

# Síndrome Antifosfolípido Catastrófico: Caso Clínico

GONZALO COLLAO C\*, CATALINA DÍAZ D\*, NEVA CÁCERES C, MARCELA GODOY G, DANIEL PACHECO R, PAULA POZO L, LORENA VENEGAS D, GLORIA VIZCARRA R, CARLOS FUENTEALBA P.

\*Becados de Medicina interna, Universidad de Chile campus Centro.

Unidad de Reumatología, Departamento y Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile.

## Palabras clave:

Síndrome antifosfolípido  
primario  
Síndrome Antifosfolípido  
catastrófico

## Keywords:

Primary antiphospholipid  
syndrome  
Catastrophic antiphospholipid  
syndrome

## RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) fue descrito y caracterizado durante la segunda mitad del siglo XX inicialmente como un fenómeno protrombótico secundario en contexto de otras enfermedades del tejido conectivo, principalmente lupus. Sin embargo, el estudio de pacientes con enfermedad primaria impulsó a distintos consensos, tanto clínicos como de laboratorio para su correcta identificación. Entre los pacientes con SAF destaca la forma de presentación catastrófica, de baja prevalencia, pero importante por su mal pronóstico, caracterizada por el compromiso de múltiples sistemas en corto tiempo.

Presentamos el caso de una paciente del Hospital Clínico San Borja-Arriarán con diagnóstico de SAF primario, que presentó en su evolución la forma catastrófica. Este caso sirve de base para una revisión del proceso diagnóstico del SAF en relación a otras patologías reumatológicas y las características propias del SAF catastrófico.

## Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Clinical Case

### SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) was described and characterized during the second half of the 20th century initially as a secondary prothrombotic phenomenon in the context of other connective tissue diseases, mainly lupus. However, the study of patients with primary disease prompted different consensus, both clinical and laboratory for their correct identification. Among patients with APS, the catastrophic presentation is of low prevalence, but important because of its poor prognosis, characterized by the commitment of multiple systems in a short time. We present the case of a patient from the San Borja-Arriaran Clinic Hospital with diagnosis of primary APS, which presented the catastrophic form in its evolution. This case serves as a basis for a review of the diagnostic process of APS in relation to other rheumatologic pathologies and the characteristics of catastrophic APS.

## Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) está definido por la ocurrencia de patología trombotica (venosa y arterial) y morbilidad obstétrica (abortos, muerte fetal, parto pretérmino), en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL): anticuerpo anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL), o anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I.

Descrito y caracterizado durante la segunda mitad del siglo XX, inicialmente como un fenómeno secundario en contexto de otras enfermedades del tejido conectivo, principalmente Lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, el estudio de pacientes con enfermedad primaria impulsó a distintos consensos, tanto clínicos como de laboratorio para su correcta identificación.

Los distintos talleres llevados a cabo en Sapporo y Sidney fundaron los primeros consensos diagnósticos, que, si bien su principal función es la inclusión de pacientes en trabajos de investigación, permitieron la identificación de elementos clínicos non-criteria, que dan cuenta del gran abanico de manifestaciones sistémicas posibles.

A fines de la década de los ochenta se observa además una variante clínica mucho más agresiva, de significativa menor incidencia, pero con alta mortalidad a corto plazo. Se denominó síndrome antifosfolípido catastrófico y reúne variantes clínicas de la enfermedad clásica, pero de distribución distintiva.

## Caso clínico

Mujer de 51 años, con antecedentes de diagnóstico de epilepsia a los seis años de edad y de trastorno de personalidad a los 28 años. En sus antecedentes obstétricos destacan dos muertes fetales, de segundo y tercer trimestre, respectivamente.

