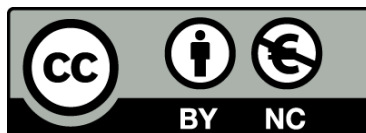




UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Afectació cardíaca a la síndrome antifosfolípídica

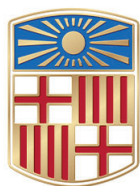
Isaac Pons Martín del Campo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 4.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 4.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0. Spain License**.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Afectació cardíaca a la síndrome antifosfolipídica

*Memòria de tesi doctoral presentada per Isaac Pons Martín del Campo per
optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona*

Dirigida per Gerard Espinosa Garriga, Professor Associat de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona, i Ricard Cervera Segura, Professor Agregat de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

23 d'abril, 2024

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi i els treballs que formen part, no es podrien haver portat a terme sense la col·laboració de moltes persones que de manera personal i professional han participat en la seva realització. Entre elles vull mostrar el meu agraïment especial:

Al Professor Gerard Espinosa, tutor i co-director d'aquesta tesi, per haver-me atorgat l'honor i privilegi de ser el meu referent en aquesta etapa investigadora. La seva excel·lència clínica i investigadora només es veu superada per la seva disponibilitat i generositat.

Al Professor Ricard Cervera, co-director d'aquesta tesi, per haver-me donat l'oportunitat de créixer professionalment sota el seu mestratge. Incansable, entusiasta i accessible, ha esdevingut el metrònom d'aquest treball.

A Joana Louro i Alba Jerez, companyes en diferents etapes durant aquest trajecte. Sense la seva participació aquesta tesi no hagués estat possible.

Al Doctor Ignasi Rodríguez-Pintó, per la seva predisposició a l'hora d'integrar-me en el projecte.

A la Doctora Anna Ponce, pel seu altruisme en les fases finals d'aquesta tesi.

A la Doctora Mónica Rodríguez, per la seva aportació desinteressada en el disseny estadístic d'aquesta tesi.

A la Doctora Marta Sitges i la Doctora Bàrbara Vidal, per la seva contribució en els moments més crítics d'aquesta tesi.

Al Professor Doruk Erkan i al Professor Yehuda Shoenfeld, per haver-me donat l'oportunitat d'atorgar una major dimensió a aquesta tesi.

Al Doctor Xavi Pla, referent clínic en els meus inicis en la Medicina. El seu exemple m'ha donat forces per no defallir.

Al Doctor Pere Comas, a Agustín Mínguez, a la Doctora Vanessa Pascual, al Doctor Domingo Ruíz i al Doctor Manel Crespo, els meus caps de servei durant aquest temps. Sense la seva complicitat aquesta tesi no hagués estat possible.

Als companys de Medicina Interna, tant a l'hospital d'Igualada com a Althaia, per la sobrecàrrega assistencial que hagi pogut implicar el temps que he destinat a aquesta tesi.

A la Mireia, el meu pilar emocional i companya de vida. Gràcies per la seva paciència, sacrifici i esforç durant tot aquest temps.

Al Martí, al Roc i al Bru, els principals damnificats per les hores destinades a aquesta tesi.

A tots els malalts que constitueixen el material humà d'aquesta tesi per la seva col·laboració desinteressada.

FINANÇAMENT

Aquesta tesi no ha rebut cap tipus de finançament.

ÍNDEX

Abreviatures i acrònims	1-2
Enumeració dels articles de la tesi	3
Introducció	
Anticossos antifosfolipídics	4-5
Etiopatogènia de la síndrome antifosfolipídica	5-8
Epidemiologia de la síndrome antifosfolipídica	8-9
Clínica de la síndrome antifosfolipídica	9-11
Criteris classificatoris de la síndrome antifosfolipídica	11
Nous criteris classificatoris ACR/EULAR per la síndrome antifosfolipídica	11-16
Tractament de la síndrome antifosfolipídica	17
Síndrome antifosfolipídica catastròfica	18
Etiopatogènia de la síndrome antifosfolipídica catastròfica	19
Clínica de la síndrome antifosfolipídica catastròfica	20
Criteris classificatoris de la síndrome antifosfolipídica catastròfica	21
Tractament de la síndrome antifosfolipídica catastròfica	21-23

Manifestacions clíniques associades als anticossos antifosfolipídics	24
Manifestacions cardíaques associades als anticossos antifosfolipídics	25
Etiopatogènia de l'afectació valvular cardíaca en la síndrome antifosfolipídica	25-26
Epidemiologia de l'afectació cardíaca en la síndrome antifosfolipídica	27-28
Tractament de l'afectació valvular cardíaca en la síndrome antifosfolipídica	28-29
Hipòtesis	30
Objectius	31
Material, mètodes i resultats: Treballs publicats	
Comentari del primer treball	32-33
<i>Heart Valve Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of a Single Centre</i>	34-49
Comentari del segon treball	50
<i>Cardiac involvement in the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Lessons from the "CAPS registry"</i>	51-57
Discussió	58-67
Conclusions	68-69
Bibliografia	70-84

ABREVIATURES I ACRÒNIMS

AAC: Anticossos Anticardiolipina

AAF: Anticossos Antifosfolipídics

AAS: Àcid Acetilsalicídic

a β 2GPI: Anticossos AntiBeta 2-Glicoproteïna I

ACODs: Anticoagulants Orals d'Acció Directa

ACR: Col·legi Americà de Reumatologia

AHM: Anèmia Hemolítica Microangiopàtica

AIT: Accident Isquèmic Transitori

AL: Anticoagulant Lúpic

AVC: Accident Vascular Cerebral

AVK: Antagonistes de la Vitamina K

β 2GPI: Beta 2-Glicoproteïna I

FRCV: Factors de Risc Cardiovascular

EEII: Extremitats Inferiors

ELISA: Tècniques d'Assaig d'Immunoadsorció Lligat a l'Enzim

ETE: Ecocardiograma Transesofàgic

ETNB: Endocarditis Trombòtica No Bacteriana

ETT: Ecocardiograma Transtoràcic

EULAR: Aliança Europea d'Associacions de Reumatologia

HBPM: Heparina de Baix Pes Molecular

HLA: Complex Major d'Histocompatibilitat

HTA: Hipertensió Arterial

IgIV: Immunoglobulines Intravenoses

INR: Índex Internacional Normalitzat

LES: Lupus Eritematós Sistèmic

MTV: Malaltia Tromboembòlica Venosa

NETs: Trampes Extracel·lulars dels Neutròfils

PTI: Púrpura Trombocitopènica Immune

RCV: Risc Cardiovascular

RM: Ressonància Magnètica

SAF: Síndrome Antifosfolipídica

SAF: Síndrome Antifosfolipídica Catastròfica

SAFP: Síndrome Antifosfolipídica Primària

SITH: Societat Internacional de Trombosi i Hemostàsia

SNC: Sistema Nerviós Central

TTPA: Temps de Tromboplastina Parcial Activat

TVP: Trombosi Venosa Profunda

TVS: Trombosi Venosa Superficial

ENUMERACIÓ D'ARTICLES DE LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de dos objectius generals, sis objectius específics i dos articles:

1. **Isaac Pons**; Joana Louro; Marta Sitges; Bàrbara Vidal; Ricard Cervera; Gerard Espinosa.

Heart Valve Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of a Single Centre.

J. Clin. Med. 2023, Volume 12, Issue 8, 2996

Factor d'impacte 3.9. Q2 (58/169) en la categoria "Medicine, General & Internal" segons Journal Citation Reports.

Scientific Journal Ranking 0.94. Q1 en la categoria "Medicine, Miscellaneous" segons Scimago Journal Ranking.

2. **Isaac Pons**; Alba Jerez; Gerard Espinosa; Ignasi Rodríguez-Pintó; Doruk Erkan; Yehuda Shoenfeld; Ricard Cervera; CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 1).

Cardiac involvement in the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Lessons from the "CAPS registry".

Semin Arthritis Rheum. 2024, Volume 66, 152439.

Factor d'impacte: 5.0. Q2 (10/34) en la categoria "Rheumatology" segons Journal Citation Reports.

Scientific Journal Ranking 1.59. Q1 en la categoria "Medicine, Rheumatology" segons Scimago Journal Ranking.

INTRODUCCIÓ

La síndrome antifosfolipídica (SAF) es defineix clínicament per trombosis arterials i venoses, sovint amb tendència a la recurrència, i per complicacions obstètriques en forma d'avortaments de repetició i pèrdues fetals. Aquesta síndrome pot associar-se també a altres manifestacions clíniques com la corea, mielitis transversa, afectació valvular cardíaca, *livedo reticularis* o la presència de trombocitòpenia o anèmia hemolítica. Conjuntament amb aquestes manifestacions clíniques, es defineix des del punt de vista de laboratori per la troballa de forma persistent dels anomenats anticossos antifosfolipídics (AAF) [1].

Aquesta síndrome va ser descrita per l'equip del doctor Graham Hughes el 1983 [2], quan va plantejar la relació existent entre fenòmens de trombosi venosa recurrent, pèrdues fetals, patologia neurològica i la presència d'anticoagulant lúpic (AL) com a mecanisme patogènic comú.

La SAF pot presentar-se com a una única entitat, denominant-se SAF primària (SAFP), o associada a altres malalties autoimmunes, principalment al lupus eritematós sistèmic (LES).

Anticossos antifosfolipídics

L'AL va ser el primer dels AAF en ser identificat. La primera descripció es remunta a 1952, quan es va descriure, en pacients amb LES, la presència de resultats falsament positius en el test reagínic de la sífilis, una prova basada en la detecció d'anticossos contra la cardiolipina (AAC). Aquell mateix any es va descriure un inhibidor de la coagulació en pacients amb LES que presentaven un allargament de la coagulació plasmàtica que no es corregia amb plasma normal [3]. Això va motivar la introducció del seu nom el 1972 [4]. Posteriorment, amb la identificació de la SAF, es va veure que l'AL s'associava, paradoxalment, a fenòmens trombòtics *in vivo* [5].

Els AAC van ser els següents AAF en ser identificats. Van determinar-se per primer cop el 1983 [6], quan s'intentava millorar l'estandardització de l'AL.

El 1990, tres grups independents [7-9] van descobrir que la unió dels AAC al seu antígen depenia de la presència d'un cofactor plasmàtic, que va ser identificat com la β 2glicoproteïna I (β 2GPI) o apolipoproteïna H. Això va permetre identificar un altre tipus d'AAF, els anticossos anti- β 2GPI (a β 2GPI) i distingir dues poblacions d'AAC [10]: els dependents d'aquest cofactor, que s'associen a manifestacions clíniques de la SAF i els no dependents, que no solen associar-se a aquestes manifestacions, i que, per exemple, solen aparèixer associats a infeccions.

A més d'aquests anticossos considerats com a classificatoris per la SAF, s'han descrit altres de característiques similars als AAF que reconeixen proteïnes unides a altres fosfolípids aniònics, com els anticossos antiàcid-fosfatídic, anti-fosfatidilinositol o anti-fosfatidilserina, i s'han identificat nous anticossos dirigits contra proteïnes unides a fosfolípids sent els més importants els anticossos anti-protrombina [11]. També s'han descrit altres anticossos presents en pacients amb SAF, amb característiques biològiques i paper etiopatogènic molt menys conegut com poden ser els anticossos anti-anexina, anti-LDL-oxidada, anti-cèl·lula endotelial, o els encara menys coneguts anticossos anti-trombomodulina, anti-proteïna C o anti-proteïna S [11-12].

Etiopatogènia de la síndrome antifosfolipídica

La producció d'AAF s'ha relacionat amb agents infecciosos i, de fet, moltes infeccions poden anar acompanyades d'un augment del títol dels AAF i de manifestacions clíniques de la SAF. En models murins s'ha demostrat que els AAF es poden sintetitzar en clons de cèl·lules B a partir d'epítops expressats per agents infecciosos gràcies a un mimetisme a nivell d'aminoàcids i conformació estructural entre molècules bacterianes i virals i la β 2GPI [13].

S'ha postulat que altres factors ambientals, com fàrmacs o neoplàsies, puguin induir la síntesi d'AAF. La proliferació cel·lular excessiva i/o apoptosi insuficient

en el càncer comporta a nivell cel·lular una exposició de fosfatidilserina a nivell de la membrana cel·lular, sent plausible la presència d'autoanticossos contra aquestes cèl·lules apoptòtiques amb epítops que inclourien complexos de fosfolípids com la fosfatidilserina i la β 2GPI [14].

D'altra banda, els AAF s'han descrit en un 2% de població jove sana i fins un 12% en població d'edat avançada, pel que també s'han relacionat amb grups d'anticossos naturals destinats a realitzar funcions reguladores del sistema immune que, sota certes condicions com la presència d'estrès oxidatiu, es poguessin convertir en patogènics [15].

La β 2GPI és una proteïna altament glicosilada a la que se li ha assignat una funció anticoagulant natural, i té la capacitat d'unir-se a fosfolípids de càrrega negativa com la cardiolipina, la fosfatidilserina o el fosfatidilinositol. Un cop unida a fosfolípids, pateix un canvi estructural exposant un epítop críptic amb alta afinitat per diferents anticossos.

En aquest procés d'unió, la β 2GPI es dimeritza formant un complex que estabilitza la unió amb l'anticòs. Aquest complex format pels fosfolípids aniònics, les dues molècules de β 2GPI i l'anticòs és capaç d'interactuar amb diverses reaccions hemostàtiques i de receptors cel·lulars [16] que explicarien el desenvolupament de les manifestacions trombòtiques i obstètriques (Taula 1).

El sistema del complement també s'ha vist implicat en el desenvolupament de trombosi i pèrdues fetals a la SAF [17], posant de manifest un paper inflamatori en la etiopatogènia d'aquesta síndrome. Els dominis antigènics dels AAF poden activar la cascada del complement i unir-se als receptors FcY. L'activació del complement té dos efectes directes sobre els AAF, indueix la trombosi i activa les cèl·lules endotelials [18].

Diversos estudis han demostrat el paper de l'activació del complement en la patologia placentària a la SAF [18], on els complexos β 2GPI-AAF s'uneixen a la placenta i promouen l'activació de la via clàssica del complement. Les fraccions activades de C3 i C5 promouen el reclutament i activació dels neutròfils, monòcits i plaquetes, i alliberen un seguit de mediadors inflamatoris. Aquest

estat proinflamatori augmenta l'estrès oxidatiu, provocant el dany trofoblàstic i finalment pèrdues fetals.

Taula 1. Vies patogèniques dels anticossos antifosfolipídics.

Interacció amb receptors cel·lulars	Interacció amb processos d'hemostàsia
<p>Cèl·lules endotelials</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cèl·lules proinflamatòries. - Cèl·lules protrombòtiques. 	<p>Coagulació</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resistència a la proteïna C activada. - Inhibició de l'activitat cofactor de la proteïna S. - Inhibició de l'antitrombina. - Inhibició de la via de l'inhibidor del factor tissular. - Dipòsit d'immunocomplexes. - Inducció de la formació de micropartícules.
<p>Monòcits</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inducció del factor tissular a través de la interacció amb els receptors tipus Toll 4. 	<p>Fibrinòlisi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibició de l'activitat de l'activador tissular del plasminogen. - Inhibició de la fibrinòlisi mitjançant la interacció amb antiplasmina. - Activació del factor XI.
<p>Plaquetes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activació i inducció de l'agregació a través dels receptors relacionats amb la proteïna-8 i els receptors d'adhesió plaquetària glicoproteïna Ibα. 	

Tot i no estar ben definit, es considera que els AAF també juguen un paper en el desenvolupament de l'aterosclerosi. L'oxidació de la LDL és un factor clau en el procés aterogènic. Aquesta LDL oxidada és la forma de LDL que es troba en les plaques d'aterosclerosi. Els productes alliberats durant la seva oxidació són citotòxics, quimiotàctics i proinflamatoris.

La LDL oxidada és la forma de LDL que és fagocitada pels macròfags i que, un cop acumulades grans quantitats de LDL oxidada es convertiran en cèl·lules espumoses, promotores de l'estria grassa. En l'entrada de la LDL oxidada als macròfags hi intervé decisivament la β 2GPI [19], que forma un complex estable LDL oxidada- β 2GPI amb propietats immunogèniques, provocant la producció d'anticossos IgG contra aquests complexos. Aquest anticossos provoquen un increment de l'absorció dels complexos per part del macròfag [20], afavorint la formació de cèl·lules espumoses i el desenvolupament d'aterosclerosi.

Per últim, en la resposta immune cel·lular contra les infeccions, els neutròfils donen una ràpida resposta, unint-se a l'endoteli activat i envaint els teixits infectats. Un dels seus mecanismes antibacterians és la producció de les trampes extracel·lulars dels neutròfils (NETs pel seu acrònim en anglès *neutrophil extracellular traps*) [21]. Son un conglomerat de cromatina nuclear que s'escapa del límits del nucli i es dispersa com una xarxa amorfa des de la cèl·lula. Les seves fibres s'uneixen als grànuls dels neutròfils potenciant l'activitat bactericida de la xarxa o trampa.

Els neutròfils dels pacients amb SAF tenen una major capacitat d'alliberar NETs [22] i s'ha demostrat que el material trombòtic en pacients amb SAF incorpora material derivat de les NETS [22-23].

La participació de forma conjunta del sistema immune innat i l'adquirit en la SAF, fan que la comprensió dels punts claus de la seva etiopatogènia sigui extremadament difícil [24], precisant d'estudis coordinats i exhaustius en diferents entorns clínics i de recerca per seguir avançant en el seu coneixement.

Malgrat la presència dels AAF, la SAF només es manifestarà si existeix una determinada predisposició genètica, havent-se relacionat amb gens del complex major d'histocompatibilitat (HLA) de classe II i amb polimorfismes de la β 2GPI [25]. En una revisió de la matèria, s'ha intentat definir quin és el pes d'aquest paper genètic en l'etiopatogènia de la SAF, però atenent l'heterogeneïtat de l'especificitat antigènica dels AAF, es destaca la dificultat per definir quins són els factors genètics implicats [25].

Epidemiologia de la síndrome antifosfolipídica

S'ha estimat una incidència anual de la SAF de 2/100.000 persones, mentre que la seva prevalença es mou al voltant de 50/100.000 persones [26].

Prenent com a referència la informació obtinguda del registre "*Europhospholipid Project Group*" [27], amb un 98,5% de pacients caucàsics, s'ha descrit una major freqüència de la SAF en dones amb una proporció de 5 a 1, fet més

marcat en pacient amb LES associat (7 a 1). En les dones, alguns símptomes com l'artritis, *livedo reticularis* i migranya son més freqüents, mentre que en els homes hi ha una major freqüència d'infart agut de miocardi (IAM) i de trombosi arterial perifèrica. L'edat de debut de la malaltia es situa en la trentena, tot i que en el cas de la SAF es retarda fins a la quarta dècada de la vida.

Clínica de la síndrome antifosfolípídica

Les manifestacions més freqüents en la SAF són les trombosis, que poden afectar a qualsevol òrgan i a vasos de qualsevol calibre. D'elles, la trombosi i/o embòlia venosa és la més freqüent [27]. A diferència del que succeeix amb les trombosis en context de trombofílies congènites, les trombosis de la SAF poden aparèixer a qualsevol localització del territori vascular.

Les complicacions obstètriques són l'altra manifestació característica de la SAF. La més comú és l'avortament espontani. Altres característiques obstètriques de la SAF són les pèrdues fetals, preeclàmpsia greu o insuficiència placentària [27-28].

Fins una quarta part dels pacients amb AAF presenten trombocitopènia, que sol presentar-se amb xifres $>50 \times 10^9/L$. Igualment, en la mateixa proporció es troben AAF positius en pacients amb púrpura trombocitopènica immune [29]. En tots dos casos ens trobem amb el mateix fenomen, ja que els AAF no tenen cap relació amb els anticossos antiplaquetaris, que són els causants de la trombocitopènia. L'anèmia hemolítica autoimmune i menys freqüentment, la necrosi de medul·la òssia i les síndromes microangiopàtiques són altres manifestacions hematològiques associades als AAF [30].

El sistema nerviós central (SNC) és el territori més freqüentment afectat en les trombosis arterials, generalment en forma d'accident vascular cerebral (AVC) o accident isquèmic transitori (AIT) [27]. La presència dels AAF també s'ha associat a altres manifestacions neurològiques, com la trombosi de sinus venosos, mielopatia, corea, migranya, epilèpsia i deteriorament cognitiu [31].

Hi ha múltiples manifestacions cutànies descrites en relació als AAF. No obstant, només una part poden ser atribuïbles a mecanismes trombòtics. La resta no són específiques de la SAF, però la seva freqüència en context de pacients amb SAF fa pensar en una associació més enllà de la casual. L'afectació cutània més freqüent en la SAF és la *livedo reticularis*, descrita en el 40-70% de pacients amb AAF [32]. Altres manifestacions no trombòtiques associades als AAF serien el pioderma gangrenós, l'anetoderma, l'atròfia blanca, la vasculopatia livedoide o la papulosi atròfica de Degos [33].

La SAF pot afectar al ronyó per diverses vies. L'afectació trombòtica d'artèria renal o alguna de les seves branques es manifestarà com un infart renal, mentre que la trombosi venosa pot tenir una presentació clínica més silent [34]. La nefropatia associada als AAF s'ha descrit com una microangiopatia trombòtica a nivell renal, tot i que també s'ha descrit la hiperplàsia fibrosa de la íntima i l'atròfia cortical, que cursa amb hipertensió arterial (HTA), proteïnúria en rang subnefròtic i insuficiència renal [35].

Pel que fa a les manifestacions cardíques, tot i que s'exposaran més endavant com a tema principal de la tesi, es considera l'IAM com una complicació trombòtica menys freqüent que l'AVC o AIT [27]. Els AAF també s'ha associat amb la malaltia valvular cardíaca, amb una repercussió funcional predominant en forma de regurgitació, que afecta majoritàriament la vàlvula mitral seguida de l'aòrtica [36].

A excepció del tromboembolisme pulmonar, el pulmó no és un òrgan diana habitual a la SAF. Altres manifestacions pulmonars descrites en pacients amb SAF són la trombosi pulmonar *in situ*, la hipertensió pulmonar secundària al tromboembolisme d'artèries pulmonars, el distrés respiratori de l'adult, la síndrome pulmonar post-part i la fibrosi alveolar [37].

L'afectació digestiva en relació als AAF s'ha descrit com la clínica derivada de trombosis de gran o petit vas en forma de síndrome de Budd-Chiari, trombosi portal o malaltia venooclusiva hepàtica, o com a manifestacions hepàtiques no trombòtiques com la hiperplàsia nodular regenerativa, hepatitis autoimmune, cirrosi hepàtica, colangitis esclerosant i colangitis biliar. La isquèmia intestinal arterial i venosa provocarà clínica gastrointestinal. Finalment també s'han

descriu casos de pancreatitis, infarts esplènics i positivitat dels AAF a la malaltia inflammatòria intestinal [38].

Criteris classificatoris de la síndrome antifosfolipídica

Fins la recent publicació dels nous criteris classificatoris per part del Col·legi Americà de Reumatologia (ACR) i l'Aliança Europea d'Associacions de Reumatologia (EULAR) [39], la classificació de la SAF es basava en els criteris classificatoris de Sapporo actualitzats el 2006 [40] (Taula 2).

La classificació definitiva s'estableix amb la presència d'un criteri clínic i un criteri de laboratori, recomanant evitar la classificació com a SAF si entre l'episodi clínic i la determinació positiva d'AAF han transcorregut menys de 12 setmanes o més de 5 anys.

Nous criteris classificatoris ACR/EULAR per la síndrome antifosfolipídica

Molt recentment, i amb aquesta tesi doctoral ja en marxa, l'ACR i l'EULAR han desenvolupat uns nous criteris classificatoris per la SAF [39], amb una major especificitat de cara al seu ús en estudis observacionals i assajos clínics (Taula 3).

Aquests nous criteris, formats per sis dominis clínics i dos dominis de laboratori, ja inclouen l'afectació cardíaca, englobant dos dels dominis clínics: l'afectació microvascular confirmada en forma de malaltia miocàrdica demostrada per histologia o proves d'imatge, i l'afectació valvular cardíaca definida com a engruiximent valvular o la presència de vegetacions valvulars.

Taula 2. Criteris classificatoris per la síndrome antifosfolípídica (adaptada de: “International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)”, per Miyakis S & Shoenfeld Y. J Thromb Haemost. 2006;4:297).

Criteris clínics	
Trombosi	Un o més episodis clínics de trombosi arterial, venosa o de petit vas en qualsevol òrgan o teixit. Aquesta trombosi ha de confirmar-se mitjançant estudis d'imatge, doppler o histològics, amb l'excepció de la trombosi venosa superficial. Per la confirmació histològica ha d'estar present la trombosi sense evidència d'inflamació a la paret vascular.
Manifestacions obstètriques	Una o més morts no explicades d'un fetus morfològicament normal després de la setmana 10 de gestació, amb morfologia fetal normal confirmada per ecografia o per un examen directe del fetus.
	Un o més naixements prematurs de nounats morfològicament normals abans de la setmana 34 de gestació per eclàmpsia, preeclàmpsia greu o insuficiència placentària.
	Tres o més avortaments espontanis consecutius abans de la setmana 10 de gestació, sense alteracions anatòmiques i hormonals maternes i/o alteracions cromosòmiques paternes o maternes
Criteris de laboratori	
	AL present en plasma, en dues o més ocasions separades almenys 12 setmanes, determinades d'acord amb les directrius de la SITH: <ul style="list-style-type: none"> - Prolongació de les proves de coagulació dependents de fosfolípids demostrada amb les proves de cribratge: TTPA, temps de caolín, temps de Russell, temps de protrombina diluït o temps de textarina. - No correcció de la prolongació dels temps de coagulació en les proves de cribratge a l'afegir plasma pobre en plaquetes. - Eскурçament o correcció de la prolongació dels temps de coagulació en les proves de cribratge a l'afegir-li fosfolípids. Exclusió d'altres coagulopaties, com l'inhibidor del factor VIII o l'heparina.
	AAC d'isotip IgG i/o IgM en sang, presents a títols moderats o alts (per exemple >40 U/ml o superior al percentil 99), en dues o més ocasions, separades almenys 12 setmanes, determinades mitjançant tècniques d'assaig d'immunoabsorció lligat a l'enzim (ELISA) per AAC dependents de β 2GPI.
	a β 2GPI d'isotip IgG i/o IgM en sang, presents a títols moderats o alts (per exemple títol superior al percentil 99), en dues o més ocasions, separades almenys 12 setmanes, determinades mitjançant tècniques d'assaig d'immunoabsorció lligat a l'enzim (ELISA).

