

# Síndrome Antifosfolípido Catastrófico (SAFC)

## Catastrophic antiphospholipid syndrome

Rossi Andrea

*Medica Hematóloga, Hospital Universitario Fundación Favaloro*

*arossi@ffavaloro.org*

*Fecha de recepción: 27/11/2013*  
*Fecha de aprobación: 05/12/2013*



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 1: 40-47  
Enero - Abril 2014

### Resumen

El SAFC es una entidad infrecuente, que se caracteriza por la presencia de trombosis en la microvasculatura, con falla multiorganica y alta mortalidad. El diagnóstico temprano y terapia combinada favorecen a mejorar el pronóstico. Las nuevas drogas, como el rituximab, podrían ser una alternativa en algunos casos.

**Palabras clave:** SAFC, SAF, B2GP1, trombosis, plasmaferesis, PTT

### Abstract

It is a low frequency disease with a high mortality rate. Is characterized by multiple vascular occlusive events in small vessels with multiple organ dysfunction. Early diagnosis and combined therapy favor a better prognosis. New therapies, as rituximab, could be alternative in some cases.

**Keywords:** CAPS, APS, B2GP1, thrombosis, plasmapheresis, TTP

Este síndrome fue descrito en 1992 por Ronald Asherson (síndrome de Asherson), su frecuencia es baja, <1% de los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF)<sup>(1)</sup> y se caracteriza por múltiples eventos oclusivos vasculares que comprometen principalmente los vasos de pequeño calibre, afecta simultáneamente el parénquima de diferentes órganos, se desarrolla en un corto periodo de tiempo y se constata la presencia de anticuerpos antifosfolípidos por laboratorio, habitualmente a títulos altos<sup>(2)</sup>. La mortalidad es cercana al 50% y en el registro Internacional, CAPS Registry<sup>(2)</sup>, se reportan en la actualidad más de 400 pacientes (se puede consultar el mismo a través de [www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS:HTM](http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS:HTM)). El SAFC es la primera manifestación del SAF en un alto porcentaje de pacientes (46%)<sup>(2)</sup>. Se reporta algún factor desencadenante en el 53% de los casos<sup>(3)</sup> los más frecuentes incluyen: infecciones (30-60%), cirugías o traumatismos (14%), suspensión de los anticoagulantes orales (7%), malignidades (5%), complicaciones obstétricas (6%), drogas como anticonceptivos orales, diuréticos tiazídicos y captopril y sin causa identificable (40%).

### Fisiopatología

Si bien la patogénesis del SAFC continúa siendo insuficientemente comprendida<sup>(4)</sup>, varios mecanismos han sido propuestos.

Los anticuerpos (Ac) antifosfolípidos (aPL) pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas (Ig), y si bien se creía que estaban dirigidos contra los fosfolípidos aniónicos (componentes naturales de la membrana celular) actualmente se reconoce que están direccionados contra las proteínas plasmáticas fijadoras de fosfolípidos como la Beta2 Glicoproteína1 (B2-GP1), protrombina, anexina V, PS, PC, etc. La hipótesis sería que como consecuencia de un daño inicial se expondrían los fosfolípidos aniónicos en la superficie celular, las proteínas fijadoras, como la B2-GP1, reconocen a estos fosfolípidos y se unen a ellos. Si existen Ac anti B2-GP1 circulantes se unirán a este complejo, induciendo la activación de la célula con la liberación de factor tisular (FT), moléculas de adhesión, IL-8, C3b, C5a, entre otros. Además otro mecanismo incluye la activación de leucocitos y plaquetas aumentando su adhesión al endotelio vascular, promoviendo la microtrombosis y favoreciendo la liberación de proteasas y radicales libres

(oxygen-derived)<sup>(1)</sup>. La oclusión vascular múltiple desencadena necrosis tisular con excesiva liberación de citocinas que conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)<sup>(1)</sup>. Un marcador presente es la ferritina que se encuentra elevada en el 71% de los pacientes del SAFC y según un reciente estudio<sup>(5)</sup> podría ejercer un rol en la patogenia del SAF y como marcador de seguimiento en el SAFC.

### Otras teorías de la trombosis en SAFC:

Kitchen<sup>(6)</sup> postula que la oclusión vascular, gatilla la trombosis adicional (“tormenta trombótica”), que genera aumento de la trombina y una disminución de la fibrinólisis por aumento del PAI-1.