En 1994, a los 29 años, presenta cuadro de focalidad neurológica compatible con accidente cerebro vascular. Se realiza estudio de trombofilias, destacando anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgM positivos en títulos bajos; siendo el resto del estudio negativo. El control a los dos meses fue aCL IgM positivos en 17,2 uMPL, anticoagulante lúpico no concluyente. Laboratorio reumatológico ANA, AntiDNA, perfil ENA negativos, con complemento normal, sin criterios clínicos para otra enfermedad autoinmune. Se inicia tratamiento anticoagulante oral.

Paciente con difícil adhesión a controles. Destaca evolución con múltiples consultas en servicio de urgencia por

dolor abdominal, con estudio imagenológico y angiográfico sin hallazgos, cefalea intermitente con controles y estudio por equipo neurológico con diagnóstico de cefalea migrañosa.

En el seguimiento reumatológico destaca persistencia de aCL (+), ANA(+) patrón anticentrómero en 2007, y ANA(+) 1/320 patrón moteado en 2008; objetivándose por primera vez artralgias y fenómeno de Raynaud. Se sospecha enfermedad indiferenciada del tejido conectivo asociada al SAF y se decide inicio de prednisona 5 mg e hidroxiquina 200 mg/día. Posteriormente paciente se ausenta de controles sin seguridad de adherencia.

En los años siguientes presenta múltiples consultas en su servicio urgencia (SU) de referencia, por crisis convulsivas, con caída a nivel y fracturas, que requieren ajuste de terapia anticonvulsivante.

En marzo de 2017 es trasladada por familiares a SU por cuadro de dolor abdominal, náuseas, vómitos y deposiciones diarreas de 18 horas de evolución, asociado a episodio convulsivo, dolor torácico y compromiso cuantitativo de conciencia. Al ingreso se objetiva febril, con glicemia capilar de 49 mg/dl, hemodinámicamente inestable, requiriendo uso de drogas vasoactivas. Se toman cultivos e inicia tratamiento antibiótico empírico, y se traslada a unidad de cuidados intensivos (UCI). Estudios imagenológicos con tomografía computarizada (CT) de cerebro sin nuevos hallazgos (Figura 1), CT de tórax, condensación atelectásica basal izquierda negativo para TEP, CT de abdomen: cambios inflamatorios de tejido mesentérico en FID.

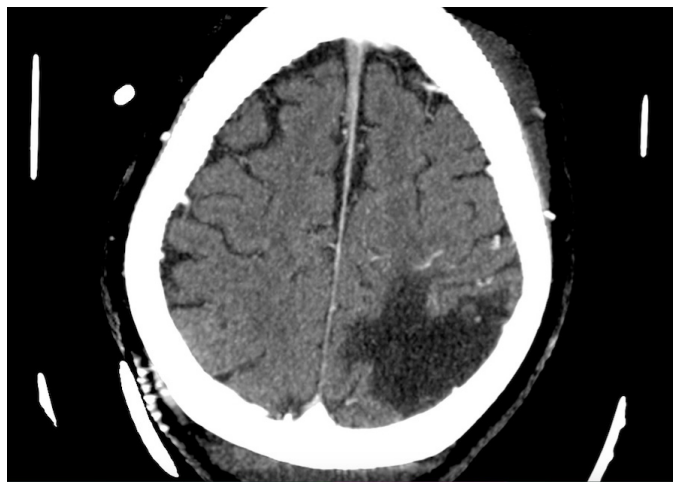


Figura 1. TAC de cerebro demostrando lesión isquémica secuestral parieto-occipital izquierda.

Se traslada a UCI de nuestra institución, con diagnóstico de:

Shock Séptico: Sepsis foco abdominal en tratamiento, Síndrome diarreico

Epilepsia de larga data

Síndrome Antifosfolípidos

Enfermedad cerebro vascular isquémica secundaria

Tratamiento anticoagulante a permanencia

Falla renal aguda

Acidosis metabólica en corrección.