Abreviatures: AL: anticoagulant lúpic; SITH: Societat Internacional de Trombosi i Hemostàsia; TTPA: temps de tromboplastina parcial activat; AAC: anticossos anti-cardiolipina; a β 2GPI: anticossos anti-beta 2-glicoproteïna I.

Taula 3. Criteris classificatoris per la síndrome antifosfolipídica segons l'ACR/EULAR 2023 (adaptada de "2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria", per Barbhaiya M & Erkan D. Arthritis Rheumatol. 2023;75:1264).

Dominis clínics		Pes	
D1. Macrovascular (MTV) MTV amb perfil d'alt risc per MTV. MTV sense perfil d'alt risc per MTV.	1	D2. Macrovascular (trombosi arterial) Trombosi arterial amb perfil alt de RCV. Trombosi arterial sense perfil d'alt de RCV.	2
	3		4
D3. Microvascular Sospitada. Establerta.	2	D4. Afectació obstètrica Mort prefetal. Mort fetal. Preeclàmpsia o insuficiència placentària amb característiques de gravetat. Preeclàmpsia i insuficiència placentària amb característiques de gravetat.	1
	5		1
			3
			4
D5. Afectació valvular cardíaca Engruiximent. Vegetacions.	2	D6. Afectació hematològica Trombocitopènia	2
	4		
Dominis de laboratori		Pes	
D7. Determinació d'AL Una única positivitat d'AL. AL positiu persistent.	1	D8. Determinació d'AAC i aβ2GPI IgM positiva a títols moderats-alts per AAC i/o aβ2GPI. IgG positiva a títols moderats per AAC i/o aβ2GPI. IgG positiva a títols alts per AAC o aβ2GPI. IgG positiva a títols alts per AAC i aβ2GPI.	1
	5		4
			5
			7

Abreviatures: MTV: malaltia tromboembòlica venosa; RVC: risc cardiovascular; AL: anticoagulant lúpic; AAC: anticossos anti-cardiolipina; aβ2GPI: anticossos anti-beta 2-glicoproteïna I.

Cadascun dels dominis s'ha ponderat amb una puntuació o una altra segons el pes que se li va atorgar. La presència d'almenys un criteri clínic i la positivitat d'algun AAF permet l'aplicació d'aquests criteris classificatoris, obtenint una puntuació determinada en base al seu sumatori i establint la classificació com a SAF si s'obtenen almenys 3 punts del domini clínic i almenys 3 punts del domini de laboratori.

En la Taula 4 es mostren les definicions dels diferents criteris classificatoris, dividits en 8 dominis, 6 d'ells clínics i 2 en base a la determinació d'AAF. El pes

atorgat als AAF depèn del seu grau de positivat i el seu perfil de risc, definit segons els criteris exposats a la Taula 5.

Taula 4. Definicions dels criteris classificatoris de la síndrome antifosfolipídica segons l'ACR/EULAR 2023 (adaptat de "2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria", per Barbhaiya M & Erkan D. *Arthritis Rheumatol* 2023;75:1261-1262).

Criteris clínics	
Domini 1	Afectació macrovascular en forma de MTV
	- MTV no explicada per una altra causa i confirmada mitjançant les proves adequades: inclou, però no es limita a l'embòlia pulmonar, TVP d'extremitats superiors i/o inferiors, trombosi esplàcnica, trombosi venosa renal, trombosi venosa cerebral i trombosi/oclusió de la vena retiniana.
Domini 2	Afectació macrovascular en forma de trombosi arterial
	- Trombosi arterial no explicada per una altra causa i confirmada mitjançant les proves adequades: inclou, però no es limita a l'infart de miocardi (trombosi de l'artèria coronària), trombosis de l'artèria perifèrica/ esplàcnica/ retiniana, ictus basats en definicions internacionals i altres infarts d'òrgans (per exemple, ronyó, fetge o melsa) en absència de visualització de trombus.
Domini 3	Afectació microvascular
	Sospita
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Livedo reticularis</i> a l'exploració física. - Lesions de vasculopatia livedoide a l'exploració física. - Nefropatia per AAF a l'exploració física o per proves de laboratori. - Hemorràgia pulmonar per símptomes clínics i proves d'imatge.
Confirmada	
Domini 4	Afectació obstètrica
	<ul style="list-style-type: none"> - Mort prefetal (pèrdua preembrionària o embrionària). - Mort fetal. - Preeclàmpsia amb característiques de gravetat:

	<ul style="list-style-type: none"> - Elevació greu de la pressió arterial. - Disfunció del SNC. - Trastorns visuals. - Edema pulmonar. - Alteració de la funció hepàtica. - Disfunció renal. - Trombocitopènia. - Insuficiència placentària amb característiques de gravetat: <ul style="list-style-type: none"> - Retard del creixement fetal intrauterí amb: <ul style="list-style-type: none"> - Proves de vigilància fetal patològiques. - Doppler anormal en l'anàlisi de la forma d'ona de la velocimetria de flux - Restricció greu del creixement fetal intrauterí. - Oligohidroamnios. - Mala perfusió vascular materna en la histologia placentària.
Domini 5	Afectació valvular cardíaca
	<ul style="list-style-type: none"> - Engruiximent valvular no explicat per altres causes: <ul style="list-style-type: none"> - Engruiximent mitral >4mm entre 20-39 anys. - Engruiximent mitral >5mm pels majors de 40 anys. - >3mm d'engruiximent a les altres vàlvules a qualsevol edat. - L'engruiximent valvular pot estar associat a disfunció valvular en forma de regurgitació o estenosi. - Vegetacions valvulars: <ul style="list-style-type: none"> - Definides com una massa digitiforme, lobulada o arrodonida, localitzades normalment al costat auricular de les vàlvules auriculoventriculars (vàlvula mitral i vàlvula tricúspide) o al costat ventricular de la vàlvula aòrtica, però es poden localitzar a qualsevol costat de qualsevol vàlvula. La mida és molt variable però normalment és <1cm). Es poden associar a disfunció valvular en forma de regurgitació o estenosi.
Domini 6	Afectació hematològica
	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetopènia entre 20-130×10⁹/L.
Criteris de laboratori	
Domini 7	Test d'AAF mitjançant assaig funcional basat en la coagulació
	<ul style="list-style-type: none"> - Determinació d'AL.
Domini 8	Proves d'AAF mitjançant assaig en fase sòlida
	<ul style="list-style-type: none"> - Determinació d'AAC i aβ2GPI.

Abreviatures: MTV: malaltia tromboembòlica venosa; TVP: trombosi venosa profunda; AAF: anticossos antifosfolipídics; SNC: sistema nerviós central; AL: anticoagulant lúpic; AAC: anticossos anti-cardiolipina; aβ2GPI: anticossos anti-beta 2-glicoproteïna I.

Aquests nous criteris classificatoris per la SAF segons l'ACR/EULAR, s'han desenvolupat utilitzant una rigorosa metodologia amb aportacions internacionals multidisciplinàries. Els criteris classificatoris s'han agrupat de forma jeràrquica i s'han ponderat i estratificat segons el seu risc, reflectint la

visió actual que es té sobre la SAF, proporcionant una alta especificitat i establint una sòlida base per les futures investigacions sobre aquesta malaltia.

Així mateix, i centrant-nos en aquesta tesi, atorguen a l'afectació cardíaca un pes molt major en el diagnòstic i classificació actual de la SAF, ja que en un context de sospita clínica adequada, la presència aïllada de malaltia coronària amb alteracions a la ressonància magnètica (RM) i angiografia normal, o la troballa de vegetacions valvulars, conjuntament amb la positivitat pels AAF, permetria establir la classificació com a SAF, fins i tot en absència de fenòmens trombòtics arterials, venosos i/o complicacions obstètriques.

Aquest canvi en la classificació de la SAF posa de manifest la importància de l'afectació cardíaca en aquesta malaltia, i recolza encara més la necessitat de donar resposta als objectius plantejats en aquest treball, i han servit com a impuls final per finalitzar la seva redacció.

Taula 5. Definicions del títols intermitjos-altos d'anticossos antifosfolípidics i del seu perfil d'alt i baix risc (adaptada de "EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults", per Tektonidou MG & Ward MM. Ann Rheum Dis. 2019;78:1297).

Títols moderats-altos d'AAF	<ul style="list-style-type: none"> - AAC IgG i/o IgM: - Títols >40 unitats IgG/IgM de fosfolípid. - Superior al percentil 99, mesurats per ELISA - aβ2GPI IgG i/o IgM: - Superior al percentil 99, mesurats per ELISA
Perfil d'AAF d'alt risc	<ul style="list-style-type: none"> - Presència, en dues o més ocasions, separades almenys 12 setmanes de: - AL mesurat segons les guies de la ISTH. - Doble positivitat: <ul style="list-style-type: none"> - AL i qualsevol isotip d'AAC - AL i qualsevol isotip d'aβ2GPI - Qualsevol isotip d'AAC i qualsevol isotip d'aβ2GPI. - Triple positivitat. - Persistència d'AAF a títols elevats.
Perfil d'AAF de baix risc	<ul style="list-style-type: none"> - Troballa d'AAC o aβ2GPI a títols baixos-moderats, especialment si la positivitat és transitòria.

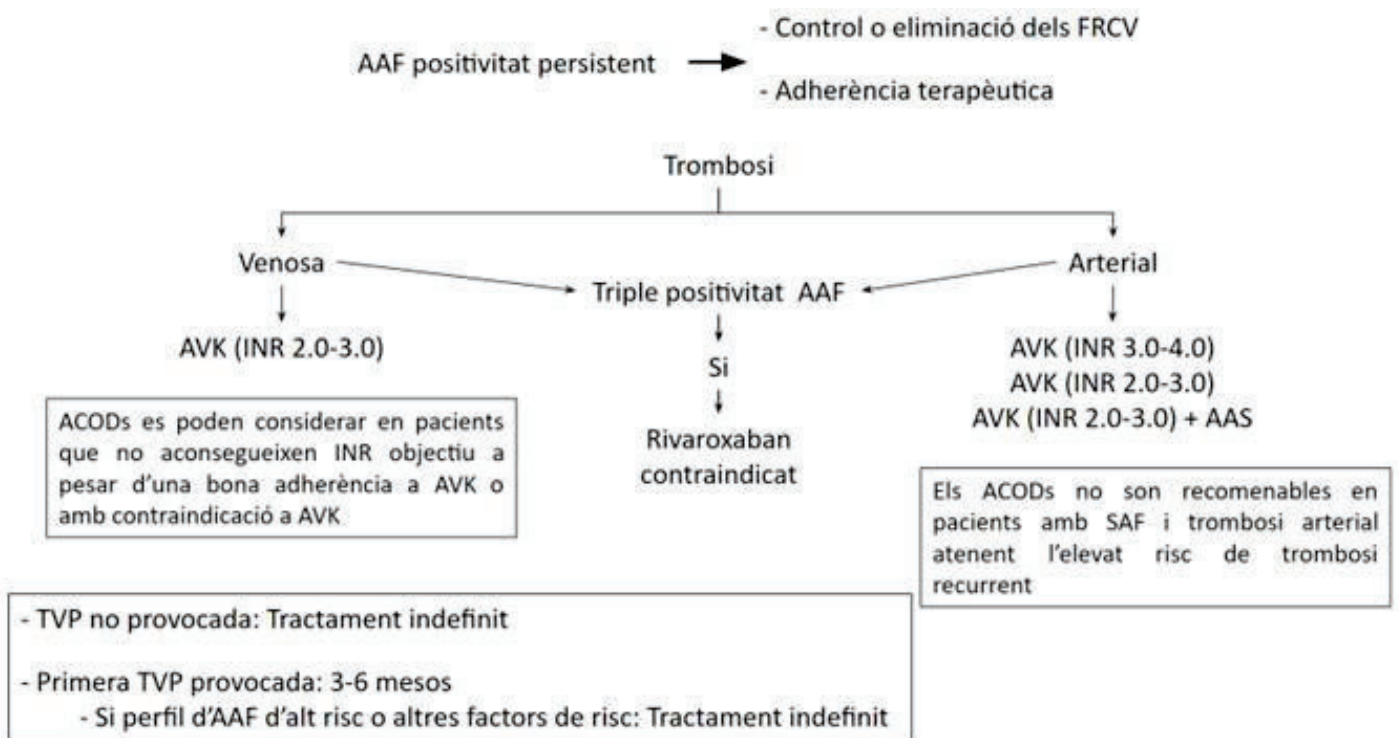
Abreviatures: AAF: anticossos antifosfolípidics; AAC: anticossos anti-cardiolipina; a β 2GPI: anticossos anti-beta 2-glicoproteïna I; AL: anticoagulant lúpic; ISTH: Societat Internacional de Trombosi i Hemostàsia.

Tractament de la síndrome antifosfolípídica

Per tal d'orientar i guiar el tractament de la SAF, l'EULAR va publicar el 2019 unes recomanacions terapèutiques dels pacients adults [41]. En elles, es classifiquen els títols d'AAF segons el seu valor i es divideixen els diferents perfils d'AAF en funció del risc d'afectació trombòtica i obstètrica (Taula 5).

A la Figura 1 es resumeixen les recomanacions de tractament de la SAF trombòtica de l'EULAR.

Figura 1: Recomanacions pel maneig de les manifestacions trombòtiques de la SAF de l'EULAR (modificada de: "EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults" per Tektonidou MG & Ward M. Ann Rheum Dis 2019;78:1299-1300).



Abreviatures: AAF: anticossos antifosfolípídics; FRCV: factors de risc cardiovascular; AVK: antagonistes de la vitamina K; INR: índex internacional normalitzat; AAS: àcid acetilsalicídic; ACODs: anticoagulants orals d'acció directa; TVP: Trombosi venosa profunda.

Síndrome antifosfolípídica catastròfica

Aproximadament un 1% dels pacients amb SAF desenvolupen una forma greu que comporta una fallida multiorgànica [42]. Aquests pacients tenen en comú l'evidència clínica d'afectació de múltiples òrgans en un període de temps molt curt, la lesió de microangiopatia (oclusió de múltiples vasos de petit calibre) com la més característica tot i que una petita part dels pacients també poden presentar trombosis de grans vasos, i la confirmació de la presència d'AAF a nivell de laboratori, sovint a títols elevats.

En les primeres descripcions d'aquesta variant de la SAF, la mortalitat era molt elevada, superior al 50%. A causa d'aquest mal pronòstic, es va introduir l'adjectiu "catastròfica" per descriure-la [43], coneixent-se com a SAF catastròfica (SAFC).

Tot i la seva baixa freqüència, el seu maneig representa un repte terapèutic ja que es pot presentar durant l'evolució de qualsevol pacient amb SAF o com a forma de debut de la malaltia, presenta una elevada mortalitat com ja s'ha mencionat anteriorment i es desconeix la seva etiologia. A més, la seva baixa freqüència dificulta portar a terme estudis per avaluar la millor pauta terapèutica.

En aquest sentit, el registre internacional de pacients amb SAFC, l'anomenat "*CAPS Registry*", ha aportat una valuosa informació de les característiques clíniques, de laboratori i de la resposta al tractament [44]. Aquest registre va ser desenvolupat l'any 2000 per l'*"Europhospholipid Project Group"*. Consta d'una base de dades en format web, que inclou més de 800 casos de SAFC comunicats directament als coordinadors del registre o identificats mitjançant la revisió periòdica de les publicacions científiques de pacients amb SAFC des del 1992 fins l'actualitat.

Etiopatogènia de la síndrome antifosfolipídica catastròfica

Els mecanismes fisiopatològics que impliquen l'aparició de la SAFC són poc coneguts. Es considera que aquesta síndrome té una etiologia multifactorial, que inclou la interacció de factors genètics i ambientals, desencadenant una tempesta trombòtica [45]. Es desconeix el motiu pel que alguns pacients amb AAF no desenvolupen trombosis, mentre que altres pateixen un únic episodi trombòtic (SAF), i uns tercers presenten múltiples oclusions vasculars, predominantment de petits vasos, en un curt període de temps (SAFC).

La presència d'un factor desencadenant, com les infeccions, s'ha documentat en més de la meitat dels casos de SAFC [44], sent ben conegudes les alteracions en la coagulació dels pacients amb sèpsia [46]. A més s'ha proposat que els fenòmens de coagulació intravascular disseminada poden augmentar el risc de patir una segona trombosi, a través d'un augment de l'inhibidor de l'activador tissular del plasminogen, afectant la formació de trombina i els fenòmens de fibrinòlisi [47]. Com s'ha mencionat prèviament, el paper de l'activació del complement en l'afectació obstètrica ja ha estat demostrat en models murins de SAF [19], però més recentment s'ha reconegut el seu paper en les manifestacions trombòtiques [18]. S'ha demostrat una major proporció de fraccions del complement en els trombus de pacient amb SAF en comparació amb les trombosis en pacients sense SAF [48]. En el camp de la SAFC, s'ha descrit una prevalença elevada de mutacions genètiques descrites a la síndrome hemolítica urèmica atípica en pacients amb aquesta variant de la SAF.

Finalment, alguna de les manifestacions clíniques poden no estar relacionades directament amb fenòmens oclusius, sinó per l'activació cel·lular, que produeix un seguit de citocines proinflamatòries, una expressió augmentada de molècules d'adhesió cel·lular, agregació plaquetària, anèmia, inducció de l'apoptosi i la generació de coagulació microvascular difusa. La sobreexpressió d'aquestes citocines en el teixit necròtic isquèmic podria donar lloc a l'anomenada tempesta de citocines [49].

Clínica de la síndrome antifosfolípídica catastròfica

Dels anàlisis descriptius del “CAPS Registry” [44], l’afectació renal destaca com la manifestació més freqüent a la SAFC, seguida de l’afectació pulmonar, del SNC, l’afectació cardíaca, la cutània, hepàtica, esplènica i suprarenal. Aquesta afectació microvascular pot coexistir amb l’afectació de grans vasos, com la trombosi venosa profunda (TVP), present en el 23% dels pacients amb SAFC [50].

Les principals manifestacions clíniques de la SAFC, així com les seves freqüències es descriuen en la Taula 6.

Taula 6. Manifestacions clíniques de la SAFC (adaptada de “Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry”, per Rodríguez-Pintó I & Cervera R. *Ann Autoimmunity Reviews* 2016;15:1122).

Manifestacions clíniques	%		%
Ronyó	73	Pulmó	60
- Insuficiència renal.	77	- Síndrome del distrés respiratori agut.	36
- Proteinúria.	29	- Embolisme pulmonar.	26
- HTA.	24	- Hemorràgia alveolar.	12
- Hematúria.	16	- Edema pulmonar.	8
SNC	56	Cor	50
- AVC.	40	- Insuficiència cardíaca.	44
- Encefalopatia.	39	- Infart de miocardi.	30
- Epilèpsia.	15	- Valvulopatia.	28
- Cefalea	8	- ETNB.	13
Pell	47	Fetge	39
- <i>Livedo reticularis</i> .	42	- Elevació d’enzims hepàtics.	63
- Necrosi cutània.	26	- Hepatomegàlia.	10
- Úlcera cutània.	24	- Insuficiència hepàtica.	9
- Púrpura.	14	- Ictèria.	7
Vasos perifèrics	37	Sistema gastrointestinal	24
- Trombosi venosa perifèrica.	69	- Sagnat gastrointestinal.	18
- Trombosi arterial perifèrica.	46	- Ili paralític.	10
Melsa	18	Glàndules suprarenals	10

Abreviatures: HTA: hipertensió arterial; SNC: sistema nerviós central; AVC: accident vascular cerebral; ETNB: endocarditis trombòtica no bacteriana.

Criteris classificatoris de la síndrome antifosfolípídica catastròfica

L'any 2003 es van proposar un criteris de consens per la definició i classificació de la SAFC [51] (Taula 7):

Taula 7. Criteris classificatoris de la síndrome antifosfolípídica catastròfica (adaptada de "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines", per Asherson RA & Shoenfeld Y. *Lupus*. 2003;12:531).

Evidència d'afectació de tres o més òrgans, sistemes i/o teixits.

El desenvolupament de les seves manifestacions de forma simultània en menys d'una setmana.

La confirmació histopatològica d'oclusió de petit vas en almenys un òrgan o teixit.

La confirmació de laboratori de la presència dels AAF (AL o AAC).

Abreviatures: AAF: anticossos antifosfolípídics; AL: anticoagulant lúpic; AAC: anticossos anti-cardiolipina.

SAFC definitiva:

Si es compleixen els quatre criteris

SAFC probable:

Si es compleixen els quatre criteris, excepte per l'afectació només de dos òrgans, sistemes i/o teixits

Si es compleixen els quatre criteris, excepte per l'absència de la confirmació de laboratori amb almenys sis setmanes de diferència, motivada per la mort prematura del pacient on no s'haguessin determinat els AAF abans de l'episodi catastròfic

Si es compleixen tres criteris, excepte la confirmació histopatològica o els criteris clínics, histopatològics i de laboratori, amb el desenvolupament d'un tercer episodi més enllà d'una setmana, però dins el primer mes malgrat tractament anticoagulant.

Tractament de la síndrome antifosfolípídica catastròfica

El tractament de la SAFC es basa en els estudis que s'han portat a terme en el "CAPS Registry" [50]. Segons aquests estudis, en primer lloc és important la identificació i tractament de qualsevol factor desencadenant. En aquest sentit, s'ha de tenir en compte l'ús d'antibiòtics en cas de sospita d'infecció, l'amputació de qualsevol òrgan necrosat, assegurar una bona adherència

terapèutica als agents antagonistes de la vitamina K (AVK) i extremar les precaucions en els pacients amb SAF que hagin de sotmetre's a una intervenció quirúrgica o procediment invasiu.

En segon lloc i depenent de la gravetat del quadre clínic, s'han d'instaurar mesures de suport vital en el casos en que hi hagi una situació de risc pel pacient (diàlisi en casos d'insuficiència renal ràpidament progressiva, ventilació mecànica quan hi hagi insuficiència respiratòria greu o l'ús de drogues vasoactives davant d'un xoc cardiogènic).

Finalment, el tractament específic dirigit a l'eliminació dels AAF, evitar i tractar els episodis trombòtics i suprimir l'excés de la cascada citoquínica que probablement es produeix durant l'episodi agut, es basa en la combinació de corticoesteroides, anticoagulació a dosis plenes i recanvis plasmàtics amb o sense immunoglobulines intravenoses (IgIV) [50]. L'ús d'aquesta triple teràpia combinada ha demostrat una disminució de la mortalitat d'un 46% en els pacients amb SAFC [52].

L'anticoagulació és l'eix principal de tractament, sent l'únic que ha demostrat tenir un efecte significatiu en el pronòstic dels pacients amb SAFC, amb una reducció de la mortalitat superior al 40% [50].

L'ús aïllat de glucocorticoides endovenosos es va associar amb un pitjor pronòstic en els pacients del "*CAPS Registry*" [53], però la seva utilització en forma combinada es considera necessària per superar la resposta excessiva de citocines en els pacients amb SAFC.

El recanvi plasmàtic elimina transitòriament els AAF, citocines i complement. Els resultats del "*CAPS Registry*" demostren que millora la supervivència d'aquests pacients.