Asherson<sup>(4)</sup> plantea la teoría de “molecular mimicry” (imitación molecular), donde por un lado los Ac anti B2-GP1 cuando se unen a la B2-GP1 de la célula endotelial generan un estado procoagulante y por otro, ciertos virus y bacterias tienen una secuencia aminoacídica similar a la B2-GP1, por lo tanto esto favorece la síntesis de más Ac. Además la B2-GP1 podría activar la respuesta inmune a través de la interacción con un receptor de membrana TLRs (toll-like) y a partir de esto se generan una serie de señales, que aumentan la producción de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1B, IL-6, IL-8) y FT, PAI-1, PAF, etc.

En resumen la interacción de todas estas células (endoteliales, leucocitos y plaquetas) en presencia de Ac antifosfolípidos lleva a una difusa microvasculopatía que caracteriza al SAFC y que conduce a la falla multiorgánica.

### Manifestaciones clínicas y características patológicas presentes en CAPS

Dependen fundamentalmente de dos factores: de los órganos afectados por los eventos trombóticos (extensión de la trombosis) y de las manifestaciones del SIRS<sup>(2)</sup>. La oclusión de vasos de mediano o gran calibre no es frecuente en el SAFC. La disfunción orgánica múltiple es consecuencia de la microangiopatía trombótica aguda que afecta vasos de pequeño calibre en varios órganos. Del análisis de los primeros 280 pacientes incluidos en el CAPS Registry<sup>(3)</sup>, Cervera et al reportan que: el 72% de los pacientes eran mujeres, media de edad 37 años, el 46% tenía diagnóstico de SAF primario y el 40% de SAF secundario a lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>(2)</sup>. En

este reporte la primera manifestación clínica en el SAFC fue la enfermedad pulmonar con un 24% de los casos, eventos neurológicos en el 18% y la falla renal también en el 18%. El síndrome se presenta típicamente entre pocos días a semanas donde los pacientes desarrollan manifestaciones trombóticas en múltiples órganos con disfunción de los mismos. La mayoría de los pacientes presentan insuficiencia renal (71%), complicaciones neurológicas (60%) como accidente cerebrovascular o encefalopatía, manifestaciones en piel (50%) como livedo reticularis, úlceras, necrosis, acrocianosis/necrosis digital y equimosis entre las más frecuentes. Además existe disfunción hepática (33%), gastrointestinal (25%) esplénica (19%). La trombosis venosa profunda (20%) y la trombosis arterial periférica (10%) se detectan con menor frecuencia que en el SAF. Otras lesiones ocasionalmente encontradas incluyen órganos tales como glándula adrenal, corazón, páncreas, bazo, testículos y ovarios. Raramente pueden aparecer conjuntamente manifestaciones trombóticas y hemorrágicas como la hemorragia alveolar difusa, tenerlas presentes favorece a establecer más rápidamente el diagnóstico<sup>(7)</sup>.

### Hallazgos de laboratorio

Los más comunes incluyen la trombocitopenia con reportes variables entre 30-60%, en el CAPS Registry<sup>(3)</sup> se la detectó en el 46% de los pacientes y obedece a varios mecanismos: microangiopatía trombótica, sepsis, mecanismo inmune y trombocitopenia inducida por heparina (asociación entre ac anti F4 plaquetario y SAF). La anemia hemolítica microangiopática se observa en el 16-33% y con porcentajes aun más altos en los pacientes que recaen lo que permite elaborar la hipótesis que sostiene la asociación entre la anemia microangiopática y la recaída del SAFC<sup>(8)</sup>. Otro posible hallazgo es la coagulopatía por consumo (15%). Habitualmente se observa la presencia de Ac aPL a títulos altos (>50 GPL) Ac anticardiolipinas (aCL) Ig G<sup>(6)</sup>, menos frecuentemente Ig M<sup>(2, 3)</sup> y anti B2-GPI, con anticoagulante lúpico (AL) positivo, lo cual facilita el diagnóstico. Han sido descritas la deficiencia secundaria de ADAMS13, sin tratarse de un cuadro típico de purpura trombótica trombocitopenia (PTT)<sup>(9)</sup>. Si bien los Ac anti ADAMS13 y la disfunción del ADAMS13 puede observarse en pacientes con SAF el significado clínico aun se desconoce<sup>(10)</sup>.

### Diagnóstico

Durante el 10th International Congress on aPL, celebrado en Taormina, Italy, se propuso un criterio de clasificación que intenta ser una guía para aproximar mejor el diagnóstico<sup>(1, 2)</sup>.