Estudio reumatológico destaca ANA 1/320 patrón homogéneo, factor reumatoideo positivo (18,5), ENA (+) solo anticenp-B, complemento levemente disminuido. Estudio infectológico destaca presencia de *P. aeruginosa* en cultivo de vías respiratorias, y *E. faecium* en urocultivo. Se objetiva anemia y trombocitopenia, severas con presencia de escasos esquistocitos en el frotis, no impresionando a hematología anemia hemolítica autoinmune ni purpura trombocitopénico trombótico. A nivel clínico, presenta signos de isquemia digital, TAC de cerebro de control muestra probable nueva lesión isquémica en evolución.

Ante sospecha de SAF catastrófico se indica tratamiento anticoagulante con heparina full dosis, corticoterapia, hidroxicloroquina, plasmaféresis ocho sesiones y, posteriormente, inmunoglobulinas. Muestra buena respuesta inicial, mejorando hemodinamia, parámetros hematológicos e inflamatorios, logrando salir de unidad de críticos. Evoluciona con nuevo deterioro clínico en contexto de sepsis de foco urinario, con control de angioTC abdominal en el que destaca Trombosis de vena cava inferior e ileofemoral (Figura 2), múltiples colecciones intraabdominales y moderado neumoperitoneo, líquido libre intraabdominal, no se describe compromiso trombótico de arteria mesentérica.

Con la sospecha de perforación intestinal secundaria a isquemia, se realiza laparotomía exploradora describiéndose peritonitis difusa, conglomerado de asas intestinales en bloque, cubiertos por epiplón y drenaje de tres litros de pus, sin lograr identificar el foco infeccioso, ni sitio de perforación. Se realizan dos exploraciones quirúrgicas adicionales en las cuales no se logra exposición adecuada debido a abdomen congelado, se describe Plastrón conformado por mesenterio sellando cavidad abdominal. Evoluciona con curso errático y falla multiorgánica que causa el fallecimiento en junio de 2017.