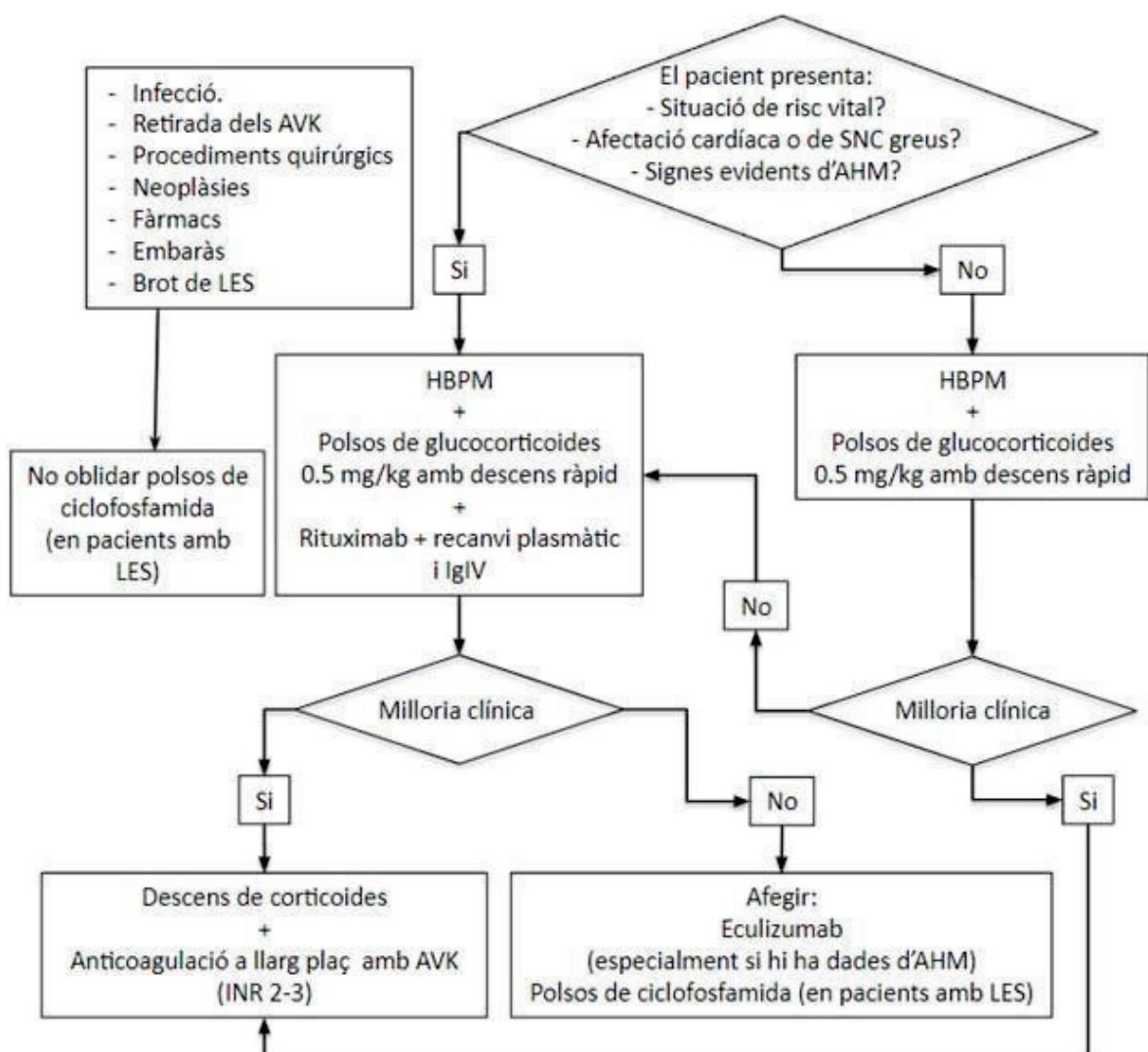
Les IgIV són eficaces per aconseguir una ràpida reducció dels títols d'AAF i milloren l'evolució dels pacients amb SAFC [52]. També tenen la seva utilitat en els pacients amb trombocitopènia greu.

Alguns autors han utilitzat la ciclofosfamida amb bons resultats [54], principalment en el grup de pacients amb SAFC associada a LES. També s'ha

reportat el benefici del rituximab en alguns casos de SAFC refractària [55], tot i que l'evidència encara és escassa. Finalment, atenent l'evidència creixent del paper del complement en l'etiopatogènia de la SAFC, alguns autors han plantejat amb èxit l'ús de l'eculizumab, especialment en pacients amb manifestacions de microangiopatia trombòtica [56].

A la Figura 2 es resumeixen les principals estratègies terapèutiques en la SAFC.

Figura 2. Algorisme terapèutic de la SAFC.



Abreviatures: AVK: antagonistes de la vitamina K; LES: lupus eritematós sistèmic; SNC: sistema nerviós central; AHM: anèmia hemolítica microangiopàtica; IgIV: immunoglobulines intravenoses; HBPM: heparina de baix pes molecular; INR: índex internacional normalitzat.

Manifestacions clíniques associades als anticossos antifosfolipídics

Ja als criteris de Sidney [40] es van definir una sèrie de manifestacions clíniques no incloses en els criteris classificatoris però si associades a la presència d'AAF basades en la seva freqüència en pacients amb SAF. Es va considerar que la seva inclusió com a criteris classificatoris podria restar especificitat al diagnòstic de la malaltia.

En aquest grup es van incloure la trombocitopènia i certs tipus d'afectacions a nivell cardíac, neurològic, cutani i renal.

Es va proposar el concepte de trombocitopènia associada als AAF, amb un recompte de plaquetes $<100 \times 10^9/L$.

Es va concloure que no hi havia suficient evidència per incloure la disfunció cognitiva, cefalea o migranya, esclerosi múltiple, mielopatia transversa o l'epilèpsia. No obstant, es va considerar que la disfunció cognitiva requeria estudis posteriors.

Pel que fa a l'afectació cutània es va considerar que la presència de *livedo reticularis* era més prevalent en pacients amb SAF associada a LES, i en dones amb SAF. La resta de manifestacions cutànies com lesions pseudovasculítiques, gangrena digital, flebitis superficial, lesions atròfiques malignes, hemorràgies en estella subungueals i anetoderma eren infreqüents.

Finalment es va comprovar una correlació entre els AAF i l'afectació renal de petit vas i la insuficiència renal crònica, recomanant-se el terme de nefropatia associada als AAF per descriure aquesta entitat.

A continuació es detallen de forma separada les manifestacions cardíques associades als AAF, atès que son el tema de la present tesi.

Manifestacions cardíaques associades als anticossos antifosfolipídics

Als criteris actualitzats de SAF de Sidney l'afectació en forma de malaltia arterial coronària ja va quedar emmarcada dins dels criteris clínics de trombosi [29]. Per altra banda, es feia referència a l'escassa evidència de disfunció ventricular a la SAF.

Les lesions valvulars es van considerar com a freqüents independentment de la presència de LES associat. Es van definir com la detecció de lesions per ecocardiografia i/o repercussió funcional de la vàlvula mitral i/o aòrtica en forma de regurgitació i/o estenosi. Els experts van acceptar l'examen valvular realitzat mitjançant ecocardiograma transtoràcic (ETT) i/o transesofàgic (ETE). Específicament, les lesions valvulars que es van incloure es van definir com: a) engruiximent de la vàlvula >3mm, b) engruiximent localitzat que afecta la porció proximal o medial del vel valvular, i c) nòduls irregulars a les vores de la cara atrial de la vàlvula mitral i/o de la cara vascular de la vàlvula aòrtica. A més, la presència i gravetat de la regurgitació i/o estenosi mitral i/o aòrtica s'havien de documentar per ecocardiografia Doppler.

Anys després, l'informe del grup de treball sobre les manifestacions clíniques de la SAF [57], atenent a la importància que comportava la seva presència en l'evolució del pacient amb SAF i el seu anàlisi de qualificació global, va recomanar fortament la inclusió de l'afectació valvular cardíaca com a criteri classificatori per la SAF, el que s'ha portat a terme en la recent proposta de 2023.

Etiopatogènia de l'afectació valvular cardíaca en la síndrome antifosfolipídica

El mecanisme protrombòtic dels AAF explicaria l'origen de la malaltia coronària/IAM de la SAF [58]. Per trobar alguna referència en relació als possibles mecanismes etiopatogènics per l'afectació valvular cardíaca, ens

hem de remuntar a un estudi del 1996 [59]. Aquest treball va utilitzar tècniques d'immunoperoxidasa i immunofluorescència en 13 mostres de vàlvules cardíques de pacients amb SAFP i SAF associada a LES. Els autors van objectivar l'existència de dipòsits lineals d'immunoglobulines, incloent els AAC i/o fraccions del complement, a nivell del teixit connectiu subendotelial de les vàlvules afectades. Aquesta troballa suggeria el seu paper en les lesions valvulars a l'estimular la formació de trombina a l'endoteli, amb la posterior formació de dipòsits de fibrina motivant una reorganització, proliferació vascular, fibrosi i calcificació. Aquest fenòmens comporten un engruiximent de la vàlvula que pot derivar en una rigidesa i fusió de valves que pot alterar el seu funcionalisme. El mateix estudi suggeria que la presència d'AAC circulants era un factor de risc pel desenvolupament d'afectació valvular cardíaca.

Tres anys més tard es van determinar marcadors d'activació de cèl·lules endotelials en 16 vàlvules cardíques de pacients amb SAF i afectació valvular, comparant-les amb vàlvules sanes i vàlvules de pacients amb ETNB [60]. Per fer-ho van utilitzar novament tècniques d'immunofluorescència i immunoperoxidasa amb anticossos contra immunoglobulines humanes, cèl·lules endotelials i components de la matriu extracel·lular. Els autors van trobar un augment dels marcadors d'activació de cèl·lules endotelials en les vàlvules dels pacients amb SAF, mentre que l'exsudat inflamatori era escàs. També es va objectivar un abundant dipòsit d'immunoglobulines en les vàlvules dels pacient amb SAF, el que suggeria una possible associació entre els dipòsits d'anticossos i l'activació de les cèl·lules endotelials en la SAF.

El mateix any es van reportar les troballes en la vàlvula mitral d'una pacient amb SAF associada a LES que va precisar recanvi valvular [61]. La tinció d'immunoperoxidasa utilitzant un anti-idiotip dels AAC va demostrar un dipòsit d'aquests autoanticossos en la capa subendotelial de la vàlvula.

Epidemiologia de l'afectació cardíaca en la síndrome antifosfolipídica

Fins i tot abans de ser considerada com una manifestació associada als AAF, un comitè d'experts en la matèria va elaborar un document de consens [36], on es descrivia una freqüència del 35-50% per la malaltia valvular i d'un 5-6% per malaltia coronària en pacients amb SAF. Aquesta elevada prevalença de les manifestacions cardíques va motivar la redacció d'unes recomanacions específiques pel seu tractament [36].

El 2009, una revisió sobre les manifestacions cardiovasculars de la SAF [62], exposava que en la SAFP l'engruiximent difús o focal de les vàlvules del cor esquerre, principalment la mitral, era l'alteració ecocardiogràfica més freqüent, present en el 40%-60% dels pacients. L'ETNB es presenta en el 10%-40% dels pacients, les quals poden ser úniques o múltiples afectant, o no, el funcionalisme valvular. A la SAF associada es va considerar també l'afectació mitral com la més freqüent, novament en forma d'engruiximent valvular (30-70% dels pacients). La freqüència d'ETNB va ser la mateixa que en la SAFP.

Aquesta mateixa revisió destacava la poca literatura al respecte en el cas de la SAFC, justificada per la seva ràpida evolució clínica i elevada mortalitat. Així mateix, descrivia una afectació mitral i aòrtica caracteritzada per múltiples vegetacions a la zona de coaptació de les dues superfícies valvulars. La malaltia de petit vas a artèries epicàrdiques, amb angiografia normal, ocasionant una disfunció ventricular focal o global, era l'altra afectació descrita a la SAFC.

A la cohort de l'"*Europhospholipid Project Group*" que ha inclòs el seguiment prospectiu a 10 anys de 1000 pacients amb SAF [27], es va estimar una prevalença menor però encara rellevant, essent per l'afectació valvular global del 14%, del 12% per l'engruiximent/disfunció valvular, del 3% per les vegetacions, i del 5% per l'infart de miocardi. Durant els 10 anys de seguiment dels pacients [63], aquestes manifestacions progressaven o apareixien *de novo* en un 5% en el casos d'engruiximent/disfunció valvular, en un 2% en el de les

vegetacions sobre vàlvules cardíques, i en un 2% dels episodis isquèmics miocàrdics.

Sense considerar-se encara com a criteri classificatori per la SAF, tant els mecanismes etiopatogènics descrits, com les dades epidemiològiques i les recomanacions dels experts en la matèria, recolzaven el paper patogènic i l'associació de l'afectació cardíaca en aquesta malaltia.

Tractament de l'afectació valvular cardíaca en la síndrome antifosfolipídica

El tractament anticoagulant amb AVK o heparina no fraccionada o de baix pes molecular (HBPM) +/- tractament antiagregant plaquetari són el pilar del tractament de la SAF [41,64-65].

Diversos estudis prospectius amb seguiment ecocardiogràfic amb ETE han intentat avaluar la resposta al tractament anticoagulant i/o antiagregant, el primer d'ells amb un seguiment a un any de 13 pacients amb SAFP [66]. El 2004 es va publicar un estudi amb el seguiment a 5 anys de 24 pacients amb SAFP al que se'ls hi va realitzar un ETE a l'inici i al final del seguiment [67]. Els resultats d'un estudi amb 47 pacients amb SAFP, fent servir la mateixa metodologia que el descrit prèviament, es va publicar un any més tard [68].

Els resultats de tots els estudis van ser el mateixos, demostrant que aquests tractaments no controlen adequadament les manifestacions valvulars associades a la SAF, les quals poden presentar-se i progressar malgrat el seu ús [69].

No hi ha recomanacions terapèutiques basades en l'evidència pel maneig de l'afectació valvular en la SAF. Un primer consens va concloure que l'anticoagulació no evitava el seu desenvolupament o progressió, mentre que es va considerar l'ús d'antiagregants plaquetaris en pacients asimptomàtics portadors d'AAF i afectació valvular [36].

Una revisió recent sobre el seu maneig ha recomanat l'anticoagulació en pacients amb fenòmens embòlics atribuïts a l'afectació valvular, considerant també el seu ús en pacients amb SAF i ETNB, pel risc d'AVC i fenòmens embolígens arterials que comporta [69].

En alguna publicació relativament antiga es descriu una bona evolució de l'afectació valvular amb corticoides [70]. No obstant, revisions posteriors amb seguiments evolutius de fins a 10 anys conclouen que cap tractament (anticoagulació, antiagregació, corticoesteroides o altres agents immunosupressors) té un paper en la prevenció o en frenar la progressió de les lesions valvulars [71].

Malgrat l'elevada freqüència d'afectació valvular cardíaca a la SAF descrita prèviament, la cirurgia de recanvi valvular acaba sent necessària només en el 4-6% dels pacients. Aquesta cirurgia de recanvi valvular s'associa a un augment del risc de morbiditat i mortalitat precoç i tardana [72-73]. Alguns autors han suggerit l'ús de pròtesis biològiques en aquests pacients [73], malgrat que el tipus de pròtesi escollida no sembla influir en el pronòstic i evolució, segons els resultats d'altres estudis [74].

HIPÒTESIS

Aquesta tesi pretén aprofundir en el coneixement clínic, de laboratori i terapèutic de l'afectació cardíaca de la síndrome antifosfolipídica i de la seva variant més greu i ràpidament evolutiva, la síndrome antifosfolipídica catastròfica.

- La primera hipòtesi planteja que el subgrup de pacients amb síndrome antifosfolipídica i afectació valvular cardíaca, presenten unes característiques demogràfiques, clíniques i de laboratori que els diferencien dels pacients amb síndrome antifosfolipídica sense aquesta afectació.
- La segona hipòtesi proposa que els pacient amb síndrome antifosfolipídica catastròfica que presenten algun tipus d'afectació cardíaca, tenen una associació amb altres manifestacions clíniques i un perfil de laboratori que els permet diferenciar dels pacients amb síndrome antifosfolipídica catastròfica sense afectació cardíaca.

OBJECTIUS

Objectius generals:

- Descriure la prevalença, les característiques clíniques i de laboratori, i l'evolució dels pacients amb síndrome antifosfolipídica (SAF) i afectació valvular cardíaca en una cohort de pacients amb SAF.
- Analitzar les característiques demogràfiques, clíniques i de laboratori dels pacients amb SAF catastròfica inclosos en el "*CAPS Registry*".

Objectius específics:

- Identificar les variables clíniques i de laboratori associades a l'afectació valvular en pacients amb SAF.
- Descriure els canvis en l'evolució de les lesions valvulars cardíques al llarg del temps de seguiment i el paper del tractament en aquesta evolució en una cohort de pacients amb SAF.
- Descriure les diferents manifestacions clíniques, histopatològiques i per imatge cardíques en els pacients inclosos al "*CAPS Registry*".
- Identificar les variables clíniques i de laboratori associades a l'afectació cardíaca en els pacients inclosos al "*CAPS Registry*".
- Valorar si el perfil d'anticossos antifosfolipídics i/o les dades suggestives de microangiopatia trombòtica es relacionen amb alguna manifestació cardíaca o amb la disfunció sistòlica detectada per ecocardiograma en els pacients inclosos al "*CAPS Registry*".

MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS: TREBALLS PUBLICATS

Comentari del primer treball

En aquest primer treball es pretenia descriure la prevalença, les característiques clíniques i de laboratori i l'evolució dels pacients amb SAF i afectació valvular cardíaca. Es van incloure de manera retrospectiva, des de gener 1980 fins desembre 2014, tots els pacients amb SAF en seguiment al Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic, i almenys un ETT o ETE realitzat.

Es van incloure 144 pacients amb SAF amb estudi ecocardiogràfic. D'aquests, el 50% presentaven algun tipus d'afectació valvular. L'engruiximent de la vàlvula mitral va ser l'afectació valvular més freqüent, present en el 72% dels pacients amb afectació valvular, seguit de la insuficiència mitral (68%) i la insuficiència tricúspide (40%). El sexe femení (83% vs. 64%; $p = 0,013$), la HTA (47% vs. 29%; $p = 0,025$), la trombosi arterial al diagnòstic de la SAF (53% vs. 33%; $p = 0,028$), patir un AVC (38% vs. 21%; $p = 0,043$), la presència de *livedo reticularis* (15% vs. 3%; $p = 0,017$) i la positivitat per l'AL (83% vs. 65%; $p = 0,021$) van ser més freqüents en els pacients amb afectació valvular, mentre que la trombosi venosa va ser menys freqüent (32% vs. 50%; $p = 0,042$) en aquest grup. El grup de pacients amb afectació valvular cardíaca va presentar una major mortalitat (12% vs. 1%; $p = 0,017$).

La majoria d'aquestes diferències es van mantenir quan es van comparar pacients amb afectació valvular moderada o greu ($n = 36$) amb aquells sense afectació valvular o amb afectació lleu ($n = 108$).



En el seguiment dels pacients amb afectació valvular cardíaca, l'estudi ecocardiogràfic es va repetir en el 57% d'ells, amb una mitjana de temps entre el primer i l'últim ecocardiograma de 57 mesos. La insuficiència tricuspídea va ser la única troballa que va augmentar en el seguiment evolutiu (40% en

l'ecocardiograma inicial vs. 62% en el final, $p = 0,031$). No obstant, aquesta alteració funcional va ser lleu en la majoria del casos. No es va trobar cap associació entre l'evolució ecocardiogràfica i el tipus de tractament rebut.



Article

Heart Valve Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of a Single Centre

Isaac Pons ^{1,2,3}, Joana Louro ^{1,2}, Marta Sitges ^{2,4,5}, Bàrbara Vidal ^{2,4,5}, Ricard Cervera ^{1,2,*} 
and Gerard Espinosa ^{1,2} 

¹ Department of Autoimmune Diseases, Reference Centre (UEC/CSUR) for Systemic Autoimmune Diseases of the Catalan and Spanish Health Systems, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; ipons@althaia.cat (I.P.); louro_joana@yahoo.com (J.L.); gespino@clinic.cat (G.E.)

² Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; msitges@clinic.cat (M.S.); bvidal@clinic.cat (B.V.)

³ Department of Internal Medicine, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), 08240 Manresa, Spain

⁴ Institut Clínic Cardiovascular (ICCV), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: rcervera@clinic.cat

Abstract: Background: Valve involvement is the most common cardiac manifestation in antiphospholipid syndrome (APS). The objective of the study was to describe the prevalence, clinical and laboratory features, and evolution of APS patients with heart valve involvement. Methods: A retrospective longitudinal and observational study of all APS patients followed by a single centre with at least one transthoracic echocardiographic study. Results: 144 APS patients, 72 (50%) of them with valvular involvement. Forty-eight (67%) had primary APS, and 22 (30%) were associated with systemic lupus erythematosus (SLE). Mitral valve thickening was the most frequent valve involvement present in 52 (72%) patients, followed by mitral regurgitation in 49 (68%), and tricuspid regurgitation in 29 (40%) patients. Female sex (83% vs. 64%; $p = 0.013$), arterial hypertension (47% vs. 29%; $p = 0.025$), arterial thrombosis at APS diagnosis (53% vs. 33%; $p = 0.028$), stroke (38% vs. 21%; $p = 0.043$), livedo reticularis (15% vs. 3%; $p = 0.017$), and lupus anticoagulant (83% vs. 65%; $p = 0.021$) were more prevalent in those with valvular involvement. Venous thrombosis was less frequent (32% vs. 50%; $p = 0.042$). The valve involvement group suffered from higher mortality (12% vs. 1%; $p = 0.017$). Most of these differences were maintained when we compared patients with moderate-to-severe valve involvement ($n = 36$) and those with no or mild involvement ($n = 108$). Conclusions: Heart valve disease is a frequent manifestation in our cohort of APS patients and is associated with demographic, clinical and laboratory features, and increased mortality. More studies are needed, but our results suggest that there may be a subgroup of APS patients with moderate-to-severe valve involvement with its own characteristics that differs from the rest of the patients with mild valve involvement or without valve involvement.

Keywords: valve involvement; valvulopathy; antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; lupus anticoagulant



Citation: Pons, I.; Louro, J.; Sitges, M.; Vidal, B.; Cervera, R.; Espinosa, G. Heart Valve Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study of a Single Centre. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2996. <https://doi.org/10.3390/jcm12082996>

Received: 28 March 2023

Revised: 15 April 2023

Accepted: 17 April 2023

Published: 20 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The heart is one of the major target organs of antiphospholipid syndrome (APS), and valvular involvement is the most common cardiac manifestation [1], with a reported prevalence of 11.6% in large cohorts of patients with APS [2]. During the 10-year follow-up study of this cohort, 4.6% of the patients developed previously unknown thickening and/or valve dysfunction [3].

In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and/or APS, heart valve involvement has been related with a higher prevalence of arterial thrombotic events, mainly

stroke, concomitant presence of cardiovascular risk factors, livedo reticularis, epilepsy, and migraine [4,5]. Furthermore, recent studies suggest an association between valvular involvement and a specific antiphospholipid antibodies (aPL) profile or titre [6–12].

In recent years, several prospective studies have analysed the evolution of valve involvement in patients with aPL [4,7,13–16]. In those performed on patients with primary APS [13–15], valve lesions may appear, improve, worsen, or remain unchanged over time regardless of the clinical presentation, analytical profile, or treatment.

There is no consensus on the treatment of valve involvement in APS [17]. Anticoagulation is recommended in patients with thromboembolic episodes attributed to valve disease [18]. However, this recommendation is based only in case series and not for the treatment of the valve dysfunction itself. Several studies have failed to demonstrate the efficacy of any treatment to reverse established lesions or prevent their development [4,7,11,13–16]. Although there are few case reports describing the successful treatment with corticosteroids and/or immunosuppression, currently their administration is not recommended for valve involvement [19,20].

The aim of our study was to evaluate the prevalence and type of heart valve involvement in patients with APS followed in a tertiary hospital. In addition, we analysed possible associations between valve involvement and demographics, clinical manifestations, and laboratory features.

2. Materials and Methods

In this retrospective, longitudinal, and observational study, we have included all APS patients followed in the department of Autoimmune Diseases in Hospital Clínic (Barcelona, Spain), a tertiary referral centre, from January 1980 to December 2014 in which at least one transthoracic echocardiography was performed. All patients fulfilled the current classification criteria for APS [21].

Demographic data at APS diagnosis and cardiovascular risk factors [22] were collected. Data considering APS, thrombotic manifestations, and obstetric morbidity, as well as the different clinical characteristics associated with APS but defined as non-criteria in the international consensus of 2006 [21], were also collected. The type of thrombosis (arterial, venous, and thrombotic microangiopathy) and localization were recorded. All these data were collected from the medical record of each patient and entered in a database designed specifically for this study. Time of follow-up was defined as the time (in months) from diagnosis of APS to the last visit or death.

Results of aPL determination at the APS diagnosis were included. Lupus anticoagulant (LAC) was determined following the specific recommendations of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [23,24], and IgG and IgM isotypes of anticardiolipin (aCL) and anti β 2-glycoprotein I antibodies (a β 2GPI) were measured using solid-phase standardised immunoassays (ELISA). Antinuclear antibodies (ANA) were measured by indirect immunofluorescence (IIF) on rodent liver cells and/or HEp-2 cells; anti-double-stranded DNA (dsDNA) antibodies were measured by ELISA and/or IIF on *Crithidia luciliae*, and antibodies against extractable nuclear antigen (ENA: Ro60/SSA, La/SSB, Sm and U1-RNP) by ELISA.

We registered the first echocardiography in all patients and the last in those with valvular involvement at baseline. The echocardiographic protocol and the definitions of the main valvular findings were the same as those previously published by our group [7], where the thickness of the normal mitral and tricuspid valves was between 0.7 and 3 mm, and the normal aortic valve thickness was 0.7–2 mm. Abnormal valvular thickening was therefore considered to be present when a thickness of >3 mm (for the mitral and tricuspid valves) or >2 mm (for the aortic valve) was observed. Valvular vegetation was defined as an abnormal localised echodensity with well-defined borders that was either part of or adjacent to valve leaflets, the subvalvular apparatus, or the great vessels.

The severity stratification of valve disease was done according to the 2003 recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional

and Doppler echocardiography, from the American Society of Echocardiography [25], and the 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [26].

The treatment prescribed after APS diagnosis was also recorded. During the evolution, data concerning thrombotic relapses, and/or obstetric morbidity, treatment modifications, bleeding complications, persistence of aPL profile, and outcome were collected.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Hospital Clinic, Barcelona (protocol code HCB/2018/1221 and date of approval 13 December 2018). Patient consent was waived due to the retrospective nature of this study.

Statistical Analysis

Categorical data are summarised as percentages; significant differences or associations were analysed using the χ^2 test or Fisher's exact tests. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range, IQR), depending on normality as demonstrated by the Kolmogorov-Smirnov test.

Associations of quantitative data were analysed with Student's *t*-test and with the non-parametric Mann-Whitney U-test. A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. Statistical analysis was performed using the SPSS program (SPSS Statistics 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. Results

Overall, we identified 144 APS patients for which at least one transthoracic echocardiography was performed, representing 47.3% of the overall cohort of APS patients followed by our centre. One hundred and five patients (72.9%) suffered from primary APS; 36 (25%) had SLE-associated APS; and three (2.1%) patients had Sjögren's syndrome.