### Criterios de clasificación del SAFC<sup>(1)</sup>

A) Definitivo: debe poseer los siguientes 4 criterios

- 1) Compromiso de 3 o más órganos, sistemas o tejidos
- 2) Desarrollo de las manifestaciones clínicas simultáneamente o en menos de 1 semana
- 3) Confirmación por histopatología de la oclusión en vasos de pequeño calibre en por lo menos 1 órgano o tejido
- 4) Confirmación de los Ac aPL (AL, aCL o anti B2-GP1)

B) Probable:

- Tiene los 4 criterios pero afección solo en 2 órganos/sistemas y/o tejidos
- Cuatro criterios, pero ausencia de confirmación de laboratorio hasta 6 semanas luego de una muerte temprana del paciente nunca testado para SAF.
- Criterios 1, 2 y 4
- Criterios 1, 3 y 4 y desarrollo de un tercer evento más allá de 1 semana, pero antes del mes, pese al tratamiento anticoagulante

### Los diagnósticos diferenciales

Incluyen sépsis, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada (CID), trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y síndrome de HELLP (anemia, plaquetopenia y elevación de enzimas hepáticas) si es una mujer embarazada. Incluso en pacientes con SAF la ocurrencia de HELLP debe hacer sospechar la probable ocurrencia de SAFC los días siguientes, con lo cual debería mantenerse la anticoagulación post parto o post aborto<sup>(11)</sup>. Se resumen las principales características en la **Tabla 1**.

### Tratamiento

El régimen terapéutico óptimo permanece aun incierto. El diagnóstico temprano y el tratamiento enér-

gico favorece a cambiar la potencial salida fatal<sup>(1)</sup>. La asociación de heparina IV, altas dosis de corticoides IV, inmunoglobulinas y plasmaféresis (PF) son las bases del tratamiento (nivel de evidencia II)<sup>(12)</sup>.

La propuesta del algoritmo terapéutico condujo a reducir considerablemente la mortalidad de mas del 50% al 30%<sup>(7)</sup> (ver figura 1 en página 44).

La heparina no fraccionada (HNF) la primera droga que inician los pacientes, se continúa con los anti-coagulantes orales luego del período crítico. Los pacientes siguen con HNF IV hasta obtener un RIN cercano a 3<sup>(1)</sup>.

Los corticoides están recomendados para disminuir el SIRS y la excesiva liberación de citokinas. Los mismos inhiben al factor nuclear kappa B (NF-kB)

e interfieren en el camino de la proteína-kinasa mitógeno activada.

La plasmaféresis es considerada efectiva y segura. El recambio plasmático remueve Ac, citokinas, TNF y complemento; si bien es aun controversial se observa una mejoría en la sobrevida.

La utilización de Ig G esta basada en su capacidad para bloquear Ac, aumentar su clearance, actuar sobre el sistema complemento y citokinas. Su uso esta reservado para pacientes refractarios<sup>(13)</sup> o con compromiso de vida, en especial si están cursando una infección.

La ciclofosfamida esta indicada en pacientes con LES o vasculitis sistémica, su uso en SAFC no ha sido asociada con mejora en la sobrevida.

Tabla I: Diagnósticos diferenciales

	SAFC	PTT	HIT	CID
<b>Mecanismo Trombótico</b>	Mediato por Ac	Ac o ausencia Enzimática	Ac anti F4P, IL-6	Sepsis, Ca. Inducido por dg. Etc.
<b>Target Atg</b>	B2.GP1 anexinaV, FII	Metalloproteasa ADAMTS 13	F4P-heparina	
<b>Sitio de Trombosis</b>	Microvasculatura	Microvasculatura	Trombosis venosa o arterial	Microvasculatura TVP o Tr arterial
<b>Esquistocitos</b>	+/-	++/+++	raro	+/-
<b>Plaquetas (PL) y Factores</b>	Consumo +/-	PL consumo	PL consumo	Consumo de todo
<b>PDF</b>	-	-	-	+++
<b>aCL/ac anti B2-GP1</b>	++/+ ++	+/-	-	+/-

Adaptado de Sciascia S, Lopez-Pedrerera C, Roccatello D, Cuadrado M. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Best Practic and Research Clinical Rheumatology*. 2012; 26: 535-541.