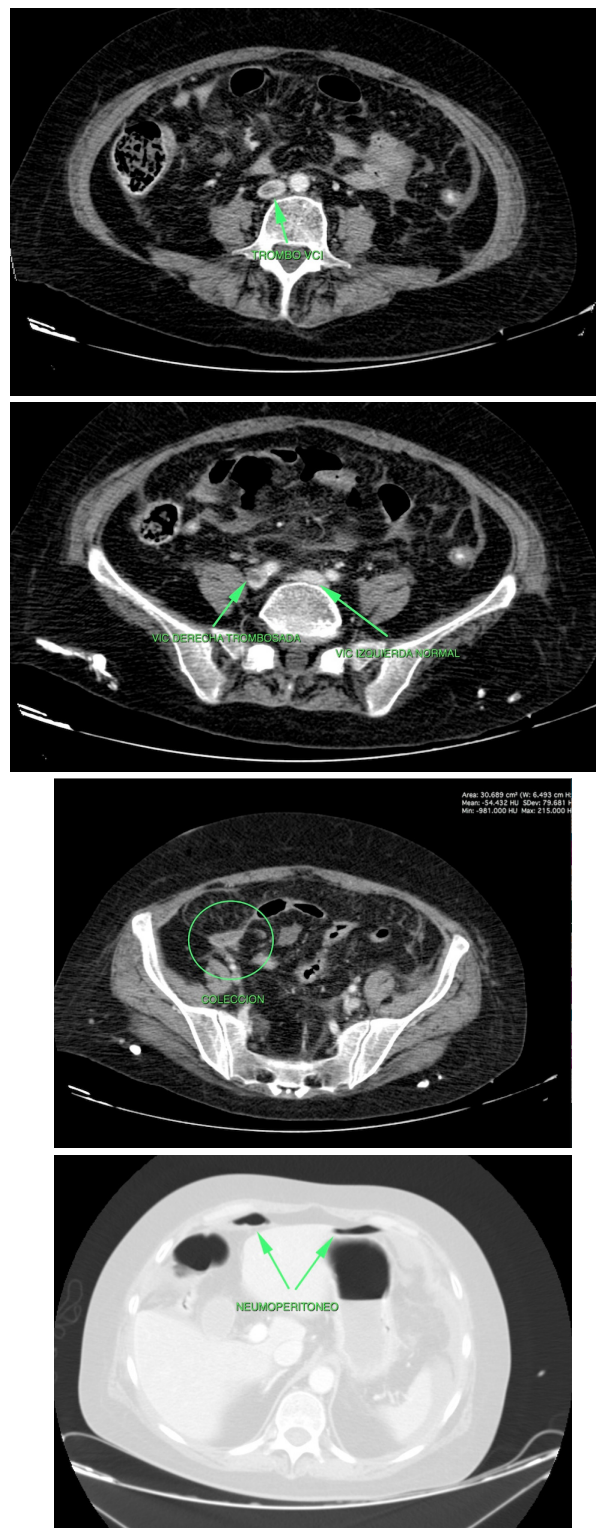


Figura 2. AngioTAC abdomen mostrando trombosis vena cava inferior, trombosis ileofemoral derecha, colecciones abdominales y neumoperitoneo.

## Discusión

### ¿Estamos frente a SAF primario o secundario?

En la década de los ochenta, se realiza la detección de aCL <sup>(1)</sup> y se reconoce su relación con el desarrollo de trombosis, así como otros marcadores serológicos principalmente en paciente con Lupus eritematoso sistémico (LES), por lo que, en sus inicios, el SAF fue descrito como un paso preliminar al desarrollo de dicha enfermedad. Sin embargo, Asherson objetiva pacientes con criterios de SAF sin otros elementos clínicos <sup>(2)</sup>, y posteriormente describe el primer seguimiento multicéntrico de 70 pacientes a cinco años (1989) con anti-DNA persistentemente negativos, ANA presente en títulos bajos (1/10 a 1/160) en un 46%, Coombs (+) en 10%; ningún paciente desarrolló LES <sup>(3)</sup>. Es por tanto que se determina el concepto de SAF primario.

Distintos trabajos de seguimientos se llevaron para evaluar posible desarrollo de otra enfermedad autoinmune en pacientes inicialmente diagnosticado como SAF primario. Gómez-Puerta *et al* <sup>(4)</sup> realiza estudio a largo plazo de 9±3 años en 128 pacientes (97 mujeres y 21 hombres) donde 8% desarrolló LES, 5% lupus-like, sin embargo, 86% permaneció como SAF primario. Además, se analizaron posibles factores predictores de LES, mostrando en análisis univariado que historia de LES, Raynaud presente, migraña, esclerosis múltiple, anemia hemolítica, bajo complemento, y Coombs positivo fueron predictores significativos. A su vez en análisis multivariado solo Coombs positivo fue significativo. En 2010 Veres *et al* <sup>(5)</sup> en estudio retrospectivo describe a 165 pacientes con SAF primario de los cuales 105 (63,6%) persistieron como SAF primario, un 14,5% con criterios de inclusión enfermedad indiferenciada de tejido conectivo (EITC), mientras que 21,8% a los 9,7 años desarrollaron una enfermedad autoinmune definitiva.

La realización de talleres para determinar criterios tanto clínicos y de laboratorio de SAF que se establece en el taller de Sídney en 2004 permitió desarrollar un marco diagnóstico. Sin embargo, se reconoce como una enfermedad sistémica con mayor abanico de manifestaciones. Estudios como el Krause *et al* en 2007 realiza la caracterización clínica de 246 pacientes con SAF primario, describiendo prevalencia de manifestaciones, en que destaca trombocitopenia en 26,4%, migraña 19,5%, disfunción valvular en 21,1%, livedo reticularis 12,6%, accidente cerebrovascular en 31,7% y epilepsia 8,1% <sup>(6)</sup>.