Seventy-two (50%) patients presented with heart valve involvement. The prevalence of valve involvement was similar between primary APS patients and those with SLE (46% vs. 61%; $p = 0.242$). Among APS patients with valve involvement, 48 (67%) patients had primary APS; 22 had SLE (30%), and two had Sjögren's syndrome-associated APS (3%).

The main demographic characteristics, APS-related clinical manifestations, and laboratory features according to the presence of valvular involvement are shown in Tables 1 and 2, respectively.

In patients with valve involvement, female sex (83% vs. 64%; $p = 0.013$), arterial hypertension (47% vs. 29%; $p = 0.025$), arterial thrombosis at APS diagnosis (53% vs. 33%; $p = 0.028$), stroke (38% vs. 21%; $p = 0.043$), livedo reticularis (15% vs. 3%; $p = 0.017$), LAC (83% vs. 65%; $p = 0.021$), and double aPL positivity (61% vs. 39%; $p = 0.045$), were more prevalent than in patients without valve involvement. Conversely, thrombosis in venous vessels was less frequent in patients with valve involvement (32% vs. 50%; $p = 0.042$). Having positive ANA 81% vs. 60%; $p = 0.006$, low levels of C4 (29% vs. 14%; $p = 0.042$), and an isolated aCL as aPL profile at APS diagnosis (35% vs. 17%; $p = 0.013$) were the most frequent laboratory findings in the group without valvular involvement. No different frequency of valve involvement was found between primary APS or SLE-associated APS. No differences were found in the treatments received, number of thrombotic recurrences and/or the bleeding events during follow-up between the two groups (Table 1). Of note, valve involvement was associated with higher mortality (12% vs. 1%; $p = 0.017$). The causes of death of nine patients with heart valve involvement was a thrombosis in three of them (myocardial infarction, prosthetic mitral valve thrombosis, and cerebrovascular accident with haemorrhage). In the remaining cases, the causes of death were cardiogenic shock, alveolar haemorrhage, lymphoma, pancreatitis, septic shock of cutaneous origin, and post-surgical hemoperitoneum. The only patient without valve involvement who died presented with catastrophic APS.

Table 1. Demographic characteristics, cardiovascular risk factors and APS related clinical manifestations of patients with APS according to the presence of heart valve involvement detected by echocardiography.

	With Valve Involvement (<i>n</i> = 72) N (%)	Without Valve Involvement (<i>n</i> = 72) N (%)	<i>p</i>
Sex (F/M)	60/12 (83/17)	46/26 (64/36)	0.013
Age at APS diagnosis (years)	41.2 ± 15.1	41 ± 13.9	0.699
Follow-up (months)	115.3 ± 57.6	104.6 ± 61.2	0.213
TTE made at time of APS diagnosis	30 (42)	23 (32)	0.275
Primary APS	48 (67)	57 (80)	0.133
SLE associated APS	22 (30)	14 (19)	0.177
Cardiovascular risk factors ^a			
Current smoking	21/68 (31)	14/69 (20)	0.112
Ever smoking	16/68 (31)	22/69 (32)	0.260
Arterial hypertension	34 (47)	20 (28)	0.025
Dyslipidemia	14 (19)	17 (24)	0.686
Diabetes mellitus	5 (7)	3 (4)	0.719
Hormonal contraceptives use	7/60 (12)	8/46 (17)	0.196
APS-related clinical manifestations			
Thrombosis	63 (88)	60 (83)	0.638
Arterial	38 (53)	24 (33)	0.028
Venous	23 (32)	36 (50)	0.042
Both	3 (4)	4 (7)	1.000
Peripheral DVT	17 (24)	27 (37)	1.000
Pulmonary embolism	6 (8)	15 (21)	0.057
Ischemic heart disease	4 (6)	3 (4)	1.000
Stroke	27 (38)	15 (21)	0.043
Transient ischemic attack	3 (4)	4 (6)	1.0000
Cerebral silent ischemia	4 (6)	3 (4)	0.439
Epilepsy	6 (8)	3 (4)	0.494
Migraine	10 (14)	8 (11)	0.802
Multiinfarct dementia	3 (4)	2 (3)	1.000
Obstetric morbidity ^b	37/60 (62)	21/46 (46)	0.681
Livedo reticularis	11 (15)	2 (3)	0.017
Cutaneous ulcers	1 (1)	3 (4)	0.620
Thrombocytopenia ^c	22 (31)	15 (21)	0.252
Hemolytic anemia	3 (4)	4 (6)	1.000
Renal thrombotic microangiopathy	5 (7)	2 (3)	0.719
Optic neuritis	4 (6)	3 (4)	1.000
Retinal veno-occlusive disease	1 (1)	1 (1)	1.000
Central retinal artery thrombosis	2 (3)	0 (0)	0.497
Central retinal vein thrombosis	1 (4)	1 (1)	1.000
Thrombotic relapse ^d	22/52 (42)	11/46 (25)	0.858
Hemorrhagic events ^d	11/52 (21)	9/46 (20)	0.810
Death	9 (12)	1 (1)	0.017

^a Including any of those described in the table; ^b Including abortions and fetal losses; ^c defined as platelet count < 100 × 10⁹/L; ^d under anticoagulant treatment. Values of categorical variables are expressed as number and percentage and those for continuous variables are presented as mean ± standard deviation. Abbreviations: APS: antiphospholipid syndrome; DVT: deep venous thrombosis; F: female; M: male; SLE: systemic lupus erythematosus; TTE: transthoracic echocardiography.

In the group of APS patients with heart valve involvement, no statistically significant differences were found when comparing the demographic characteristics, cardiovascular risk factors and APS related clinical manifestations between patients with primary APS and those with SLE-associated APS.

Table 2. Laboratory features of patients with antiphospholipid syndrome according to the presence of heart valve involvement detected by echocardiography.

	With Valve Involvement (<i>n</i> = 72) N (%)	Without Valve Involvement (<i>n</i> = 72) N (%)	<i>p</i>
LAC	60 (83)	47 (65)	0.021
aCL	56 (78)	56 (78)	1.000
IgG aCL	47 (65)	44/57 (77)	1.000
IgM aCL	26 (36)	21/58 (36)	0.348
aβ2GPI	14/40 (35)	12/43 (28)	0.473
IgG aβ2GPI	10/40 (25)	5/13 (38)	1.000
IgM aβ2GPI	10/40 (25)	8/13 (61)	0.255
aPL profile at APS diagnosis			
Isolated LAC	14 (19)	13 (18)	0.414
Isolated aCL	12 (17)	26 (36)	0.013
Isolated aβ2GPI	1/40 (2)	1/43 (2)	1.000
Double positivity	44 (61)	28 (39)	0.045
Triple positivity	1 (1)	2 (3)	1.000
ANA	43 (60)	58 (81)	0.006
Anti-dsDNA abs	20 (28)	23 (32)	0.716
Anti-Ro abs	5 (7)	8 (11)	0.400
Anti-La abs	3 (4)	3 (4)	1.000
Anti-Sm abs	2 (3)	1 (1)	1.000
Anti-U1-RNP abs	4 (6)	5 (7)	0.745
Low levels of C3	13 (18)	15 (21)	0.834
Low levels of C4	10 (14)	21 (29)	0.042

Including any combination of aPL (LAC plus aCL or aCL plus aβ2GPI or LAC plus aβ2GPI). Abbreviations: aCL: anticardiolipin antibodies; aβ2GPI: anti-β2 glycoprotein I antibodies; ANA: antinuclear antibodies; aPL: antiphospholipid antibodies; APS: antiphospholipid syndrome; LAC: lupus anticoagulant.

Considering the valvular findings at the first echocardiography, mitral thickening was the most frequent abnormality that was present in 52 (72%) patients, followed by mitral regurgitation in 49 (68%), and tricuspid regurgitation in 29 (40%), respectively. In most of them, valvular regurgitation was mild (Table 3). Moreover, we found no differences in the type of valve involvement between primary APS patients and those with SLE-associated APS (Supplementary Table S1).

Of note, non-bacterial thrombotic endocarditis appeared in 26 (36%) patients, 21 of them on the mitral valve and the remaining 5 on the aortic valve. During follow-up, 12 (17%) of these patients required valvular replacement surgery, ten (83%) of the mitral valve, one (8.5%) of the aortic valve and one (8.5%) of both.

Of the patients with non-bacterial thrombotic endocarditis, four died during follow-up, one due to diffuse alveolar hemorrhage six years after the non-bacterial thrombotic endocarditis found in the initial echocardiogram had disappeared in successive echocardiograms. Another was due to valve thrombosis two months after mechanical mitral valve replacement. A third died due to cardiogenic shock 12 years after mitral valve replacement. The last one, who required a second mitral valve replacement due to prosthetic thrombosis one year after the first mechanical valve prosthesis, died five years after the last intervention due to a hemorrhagic stroke.

In addition, we compared the subgroup of patients with significant valve involvement, including those patients with moderate and severe valvular regurgitation and those with non-bacterial thrombotic endocarditis (*n* = 36 patients), versus those patients without valve involvement and mild valve involvement or valve thickening without functional impact (*n* = 108 patients) (Table 4).

Table 3. Prevalence of valvular abnormalities on the first transthoracic echocardiography in patients with antiphospholipid syndrome.

Heart Valve Involvement	First Echocardiography (n = 72) N (%)
Mitral valve	
Mitral thickening	52 (72)
Mitral regurgitation	49 (68)
Mild	33 (67)
Moderate	10 (21)
Severe	6 (12)
Mitral stenosis	1 (1)
Non-infectious thrombotic mitral endocarditis *	21 (29)
Aortic valve	
Aortic thickening	18 (25)
Aortic regurgitation	16 (22)
Mild	9 (56)
Moderate	6 (38)
Severe	1 (6)
Aortic stenosis	2 (3)
Non-infectious thrombotic aortic endocarditis *	5 (7)
Tricuspid valve	
Tricuspid thickening	1 (1)
Tricuspid regurgitation	29 (40)
Mild	29 (100)
Moderate	0
Severe	0

* Also included non-bacterial thrombotic endocarditis that appeared during follow-up.

Table 4. Comparison between group with moderate and severe valve involvement versus group without valve involvement and/or with mild involvement or valve thickening without functional impact.

	Significant Valve Involvement N (%) (n = 36)	Without or Mild Valve Involvement N (%) (n = 108)	p
Cardiovascular risk factors			
Arterial hypertension	20 (56)	34 (31)	0.016
APS-related clinical manifestations			
Thrombosis	32 (89)	91 (84)	0.595
Arterial	26 (75)	36 (32)	<0.001
Venous	4 (11)	55 (51)	<0.001
Peripheral DVT	4 (11)	40 (37)	0.003
Pulmonary embolism	1 (3)	20 (18)	0.026
Stroke	21 (61)	21 (18)	<0.001
Livedo reticularis	7 (22)	6 (5)	0.019
Laboratory features			
LAC	33 (92)	74 (68)	0.007
aPL profile at APS diagnosis			
Isolated LAC	5 (11)	22 (20)	0.137
Isolated aCL	4 (11)	34 (31)	0.346
Isolated aβ2GPI	0 (0)	2 (2)	1.000
Double positivity	27 (75)	49 (44)	0.032
Triple positivity	1 (3)	2 (2)	0.486

Includes any combination of aPL (LAC plus aCL or aCL plus aβ2GPI or LAC plus aβ2GPI). Abbreviations: aβ2GPI: anti-β2 glycoprotein I antibodies; aCL: anticardiolipin antibodies; aPL: antiphospholipid antibodies; APS: antiphospholipid syndrome; LAC: lupus anticoagulant.

Patients with significant valve involvement had a higher prevalence of arterial hypertension (56% vs. 31%; $p = 0.016$), and they had more arterial thrombosis (75% vs. 32%; $p < 0.001$), stroke (61% vs. 18%; $p < 0.001$), and livedo reticularis (22% vs. 5%; $p = 0.019$), but less venous thrombosis (11% vs. 51%; $p < 0.001$) and pulmonary embolism (3% vs. 18%; $p = 0.026$). Considering aPL profile, LAC (92% vs. 68%; $p = 0.007$) and double aPL positivity (75% vs. 44%; $p = 0.017$) were more frequent in patients with significant valve involvement, persisting in the pattern of double aPL positivity as the most frequent form of presentation. We did not find differences in the treatment they received, the number of thrombotic recurrences, the risk of bleeding, and/or mortality during follow-up between the two groups.

During follow-up, echocardiography was repeated in 40 out of 72 (57%) patients with valvular involvement at the baseline. The median number of echocardiograms per patient was three (IQR 2), and the median time between the first and last echocardiogram was 57 (IQR 77) months. Comparison of the main valvular findings between first and last echocardiograms is shown in Table 5.

Table 5. Comparison of heart valve involvement between first and last echocardiograms.

Initial Echocardiogram	Patients (n = 40)	Follow-Up Echocardiogram	Patients (n = 40)	p
Mitral valve		Mitral valve		
Thickening	33 (82)	Thickening	32 (80)	0.711
Regurgitation	31 (77)	Regurgitation	32 (80)	0.628
Mild	19/31 (61)	Mild	15/32 (47)	
Moderate	10/31 (32)	Moderate	12/32 (37)	
Severe	2/31 (6)	Severe	5/32 (16)	
Aortic valve		Aortic valve		
Thickening	7 (17)	Thickening	8 (20)	0.660
Regurgitation	9 (22)	Regurgitation	10 (25)	0.660
Mild	5/9 (56)	Mild	9/10 (90)	
Moderate	4/9 (44)	Moderate	1/10 (10)	
Severe	0/9 (0)	Severe	0/10 (0)	
Stenosis	1 (2)	Stenosis	3 (7)	0.323
Tricuspid valve		Tricuspid valve		
Thickening	0 (0)	Thickening	1 (2)	0.323
Regurgitation	16 (40)	Regurgitation	24 (62)	0.031
Mild	16/16 (100)	Mild	24/24 (100)	
Moderate	0/16 (0)	Moderate	0/24 (0)	
Severe	0/16 (0)	Severe	0/24 (0)	

Of note, tricuspid regurgitation was the only echocardiographic finding that evolved in the follow-up (increasing from 40% at initial echo to 62% at last echo; $p = 0.031$). However, severity remained as mild in all of them. Thirty-one (77%) patients with more than one echocardiography performed received anticoagulation after the APS diagnosis was established. The remaining nine (23%) were treated with aspirin.

The evolution of echocardiographic findings did not change regardless of the treatment received. We also found no association between follow-up time, primary or associated APS, and the type and location of thrombosis at the onset of APS with the evolution of valve involvement.

In those patients with more than one echocardiogram, we also describe the evolution of the different morphological and functional lesions, as well as the appearance of new lesions, comparing the findings between the first and last imaging tests performed. The evolutive changes of each lesion are shown in the following timeline diagrams (Figures 1–3).

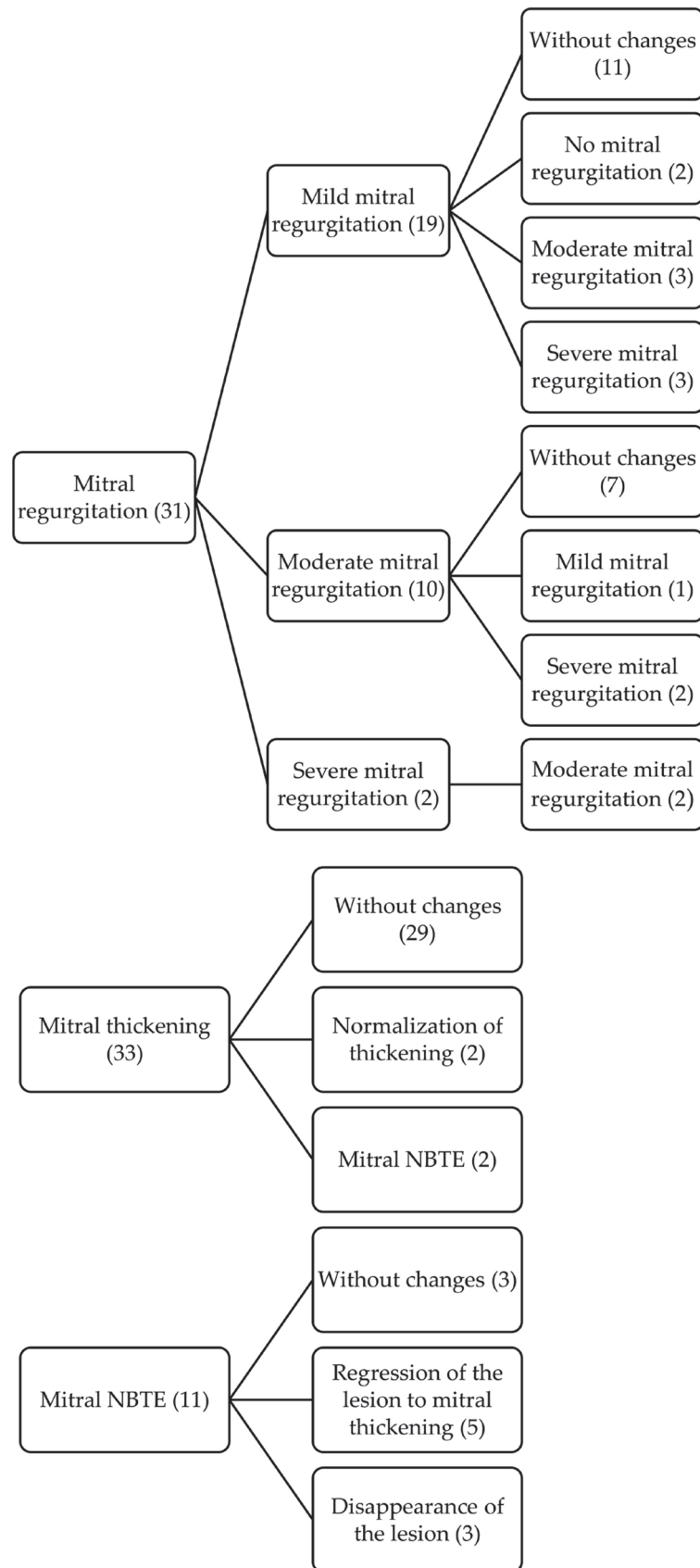


Figure 1. Timeline diagram with evolutive changes of mitral valve involvement.

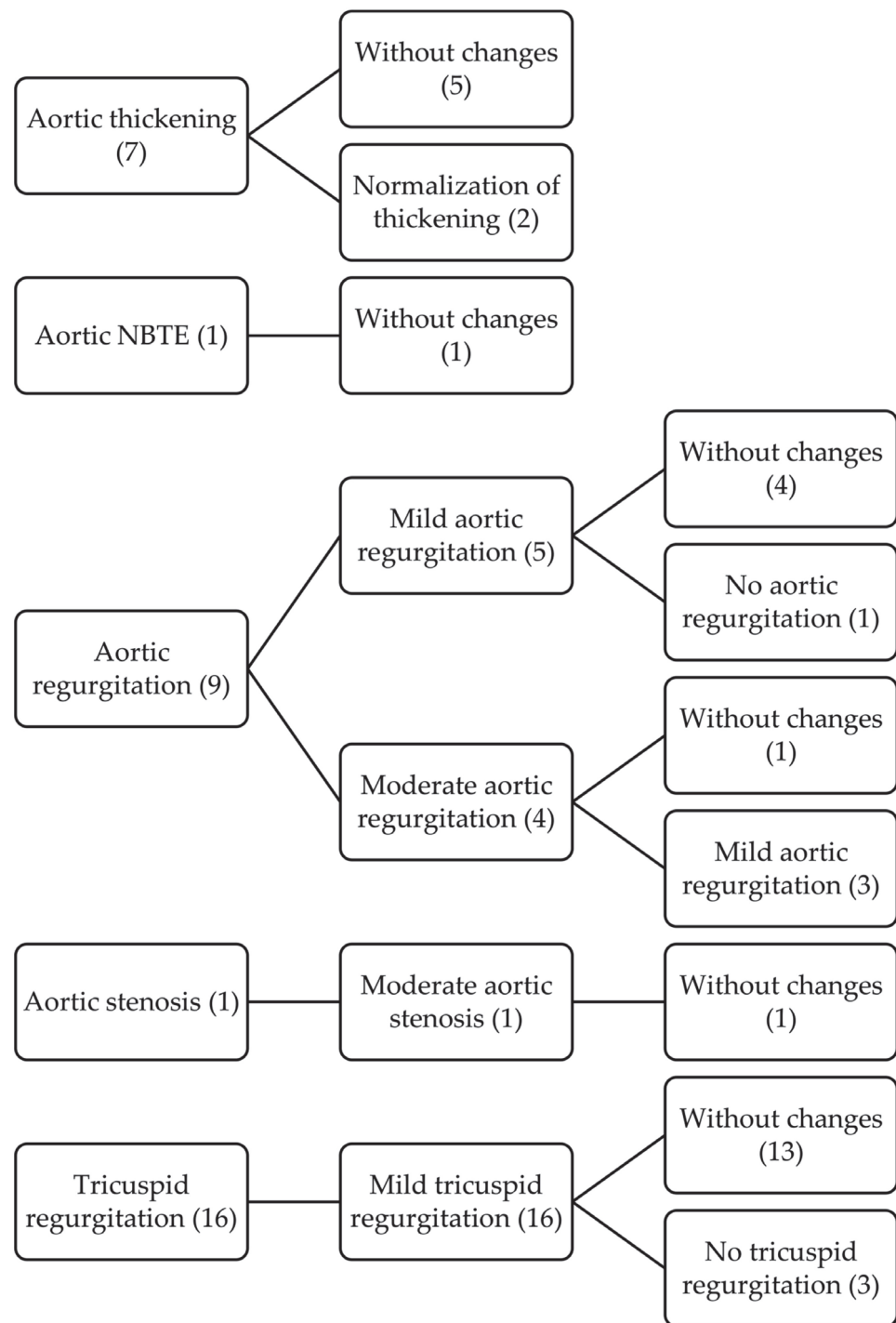


Figure 2. Timeline diagram with evolutive changes of aortic and tricuspid valve involvement.

It is noteworthy that of the 11 patients with non-bacterial thrombotic endocarditis on the mitral valve, eight presented regressions of the lesion, disappearing completely in three of them. Of these 11 patients, 10 (91%) received anticoagulation, and only one (9%) was treated with aspirin, who remained with an unchanged thrombotic valve lesion.

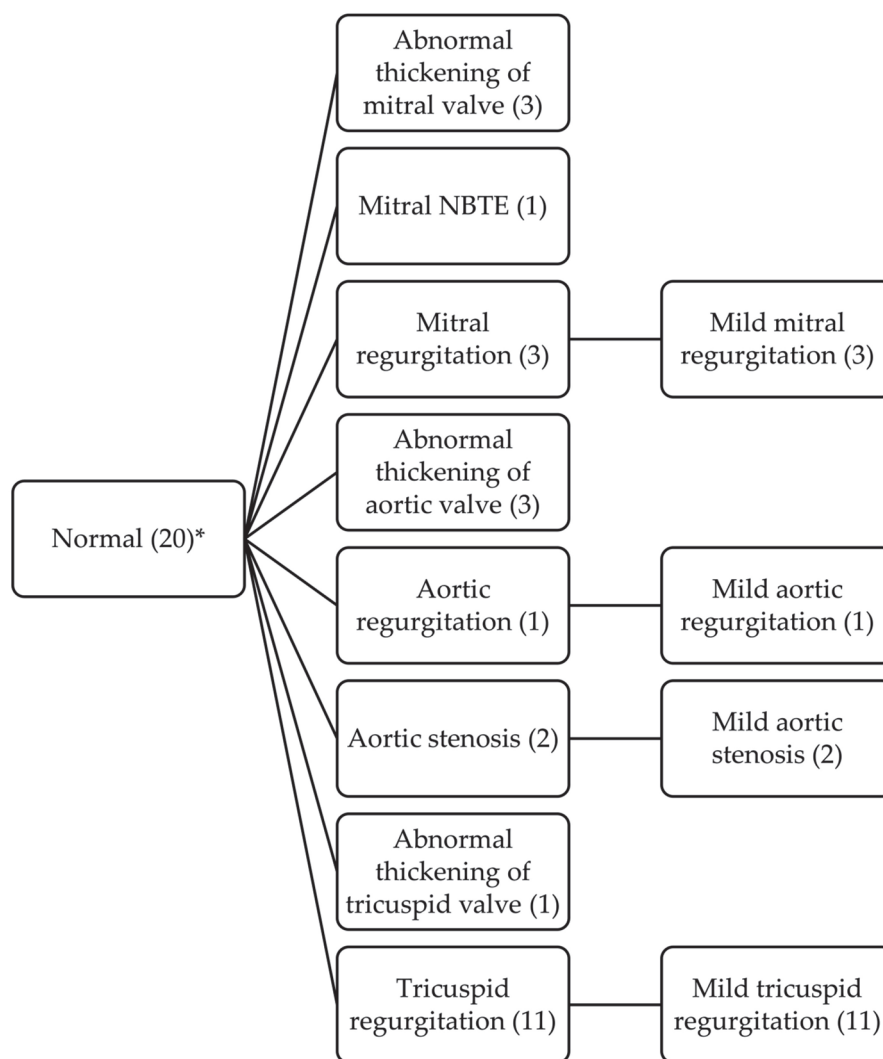


Figure 3. Timeline diagram with evolutive changes of normal valves. * More than one valvular lesion or dysfunction occurred in the same patient. Abbreviations: NBTE: non-bacterial thrombotic endocarditis.

4. Discussion

In the current APS international consensus of classification criteria, heart valve lesions were included as non-criteria APS manifestations in order to increase their specificity, although their association with aPL is widely recognised [21]. It is important to highlight that valvular involvement has been included in the clinical domain 5 (cardiac valve) in the new proposed ACR/EULAR Classification Criteria for APS with a different weight (two for valve thickening and four for vegetations).