Atg: antígeno; F4P: factor 4 plaquetario; IL-6: interleukina 6; Ca: cancer; dg: drogas; Tr: trombosis

**Regimen habitual**

- Heparina IV 400 UI/kg/d
- Metilprednisolona IV 500-1000 mg/d durante 1-3 días
- Plasmaféresis durante 7 - 10 días
- Ig G IV 400 mg/kg/d durante 5 días, iniciada el ultimo día de la PF
- Régimen mas usado: HNF + corticoides, se-

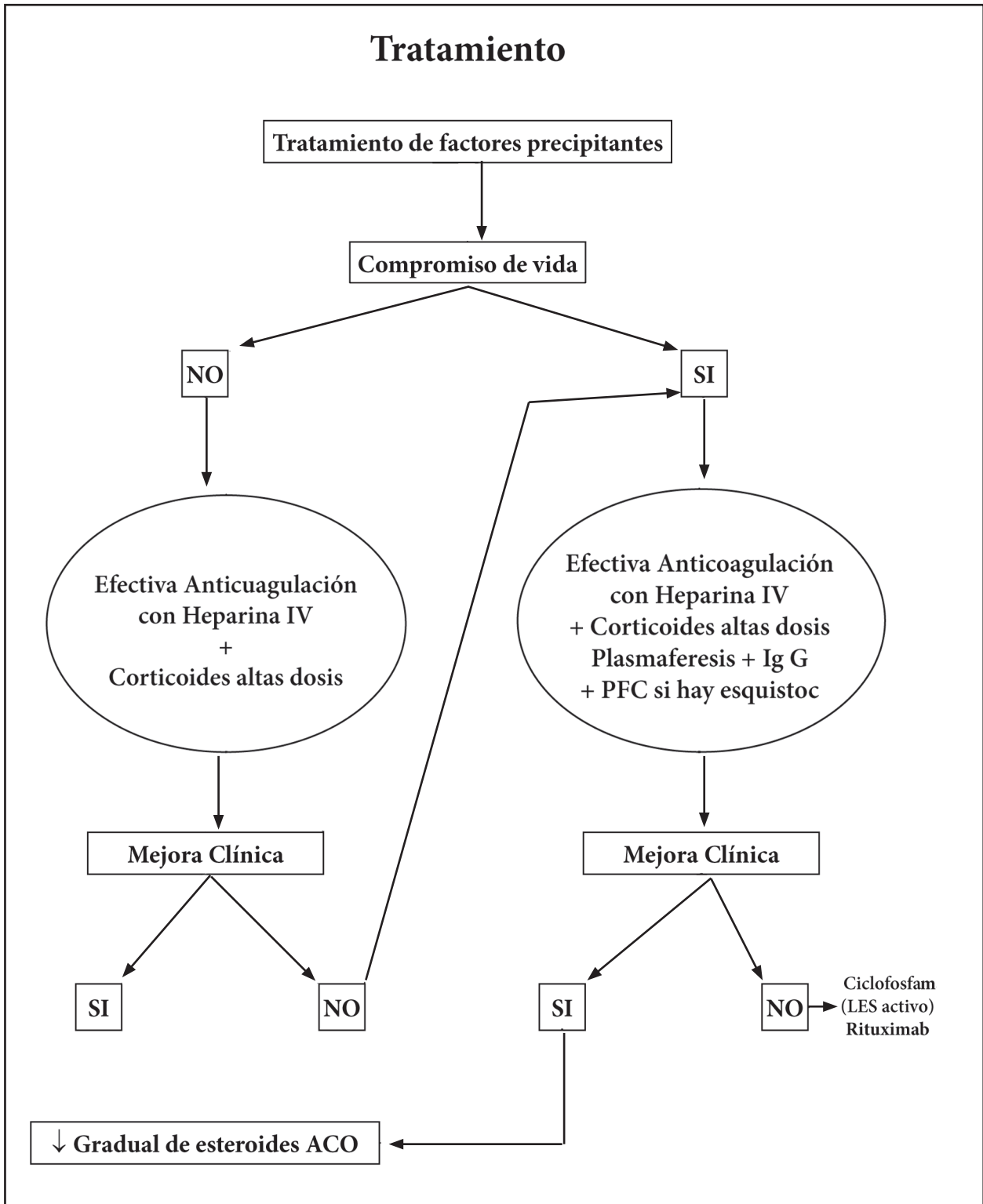
guido de HNF+ corticoides+ PF y/o Ig G IV.