### Manifestaciones clínicas “non-criteria” de SAF <sup>(13)</sup>

Nefropatía por SAF  
Lesiones valvulares cardiacas  
Trombosis venosa superficial  
Livedo reticularis  
Trombocitopenia  
Corea  
Mielitis longitudinal  
SAF seronegativo  
Convulsiones  
Migraña.

### ¿Estamos frente a un SAF catastrófico?

El denominado SAF catastrófico es descrito por primera vez en 1992 por Asherson. Reporta un subgrupo muy pequeño de pacientes que presentan un cuadro muy agresivo, con poca respuesta al tratamiento y alta mortalidad, siendo la tormenta microtrombótica e inflamatoria, que aparecen en un periodo corto, la principal característica de esta entidad clínica. Por la baja prevalencia del cuadro, (menos del 1% de los pacientes con SAF), en año 2000 se crea el registro CAPS (CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME), que permite aunar datos de pacientes de todo el mundo para su estudio. Esto permitió describir factores predictores de riesgo en los pacientes con diagnóstico de SAF y factores gatillantes del cuadro catastrófico, en los cuales destaca con fuerza la asociación con cuadros infecciosos <sup>(7)</sup>.

En 2014 en el marco del 14vo Congreso de SAF, se desarrollan criterios diagnósticos específicos de SAF catastrófico para inclusión en estudios, definiendo:

- 1) Evidencia de compromiso de al menos tres sistemas, órganos y/ o parénquimas,
- 2) desarrollo de estas manifestaciones simultáneamente o en un plazo menor a una semana,
- 3) en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos
- 4) descartando otras causas.

Los cuatro criterios establecen un diagnóstico definitivo, mientras que la combinación de 1, 2 y 4 o 1, 3 y 4, o los cuatro criterios pero con manifestaciones en solo dos sistemas, constituye un diagnóstico probable <sup>(7)</sup>.

En el mismo congreso, por revisión de los datos del registro CAPS hasta septiembre de 2013, se describieron los sistemas más frecuentemente afectados: renal 73%, respiratorio 58,9%, sistema nervioso central 55,9%, corazón 49,7%, piel 45,4%, vasculatura periférica 36,2%, e intestino 24%, con manifestaciones específicas en cada uno de estos sistemas <sup>(7)</sup>. El estudio retrospectivo de Cervera *et al* en 2007, en particular, destaca la alta frecuencia de compromiso intestinal en el SAF catastrófico comparado con su hallazgo casi excepcional en el SAF clásico (1,5%). En el estudio histopatológico se encontró que el 75% de los pacientes no presentaban tromboembolismos de grandes vasos sino microtrombosis <sup>(8)</sup>.

En el congreso de 2014 se destaca dentro de las manifestaciones frecuentes una prevalencia de 65% de trombocitopenia en estos pacientes, frente a sólo 20%-30% en la presentación no catastrófica; además es característicamente abrupta, severa, con características microangiopáticas y presencia de esquistocitos <sup>(7)</sup>. La distinción con otras causas de microangiopatía trombótica representa un reto diagnóstico en el que son de utilidad las características clínicas, antecedentes mórbidos y farmacológicos y la determinación de anticuerpos, y es posible la superposición de distintos cuadros <sup>(9)</sup>.

Según últimas cifras del registro CAPS la mortalidad del SAF catastrófico es de un 39%, presentándose este cuadro predominio sexo femenino (69%), un 56,4% en pacientes con SAF primario<sup>(10)</sup>.

### Tratamiento SAF catastrófico

Enfoque terapéutico debe ser temprano y manejo agresivo, debido a su alta mortalidad.

#### Anti coagulación:

Heparina. Previene la formación de coágulos al inhibir la trombina, Promueve la fibrinólisis, Limita la activación del complemento, Inhibiría la unión de aPL a sus blancos en superficies celulares, En episodio agudo habitualmente se elige la vía endovenosa <sup>(11)</sup>. No existe diferencia significativa estadísticamente en la mortalidad al comparar diferentes formas de anticoagulación (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o warfarina).