The first cases and series of patients with primary APS and cardiac valve involvement date back to the early years of the 1990s [27–33], when two-dimensional and Doppler echocardiography studies revealed a 32% to 38% prevalence of valvular defects. Through the use of transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiography, several studies [34–38] showed a significantly higher prevalence of valvular defects in SLE patients with aPLs than in those without these antibodies, while another [39] concluded that aCL antibodies either did not play a causative role or were not the only risk factors in the development of cardiac valvular vegetations.

Its therapeutic management is based on the recommendations made by an Expert Group in 2003 [18]. None of the prospective studies conducted has been able to determine clinical manifestations, laboratory features, or different treatments associated with a particular evolution of valvular involvement in APS patients [4,7,13–16]. More recently, a group

of experts has prepared a consensus document with recommendations for the monitoring of these patients [40]. Its high frequency and lack of predictive factors and standardised treatment have led many authors to publish their experience in this pathology, based largely on anticoagulant therapy, immunosuppressive therapy, and valve replacement when operating parameters required it [19,20,41–57].

Valve involvement in APS is characterised by valvular thickening, presence of laminar or warty thrombosis, fibrosis, and low cell infiltration. The isotype IgG of aCL and a β 2GPI and complement have been identified at the subendothelial level, and aCL IgG, IgA, and complement have been objectified at the subendothelial valve [58,59]. Therefore, that suggests a pathogenic hypothesis in which aPL would favour the formation of thrombus in valves by immune complex deposition, promoting valve damage [60].

A recent review on valve disease in autoimmune diseases [61] concluded that the prevalence of valve disease is increased in this group of patients, with thickened and fibrous valves being the most frequent findings, and mitral and aortic regurgitation as the most common sequelae. These three disorders, together with tricuspid regurgitation, are also valvular diseases in our cohort.

Some authors have found a relationship between valve involvement and/or high titres of aCL IgG [7,9,12,15]. Therefore, it has been suggested in a recent meta-analysis [62] that patients with SLE and aCL IgG positive could benefit from a screening echocardiogram. Even the presence of aCL has been associated with an increased risk of prosthetic valve thrombosis [63]. Association between cardiac valve involvement with IgA aPL and the IgG isotype of a β 2GPI against their specific domain 1 (a β 2GPI-D1) [8] or with double positive aCL/LAC patients [10] have been reported. Other studies have tried to demonstrate, with lack of association, the pathogenic role of other antibodies, such as auto-antibodies to Type I and IV collagen that have been described in rheumatic fever and infective endocarditis [64]. We have found a significant association between cardiac valve involvement and LAC, which has been associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with APS [65], while the presence of complement C4 fraction consumption was associated with a decreased risk of valve involvement, opening the door to another possible pathogenic pathway.

The presence of arterial thrombotic events, cardiovascular risk factors, livedo reticularis, migraine, stroke, and epilepsy has been previously described in patients with primary APS with valve involvement [4,7]. Consistent with these findings, we have found a higher frequency of arterial hypertension, a greater number of arterial thrombotic events, stroke, and the presence of livedo reticularis. At the same time, we found fewer venous thrombotic events in patients with cardiac valve involvement. When we have compared patients with moderate-to-severe valvular involvement with those with mild or no involvement, there has remained a higher prevalence of cardiovascular risk factors, as well as hypertension independently, including the presence of arterial thrombosis, stroke, livedo reticularis, and a lower frequency of venous thrombosis, deep venous thrombosis, and pulmonary embolism in those patients with moderate-to-severe valvular involvement.

The higher prevalence of arterial thrombotic events and stroke can be explained in part by the presence of atherosclerosis phenomena [66] attributable both to classic cardiovascular risk factors and the accelerated atherosclerosis itself that occurs in APS [67]. Also, valve involvement would be a risk factor for the development of cerebral embolic events. The presence of livedo reticularis is correlated histologically with endothelial proliferation, not occlusive or inflammatory [68], a phenomenon that has also been associated with early atherosclerosis [69,70]. These findings are included in the concept of APS vasculopathy, defined as proliferation and endothelial dysfunction associated with non-thrombotic manifestations associated with APS. Some authors have postulated the theory that cardiac valve involvement is another form of expression of APS-vasculopathy-affected valvular endothelial cells [4]. This theory would explain the lack of response to anticoagulant and/or anti-inflammatory therapy and its coexistence with arterial thrombotic events and livedo

reticularis, two clinical manifestations that in our series also associated with cardiac valve involvement.

In patients with more than one echocardiogram, the appearance or progression of tricuspid regurgitation was the only echocardiographic finding with statistical significance but remained mild in most cases. Previously, none of the different studies [13–16] could show that the evolution of the echocardiographic findings varied according to the treatment received, and only in a cohort of SLE patients [16] was it found that the presence of APS and disease duration were independent factors for valvular disease progression. We also found no association between the evolution of valve involvement and follow-up time, primary or associated APS, and the type and location of thrombosis at the onset of APS.

The retrospective nature of our series is the main limitation of the study, as well as the inability to obtain all the data for 100% of the patients. In addition, for the classification of the degree of severity of valvular heart disease, a version prior to the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease has been used. However, the severity criteria remain the same in both guidelines. Another limitation is to consider valve thickening as cardiac involvement and not as a normal variant, based on the criteria previously defined by our group [7]. In this sense, we wanted to make a comparison between the group with mild valvular involvement and without valvular involvement in relation to the group with moderate and severe valvular involvement, obtaining very similar results. Although we did not find differences between patients with primary APS and those with SLE-associated APS, we did not include SLE patients without associated APS as a control group. This represents another limitation of the study in order to determine the exact role of aPL in heart valve disease. Logically, not all echocardiograms were performed by the same observer, since, in some cases, the initial echocardiogram was performed in another centre, and during 35 years of monitoring, the staff dedicated to performing echocardiography in our centre, of course, has undergone changes. However, the personnel who perform echocardiography are considered experts and are dedicated exclusively to their performance. Another factor to consider is that the review includes patients with primary APS and associated APS, so there may be an overlap of vascular involvement and early atherosclerosis not only for APS but also the associated systemic autoimmune disease, mainly systemic lupus erythematosus. Finally, echocardiographies were performed at the request of the physician in charge of the patient, and they were not done according to a pre-established protocol.

Despite the limitations described above, our results support the hypothesis of the existence of a subgroup of APS patients and cardiac valve involvement with defined clinical characteristics that could be exclusive to patients with moderate-to-severe valvular involvement. Therefore, it could be considered in the future to classify patients with APS into low heart valve risk (without involvement or with mild valve involvement and/or valve thickening) and high valve risk (moderate-to-severe valve involvement and non-bacterial thrombotic endocarditis).

5. Conclusions

Valve involvement was very frequent in our cohort of APS patients and was moderate-to-severe in 25% of them. Patients with APS and valvular involvement have their own characteristics with a higher risk of arterial thrombosis and a higher frequency of LAC. In our study, most valve lesions remained stable during follow-up. More prospective studies are needed, but our results support the hypothesis that there may be a subgroup of APS patients with moderate-to-severe valve involvement with its own characteristics that differs from the rest of the patients with APS with mild valve involvement or without valve involvement.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12082996/s1>, Table S1. Type of valve involvement between patients with primary APS and patients with SLE-associated APS.

Author Contributions: Conceptualization, I.P., M.S., B.V., G.E. and R.C.; methodology, I.P. and G.E.; formal analysis, I.P.; investigation, I.P.; data curation, I.P. and J.L.; writing—original draft preparation, I.P.; writing—review and editing, M.S., B.V., G.E. and R.C.; visualization, I.P., G.E. and R.C.; supervision, I.P. and G.E.; project administration, I.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Hospital Clinic, Barcelona (protocol code HCB/2018/1221 and date of approval 13 December 2018).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of this study.

Data Availability Statement: The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Silbiger, J.J. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2009**, *22*, 1100–1108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cervera, R.; Piette, J.-C.; Font, J.; Khamashta, M.A.; Shoenfeld, Y.; Camps, M.T.; Jacobsen, S.; Lakos, G.; Tincani, A.; Kontopoulou-Griva, I.; et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.* **2002**, *46*, 1019–1027. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cervera, R.; Serrano, R.; Pons-Estel, G.J.; Cervera, R.; Shoenfeld, Y.; De Ramón, E.; Buonaiuto, V.; Jacobsen, S.; Zeher, M.M.; Tarr, T.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pardos-Gea, J.; Ordi-Ros, J.; Avegliano, G.; Cortés-Hernández, J.; Balada, E.; Evangelista, A.; Vilardell, M. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus* **2010**, *19*, 575–582. [[CrossRef](#)]
- Krause, I.; Lev, S.; Fraser, A.; Blank, M.; Lorber, M.; Stojanovich, L.; Rovensky, J.; Chapman, J.; Shoenfeld, Y. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 1490–1493. [[CrossRef](#)]
- Turiel, M.; Muzzupappa, S.; Gottardi, B.; Crema, C.; Sarzi-Puttini, P.; Rossi, E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus* **2000**, *9*, 406–412. [[CrossRef](#)]
- Perez-Villa, F.; Font, J.; Azqueta, M.; Espinosa, G.; Pare, C.; Cervera, R.; Reverter, J.C.; Ingelmo, M.; Sanz, G. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: A prospective, long-term, followup study. *Arthritis Rheum.* **2005**, *53*, 460–467. [[CrossRef](#)]
- Cieśla, M.; Wypasek, E.; Undas, A. IgA Antiphospholipid Antibodies and Anti-Domain 1 of Beta 2 Glycoprotein 1 Antibodies are Associated with Livedo Reticularis and Heart Valve Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2014**, *23*, 729–733. [[CrossRef](#)]
- Djokovic, A.; Stojanovich, L.; Kontic, M.; Stanisavljevic, N.; Radovanovic, S.; Marisavljevic, D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* **2014**, *16*, 162–167.
- Vivero, F.; Gonzalez-Echavarri, C.; Ruiz-Estevez, B.; Maderuelo, I.; Ruiz-Irastorza, G. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* **2016**, *15*, 1134–1140. [[CrossRef](#)]
- Ruiz, D.; Oates, J.C.; Kamen, D.L. Antiphospholipid Antibodies and Heart Valve Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Med. Sci.* **2018**, *355*, 293–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zuily, S.; Regnault, V.; Selton-Suty, C.; Eschwège, V.; Bruntz, J.F.; Bode-Dotto, E.; De Maistre, E.; Dotto, P.; Perret-Guillaume, C.; Lecompte, T.; et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: Meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* **2011**, *124*, 215–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Espínola-Zavaleta, N.; Vargas-Barrón, J.; Colmenares-Galvis, T.; Cruz-Cruz, F.; Romero-Cárdenas, A.; Keirns, C.; Amigo, M.-C. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am. Heart J.* **1999**, *137*, 973–978. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zavaleta, N.E.; Montes, R.M.; Soto, M.E.; Vanzzini, N.A.; Amigo, M.C. Primary antiphospholipid syndrome: A 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J. Rheumatol.* **2004**, *31*, 2402–2407.
- Turiel, M.; Sarzi-Puttini, P.; Peretti, R.; Bonizzato, S.; Muzzupappa, S.; Atzeni, F.; Rossi, E.; Doria, A. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96*, 574–579. [[CrossRef](#)]

16. Kampolis, C.; Tektonidou, M.; Moyssakis, I.; Tzelepis, G.E.; Moutsopoulos, H.; Vlachoyiannopoulos, P.G. Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: A 10-year follow-up study. *Semin. Arthritis Rheum.* **2014**, *43*, 558–565. [[CrossRef](#)]
17. Espinosa, G.; Cervera, R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: Lights and shadows. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11*, 586–596. [[CrossRef](#)]
18. Xourgia, E.; Tektonidou, M.G. Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2020**, *22*, 51. [[CrossRef](#)]
19. Andrade, D.; Tektonidou, M. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2016**, *18*, 22. [[CrossRef](#)]
20. Sevim, E.; Willis, R.; Erkan, D. Is there a role for immunosuppression in antiphospholipid syndrome? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2019**, *2019*, 426–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Miyakis, S.; Lockshin, M.D.; Atsumi, T.; Branch, D.W.; Brey, R.L.; Cervera, R.; Derksen, R.H.; DE Groot, P.G.; Koike, T.; Meroni, P.L.; et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4*, 295–306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. D’Agostino Sr, R.B.; Vasan, R.S.; Pencina, M.J.; Wolf, P.A.; Cobain, M.; Massaro, J.M.; Kannel, W.B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* **2008**, *117*, 743–753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Devreese, K.M.J.; de Groot, P.G.; de Laat, B.; Erkan, D.; Favaloro, E.J.; Mackie, I.; Martinuzzo, M.; Ortel, T.L.; Pengo, V.; Rand, J.H.; et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2828–2839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Cohen, H.; Mackie, I.J.; Devreese, K.M.J.; International Society for Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee for Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Clinical and laboratory practice for lupus anticoagulant testing: An International Society of Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee survey. *J. Thromb. Haemost.* **2019**, *17*, 1715–1732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Zoghbi, W.A.; Enriquez-Sarano, M.; Foster, E.; Grayburn, P.A.; Kraft, C.D.; Levine, R.A.; Nihoyannopoulos, P.; Otto, C.M.; Quinones, M.A.; Rakowski, H.; et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2003**, *16*, 777–802. [[CrossRef](#)]
26. Falk, V.; Baumgartner, H.; Bax, J.J.; De Bonis, M.; Hamm, C.; Holm, P.J.; Jung, B.; Lancellotti, P.; Lansac, E.; Muñoz, D.R.; et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2017**, *52*, 616–664. [[CrossRef](#)]
27. Vianna, J.L.; Khamashta, M.A.; Ordi-Ros, J.; Font, J.; Cervera, R.; Lopez-Soto, A.; Tolosa, C.; Franz, J.; Selva-O’Callaghan, A.; Ingelmo, M.; et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European Multicenter Study of 114 patients. *Am. J. Med.* **1994**, *96*, 3–9. [[CrossRef](#)]
28. Barbut, D.; Borer, J.S.; Wallerson, D.; Ameisen, O.; Lockshin, M. Anticardiolipin antibody and stroke: Possible relation of valvular heart disease and embolic events. *Cardiology* **1991**, *79*, 99–109. [[CrossRef](#)]
29. Kalashnikova, L.A.; Nasonov, E.L.; Borisenko, V.V.; Usman, V.B.; Prudnikova, L.Z.; Kovaljov, V.U.; Kushekbaeva, A.F. Sneddon’s syndrome: Cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* **1991**, *9*, 357–361.
30. Font, J.; Carvera, R.; Paré, C.; López-Soto, A.; Pallarès, L.; Azqueta, M.; Khamashta, M.A. Non-infective verrucous endocarditis in a patient with ‘primary’ antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol.* **1991**, *30*, 305–307. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Brenner, B.; Blumenfeld, Z.; Markiewicz, W.; Reisner, S.A. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1991**, *18*, 931–936. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Cervera, R.; Khamashta, M.A.; Font, J.; Reyes, P.A.; Vianna, J.L.; López-Soto, A.; Amigo, M.-C.; Asherson, R.A.; Azqueta, M.; Paré, C.; et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the ‘primary’ antiphospholipid syndrome. *Lupus* **1991**, *1*, 43–47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Galve, E.; Ordi, J.; Barquinero, J.; Evangelista, A.; Vilardell, M.; Soler-Soler, J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Intern. Med.* **1992**, *116*, 293–298. [[CrossRef](#)]
34. Khamashta, M.A.; Cervera, R.; Asherson, R.A.; Font, J.; Gil, A.; Coltart, D.J.; Vázquez, J.J.; Paré, C.; Ingelmo, M.; Oliver, J.; et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* **1990**, *335*, 1541–1544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Nihoyannopoulos, P.; Gomez, P.M.; Joshi, J.; Loizou, S.; Walport, M.J.; Oakley, C.M. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* **1990**, *82*, 369–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Cervera, R.; Font, J.; Paré, C.; Azqueta, M.; Pérez-Villa, F.; López-Soto, A.; Ingelmo, M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: Prospective study of 70 patients. *Ann. Rheum. Dis.* **1992**, *51*, 156–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Jouhikainen, T.; Pohjola-Sintonen, S.; Stephansson, E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **1994**, *3*, 167–172. [[CrossRef](#)]
38. Leung, W.H.; Wong, K.L.; Lau, C.P.; Wong, C.K.; Liu, H.W. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* **1990**, *89*, 411–419. [[CrossRef](#)]
39. Gleason, C.B.; Stoddard, M.F.; Wagner, S.G.; A Longaker, R.; Pierangeli, S.; Harris, E. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **1993**, *125*, 1123–1129. [[CrossRef](#)]

40. Cervera, R.; Tektonidou, M.; Espinosa, G.; Cabral, A.R.; González, E.B.; Erkan, D.; Vadya, S.; E Adrogué, H.; Solomon, M.; Zandman-Goddard, G.; et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): Catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* **2011**, *20*, 165–173. [[CrossRef](#)]
41. Granowicz, E.; Chung, K. Improvement of Cardiac Vegetations in Antiphospholipid Syndrome with Enoxaparin and Corticosteroids after Rivaroxaban Failure. *Case Rep. Hematol.* **2018**, *2018*, 8097539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Yuriditsky, E.; Torres, J.; Izmirlly, P.M.; Belmont, H.M. Resolution of large aortic valve vegetations in antiphospholipid syndrome treated with therapeutic anticoagulation: A report of two cases and literature review. *Lupus* **2018**, *27*, 2269–2273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Thomas, L.M.; Shaikh, N.A.; Pradeep, R. An extraordinary case of recurrent stroke, disseminated thrombosis and endocarditis. *BMJ Case Rep.* **2018**, *2018*, bcr2018224172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Mahajan, K.; Negi, P.; Merwaha, R.; Sharma, M. Isolated tricuspid valve Libman-Sacks endocarditis in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *BMJ Case Rep.* **2017**, *2017*, bcr2017219217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Arif, R.; Farag, M.; Seppelt, P.; Beller, C.J.; Ruhparwar, A.; Karck, M.; Kallenbach, K. Patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome undergoing cardiac valve surgery. *J. Heart Valve Dis.* **2015**, *24*, 228–235.
46. Bai, Z.; Hou, J.; Ren, W.; Guo, Y. Diagnosis and surgical treatment for isolated tricuspid Libman-Sacks endocarditis: A rare case report and literatures review. *J. Cardiothorac. Surg.* **2015**, *10*, 93. [[CrossRef](#)]
47. Hachiya, K.; Wakami, K.; Tani, T.; Yoshida, A.; Suzuki, S.; Suda, H.; Ohte, N. Double-valve replacement for mitral and aortic regurgitation in a Patient with Libman-Sacks endocarditis. *Intern. Med.* **2014**, *53*, 1769–1773. [[CrossRef](#)]
48. Correia, M.; Silva, A.; Mota-Garcia, R.; Mendes, S.; Martins, L.; Santos, M. An unusual case of pacemaker endocarditis in a patient with antiphospholipid syndrome. *Rev. Port. Cardiol.* **2012**, *31*, 309–312. [[CrossRef](#)]
49. Teunisse, C.C.; Kalsbeek, A.J.; De Vries, S.T.; Huisman, S.J.; E Boers, J.; Breeman, A.; Beukhof, J.R. Reversible cardiac valvular disease in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Neth. J. Med.* **2010**, *68*, 215–220.
50. Bhimani, A.A.; Hoit, B.D. Extensive nonbacterial thrombotic endocarditis isolated to the tricuspid valve in primary antiphospholipid syndrome. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2010**, *23*, 107.e5–107.e6. [[CrossRef](#)]
51. Salzberg, S.P.; Nemirovsky, D.; Goldman, M.E.; Adams, D.H. Aortic valve vegetation without endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* **2009**, *88*, 267–269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Ruan, Y.; Bridges, J.S.; Kumar, K.; Raphael, J.A.; Acharjee, S.; Welty, F.K. Complete resolution of a mitral valve vegetation with anticoagulation in seronegative antiphospholipid syndrome. *Clin. Rheumatol.* **2008**, *27*, 1577–1579. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lønnebakken, M.T.; Gerdts, E. Libman-Sacks endocarditis and cerebral embolization in antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Echocardiogr.* **2008**, *9*, 192–193. [[CrossRef](#)]
54. Sasahashi, N.; Harada, H.; Saji, Y.; Marui, A.; Nishina, T.; Komeda, M. Aortic valve replacement for aortic regurgitation in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2007**, *55*, 293–296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Falode, O.; Hunt, I.; Chambers, J.; Blauth, C. Large tricuspid mass in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* **2006**, *82*, 1538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Letsas, K.P.; Filippatos, G.S.; Kounas, S.P.; Pappas, L.K.; Kardaras, F.; Gavrielatos, G. Primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden mutation in a young patient with non-bacterial thrombotic endocarditis and transient ischemic stroke. *Thromb. Haemost.* **2005**, *94*, 1331–1332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Gonzalez-Juanatey, C.; Gonzalez-Gay, M.A. Libman-sacks endocarditis and primary antiphospholipid syndrome. *J. Heart Valve Dis.* **2005**, *14*, 700–702.
58. Kolitz, T.; Shiber, S.; Sharabi, I.; Winder, A.; Zandman-Goddard, G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 941. [[CrossRef](#)]
59. Ziporen, L.; Goldberg, I.; Arad, M.; Hojnik, M.; Ordi-Ros, J.; Afek, A.; Blank, M.; Sandbank, Y.; Vilardell-Tarres, M.; de Torres, I.; et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: Immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* **1996**, *5*, 196–205. [[CrossRef](#)]
60. Amigo, M.C.; García-Torres, R. Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: Relationship to pathogenesis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2000**, *2*, 262–270. [[CrossRef](#)]
61. Gartshteyn, Y.; Bhave, N.; Joseph, M.S.; Askanase, A.; Bernstein, E.J. Inflammatory and thrombotic valvulopathies in autoimmune disease. *Heart* **2022**, *109*, 583–588. [[CrossRef](#)]
62. Hussain, K.; Gauto-Mariotti, E.; Cattoni, H.M.; Arif, A.W.; Richardson, C.; Manadan, A.; Yadav, N. A Meta-analysis and Systematic Review of Valvular Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Antiphospholipid Antibodies. *J. Clin. Rheumatol.* **2021**, *27*, e525–e532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Aykan, A.Ç.; Gökdeniz, T.; Kalçık, M.; Astarçioğlu, M.A.; Gündüz, S.; Karakoyun, S.; Gürsoy, M.O.; Oğuz, A.E.; Ertürk, E.; Çakal, B.; et al. Role of anticardiolipin antibodies in the pathogenesis of prosthetic valve thrombosis: An observational study. *Herz* **2015**, *40*, 528–533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Pardos-Gea, J.; Cortés-Hernández, J.; Castro-Marrero, J.; Balada, E.; Ordi-Ros, J. Autoantibodies to types I and IV collagen and heart valve disease in systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. *Clin. Rheumatol.* **2017**, *36*, 1401–1406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

65. Tufano, A.; Lembo, M.; Di Minno, M.N.; Nardo, A.; Esposito, R.; Santoro, C.; Buonauro, A.; Cerbone, A.M.; Di Minno, G.; Galderisi, M. Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *271*, 366–370. [[CrossRef](#)]
66. Erkan, D.; Yazici, Y.; Peterson, M.G.; Sammaritano, L.; Lockshin, M.D. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* **2002**, *41*, 924–929. [[CrossRef](#)]
67. Belizna, C.C.; Richard, V.; Primard, E.; Kerleau, J.M.; Cailleux, N.; Louvel, J.P.; Marie, I.; Hamidou, M.; Thuillez, C.; Lévesque, H. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: An intrinsic finding. *Semin. Arthritis Rheum.* **2008**, *37*, 373–380. [[CrossRef](#)]
68. Lewandowska, E.; Wierzbą-Bobrowicz, T.; Wagner, T.; Bogusławska, R.; Rudnicka, A.; Leszczyńska, A.; Pasennik, E.; Lechowicz, W.; Stepień, T.; Kuran, W. Sneddon’s syndrome as a disorder of small arteries with endothelial cells proliferation: Ultrastructural and neuroimaging study. *Folia Neuropathol.* **2005**, *43*, 345–354.
69. Christodoulou, C.; Sangle, S.; D’Cruz, D.P. Vasculopathy and arterial stenotic lesions in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* **2007**, *46*, 907–910. [[CrossRef](#)]
70. Der, H.; Kerekes, G.; Veres, K.; Szodoray, P.; Toth, J.; Lakos, G.; Szegedi, G.; Soltesz, P. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* **2007**, *16*, 497–503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Comentari del segon treball

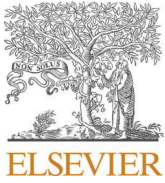
En aquest segon treball es pretenia analitzar les característiques demogràfiques, clíniques i de laboratori dels pacients amb SAFC i afectació cardíaca. Es van recollir tots els episodis de SAFC registrats al “CAPS Registry” des de l’abril del 1992 fins l’agost de 2023.

Es van incloure 749 pacients que van suposar 778 episodis de SAFC. De tots ells, un 52% va patir afectació cardíaca. Les principals manifestacions cardíques van ser insuficiència cardíaca en un 55% dels episodis, l’afectació valvular cardíaca en un 31% i l’IAM en un 28%, respectivament. Dels 58 pacients des que es disposava autòpsia o biòpsia, es va objectivar la presència de microangiopatia trombòtica cardíaca en un 83%.

L’afectació del SNC en forma d’AVC (29% vs. 21%, $p = 0,012$) o AIT (2% vs. 1%, $p = 0,005$), l’afectació trombòtica pulmonar (26% vs. 3%, $p = 0,017$) i renal (46% vs. 35%, $p = 0,006$), la insuficiència renal aguda (70% vs. 53%, $p < 0,001$), la presència de *livedo reticularis* (24 % vs. 17%, $p = 0,016$) i un perfil d’AAF amb positivitat aïllada per l’AL (45% vs. 28%, $p = 0,012$), van ser significativament més freqüents en els episodis de SAFC amb afectació cardíaca.

