26. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al (2005) Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 64:943–6
27. Asherson RA, Cervera R (2008) Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ("Maps"): Semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev* 7:164–7
28. Praprotnik S, Ferluga D, Vizjak A, et al (2009) Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 36:109–25
29. Cervera R (2010) Update on the diagnosis, treatment and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 12:70–6
30. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R (2009) The caps registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid superieur syndrome. *Lupus* 18:905–12
31. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R (2008) superieur morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost* 34:290–4
32. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al (2003) Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 62:530–3
33. Bortolati M, Marson P, Fabris F, et al (2009) Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure: Report of four cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 8:297–301
34. Zar T, Kaplan AA (2008) Predictable removal of anticardiolipin antibody by therapeutic plasma exchange (tpe) in catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (caps). *Clin Nephrol* 70:77–81
35. Boura P, Papadopoulos S, Tselios K, et al (2005) Intracerebral hemorrhage in a patient with sle and catastrophic antiphospholipid syndrome (caps): Report of a case. *Clin Rheumatol* 24:420–4
36. Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, et al (1997) Catastrophic antiphospholipid syndrome: Response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 40:1534–9
37. Iglesias-Jimenez E, Camacho-Lovillo M, Falcon-Neyra D, et al (2010) Infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with rituximab. *Pediatrics* 125:e1523–8
38. Nageswara Rao AA, Arteaga GM, Reed AM, et al (2009) Rituximab for successful management of probable pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 52:536–8
39. Manner H, Jung B, Tonassi L, et al (2008) Successful treatment of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (caps) associated with splenic marginal-zone lymphoma with low-molecular weight heparin, rituximab and bendamustine. *Am J Med Sci* 335:394–7
40. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, et al (2008) Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: Report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 37:366–72
41. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA (2010) Eculizumab and renal transplantation in a patient with caps. *N Engl J Med* 362:1744–5
42. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R (2002) Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 29:2006–11
43. Iglesias-Jimenez E, Camacho-Lovillo M, Falcon-Neyra D, et al (2010) Infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with rituximab. *Pediatrics* 125:e1523–8
44. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD (2002) Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: Hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 29:843–9