Poca evidencia en anticoagulantes orales directos: opción solo en pacientes con alergia probada a antagonistas de vit K, o mal control.

#### Glucocorticoides:

- Rol: inhibir la cascada de citoquinas, desencadenada por oclusión de vasos sanguíneos y necrosis isquémica resultante.
- Inhibe el factor nuclear kappa beta, que cobra importancia en trombosis mediada por SIRS y aPL.
- Reduce la formación de anticuerpos y producción de aPL
- Sin evidencia clara en cuanto a dosis, vía de administración, duración de la misma
- Generalmente se indica como pulso de 1000 mg al día de metilprednisolona por tres a cinco días <sup>(11)</sup>.

#### Plasmaféresis:

Remueve anticuerpos libres circulantes, complejos inmunes, citoquinas, TNF- $\alpha$  y productos del complemento

- Asociada con anticoagulación y corticoides aumenta la sobrevida en comparación con quienes no la reciben
- Recomendada con un grado de evidencia 2C por la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA)
- Especialmente en pacientes con características serológicas de microangiopatía <sup>(11)</sup> Indicada en paciente con riesgo vital y en concomitancia con anticoagulación y corticoides
- Duración: tres a cinco días, aunque respuesta es el principal parámetro para discontinuar la terapia
- PFC v/s Albúmina: PFC contiene anticoagulantes naturales y puede aumentar la actividad de la ADAMTS 13, Albúmina humana no contiene factores de coagulación, manteniendo la anticoagulación.

#### Inmunoglobulinas endovenosas (IVIG):

- El tratamiento más aceptado para el SAF catastrófico es combinado, **triple terapia: anticoagulación, corticoides, IVIG y/o plasmaféresis**
- Efecto directo a través de su receptor Fc, que disminuye la síntesis de anticuerpos patológicos y aumenta su aclaramiento
- Efecto indirecto a través de la supresión de citoquinas, modulación de la actividad de células T e inhibición del sistema del complemento
- Dosis: 0,4 gr/K/día por cinco días

- Cuando indicada juntos con plasmaféresis, iniciar sólo una vez finalizada ésta.

#### Ciclofosfamida:

No recomendada en SAF primario, sino que en SAF asociado a manifestaciones de LES

- Mejora el pronóstico en pacientes con SAF + LES
- Empeora los resultados cuando indicada en SAF primario
- Dosis recomendada: 0,5-1 g/m<sup>2</sup>.

#### Rituximab:

- En un estudio fase II abierto, mostró ser relativamente seguro en pacientes con SAF
- Ha mostrado beneficios en controlar manifestaciones (no criterios) de SAF, tales como trombocitopenia, úlceras cutáneas y disfunción cognitiva
- Considerando que SAF catastrófico es una tormenta inflamatoria con liberación de altos niveles de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 y muchas otras, RTX disminuiría su producción y concentración.

#### Eculizumab:

- Anticuerpo monoclonal humanizado contra el complemento c5 que bloquea su clivaje y previene la generación y activación de moléculas proinflamatorias c5a y complejo de ataque de membrana c5b-9
- La interrupción de la unión complemento c5a-receptor del complemento c5a, previene las lesiones por trombosis microangiopáticas y complicaciones del SAF
- Solo casos aislados y series de casos en pacientes con SAF o SAF catastrófico recurrente<sup>(12)</sup>.

#### Medidas generales:

- Diagnóstico temprano y tratamiento agresivo son esenciales en el manejo de SAF catastrófico
- Apenas se establece el diagnóstico definitivo o probable, administrar anticoagulantes y corticoides
- Eliminar el factor precipitante (antibióticos, debridamiento/amputación de lesiones necróticas)
- Manejo intensivo: VMI, soporte cardiovascular, terapia de reemplazo renal. También: control glicémico, gastroprotección, terapia antihipertensiva agresiva

- Evitar instrumentación vascular, especialmente arterial
- Especial atención con procedimientos quirúrgicos por aumentado riesgo de trombosis en peri operatorio.