**Respuesta**

La mayor tasa de respuesta se observa combinando HNF+ corticoides+ PF (78%), seguida de HNF+ Corticoides+ PF y/o Ig G (69%)<sup>(2)</sup>.

Se observa el efecto claramente beneficioso de la HNF objetivada por la disminución de la mortalidad en los pacientes anticoagulados contra los no anticoagulados (37% vs 78%).

Figura 1



Adaptado de Espinosa G and Cervera R. Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Research and Therapy*. 2008, 10:1-9  
 IV: intravenosa, PFC: plasma fresco congelado ACO: anticoagulantes orales

## Pronóstico

La edad mayor de 36 años, el LES, el compromiso renal y pulmonar y el factor antinúcleo positivo, se asociaron a mayor mortalidad<sup>(14)</sup>.

La sepsis afecto directamente al pronóstico, independientemente de la trombosis.

El 44% de los pacientes del Registro CAPS murieron y de estos, 54 fueron a necropsia, donde se observó que el compromiso cerebral fue la causa principal de muerte, seguida por la afección cardíaca y la infección<sup>(3)</sup>. Solo hay un estudio sobre el pronóstico de los pacientes que sobrevivieron de un evento inicial de SAFC el 66% permaneció libre de trombosis y el 17% desarrollo manifestaciones relacionadas al SAF a 6 años de seguimiento<sup>(15)</sup>.

Si bien la recaída (clínica más allá de los 30 días de la remisión) no es común, hay relatado un pequeño número de pacientes, la trombocitopenia y la anemia microangiopática (presencia de esquistocitos) están reportadas como las manifestaciones más frecuentes. Generalmente se asocia la recaída a infecciones o anticoagulación subóptima<sup>(9)</sup> y el test más frecuentemente hallado es el IL (82%), seguido por aCL Ig G (83%) e Ig M.<sup>(3)</sup>

## Esquemas terapéuticos alternativos

En pacientes que no responden a terapias de primera línea, refractarios, con recaídas o cuando la severidad del cuadro lo indique, se proponen nuevas estrategias terapéuticas, basadas en los mecanismos patogénicos.

## Rituximab

Es un Ac monoclonal contra un antígeno de superficie expresado en los linfocitos B, denominado CD20. Está aprobado para el tratamiento del Linfoma no Hodgkin y de la artritis reumatoidea. En pacientes con LES se observan significativas mejoras en las manifestaciones sistémicas<sup>(9)</sup>.

En un estudio<sup>(16)</sup> se incluyeron 12 pacientes con SAF tratados con rituximab con trombosis recurrente o trombocitopenia refractaria. Con un seguimiento de 10-36 meses, la mayoría de los pacientes permanecieron libres de trombosis durante el seguimiento y 8 pacientes normalizaron o redujeron el título de aPL<sup>(9)</sup>.

De los 441 pacientes incluidos en el Registro CAPS hasta mayo de 2013, 20 (4,6%) fueron tratados con

rituximab. En 6 pacientes (30%) el CAPS fue la primera manifestación del SAF<sup>(17)</sup>. En 9 pacientes (45%) se identificó un factor precipitante y en 6 (30%) de estos fue la infección. El compromiso renal estuvo presente en 14 pacientes (70%), el cardíaco en 11 (55%) y el cerebral en 10 (50%).

Ocho pacientes (40%) recibieron rituximab como primera línea más terapia combinada para SAFC, por la gravedad del cuadro clínico. En 12 pacientes se administró como segunda línea en casos de pobre respuesta al tratamiento inicial, recurrencia de trombosis o trombocitopenia persistente. Se lo usó en diferentes regímenes que incluyeron: 375 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana por 4 semanas, 500 mg/semana/2 semanas, 1000 mg cada 2 semanas por 3 dosis o 1000 mg mensualmente x 2 dosis, entre otros.

La mayoría de los pacientes recibió además terapias combinadas con HNE, corticoides, PF y/o Ig G IV antes o durante el tratamiento con rituximab.

Si bien es difícil sacar conclusiones definitivas, dado que se trata de datos retrospectivos obtenidos del Registro y los pacientes recibieron múltiples drogas, 15 pacientes (75%) resolvieron el episodio agudo de SAFC y algunos incluso negativizaron los Ac. Otros autores observaron normalización o reducción de los títulos de aPL, mejora en la trombocitopenia y en la anemia hemolítica autoinmune<sup>(16)</sup>.