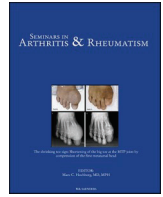
L’afectació valvular va ser més freqüent en els pacients amb diagnòstic previ de SAF associada a LES (41% vs. 27%, $p = 0,009$), mentre que l’IAM ho va ser en els pacients amb diagnòstic previ de SAFP (19% vs. 31%, $p = 0,028$). Les dades analítiques suggestives de microangiopatia trombòtica no es van relacionar amb cap tipus d’afectació cardíaca. En els pacients amb SAFC, l’afectació cardíaca no es va associar amb una major mortalitat.

El tractament antiagregant (18% vs. 12%, $p = 0,022$), va ser l’únic tractament utilitzat més freqüentment en els episodis de SAFC amb afectació cardíaca. Aquest tractament sempre es va realitzar en combinació amb almenys un altre tractament, sent l’anticoagulació el més freqüent, usat en el 89,5% dels episodis de SAFC.



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Cardiac involvement in the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Lessons from the “CAPS registry”

Isaac Pons^{a,b,c}, Alba Jeréz^{a,b,d}, Gerard Espinosa^{a,b,*}, Ignasi Rodríguez-Pintó^{a,b}, Doruk Erkan^e, Yehuda Shoenfeld^f, Ricard Cervera^{a,b}, on behalf of CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 1)

^a Department of Autoimmune Diseases, Reference Centre for Systemic Autoimmune Diseases (UEC/CSUR) of the Catalan and Spanish Health Systems-Member of ERNReCONNET, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

^c Department of Internal Medicine, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (uVic-UCC), Manresa, Catalonia, Spain

^d Department of Internal Medicine, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Catalonia, Spain

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

^f Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Reichman University, Herzelya, Israel

ARTICLE INFO

Keywords:

Catastrophic antiphospholipid syndrome
Cardiac involvement
Antiphospholipid syndrome
Valve involvement
Antiphospholipid antibodies
Lupus anticoagulant

ABSTRACT

Objective: To analyze the demographic, clinical, and laboratory characteristics of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) patients with cardiac involvement, and to identify the factors associated with this cardiac involvement.

Material and methods: Based on the analysis of the “CAPS Registry”, the demographic, clinical, and serological characteristics of patients with cardiac involvement were analyzed. Cardiac involvement was defined as heart failure, valvular disease, acute myocardial infarction, pericardial effusion, pulmonary arterial hypertension, systolic dysfunction, intracardiac thrombosis, and microvascular disease. Univariate and multivariate analysis was used for multiple comparisons.

Results: 749 patients (293 [39 %] women and mean age 38.1 ± 16.2 years) accounting for 778 CAPS events were included, of them 404 (52 %) had cardiac involvement. The main cardiac manifestations were heart failure in 185/377 (55 %), valve disease in 116/377 (31 %), and acute myocardial infarction in 104/378 (28 %). Of 58 patients with autopsy/biopsy, 48 (83 %) had cardiac thrombotic microangiopathy, Stroke (29% vs. 21 %, $p = 0.012$), transient cerebral vascular accident (2% vs. 1 %, $p = 0.005$), pulmonary infarction (26% vs. 3 %, $p = 0.017$), renal infarction (46% vs. 35 %, $p = 0.006$), acute kidney injury (70% vs. 53 %, $p < 0.001$), and livedo reticularis (24% vs. 17 %, $p = 0.016$) were significantly more frequent during CAPS events with versus without heart involvement. Multivariate analysis identified acute kidney injury (OR 1.068, IC 95 % 1.8–4.8, $p < 0.001$) as the only clinical characteristics that were, independently, associated with cardiac involvement in CAPS events. Cardiac involvement was not related to higher mortality.

Conclusions: Cardiac involvement is frequent in CAPS, with association with kidney involvement, and it is not related to higher mortality. The presence of cardiac microthrombosis was demonstrated in most biopsies/autopsies performed.

Introduction

Classically, the antiphospholipid syndrome (APS) was defined by the development of venous and/or arterial thrombosis, often multiple, and

pregnancy morbidity in patients with antiphospholipid antibodies (aPL), namely lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL), and/or anti- β_2 glycoprotein-I (β_2 GPI) antibodies [1]. Very recently, the 2023 ACR/EULAR APS Classification Criteria were published, encompassing

* Corresponding author at: Department of Autoimmune Diseases, Reference Centre for Systemic Autoimmune Diseases (UEC/CSUR) of the Catalan and Spanish Health Systems-Member of ERNReCONNET, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

E-mail address: gospino@clinic.cat (G. Espinosa).

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152439>

six clinical and two laboratory domains [2].

Heart valve involvement (thickening and/or vegetation), one of the domains of the new classification criteria, has a prevalence of 11.6 % in large cohorts of patients with APS [3]. In the Europhospholipid project cohort, valve thickening/dysfunction were observed in 4.6 % of 1000 APS patients during a prospective follow-up of 10 years [4].

Approximately 1 % of APS patients develop a severe form of APS defined by: (a) clinical evidence of multiple organ involvement developing over a short period of time; (b) histopathological evidence of small vessel occlusions; and (c) laboratory confirmation of aPL [5]. In the first descriptions of this devastating type of APS, the mortality was 50 %. Due to this poor prognosis, the term “catastrophic” was introduced to describe this life-threatening form of APS (CAPS) [6].

Based on a descriptive analysis of approximately 500 CAPS patients, the heart was one of the most affected organs, reaching a prevalence of 50 %, in the form of ischemic heart disease, valvulopathy, heart failure, and/or non-bacterial thrombotic endocarditis [7]. Recent studies have suggested that cardiac involvement in thrombotic critically ill APS patients is associated with a worse prognosis [8].

The present study aims to describe the demographic, clinical and laboratory characteristics, precipitating factors, treatment strategies, and outcomes of CAPS patients with cardiac involvement included in the “CAPS Registry”.

Material and 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 [5,9]. This database contains data collected from patients with CAPS between April 1992 and August 2023. Patients in the “CAPS Registry” were personally reported to the registry coordinators by their physicians or included based on published reports. Data standardization was achieved through the utilization of anonymous data collection forms. Published case reports are identified through periodic systematic reviews of PubMed. All patients met the current classification criteria for definite or probable CAPS [10]. The “CAPS Registry” project obtained approval from the ethical committee for clinical research at Hospital Clinic, Barcelona.

Systematic data collection includes demographic variables (gender, age, diagnosis of the underlying disorder), precipitating factors, main clinical manifestations, immunologic features, histologic and imaging technique findings, treatment, and outcome. Patients with definite and probable CAPS classification (those with evidence of involvement of at least two organs in a short period of time with laboratory evidence of circulating aPL) were included in this review [5].

In this retrospective analysis, CAPS patients with cardiac involvement were compared with patients without cardiac involvement. Cardiac involvement was defined as the presence of heart failure, valvular disease, acute myocardial infarction, pericardial effusion, pulmonary arterial hypertension, systolic dysfunction, intracardiac thrombosis, and microvascular disease. Heart failure and acute myocardial infarction were defined, according to the definitions in the most recent consensus [11,12]. Pericardial effusion, pulmonary arterial hypertension, systolic dysfunction, intracardiac thrombosis and microvascular disease were recorded according to the authors’ description in each case. When available, biopsies or necropsies of CAPS patients with cardiac involvement have also been analyzed, as well as echocardiographic data and hemodynamic studies.

The statistical analysis was performed with SPSS statistical software (version 23.0) and considering the CAPS episodes. Continuous variables were reported as mean value with 95 % confidence interval (IC 95 %) while frequency as a percentage for categorical variables. T-test was calculated to detect differences between groups in continuous variables while ANOVA was used when more than two groups existed. Chi-square was performed to evaluate differences between categorical data and Fisher’s exact tests when the former was not applicable. For multivariate

analysis, logistic regression was used with Bonferroni correction for multiple comparisons. All statistical tests were two-tailed and only differences with a p value less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

General characteristics

Overall, we identified 765 patients, but 16 were excluded because no data of cardiac involvement were available. Of remaining 749, 725 (97 %) had a single CAPS episode, 19 (33 %) had two, and five (0.7 %) had three, accounting for a total of 778 events. Of them, 404 (52 %) had cardiac involvement. One hundred and ten (27 %) events occurred in patients with a previous diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) and 175 (43 %) with primary APS (PAPS).

Type of cardiac involvement

Cardiac manifestations

The main cardiac manifestations were heart failure present in 185 (49 %) events, valve involvement in 116 (31 %), and acute myocardial infarction in 104 (27 %). Considering valve heart disease, mitral in 55/124 (44 %) and aortic 20/124 (16 %) valves were the most frequently affected, with a predominant functional alteration in the form of regurgitation, 36/55 (65 %) in the mitral valve and 12/20 (60 %) in the aortic valve. Fifty-six (14 %) events presented with Libman-Sacks endocarditis [13], mostly on the mitral valve present in 11 (61 %) events. All cardiac manifestations are shown in Table 1.

Imaging technique findings

Data from echocardiography were available in 124 (16 %) events being normal in 61 (49 %) of them (Table 1). Ejection fraction (<40 %) was decreased in 56 (45 %).

Coronary angiography was only performed in 29 (3.7 %) events; mostly without angiographically significant lesions, but in only 6 (20.7 %) events a coronary artery disease of one vessel was disclosed (Table 1).

Histologic findings

Cardiac tissue samples were available only in 58 (14.4 %) events. Cardiac thrombotic microangiopathy was the most frequent finding described in histological samples, present in 48 (82.8 %) of them. The description of the cardiac pathological samples is shown in Table 2.

In episodes of cardiac involvement of CAPS with the histological finding of thrombotic microangiopathy, the most frequent clinical manifestation was systolic dysfunction present in 46.7 % (7/15) followed by heart failure in 40 % (18/45), valve involvement in 38.6 % (17/44), nonbacterial thrombotic endocarditis in 35.7 % (15/42), and acute myocardial infarction in 24.4 % (10/41) of the episodes. The presence of pericardial effusion and pulmonary arterial hypertension (PAH) were recorded in 12.5 % (2/16) and 8.3 % (1/12) of the episodes in which this information was available.

Features associated with cardiac involvement

The previous diagnosis of PAPS (43 % versus 54 %, $p = 0.003$) and the presence of neoplasia (6 % versus 11 %, $p = 0.021$) or consumption of oral contraceptives (3 % versus 8 %, $p = 0.011$), as precipitating factors, were less frequent during CAPS events with cardiac involvement, compared with those without cardiac involvement (Table 3).

Stroke (29 % versus 21 %, $p = 0.012$), transient cerebral vascular accident (2 % versus 1 %, $p = 0.005$), pulmonary infarction (26 % versus 3 %, $p = 0.017$), renal infarction (46 % versus 35 %, $p = 0.006$), acute kidney injury (70 % versus 53 %, $p < 0.001$) and livedo reticularis (24 % versus 17 %, $p = 0.016$) were significantly more frequent in CAPS events

Table 1
Clinical manifestations and imaging technique findings in CAPS events with cardiac involvement.

	N (%)
Cardiac manifestations	185/377 (49.1)
Heart failure	
Valve involvement	116/377 (30.8)
Acute myocardial infarction	104/378 (27.5)
Transthoracic echocardiography findings	
Normal	61/124 (49.2)
Segmentary hypokinesia	25/124 (20.2)
Global hypokinesia	22/124 (17.7)
Dilated cardiomyopathy	14/124 (11.3)
Hypertrophic cardiomyopathy	2/124 (1.6)
Ejection fraction	
Normal	67/123 (54.5)
Decreased (<40 %)	56/123 (45.5)
Mitral valve involvement	55/124 (44.3)
Mitral regurgitation	36/55 (65.4)
Mild	10/36 (27.8)
Moderate	14/36 (38.9)
Severe	12/36 (33.3)
Mitral stenosis	1/55 (1.8)
Mild	0/1 (0)
Moderate	0/1 (0)
Severe	1/1 (100)
Aortic valve involvement	20/124 (16.1)
Aortic regurgitation	12/20 (60)
Mild	3/12(25)
Moderate	6/12(50)
Severe	3/12 (25)
Aortic stenosis	1/20 (6.2)
Mild	0/1 (0)
Moderate	0/1 (0)
Severe	1/1 (100)
Tricuspid valve involvement	12/124 (9.7)
Tricuspid regurgitation	12/12 (100)
Mild	3/12 (37.5)
Moderate	3/12 (37.5)
Severe	2/12 (25)
Libman-Sacks endocarditis	56/375 (14.9)
Mitral	11/18 (61.1)
Aortic	2/18 (11.1)
Mitro-aortic	4/18 22.2)
Intracavitary thrombosis	17/168 (10.1)
Pericardial effusion	29/172 (16.9)
Findings of PAH by echocardiography	24/147 (16.3)
Heart hemodynamic findings	
Normal	23/29 (79.3)
One vessel affected	6/29 (20.7)

Abbreviations: CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome, PAH: pulmonary arterial hypertension.

Table 2
Histopathological features of CAPS events with cardiac involvement.

Pathology features	N = 58 N (%)
Heart thrombotic microangiopathy	48 (82.8)
Myocarditis	5 (8.6)
Myocardial artery thrombosis with myocardial necrosis	2 (3.4)
Intracavitary thrombosis	2 (3.4)
Libman-Sacks endocarditis	1 (1.7)

Abbreviations: CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome.

with cardiac involvement. In contrast, digital gangrene (8 % versus 3 %, $p = 0.001$), gastrointestinal bleeding (7 % versus 3 %, $p = 0.026$), paralytic ileus (3 % versus 0.8 %, $p = 0.028$) and histological findings of intestinal thrombotic microangiopathy (36 % versus 19 %, $p = 0.036$) were more frequent in CAPS events without cardiac involvement. No statistically significant differences were found in mortality between the two groups (Table 4).

There was no difference between single/double/triple positivity

Table 3
Demographic characteristics, previous clinical manifestations, and precipitating factors of episodes of CAPS according to the presence of cardiac involvement.

	Episodes of CAPS with cardiac involvement (N = 404)	Episodes of CAPS without cardiac involvement (N = 374)	p value
Sex (male/female)	109/293 (27.1/72.9)	122/248 (33/67)	0.084
Age	38.1 ± 16.2	40.1 ± 17.1	0.102
Previously known SLE	110/404 (27.3)	82/374 (21)	0.096
Previous diagnosis of PAPS	175/404 (43.3)	202/374 (54)	0.003
Previous APS manifestations			
Deep vein thrombosis	105/380 (27.6)	98/344 (28.5)	0.804
Arterial thrombosis	68/374 (18.2)	63/341 (18.5)	0.923
Abortions or miscarriage	65/377 (17.2)	53/333 (15.9)	0.686
Thrombocytopenia	30/365 (8.2)	29/329 (8.8)	0.787
Livedo reticularis	18/366 (4.9)	14/325 (4.3)	0.721
Precipitating factors			
Infection	125/378 (33)	102/337 (30.2)	0.469
Surgery	32/381 (8.4)	38/338 (11.2)	0.210
Oral contraceptive	12/376 (3.2)	25/329 (7.6)	0.011
Other drugs	17/377 (4.5)	16/335 (4.8)	1.000
Pregnancy	32/375 (8.5)	25/332 (7.5)	0.679
Caesarean	5/330 (1.5)	1/297 (0.3)	0.220
Puerperium	8/330 (2.4)	9/296 (3)	0.806
Neoplasia	23/378 (6.1)	37/337 (11)	0.021
Trauma	4/379 (1)	5/337 (1.5)	0.741
Lupus flare	17/377 (4.5)	12/335 (3.6)	0.573

Data are from episodes of catastrophic APS.

Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation whereas qualitative variables are expressed as number (percentage).

Abbreviations: APS: antiphospholipid syndrome; CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome; PAPS: primary antiphospholipid syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus.

between events with or without cardiac involvement. Supplementary Table S1 shows all the laboratory features and aPL profiles analyzed in patients according to the presence of cardiac involvement.

In CAPS episodes with cardiac involvement, we have tried to identify whether the aPL profile and the presence of laboratory data suggestive of thrombotic microangiopathy (thrombocytopenia, hemolysis parameters, and the presence of schistocytes) could be related to any specific clinical manifestation or with systolic dysfunction observed by echocardiogram (Supplementary Table S2). Only the isolated positivity of LA, in the acute phase of CAPS event, was related to the presence of valve involvement (45 % versus 28 %, $p = 0.12$), while the rest of the aPL profile and the analytical data suggestive of thrombotic microangiopathy were not related to any of the cardiac manifestations.

One hundred and ten (27 %) events occurred in patients with a previous diagnosis of SLE. In this group, valve involvement (41 % versus 27 %, $p = 0.009$) was more frequent than in patients without a prior diagnosis of SLE, while acute myocardial infarction (19 % versus 31 %, $p = 0.028$) was more frequent in those without previous SLE diagnosis. Supplementary Table S3 shows the frequencies of different cardiac manifestations according to a prior diagnosis of SLE.

Antiplatelet therapy (18 % versus 12 %, $p = 0.022$) was the only treatment used more frequently in CAPS patients with cardiac involvement, with no differences in the frequency of use of other treatments. This treatment was always performed in combination with at least one other treatment, with anticoagulation being the most common, in 60/67 (89.5 %) CAPS events.

The different treatments received, including immunosuppressive therapy, biological treatment, and haemodialysis, are described in the Supplementary Table S4.

Multivariate analysis using the variables with significant results in the univariate analysis identified acute kidney injury (OR 1.068, IC 95 %

Table 4
Clinical manifestations of episodes of CAPS according to the presence of cardiac involvement.

	Episodes of CAPS with cardiac involvement N = 404 N (%)	Episodes of CAPS without cardiac involvement N = 374 N (%)	P value
Brain manifestations			
Stroke	114/390 (29.2)	76/359 (21.2)	0.012
Transient ischemic attack	18/383 (2)	4/351 (1.1)	0.005
Cranial nerve palsy	12/206 (5.8)	12/209 (5.7)	1
Aphasia	15/214 (7)	9/209 (4.3)	0.294
Headache	28/364 (7.7)	23/333 (6.9)	0.771
Cerebellar symptoms	5/214 (2.3)	10/211 (4.7)	0.199
Intracranial hypertension	2/196 (1)	9/199 (4.5)	0.062
Seizures	44/389 (11.3)	36/356 (10.1)	0.637
Cerebral venous thrombosis	6/214 (2.8)	11/214 (5.1)	0.322
Cerebral haemorrhage	13/112 (11.6)	6/77 (7.8)	0.466
Thrombotic microangiopathy findings	23/64 (35.9)	9/45 (20)	0.089
Lung manifestations			
Pulmonary infarction	83/320 (25.9)	8/272 (2.9)	0.017
Pulmonary embolism	77/377 (20.4)	64/343 (18.7)	0.574
Alveolar haemorrhage	43/362 (11.9)	34/332 (10.2)	0.546
Haemoptysis	18/367 (4.9)	13/336 (3.9)	0.583
Interstitial disease	76/159 (47.8)	47/110 (42.7)	0.456
Microbiological lung infection confirmed	7/39 (17.9)	12/31 (38.7)	0.063
Thrombotic microangiopathy findings	20/27 (74)	15/21 (71.4)	1
Kidney manifestations			
Kidney infarction	143/309 (46.3)	100/285 (35)	0.006
Acute Kidney Injury	274/389 (70.4)	187/351 (53.3)	<0.001
Hypertension	66/300 (22)	46/283 (16.2)	0.092
Proteinuria	97/308 (31.5)	63/286 (22)	0.010
Haematuria	53/296 (17.9)	35/276 (12.7)	0.104
Thrombotic microangiopathy findings	86/114 (75.4)	58/83 (69.9)	0.418
Skin manifestations			
Ischemic ulcers	45/378 (11.9)	39/348 (11.2)	0.817
Skin necrosis	51/383 (13.3)	57/351 (16.2)	0.297
Gangrene	11/382 (2.9)	29/342 (8.5)	0.001
Digital ischemia	34/381 (8.9)	42/350 (12)	0.184
Splinted haemorrhages	14/372 (3.8)	12/332 (3.6)	1
Purpura	36/377 (9.5)	20/338 (5.9)	0.094
Livedo reticularis	91/377 (24.1)	56/337 (16.6)	0.016
Raynaud phenomenon	8/369 (2.2)	4/325 (1.2)	0.395
Thrombotic microangiopathy findings	41/90 (45.6)	37/71 (52.1)	0.431
Liver manifestations			
Liver infarction	25/323 (7.7)	24/287 (8.4)	0.882
Budd-Chiari syndrome	2/366 (0.6)	4/339 (1.1)	0.435
Liver failure	24/373 (6.4)	24/334 (7.2)	0.765
Thrombotic microangiopathy findings	16/63 (25.4)	12/43 (27.9)	0.824
Gastrointestinal manifestations			
Mesenteric ischemia	20/321 (6.2)	27/294 (9.2)	0.175
Gastrointestinal bleeding	12/370 (3.2)	24/345 (7)	0.026
Paralytic ileus	3/367 (0.8)	11/339 (3.2)	0.028
Thrombotic microangiopathy findings	12/66 (18.2)	19/53 (35.8)	0.036
Spleen manifestations			
Splenic infarction	18/321 (5.6)	14/294 (4.8)	0.718
Splenomegaly	11/365 (3)	16/334 (4.8)	0.243

Table 4 (continued)

	Episodes of CAPS with cardiac involvement N = 404 N (%)	Episodes of CAPS without cardiac involvement N = 374 N (%)	P value
Thrombotic microangiopathy findings	11/57 (19.3)	5/42 (11.9)	0.412
Adrenal manifestations			
Adrenal infarction	35/388 (9)	44/370 (11.9)	0.234
Thrombotic microangiopathy findings	6/41 (14.6)	9/61 (14.7)	1
Mortality	134/387 (34.6)	111/252 (44)	0.483

Abbreviations: CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome.

1.8–4.8, $p < 0.001$) as the only clinical characteristic that were, independently, significant statistically associated with cardiac involvement in CAPS events. On the other hand, the presence of paralytic ileus (OR -2.413, IC 95 % 0.01–0.77, $p 0.028$) was independently associated with the group of CAPS events without cardiac involvement (Supplementary Table S5).

Discussion

Our analysis of the CAPS registry demonstrated that 404/778 (52 %) of CAPS events patients have cardiac involvement in the form of heart failure in 185/377 (55 %), valve disease in 116/377 (31 %), and acute myocardial infarction in 104/378 (28 %). Cardiac involvement was already described for the first time in cases and series of patients with PAPS and heart valve involvement in the early years of the 1990s [14–20], when two-dimensional and Doppler echocardiography studies revealed a 32–38 % prevalence of valvular defect. Since then, numerous authors have reported their experience describing different clinical [21–23] and analytical associations [23–29] with valve involvement in patients with APS, as well as their evolution or response to different treatments [21,23–25,30–32]. If fact, cardiac involvement in APS has been included in the recent 2023 ACR/EULAR APS classification criteria [2] as: (a) established microvascular myocardial disease (5 points); and (b) valve disease (2 points for thickening and 4 for vegetation).

Considering its multiorgan involvement as well as its clinical severity, a more detailed description of cardiac involvement in CAPS patients is less common. Even so, different authors have published their experience with valve involvement [33–38], heart failure and/or cardiogenic shock [39–46], and intracardiac thrombosis [47–51]. There are some cases described with ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries [52] and sudden death as the only cardiac manifestation of CAPS [53]. Like previous studies, we have found a high frequency of cardiac involvement (>50 %) in the 778 CAPS events registered to date in the CAPS Registry. Its predominant effects have also been described in the form of heart failure, valve involvement and acute myocardial infarction, being the pericardial effusion, echocardiographic findings of PAH, Libman-Sacks endocarditis, and intracavitary thrombosis, less frequent findings.

A recent review on valve disease in autoimmune diseases [54] concluded that the presence of antiphospholipid antibodies increases the risk of valvular disease and thrombotic complications in these patients, with thickened and fibrous valves being the most frequent findings, and mitral and aortic regurgitation as the most common sequelae. These two disorders, together with tricuspid regurgitation, are also valvular diseases more frequent in our cohort, and cerebral, pulmonary, and renal embolic complications have been related to cardiac involvement in our patients.

Microvascular myocardial involvement without epicardial macrovascular distribution has been described in APS patients [55], suggesting the presence of myocardial thrombotic microangiopathy with a highly

variable spectrum of clinical manifestations. In the previously described cases of cardiac involvement in CAPS, only anatomopathological samples were described in two of them [41,43], showing thrombotic microangiopathy. In our review, histopathological confirmation of the occlusion of a small vessel at the cardiac level, as a classifying criterion for CAPS, was obtained in 83 % of the cardiac anatomopathological samples analyzed, indicating the presence of thrombotic microangiopathy. It is important to note that cardiac tissue was available in only 11 % of cardiac CAPS events. This may represent a selection bias for the most serious events and may not be extrapolated to all cardiac CAPS. Even with this fact, the findings described could justify the etiology of heart failure or ischemic cardiomyopathy, being mediated by microcirculation involvement. It presents with normal coronary arteries, and although it can be suspected by a Doppler echocardiographic study, its confirmation requires cardiac magnetic resonance, which has superior performance to perfusion studies with single-photon emission computed tomography (SPECT).