## Conclusiones

La caracterización clínica de los pacientes sugiere reformular los conceptos a SAF no asociado a otra enfermedad autoinmune (primario) y SAF asociado a otra enfermedad autoinmune (secundario). Esta formulación otorga un carácter dinámico a la enfermedad en el caso que se observe elementos de sobreposición.

El seguimiento a largo plazo de pacientes con diagnóstico de SAF permite realizar intervenciones de acuerdo a la enfermedad autoinmune que pueden desarrollar.

Actualmente existen criterios diagnósticos para SAF cuyo objetivo principal es la inclusión en trabajos de investigación. Sin embargo, la atención actual debe estar dirigida con igual importancia a elementos clínicos non-criterios, que ayude a circunscribir a pacientes con difícil diagnóstico de SAF y su seguimiento estricto subsecuente.

En el caso clínico presentado se puede objetivar criterios de SAF al igual que componentes sistémicos non-criterios, sin asociarse a otra enfermedad autoinmune de forma inicial. No obstante, durante la evolución y seguimiento se presentan signos, síntomas y marcadores de laboratorio que evocan elementos de otras enfermedades autoinmunes asociadas (sobreposición, LES), sin poder establecer estas relaciones con seguridad. Es importante señalar que al igual que en las muestras de seguimiento, la aparición de elementos clínicos sugerentes de otra enfermedad autoinmune ocurrió en trascurso mayor a cinco años de su evolución.

La presentación catastrófica se da en un subgrupo de pacientes predispuestos, que sufren una injuria gatillante y conlleva una alta mortalidad a pesar del tratamiento adecuado. Los esfuerzos por caracterizar a este grupo de riesgo y la identificación de los gatillantes abren la posibilidad futura de un seguimiento más estrecho de estos pacientes y de medidas preventivas específicas. Asimismo, el reconocimiento de las características particulares distintivas del síndrome catastrófico y su diagnóstico temprano con una alta sospecha resultan de vital importancia a la luz de su curso acelerado y pronóstico ominoso. La instauración precoz de terapia adecuada, el soporte vital intensivo de las fallas orgánicas y muy en especial la corrección de los desencadenantes pueden cambiar el curso de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. 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; 26(2):1211-14.
  2. Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15:1742-6.
  3. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, *et al.* The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:366-74.
  4. Gómez-Puerta, JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps, MT, Cuadrado M J, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine* 2005; 84(4):225-30.
  5. Veres K, Szodoray P, Szekanecz Z, Lakos G, Kiss E, Laczik R, Soltész P. Clinical and immunoserological characteristics of the transition from primary to overlap antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010 19(13):1520-6.
  6. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus* 2007; 16(3):176-80.
  7. Cervera R, Espinosa G, Cordero A, Oltra MR, Unzueta A, Rossiñol T, *et al.* Intestinal Involvement Secondary to the Antiphospholipid Syndrome (APS): Clinical and Immunologic Characteristics of 97 Patients: Comparison of Classic and Catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(5), 287-296.
  8. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti, F, Valesini G, Rosário C, *et al.* 14Th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13(7), 699-707.
  9. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the Context of Other Thrombotic Microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17(1): 482.
  10. CAPS Registry Global Results. (n.d.). Retrieved June 10, 2017, from <https://ontocrf.grupocostaisa.com/es/web/caps/statistics>
  11. Rodríguez-Pintó I, Espinoza G, Cervera R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30(2):239-249.
  12. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(4):365-374.
  13. Abreu M, Danowski A, Whal D, Amigo M, Tektonidou M, Pacheco M, Fleming N, Domingues V, Sciascia S, Lyra J, Petri M, Khamashta M, Levy R. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14(5)401-14.
-