En un estudio publicado recientemente<sup>(18)</sup>, se evaluaron la seguridad y eficacia del rituximab en pacientes con aPL positivos y con manifestaciones observadas en el SAF que no forman parte de los criterios diagnósticos; acorde a los resultados obtenidos el rituximab demostró ser efectivo en controlar manifestaciones como trombocitopenia y úlceras en la piel pero no demostró un cambio sustancial en el perfil de los aPL; concluyen en este estudio que podría ser efectivo en el control de algunas manifestaciones del SAF.

Teniendo en cuenta todas las evidencias el rituximab podría ser una droga alternativa en el SAFC, dado que reduciendo en número de células B, se reduciría el título de Ac y se lograría una modulación de la respuesta inflamatoria. Aun queda por clarificar la real efectividad, la dosis óptima, el rol de otros agentes inmunosupresores administrados conjuntamente y la utilidad del rituximab como droga de primera o segunda línea<sup>(17)</sup>.



## Defibrotide

Produce un upregulates en la liberación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), reduce la concentración de leucotrienos B<sub>4</sub>, inhibe la generación de anión superóxido de monocitos, estimula la expresión de trombomodulina en el endotelio vascular y modula la actividad plaquetaria. Esta droga ha sido usada en muy pocos pacientes con SAFC<sup>(9)</sup>, en dosis de 80 mg/kg/día durante 24 h de infusión continua y luego aumentada a 100 mg/kg/día durante 30 días, observándose una mejoría con respecto a la clínica y al laboratorio; no obstante existe aun insuficiente evidencia.

## Eculizumab

Es un Ac monoclonal contra el C5 del sistema complemento, con una unión de alta afinidad, que impide el clivaje de C5a y C5b y previene la generación del complejo de ataque de membrana (MAC). Esta droga esta aprobada para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Combinado con otros esquemas terapéuticos (PF, Ig G IV, rituximab) inhibiría la formación del MAC, a través del bloqueo del complemento en la microvasculatura.

Podría ser útil en los pacientes trasplantados renales en prevenir la recurrencia de SAFC<sup>(9)</sup>. Faltan estudios que avalen su utilización y además el alto costo de esta droga limita la misma.

## Conclusiones

El SAFC es una variante del SAF, que se diferencia de este por la presencia de trombosis en la microvasculatura con falla multiorgánica, desarrollada en un corto período de tiempo. Si bien la mortalidad se redujo en la última década sigue siendo considerable (>30%). El diagnóstico precoz, la terapéutica enérgica y combinada favorecen al mejor pronóstico. Con respecto a las nuevas terapias, el rituximab podría ser una alternativa atractiva en algunos casos de SAFC.

## Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no poseer conflictos de intereses

## Bibliografía

1. Sciascia S, Lopez-Pedraza C, Roccatello D, Cuadrado M. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Best Practic and Research Clinical Rheumatology*. 2012; 26: 535-541.
2. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus*. 2012; 21:755-757.
3. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009; 32:240-245.
4. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shonfeld Y. The pathophysiology of the antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *Journal of autoimmunity*. 2009; 32:1-6.
5. Agmon-Levin N, Rosário C, Porat Katz BS et al. *Lupus*. 2013; 0: 1-9.
6. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *American Journal of Medicine*. 1998; 104:381-5.
7. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus*. 2013; 22: 855-864.
8. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta J et al. Relapsing Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Potential Role of Microangiopathic Hemolytic Anemia in Disease Relapses. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42:417-423.
9. Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 10:664-668.
10. Austin SK, Starke RD, Lawrie AD et al. The VWF/ADAMS13 axis in the antiphospholipid syndrome: ADAMS13 antibodies and ADAMS13 dysfunction. *Br J Haematol*. 2008; 141:536-44.
11. Hanouna G, Morel N, Thi Huong D et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology*. 2013;52:1635-1641.
12. Cervera R, Tekonidou MG, Espinosa 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; 20:165:73.

13. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D et al. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012; 30:409-13.
14. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S et al. The Clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *Journal of Rheumatology*. 2007; 34:346-52.
15. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:530-533.
16. Erre GL, Pardini S, Faedda R et al. Effect of Rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008; 17:50-5.
17. Berman H, Rodriguez-Pintó I, Crevera R et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab.
18. Erkan D, Vega J, Ramón G et al. A Pilot Open-Label Phase II Trial of Rituximab for Non-Criteria Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 2013; 65:464-471.