Some authors have reported a differentiated clinical profile of patients with APS and cardiac involvement [56–58], highlighting a higher frequency of arterial thrombotic events, cardiovascular risk factors and cutaneous and neurological involvement, mainly livedo reticularis and stroke. Unlike what happened with APS, to date there is no described association between the presence of cardiac involvement in CAPS and other clinical manifestations. The present analysis from the data of CAPS Registry shows a significant association between cardiac involvement and the presence of stroke and transient ischemic attack, probably greatly influenced by valve involvement and embolic phenomena. Pulmonary and kidney ischemic involvement, and acute kidney injury, were also more frequent in patients with cardiac involvement, again in the context of probable emboligenic phenomena +/- hemodynamic instability and tissue hypoperfusion due to the severity of the disease itself. On the contrary, skin involvement in the form of gangrene and gastrointestinal involvement, with bleeding, paralytic ileus, and findings of gastrointestinal thrombotic microangiopathy, were more frequent in patients with CAPS without cardiac involvement. However, these differences were minimized in the multivariate analysis, with transient cerebral vascular accident and acute kidney injury as the clinical characteristics associated with patients with CAPS and cardiac involvement, and only the presence of paralytic ileus as a clinical finding associated with CAPS patients without cardiac involvement.

During the 10-year follow-up of 1000 patients with APS [4], myocardial infarction was second cause of death, occurring in 13.9 % of the patients. In the previous analysis of all patients in the CAPS registry [7], those who previously had a diagnosis of SLE had higher mortality along with a higher frequency of cardiac, cerebral, and cranial events. However, as previous studies have reported [8], we do not find significant differences in terms of mortality between patients with and without cardiac involvement.

In patients with cardiac CAPS, LA, IgG aCL and IgG a β 2GPI antibodies were the most often implicated aPL (83 %, 77 % and 78 %, respectively). This pattern of antibodies is like that described in the overall CAPS series, without differences between the groups with cardiac involvement [7]. Isolated LA positivity was associated to an increased prevalence of valve involvement. However, these data probably cannot be considered reliable or useful, since not all patients were tested to detect the three aPL and, probably, some of the LA determinations were made under decoagulant treatment. Added to these limitations is the fact that current guidelines recommend avoiding LA determination in patients during acute thrombotic events [59], since some of the coagulation factors are also acute phase reactive and, therefore, increase during acute thrombosis.

The positivity in one or more antibody patterns was not related to other types of cardiac involvement such as acute myocardial infarction or systolic ventricular dysfunction. Analytical parameters compatible with thrombotic microangiopathy such as thrombocytopenia, hemolytic anemia and/or presence of schistocytes were not related to any of the

cardiac conditions. The lack of association of any cardiac involvement with thrombotic microangiopathy parameters even though this is the most common histological lesion can be explained by the low number of samples available and by the fact that thrombotic microangiopathy parameters were not available in all CAPS episodes. Furthermore, in some cases, the information available was according to the criteria of each author.

In our series, prior diagnosis of SLE has been related to a higher frequency of valvular involvement in CAPS cardiac events, suggesting a dual etiopathogenic mechanism of valvular injury. However, these results should be interpreted with caution due to the limitations in aPL determination mentioned above.

The retrospective nature of the registry, the participation of numerous groups of different nationalities in it, and the fact that not all variables are recorded in each CAPS event are the main limitations of this study. This heterogeneous approach to patients with CAPS entails a difficulty in the organization of information and probably leading to some reporting and publication bias, as our cohort is established primarily based on reports or case series. Another limitation of the study is that, in the CAPS registry, the presence of previous heart disease is not recorded. Therefore, we could not identify a subgroup of patients with CAPS more susceptible to suffering cardiac events due to previous pathology, beyond the event itself. In summary, the present study is based on existing knowledge in CAPS with the largest cohort of cases published to date. Despite several limitations of the CAPS Registry, it represents an image of the real world and offers a complete perspective of the disease. Therefore, cardiac involvement is frequent in CAPS, with histological involvement such as thrombotic microangiopathy, with a certain association with brain, lung, and kidney involvement. On the contrary, the previous diagnosis of PAPS and gastrointestinal involvement would act as a protective factor for cardiac involvement in CAPS.

Conclusions

Cardiac involvement is a frequent manifestation of CAPS, mainly as heart failure, valvular involvement, and acute myocardial infarction, and it is not related to higher mortality. It is more frequent in patients with PAPS and clinically associated to neurological involvement, and pulmonary and renal infarcts. The presence of cardiac microthrombosis was demonstrated in most biopsies/autopsies performed.

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.

CRediT authorship contribution statement

Isaac Pons: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Project administration, Supervision, Visualization, Writing – original draft. **Alba Jeréz:** Data curation. **Gerard Espinosa:** Conceptualization, Methodology, Supervision, Visualization, Writing – review & editing. **Ignasi Rodríguez-Pintó:** Conceptualization, Methodology, Supervision, Visualization, Writing – review & editing. **Doruk Erkan:** Conceptualization, Visualization, Writing – review & editing. **Yehuda Shoenfeld:** Conceptualization, Visualization, Writing – review & editing. **Ricard Cervera:** Writing – review & editing, Visualization, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors have declared no conflicts of interest.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.semarthrit.2024.152439.

References

- [1] Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151(Suppl 1):S43–7.
- [2] Barbhayya M, Zuily S, Naden R, et al. ACR/EULAR APS classification criteria collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023;82:1258–70.
- [3] Cervera R, Piette JC, Font J, 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.
- [4] 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;74:1011–8.
- [5] 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.
- [6] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:64–7.
- [7] Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacruce I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15:1120–4.
- [8] Azoulay LD, Pineton de Chambrun M, Larcher R, et al. Prevalence, characteristics and outcome of cardiac manifestations in critically-ill antiphospholipid syndrome patients. *J Autoimmun* 2022;133:102908.
- [9] Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74–9.
- [10] Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome registry project group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1205–9.
- [11] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *J Card Fail* 2021;1. S1071-9164(21)00050-6.
- [12] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
- [13] Ibrahim AM, Siddique MS. Libman-sacks endocarditis. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.*
- [14] Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3–9.
- [15] Barbut D, Borer JS, Wallerson D, Ameisen O, Lockshin M. Anticardiolipin antibody and stroke: possible relation of valvular heart disease and embolic events. *Cardiology* 1991;79:99–109.
- [16] Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, et al. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:357–61.
- [17] Font J, Cervera R, Paré C, et al. Non-infective verrucous endocarditis in a patient with 'primary' antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1991;30:305–7.
- [18] Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisman SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:931–6.
- [19] Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991;1:43–7.
- [20] Galve E, Ordi J, Barquinero J, et al. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:293–8.
- [21] Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Avegliano G, et al. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus* 2010;19:575–82.
- [22] Krause I, Lev S, al Fraser Aet. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1490–3.
- [23] Pons I, Louro J, Sitges M, et al. Heart valve involvement in patients with antiphospholipid syndrome: a long-term follow-up study of a single centre. *J Clin Med* 2023;12:2996.
- [24] Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, followup study. *Arthritis Rheum* 2005;53:460–7.
- [25] Cieśla M, Wypasek E, Undas A. IgA antiphospholipid antibodies and anti-domain 1 of beta 2 glycoprotein 1 antibodies are associated with livedo reticularis and heart valve disease in antiphospholipid syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:729–33.
- [26] Djokovic A, Stojanovich L, Kotic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J* 2014;16(3):162–7.
- [27] Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* 2011;124:215.
- [28] Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:574–9.
- [29] Vivero F, Gonzalez-Echavarrri C, Ruiz-Estevez B, Maderuelo I, Ruiz-Iratorza G. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2016;15:1134–40.
- [30] Espñola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999;137:973–8.
- [31] Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J Rheumatol* 2004;31:2402–7.
- [32] Kampolis C, Tektonidou M, Moysakkis I, et al. Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:558–65.
- [33] Rato IR, Barbosa AR, Afonso DJ, Beça S. Catastrophic antiphospholipid syndrome presented as ruptured papillary muscle during puerperium in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021;30:1017–21.
- [34] Grinberg A, Midlji M, Tiosano B, Shreter R, Kesler A. Neovascular glaucoma as a presenting sign of catastrophic antiphospholipid syndrome with a "catastrophic" heart valve finding. *Case Rep Ophthalmol* 2021;12:664–9.
- [35] Millan-turbe O, Aguilar-De La Torre DL, Sauza-Sosa JC, Camarena-Alejo G. MitraClip detachment and recapture in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:e211–3.
- [36] Teunisse CC, Kalsbeek AJ, de Vries ST, et al. Reversible cardiac valvular disease in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Neth J Med* 2010;68:215–20.
- [37] Zakyntinos EG, Vassilakopoulos T, Kontogianni DD, Roussos C, Zakyntinos SG. A role for transoesophageal echocardiography in the early diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000;248:519–24.
- [38] Yamamoto H, Iwade T, Nakano R, et al. Images in cardiovascular medicine. Numerous small vegetations revealing Libman-Sacks endocarditis in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Circulation* 2007;116:e531–5.
- [39] Elmusa E, Raza MW, Muneeb A, Zahoor H, Naddaf N. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a rare cause of acute heart failure. *Cureus* 2023;15:e42012.
- [40] Mittal N, Abohelwa M, Rahman MR, Shurmur S. Cardiovascular complications of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytac199.
- [41] Lai AC, Feinman J, Oates C, Parikh A. A case report of acute heart failure and cardiogenic shock caused by catastrophic antiphospholipid syndrome and lupus myocarditis. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytac446.
- [42] Hermel M, Hermel D, Azam S, et al. Acute dilated cardiomyopathy in the setting of catastrophic antiphospholipid syndrome and thrombotic microangiopathy: a case series and review. *EJHaem* 2020;1:44–50.
- [43] Schultz M, Wimberly K, Guglin M. Systemic lupus and catastrophic antiphospholipid syndrome manifesting as cardiogenic shock. *Lupus* 2019;28:1350–3.
- [44] Tulai IM, Penciu OM, Raut R, Rudinskaya A. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as congestive heart failure in a patient with thrombotic microangiopathy. *Tex Heart Inst J* 2019;46:48–52.
- [45] Rosenbaum AN, Anavekar NS, Ernste FC, et al. A case of catastrophic antiphospholipid syndrome: first report with advanced cardiac imaging using MRI. *Lupus* 2015;24:1338–41.
- [46] Plastiras SC, Tzelepis GE, Kelekis NL, Vlachoyiannopoulos PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome with heart involvement: diagnostic utility of the cardiac MRI. *Int J Cardiol* 2007;116:e29–31.
- [47] Alhassan E, Otaishan D, Aljohani S, Almubarak M. Massive right ventricular thrombus secondary to catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 2021;27:e77–8.
- [48] Waisayarat J, Plumworasawat S, Vilaiyuk S, Sirachainan N. Intracardiac thrombus in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: an autopsy case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:253–8.
- [49] Akdime F, Voirit G, Lalevéé S, et al. Simultaneous left and right ventricular thrombi caused by catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e147–9.
- [50] González-Pacheco H, Eid-Lidt G, Piña-Reyna Y, et al. Acute left main coronary artery thrombosis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am J Emerg Med* 2014;32. 197.e3-5.
- [51] Gologorsky E, Andrews DM, Gologorsky A, et al. Devastating intracardiac and aortic thrombosis: a case report of apparent catastrophic antiphospholipid syndrome during liver transplantation. *J Clin Anesth* 2011;23:398–402.
- [52] Cranley J, Krishnan U, Tweed K, Duehmke RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome causing ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *BMJ Case Rep* 2019;12. bcr-2018-225495.
- [53] Sahashi Y, Serge Yanagimoto T, Endo S, Ushikoshi H, Okura H. Sudden Cardiac Arrest as the First Manifestation in a Patient with Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Intern Med* 2020;59:1457–60.
- [54] Gartshteyn Y, Bhavne N, Joseph MS, Askanase A, Bernstein EJ. Inflammatory and thrombotic valvulopathies in autoimmune disease. *Heart* 2023;109:583–8.
- [55] Coletto LA, Gerosa M, Valentini M, et al. Myocardial involvement in antiphospholipid syndrome: beyond acute myocardial infarction. *Autoimmun Rev* 2022;21(3):102990.

- [56] Pons I, Louro J, Sitges M, Vidal B, Cervera R, Espinosa G. Heart valve involvement in patients with antiphospholipid syndrome: a long-term follow-up study of a single centre. *J Clin Med* 2023;20(12):2996.
- [57] Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Avegliano G, Cortés-Hernández J, Balada E, Evangelista A, Vilardell M. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus* 2010;19:575–82.
- [58] Krause I, Lev S, Fraser A, Blank M, Lorber M, Stojanovich L, Rovinsky J, Chapman J, Shoenfeld Y. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis* 2005;64:1490–3.
- [59] Tripodi A. Diagnostic challenges on the laboratory detection of lupus anticoagulant. *Biomedicines* 2021;9(7):844.

DISCUSSIÓ

En cohorts de pacients amb LES, les primeres referències a l'associació entre l'afectació cardíaca i els AAF daten de principis dels anys noranta. En una cohort de 132 pacients amb LES de l'any 1990 es va descriure una major freqüència de vegetacions valvulars i de regurgitació mitral en els pacients amb AAF positius [75]. Aquell mateix any també es va descriure l'associació entre la positivitat dels AAF amb la disfunció ventricular esquerra i l'afectació mitral i aòrtica tant des del punt de vista estructural com funcional [76], i una associació en pacients amb i sense LES, dels AAF i l'afectació cardíaca en forma de lesions valvulars, afectació pericàrdica i disfunció miocàrdica [77].

La primera descripció de l'associació entre l'afectació valvular i els pacients amb SAFP es produeix el 1991 [78], quan en una cohort multicèntrica de pacients amb SAFP es descriuen unes freqüències del 22% per la regurgitació mitral i del 9% per la regurgitació aòrtica. Aquell mateix any es tornen a descriure les vàlvules mitral i aòrtica com les més freqüentment afectades en la SAFP en un altre treball [79].

També el 1991 es descriu l'associació entre AAC i l'engruiximent mitral en els pacients amb síndrome de Sneddon [80], una vasculopatia trombòtica no inflamatòria que cursa amb AVC i *livedo reticularis*. En aquesta síndrome es descriuen AAF positius fins en el 85% dels casos. A l'any següent, en un estudi de cohorts prospectiu amb un seguiment de 10 anys [81], es torna a descriure una elevada freqüència d'afectació valvular al cor esquerre, predominantment en forma de regurgitació mitral.

En el sentit contrari, al 1993, alguns autors descriuen la seva experiència on comparen l'afectació valvular entre pacients amb SAFP i amb LES amb AAF negatius, sense trobar diferències entre els dos grups, i conclouen que els AAF no tenen un paper patogènic en l'afectació valvular, o almenys que no poden ser l'únic factor de risc [82].

Un any després, es compara l'afectació valvular cardíaca entre pacients amb SAFP i pacients amb SAF associada a LES, trobant una elevada freqüència en els dos

grups, però sent significativament major en el grup de SAF associada a LES, suggerint el paper dels AAF com a cofactor del dany endotelial valvular [83].

Recolzant de nou l'associació entre SAF i afectació valvular, l'any 1999, es descriu una elevada afectació valvular cardíaca, sobretot com a engruiximent nodular irregular a nivell de la cara auricular de la vàlvula mitral i la cara vascular de la vàlvula aòrtica, en una cohort de pacients amb SAF [66]. L'afectació funcional més comú en aquesta cohort torna a ser la regurgitació mitral, trobant també alguns casos d'estenosi mitral i aòrtica.

Referències més recents a la classificació i subtipus d'afectació valvular les trobem el 2010 [84], on es va realitzar un seguiment prospectiu de 53 pacients amb SAF durant 12 anys, amb estudi ecogràfic a l'inici i al final del període. Es va descriure una afectació valvular del 54%, sobretot l'engruiximent valvular i la regurgitació mitral.

Així doncs, malgrat algun estudi que hi anava en contra, en la majoria dels treballs publicats es mostra l'associació entre l'afectació valvular cardíaca i la SAF, majoritàriament sobre la vàlvula mitral, en forma d'engruiximent valvular +/- la seva repercussió funcional en forma de regurgitació. Els resultats del nostre treball recolzen aquestes troballes, amb una afectació valvular en la meitat dels pacients, sent la seva forma de presentació més freqüent l'engruiximent mitral, seguit per l'alteració funcional com a regurgitació de la mateixa vàlvula.

Per trobar associacions entre algun perfil clínic concret de pacients amb SAF i l'afectació valvular cal anar al 1991 [78], quan es descriu una elevada prevalença d'AVC en pacients amb SAF i afectació valvular cardíaca. Aquell mateix any es troba una major proporció de trombosis arterials perifèriques en pacients amb SAF i afectació valvular [79], i es postula que la troballa d'AAF pot ser un important factor de risc per patir AVC o AIT en pacients amb afectació valvular cardíaca, independentment de patir LES o no [85]. També es relaciona la síndrome de Sneddon i l'engruiximent mitral [80], descrivint un fenotip clínic de pacients amb AAF i afectació cerebral en forma d'AVC i afectació cutània com a *livedo reticularis*.

En un estudi retrospectiu del 2005, amb 284 pacients amb SAF i SAF associada a LES [86], es troben associacions significatives entre les vegetacions cardíques i

l'epilèpsia, i entre l'engruiximent/disfunció valvular i la migranya, associant-se totes dues alteracions valvulars a l'AVC i l'AIT. En l'anàlisi per subgrups aquestes associacions es mantienien en els pacients amb SAFP però no en els pacients amb SAF associada a LES.

L'any 2010 es descriu l'experiència en 53 pacients amb SAF [84], on l'afectació valvular s'associa a un major nombre de trombosis arterials, factors de RCV, *livedo reticularis* i migranya.

Més endavant, al 2014 [87], en la cohort nacional de Sèrbia de pacients amb SAFP i SAF associada a LES, es descriu una major prevalença d'ETNB en els pacients amb SAF, associant l'edat com a factor de risc per a qualsevol manifestació cardíaca. Quatre anys més tard, aquest mateix grup exposa una relació entre l'afectació valvular i AIT en pacients amb SAFP [88].

Amb tota l'experiència descrita, es pot definir un perfil de pacients amb SAF i afectació valvular amb una major freqüència de *livedo reticularis* i d'afectació neurològica, en forma d'accidents isquèmics cerebrals, migranya i epilèpsia. Les troballes a la nostra sèrie donen suport al descrit prèviament, identificant un perfil de pacients amb SAF i afectació cardíaca, majoritàriament de sexe femení i HTA concomitant, associat també a la presència de trombosis arterials, *livedo reticularis* i afectació cerebral en forma d'AVC.

La major prevalença d'esdeveniments trombòtics arterials i AVC es pot explicar, en part, per la presència de fenòmens d'aterosclerosi [89] atribuïbles tant als factors de RCV com la HTA i la pròpia aterosclerosi accelerada que es produeix en la SAF [90]. L'afectació de les vàlvules del cor esquerre i les seves irregularitats, també serien factors de riscos pel desenvolupament d'esdeveniments emboligens cerebrals.

La presència de *livedo reticularis* s'ha correlacionat histològicament amb una proliferació endotelial, no oclusiva ni inflamatòria [91], que també s'ha vist associada amb fenòmens d'aterosclerosi precoç [92-93]. Aquestes troballes s'inclouen en el concepte de vasculopatia associada a la SAF, definida com la proliferació i la disfunció endotelial associada a les manifestacions no trombòtiques de la SAF. Alguns autors han postulat la teoria que l'afectació valvular és una altra forma d'expressió a nivell de les cèl·lules endotelials de les vàlvules cardíques [84].

Aquesta teoria explicaria la manca de resposta al tractament anticoagulant i/o teràpia antiinflamatòria i la seva coexistència amb esdeveniments trombòtics arterials i *livedo reticularis*, dues de les manifestacions relacionades amb l'afectació valvular cardíaca en la nostra sèrie de pacients amb SAF.

Com ja s'ha mencionat anteriorment, el 1991 es va descriure una associació dels AAC i l'afectació cardíaca global en el seguiment prospectiu d'una cohort de pacients amb LES [27], així com l'associació entre els AAC i l'engruiximent mitral en pacients diagnosticats de síndrome de Sneddon [80].

L'associació entre l'afectació valvular i un altre AAF es descriu 3 anys més tard [94], quan en una cohort de >70 pacients amb LES, es va trobar una major afectació cardíaca valvular en el grup amb AL positiu.

A l'any 2000, en pacients amb SAFP es van correlacionar els títols d'AAC amb una major freqüència d'engruiximent de les valves de la vàlvula mitral determinada per ETT [95]. En el seguiment a 5 anys d'aquests pacients [68], els títols alts d'IgG AAC es van relacionar amb el risc d'aparició de noves lesions valvulars. Aquesta mateixa associació entre la regurgitació valvular greu i títols alts d'IgG AAC, es descriu el 2005 en una altra cohort de pacients amb LES i AAF positius comparant-los amb un grup control, en un seguiment prospectiu de 14 anys i amb un ETT de control als 8 anys de l'inici [96].

Un metàlisi del 2011 [97] va revisar l'evidència científica en 1656 pacients amb LES i 508 casos d'afectació valvular cardíaca, conclouent que tant la presència d'IgG AAC com d'AL, s'associaven a un major risc de lesió valvular, recomanant la realització sistemàtica d'un estudi ecocardiogràfic a tots els pacients amb LES i AAF positius.

En la cohort nacional Sèrbia de pacients amb SAFP i SAF associada a LES [87], es descriu, el 2014, la positivitat d'IgG i IgM AAC en qualsevol subgrup de SAF com a factor de risc per alteracions valvulars, les quals augmenten en pacients amb títols alts d'aquests AAF. Tot i no ser un subtipus d'AAF considerats classificatoris pel diagnòstic de SAF, el mateix any es relaciona en qualsevol subgrup de SAF, els IgA a β 2GPI i IgG anti-domini I de la β 2GPI com a isotips d'AAF associats a un major risc d'afectació valvular cardíaca i *livedo reticularis* [98].

El 2016, en una cohort de 211 pacients amb LES, es descriu que l'edat en el moment de realitzar l'ecocardiograma, la presència de trombocitopènia i HTA, així com un patró de doble positivitat AAC/AL dels AAF, són uns predictors independents per l'afectació valvular cardíaca [99].

Més recentment, en els 360 pacients amb SAF de la cohort nacional Sèrbia, es va correlacionar la presència de factors de RCV i l'edat amb totes les manifestacions cardíques, la positivitat d'IgG AAC amb l'afectació valvular, i la positivitat de AL amb l'IAM [100].

Sintetitzant tots els treballs publicats, s'observa un perfil d'AAF en l'afectació valvular cardíaca on predomina la positivitat per l'AL i l'isotip IgG dels AAC. En la nostra sèrie hem trobat una associació significativa entre l'afectació valvular cardíaca i l'AL, el qual també s'ha vist associat amb la disfunció diastòlica de ventricle esquerre en els pacients amb SAF [101].

Les recomanacions de l'EULAR sobre el tractament de la SAF del 2019 [41] es basen en l'estratificació del risc trombòtic segons el perfil d'autoanticossos per valorar estratègies de trombopofilaxi primària, així com en el tractament antitrombòtic i maneig de la SAF obstètrica, sense fer cap referència al tractament o profilaxi en l'afectació cardíaca.

La revisió posterior sobre el maneig de les que s'havien classificat com a manifestacions associades a la SAF [69], conclou que l'anticoagulació estaria indicada en les manifestacions tromboembòliques atribuïdes a la lesió valvular. Cap altre tractament (anticoagulació, antiagregació, glucocorticoides i/o altres immunodepressors), han demostrat la seva eficàcia per revertir les lesions valvulars establertes ni prevenir la seva aparició.

Ens hem de remuntar al 1997 per trobar una sèrie de 4 casos on es descriu una bona evolució de la disfunció valvular en la SAF amb tractament amb glucocorticoides [70].

El 1999, malgrat tractament antiagregant i/o anticoagulant en un any de seguiment en 27 pacients amb SAF, no es va objectivar cap milloria en les lesions valvulars mitjançant EET a l'inici i final de l'estudi, restant iguals en el 46% dels casos, i progressant o apareixent de noves en el 54% [66]. En el seguiment a 5 anys

d'aquesta mateixa cohort [67], els tractaments seguien sent ineficaços en quant a la regressió de l'afectació valvular, apareixent també clínica en forma d'IAM en el 37%, la majoria amb artèries coronàries sense lesions significatives.

Convé recordar que, en els 10 anys de seguiment prospectiu d'una cohort multicèntrica de 1000 pacients amb SAF [63], l'IAM va ser la segona causa de mortalitat, amb un 14% del total, només superada per les infeccions bacterianes, i amb la mateixa freqüència que la mortalitat per càncer.

Aquesta mateixa manca de resposta al tractament antiagregant i/o anticoagulant també es descriu el 2005 [68], en el seguiment a 5 anys d'una altra cohort de 56 pacients amb SAFP.

L'any 2014, en 150 pacients amb SAFP i pacients amb LES amb i sense AAF, es descriu que el temps d'evolució és l'únic factor de risc independent per la progressió de la malaltia valvular als 10 anys, sense que cap tractament (anticoagulació, antiagregació, glucocorticoides o altres agents immunodepressors) tinguin cap paper en la prevenció o en frenar la progressió de les lesions valvulars [71].

Més enllà de l'analitzat en aquestes cohorts, la resta d'experiències publicades es basen en casos aïllats on alguns autors descriuen una bona evolució, o estabilitat clínica, coincidint amb l'inici de tractament anticoagulant [102-109], mentre que altres descriuen la necessitat de reemplaçament valvular quirúrgic independentment del tractament mèdic realitzat [110-112].

En la nostra cohort, la mortalitat dels pacients amb SAF i afectació valvular cardíaca va ser superior als que no presentaven aquesta afectació, sense que hi haguessin diferències en el tractament rebut pels dos grups, ni tampoc cap evidència de que cap dels tractaments (anticoagulació, antiagregació i/o tractament immunodepressor) tingués cap influència en l'evolució de les lesions valvulars. Del total de pacients amb afectació valvular, un 17% va precisar un recanvi valvular, percentatge significativament més elevat que el descrit prèviament a la literatura. Aquesta dada es podria explicar pel fet que la nostra cohort pertany a una unitat de referència a nivell estatal i a que el nostre hospital disposi de cirurgia cardíaca. És probable que pacients d'altres centres amb afectacions més greus i potencialment candidats al tractament quirúrgic hagin sigut remesos al nostre centre.

L'any 2016, en la sèrie més gran descrita fins el moment, amb 500 pacients amb SAFC inclosos en el "CAPS Registry" [44], es va poder estimar una prevalença d'afectació cardíaca del 50%, en forma de cardiopatia isquèmica, afectació valvular, insuficiència cardíaca i/o ETNB. Hem trobat un percentatge similar de pacients amb SAFC i afectació cardíaca a l'analitzar la mateixa cohort 7 anys després, amb 749 pacients.

Fins el moment, la descripció detallada del tipus d'afectació cardíaca en la SAFC és relativament poc comú, atenent la seva afectació multiorgànica i la gravetat clínica amb la que es manifesta. En aquest context, trobem descripcions de casos de pacients amb SAFC i insuficiència cardíaca +/- xoc cardiogènic [113-120], insuficiència valvular greu [121-123], així com d'ETNB sobre vàlvula mitral [124-125] i/o mitro-aòrtica [126]. També hi ha descrits alguns casos amb trombosis intracardíaca [127-131] i, d'una forma més anecdòtica, la presència d'IAM amb elevació del segment ST sense evidència d'obstrucció coronària [132] i de mort sobtada [133]. El nostre treball ha demostrat una afectació cardíaca en els pacients amb SAFC, sobretot en forma d'insuficiència cardíaca, afectació valvular i IAM.

Una revisió recent sobre l'afectació valvular cardíaca en malalties autoimmunes [134] conclou novament, que la presència d'AAF incrementa el risc de malaltia valvular i complicacions trombòtiques, amb engruiximent i fibrosi de les vàlvules com les troballes més freqüents, sent la regurgitació mitral i aòrtica les seqüeles més comuns. Aquestes dues alteracions funcionals, conjuntament amb la regurgitació tricuspídea, han estat les afectacions valvular més freqüents en la nostra sèrie. Les complicacions tromboembòliques a nivell cerebral, pulmonar i renal també s'han associat amb l'afectació cardíaca en els nostres pacients.

L'afectació miocàrdica microvascular sense compromís macrovascular a nivell epicàrdic ha estat descrita en pacients amb SAF [135], suggerint la presència de microangiopatia trombòtica miocàrdica, la qual es pot presentar amb un espectre molt variable de manifestacions clíniques. En els casos d'afectació cardíaca en pacients amb SAF, hem trobat la descripció de les mostres histològiques en dos d'ells, mostrant microangiopatia trombòtica [115,117]. En la nostra revisió, la confirmació histopatològica de l'oclusió d'un vas petit a nivell cardíac, com a criteri classificatori de SAFC, es va obtenir en el 83% de les mostres cardíques

analitzades, indicant la presència de microangiopatia trombòtica. Aquesta elevada proporció, s'ha d'interpretar amb cautela, ja que només disposem de mostres de teixit cardíac en l'11% de pacients amb SAFC que van patir afectació cardíaca. Això pot representar un biaix de selecció per als esdeveniments més greus i no es pot extrapolar a tots els pacients amb SAFC. Fins i tot amb aquest fet, les troballes descrites podrien justificar una etiopatogènia de la insuficiència cardíaca o la miocardiopatia isquèmica mediada per l'afectació de la microcirculació.

En la nostra sèrie, la presència de paràmetres analítics compatibles amb microangiopatia trombòtica com la trombocitopènia, anèmia hemolítica i/o esquistòcits no es va relacionar amb cap manifestació cardíaca. Aquesta manca d'associació tot i ser la lesió histològica a nivell cardíac més freqüentment objectivada, es pot explicar pel baix nombre de mostres disponibles i pel fet que els paràmetres de la microangiopatia trombòtica no estaven disponibles en tots els episodis de SAFC.

A diferència del que s'ha descrit amb la SAF i l'afectació cardíaca [78-80,84-87], no hi ha cap associació descrita entre la presència d'afectació cardíaca en la SAFC i altres manifestacions clíniques. L'anàlisi actual de les dades del “CAPS Registry” mostra una associació significativa entre l'afectació cardíaca i la presència d'AVC i AIT, probablement molt influenciada per l'afectació valvular i els fenòmens embòlics. L'afectació isquèmica pulmonar i renal i la insuficiència renal aguda, també van ser més freqüents en pacients amb afectació cardíaca, de nou en el context de probables fenòmens embolígens +/- inestabilitat hemodinàmica i hipoperfusió tissular per la gravetat de la pròpia malaltia. No obstant, aquestes diferències es van minimitzar en l'anàlisi multivariant, amb l'AIT i la insuficiència renal aguda com a característiques clíniques associades a pacients amb SAF i afectació cardíaca.

En els nostres pacients amb SAFC i afectació cardíaca, l'AL i els isotips IgG dels AAC i aB2GPI són els anticossos més freqüents, amb un 83%, 77% i 78% respectivament. Aquest perfil d'anticossos és similar al descrit prèviament en la sèrie del “CAPS Registry” [44], sense diferenciar entre els grups amb afectació cardíaca i sense. En el nostre treball, la positivitat aïllada d'AL es va associar a una major risc d'afectació valvular. No obstant, aquestes dades s'han de considerar amb cautela, ja que en tots els pacients no es van determinar tots els AAF i, probablement moltes

de les determinacions d'AL es van fer sota tractament anticoagulant. A part, les recomanacions actuals recomanen evitar la determinació d'AL en la fase aguda dels fenòmens trombòtics [134], ja que alguns dels factors de la coagulació també són reactants de fase aguda i, per tant, augmenten durant la trombosi aguda.

No hi ha cap mena d'evidència científica descrita en quant a l'evolució i/o resposta al tractament més enllà d'un parell de casos descrits el 2010 [123], on la regurgitació mitral i la disfunció de ventricle esquerre milloren amb triple teràpia (anticoagulació, polsos de metilprednisolona i ciclofosfamida oral) en un d'ells, i només amb tractament anticoagulant en l'altre.

En l'anàlisi prèvia del "*CAPS Registry*" [44], la mortalitat era més elevada en els pacients que tenien un diagnòstic previ de LES, presentant també una major freqüència de manifestacions cardíques i cerebrals. En la nostra sèrie, tal i com s'ha informat en estudis anteriors [135], no es van trobar diferències significatives en termes de mortalitat entre pacients amb i sense afectació cardíaca. En canvi, sí que vam trobar que el diagnòstic previ de LES es relacionava amb l'afectació valvular dels pacients amb SAFC, podent suggerir un mecanisme etiopatogènic dual de lesió valvular. Novament, aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela atenent les limitacions en la determinació d'AAF esmentades anteriorment.

El caràcter retrospectiu de la nostra sèrie és la limitació principal de la tesi, així com la incapacitat d'obtenir totes les dades del 100% dels pacients. Una altra limitació és el canvi en els criteris classificatoris durant el desenvolupament de la tesi, passant de considerar certes alteracions valvulars cardíques com a associades als AAF [40], a ser criteris classificatoris per la SAF [39]. Això ha implicat certs canvis en les definicions de cada variable, realitzant-se el primer dels estudis d'acord amb els criteris definits prèviament pel nostre grup [96]. En aquest sentit, vam voler fer una comparació entre el grup amb afectació valvular lleu i sense afectació valvular en relació amb el grup amb afectació valvular moderada i greu, obtenint resultats molt similars. Tot i no trobar diferències entre els pacients amb SAFC i SAF associada a LES, no es van incloure pacients amb LES sense SAF associada com a grup de control, representant una altra limitació per determinar el paper exacte dels AAF en l'afectació de la vàlvula cardíaca. A considerar també que les revisions inclouen pacients amb SAF i SAF associada, pel que pot haver-hi un solapament d'afectació

vascular i aterosclerosi precoç no només per la SAF sinó també la malaltia autoimmune sistèmica associada, principalment el LES. Finalment, es van realitzar ecocardiografies a petició del metge responsable del pacient, i no es van fer segons un protocol preestablert.

A l'utilitzar el “CAPS Registry” per l'estudi de l'afectació cardíaca en la SAFC, també s'hauria de considerar com a limitació que l'enfocament heterogeni dels pacients amb SAFC comporta una dificultat en l'organització de la informació, motivant algun biaix d'informació i publicació, ja que la nostra cohort s'estableix principalment a partir d'informes o sèries de casos. Una altra limitació de l'estudi és que, en el “CAPS Registry”, no s'inclou com a variable la presència de cardiopatia prèvia. Per tant, no hem pogut identificar un subgrup de pacients amb SAF més susceptibles a patir esdeveniments cardíacs per patologia prèvia, més enllà del propi esdeveniment.

Malgrat aquestes consideracions, les conclusions obtingudes amb la tesis són bastant similars al descrit en estudis previs, conferint una major solidesa a les nostres troballes.

Els projectes de futur en aquesta afectació dins de la SAF, sobretot ara que disposem d'un nou marc de definicions i ja forma part dels criteris classificatoris de la malaltia [39], precisaran un reclutament prospectiu dels pacients i una homogeneïtzació de la informació a recollir i analitzar d'acord amb aquests nous criteris. La creació d'un biobanc amb mostres dels pacients en diferents moments de la malaltia ens permetria aprofundir en el perfil d'AAF i poder realitzar estudis sobre els seus factors precipitants, evolució i resposta terapèutica.

CONCLUSIONS

1. L'afectació valvular cardíaca és molt freqüent en la nostra cohort de pacients amb síndrome antifosfolipídica, sent moderada/greu en una quarta part dels pacients.
2. L'afectació valvular morfològica més freqüent és l'engruiximent mitral, mentre que a nivell funcional ho és la insuficiència mitral.
3. Els pacients amb síndrome antifosfolipídica i afectació valvular cardíaca tenen les seves pròpies característiques. El sexe femení és més freqüent i presenten major prevalença d'hipertensió arterial, trombosi arterial, *livedo reticularis*, accident vascular cerebral i positivitat per l'anticoagulant lúpic.
4. L'afectació valvular en la síndrome antifosfolipídica s'associa a una major mortalitat.
5. La gran majoria d'aquests trets diferencials es mantenen al comparar el grup d'afectació valvular moderada/greu amb el grup sense afectació valvular o amb afectació lleu.
6. La major part de les lesions valvulars romanen estables durant el seguiment dels pacients de la nostra cohort.
7. Cap tractament ha demostrat modificar el curs evolutiu de l'afectació valvular cardíaca en pacients amb síndrome antifosfolipídica.
8. L'afectació cardíaca és una manifestació freqüent a la síndrome antifosfolipídica catastròfica, en forma d'insuficiència cardíaca, afectació valvular i infart agut de miocardi.

9. L'afectació cardíaca a la síndrome antifosfolipídica catastròfica no s'associa a una major mortalitat.
10. L'afectació cardíaca a la síndrome antifosfolipídica catastròfica és més freqüent en cas de presentar una síndrome antifosfolipídica primària.
11. L'afectació cardíaca a la síndrome antifosfolipídica catastròfica s'associa de forma independent amb l'afectació renal i la presència d'infarts a nivell pulmonar i renal.
12. S'ha demostrat la presència de microtrombosi cardíaca en la majoria de les autòpsies i biòpsies realitzades.
13. L'afectació valvular cardíaca és molt freqüent en la nostra cohort de pacients amb síndrome antifosfolipídica, és més freqüent en el sexe femení i s'associa amb la presència d'hipertensió arterial, trombosi arterial, *livedo reticularis*, accident vascular cerebral, positivitat per l'anticoagulant lúpic i una major mortalitat.
14. L'afectació cardíaca és una manifestació freqüent en la síndrome antifosfolipídica catastròfica, en forma d'insuficiència cardíaca, afectació valvular i infart agut de miocardi. És més freqüent en cas de presentar una síndrome antifosfolipídica primària i s'associa de forma independent amb l'afectació renal i la presència d'infarts a nivell pulmonar i renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Khamashta MA, Asherson RA. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move closer to thrombosis in 1994. *Br J Rheumatol.* 1995;34:493-4.
2. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287:1088-9.
3. Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1952;150:621-2.
4. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb.* 1972;1:75-95.
5. Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7:389-94.
6. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983;2:1211-4.
7. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:4120-4.
8. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990;335:1544-7.
9. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet.* 1990;336:177-8.
10. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Kordich LC, Carreras LO. Reactivity to beta 2 glycoprotein I clearly differentiates anticardiolipin antibodies from

- antiphospholipid syndrome and syphilis. *Thromb Haemost.* 1996;75:717-20.
11. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1444-54.
 12. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, Tonetto S, Ruffatti A. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb Haemost.* 1996;75:721-4.
 13. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2002;109:797-804.
 14. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32:184-7.
 15. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Redox-reactive autoantibodies: detection and physiological relevance. *Autoimmun Rev.* 2006;5:76-83.
 16. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:230.
 17. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2120-4.
 18. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003;112:1644-54.
 19. Matsuura E, Lopez LR. Autoimmune-mediated atherothrombosis. *Lupus.* 2008;17:878-87.
 20. Lopez LR, Simpson DF, Hurley BL, Matsuura E. OxLDL/beta2GPI complexes and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and antiphospholipid syndrome: pathogenic implications for vascular involvement. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:313-22
 21. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:159-75.

22. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2990-3003.
23. Bravo-Barrera J, Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Neutrophil Extracellular Traps, Antiphospholipid Antibodies and Treatment. *Antibodies (Basel).* 2017;6:4.
24. Radic M, Pattanaik D. Cellular and Molecular Mechanisms of Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:969.
25. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1671-6.
26. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1545-1552.
27. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
28. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1333-44.
29. Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98:1760-4.
30. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22:187-94.
31. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:200-13.
32. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33:2379-82.

33. Weinstein S, Piette W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22:67-77.
34. De Simone E, Sciascia S, Fenoglio R, Oddone V, Barreca A, Roccatello D. Antiphospholipid Syndrome and kidney involvement. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48:666-677.
35. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2569-79.
36. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003;12:518-23.
37. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006;5:344-8.
38. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1641-7.
39. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:1687-702.
40. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
41. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1296-304.
42. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006;6:64-7.
43. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:508-12.
44. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. CAPS Registry Project Group (European Forum on

- Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1120-4.
45. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63:SI46-SI53.
46. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:559-66.
47. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med.* 1998;104:381-5.
48. Stachowicz A, Zabczyk M, Natowska J, Suski M, Olszanecki R, Korbut R, et al. Differences in plasma fibrin clot composition in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome compared with venous thromboembolism. *Sci Rep.* 2018;8:17301.
49. Ortega-Hernandez 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.
50. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2009;18:905-12.
51. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12:530-4.
52. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1264-70.
53. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2568-76.

54. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 2007;34:346-52.
55. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, 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
56. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, 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.
57. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015;14:401-14.
58. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376:1498-509.
59. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, Hojnik M, Ordi-Ros J, Afek A, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus.* 1996;5:196-205.
60. Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, Goldberg I, Ziporen L, George J, et al. Increased endothelial cell expression of $\alpha 3\beta 1$ integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1999;8:502-7.
61. Amital H, Langevitz P, Levy Y, Afek A, Goldberg I, Pras M, et al. Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:99-102.

62. Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1100-8.
63. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, 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;74:1011-8.
64. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, Ifrah N, Belizna C. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1927-9
65. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: a comprehensive clinical approach. *J Autoimmun.* 2018;90:1–27.
66. Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cárdenas A, Keirns C, Amigo MC. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J.* 1999;137:973-8
67. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J Rheumatol.* 2004;31:2402-7.
68. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;96:574-9.
69. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:51.
70. Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:27-35.
71. Kampolis C, Tektonidou M, Moysakis I, Tzelepis GE, Moutsopoulos H, Vlachoyiannopoulos PG. Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:558-65.

72. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, Amigo MC, Espinosa G, Pomar JL, et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1256-60.
73. Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasín MA, Pomar JL, Font J, et al. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:154-8.
74. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RD. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:168-81.
75. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990;335:1541-4.
76. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1990;89:411-9.
77. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990;82:369-75.
78. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Reyes PA, Vianna JL, López-Soto A, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1991;1:43-7.
79. Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:931-6.
80. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, Usman VB, Prudnikova LZ, Kovaljov VU, Kushekbaeva AF. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:357-61.
81. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med*. 1992;116:293-8.
82. Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, Harris EN. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary

- antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J.* 1993;125:1123-9.
83. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med.* 1994;96:3-9.
84. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Avegliano G, Cortés-Hernández J, Balada E, Evangelista A, et al. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus.* 2010;19:575-82.
85. Barbut D, Borer JS, Wallerson D, Ameisen O, Lockshin M. Anticardiolipin antibody and stroke: possible relation of valvular heart disease and embolic events. *Cardiology.* 1991;79:99-109.
86. Krause I, Lev S, Fraser A, Blank M, Lorber M, Stojanovich L, Rovensky J, et al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1490-3.
87. Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:162-7.
88. Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Banicevic S, Smiljanic D, Milovanovic B. Relationship between cerebrovascular and valvular manifestations in a Serbian cohort of patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:850-5.
89. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:924-9
90. Belizna CC, Richard V, Primard E, Kerleau JM, Cailleux N, Louvel JP, Marie I, Hamidou M, Thuillez C, Lévesque H. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:373-80.

91. Lewandowska E, Wierzba-Bobrowicz T, Wagner T, Bogusławska R, Rudnicka A, Leszczyńska A, et al. Sneddon's syndrome as a disorder of small arteries with endothelial cells proliferation: ultrastructural and neuroimaging study. *Folia Neuropathol.* 2005;43:345-54.
92. Christodoulou C, Sangle S, D'Cruz DP. Vasculopathy and arterial stenotic lesions in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:907-10.
93. Der H, Kerekes G, Veres K, Szodoray P, Toth J, Lakos G, et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2007;16:497-503.
94. Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1994;3:167-72.
95. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus.* 2000;9:406-12.
96. Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, Espinosa G, Pare C, Cervera R, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, followup study. *Arthritis Rheum.* 2005;53:460-7.
97. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation.* 2011;124:215-24.
98. Cieśla M, Wypasek E, Undas A. IgA Antiphospholipid Antibodies and Anti-Domain 1 of Beta 2 Glycoprotein 1 Antibodies are Associated with Livedo Reticularis and Heart Valve Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:729-33.
99. Vivero F, Gonzalez-Echavarri C, Ruiz-Estevez B, Maderuelo I, Ruiz-Irastorza G. Prevalence and predictors of valvular heart disease in

- patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1134-40.
100. Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Djokic S, Filipovic B, Matic P, et al. Cardiac manifestations in primary antiphospholipid syndrome and their association to antiphospholipid antibodies' types and titers-cross-sectional study of Serbian cohort. *Clin Rheumatol.* 2022;41:1447-1455.
 101. Tufano A, Lembo M, Di Minno MN, Nardo A, Esposito R, Santoro C, et al. Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study. *Int J Cardiol.* 2018;271:366-70.
 102. Granowicz E, Chung K. Improvement of Cardiac Vegetations in Antiphospholipid Syndrome with Enoxaparin and Corticosteroids after Rivaroxaban Failure. *Case Rep Hematol.* 2018;2018:8097539.
 103. Yuriditsky E, Torres J, Izmirly PM, Belmont HM. Resolution of large aortic valve vegetations in antiphospholipid syndrome treated with therapeutic anticoagulation: a report of two cases and literature review. *Lupus.* 2018;27:2269-73.
 104. Thomas LM, Shaikh NA, Pradeep R. An extraordinary case of recurrent stroke, disseminated thrombosis and endocarditis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018224172.
 105. Bhimani AA, Hoit BD. Extensive nonbacterial thrombotic endocarditis isolated to the tricuspid valve in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:107.e5-6.
 106. Salzberg SP, Nemirovsky D, Goldman ME, Adams DH. Aortic valve vegetation without endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:267-9.
 107. Ruan Y, Bridges JS, Kumar K, Raphael JA, Acharjee S, Welty FK. Complete resolution of a mitral valve vegetation with anticoagulation in seronegative antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1577-9.
 108. Falode O, Hunt I, Chambers J, Blauth C. Large tricuspid mass in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1538.
 109. Letsas KP, Filippatos GS, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Kardaras F. Primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden

- mutation in a young patient with non-bacterial thrombotic endocarditis and transient ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2005;94:1331-2.
110. Bai Z, Hou J, Ren W, Guo Y. Diagnosis and surgical treatment for isolated tricuspid Libman-Sacks endocarditis: a rare case report and literatures review. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:93.
 111. Hachiya K, Wakami K, Tani T, Yoshida A, Suzuki S, Suda H, et al. Double-valve replacement for mitral and aortic regurgitation in a Patient with Libman-Sacks endocarditis. *Intern Med.* 2014;53:1769-73.
 112. Sasahashi N, Harada H, Saji Y, Marui A, Nishina T, Komeda M. Aortic valve replacement for aortic regurgitation in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55:293-6.
 113. Elmusa E, Raza MW, Muneeb A, Zahoor H, Naddaf N. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Rare Cause of Acute Heart Failure. *Cureus* 2023;15:e42012.
 114. Mittal N, Abohelwa M, Rahman MR, Shurmur S. Cardiovascular complications of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytac199.
 115. Lai AC, Feinman J, Oates C, Parikh A. A case report of acute heart failure and cardiogenic shock caused by catastrophic antiphospholipid syndrome and lupus myocarditis. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytac446.
 116. Hermel M, Hermel D, Azam S, Shinbane J, Sarcon A, Jones E, et al. Acute dilated cardiomyopathy in the setting of catastrophic antiphospholipid syndrome and thrombotic microangiopathy: A case series and review. *EJHaem* 2020;1:44-50.
 117. Schultz M, Wimberly K, Guglin M. Systemic lupus and catastrophic antiphospholipid syndrome manifesting as cardiogenic shock. *Lupus* 2019;28:1350-3.
 118. Tulai IM, Penciu OM, Raut R, Rudinskaya A. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Presenting as Congestive Heart Failure in a Patient with Thrombotic Microangiopathy. *Tex Heart Inst J* 2019;46:48-52.

119. Rosenbaum AN, Anavekar NS, Ernste FC, et al. A case of catastrophic antiphospholipid syndrome: first report with advanced cardiac imaging using MRI. *Lupus* 2015;24:1338-41.
120. Plastiras SC, Tzelepis GE, Kelekis NL, Vlachoyiannopoulos PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome with heart involvement: diagnostic utility of the cardiac MRI. *Int J Cardiol* 2007;116:e29-31.
121. Rato IR, Barbosa AR, Afonso DJ, Beça S. Catastrophic antiphospholipid syndrome presented as ruptured papillary muscle during puerperium in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021;30:1017-21.
122. Millan-Iturbe O, Aguilar-De La Torre DL, Sauza-Sosa JC, Camarena-Alejo G. MitraClip Detachment and Recapture in a Patient With Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:e211-e213.
123. Teunisse CC, Kalsbeek AJ, de Vries ST, et al. Reversible cardiac valvular disease in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Neth J Med* 2010;68:215-20.
124. Grinberg A, Midlij M, Tiosano B, Shreter R, Kesler A. Neovascular Glaucoma as a Presenting Sign of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with a “Catastrophic” Heart Valve Finding. *Case Rep Ophthalmol* 2021;12:664-9.
125. Zakyntinos EG, Vassilakopoulos T, Kontogianni DD, Roussos C, Zakyntinos SG. A role for transesophageal echocardiography in the early diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000;248:519-24.
126. Yamamoto H, Iwade T, Nakano R, et al. Images in cardiovascular medicine. Numerous small vegetations revealing Libman-Sacks endocarditis in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Circulation* 2007;116:e531-5.
127. Alhassan E, Otaishan D, Aljohani S, Almubarak M. Massive Right Ventricular Thrombus Secondary to Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2021;27:e77-e78.
128. Waisyarat J, Plumworasawat S, Vilaiyuk S, Sirachainan N. Intracardiac thrombus in a patient with catastrophic antiphospholipid

- syndrome: an autopsy case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:253-8.
129. Akdime F, Voiriot G, Lalevée S, Blayau C, Allain PA, Djibré M, et al. Simultaneous Left and Right Ventricular Thrombi Caused by Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e147-e149.
 130. González-Pacheco H, Eid-Lidt G, Piña-Reyna Y, Amezcua-Guerra LM, Aldana-Sepúlveda N, Martínez-Sánchez C. Acute left main coronary artery thrombosis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am J Emerg Med* 2014;32:197.e3-5.
 131. Gologorsky E, Andrews DM, Gologorsky A, Sampathi V, Sundararaman L, Govindaswamy R, et al. Devastating intracardiac and aortic thrombosis: a case report of apparent catastrophic antiphospholipid syndrome during liver transplantation. *J Clin Anesth* 2011;23:398-402.
 132. Cranley J, Krishnan U, Tweed K, Duehmke RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome causing ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *BMJ Case Rep* 2019;12:bcr-2018-225495.
 133. Sahashi Y, Serge Yanagimoto T, Endo S, Ushikoshi H, Okura H. Sudden Cardiac Arrest as the First Manifestation in a Patient with Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Intern Med.* 2020;59:1457-60.
 134. Gartshteyn Y, Bhave N, Joseph MS, Askanase A, Bernstein EJ. Inflammatory and thrombotic valvulopathies in autoimmune disease. *Heart.* 2023;109:583-8.
 135. Coletto LA, Gerosa M, Valentini M, Cimaz R, Caporali R, Meroni PL, et al. Myocardial involvement in anti-phospholipid syndrome: Beyond acute myocardial infarction. *Autoimmun Rev.* 2022;21:102990.
 136. Tripodi A. Diagnostic Challenges on the Laboratory Detection of Lupus Anticoagulant. *Biomedicines.* 2021;9:844.
 137. Azoulay LD, Pineton de Chambrun M, Larcher R, Pène F, Argaud L, Mayaux J, et al. Prevalence, characteristics and outcome of cardiac

manifestations in critically-ill antiphospholipid syndrome patients. *J Autoimmun.* 2022;133:102908.