

**GRABOWSKA, Ewa, PAWŁOCIK, Weronika, PAWLAK, Weronika, WOJTALA, Laura, SZYMAŃSKA, Julia, KAPŁON, Kamil, MOŹDŻYŃSKA, Agnieszka, MUSIAŁ, Lena, RYMARZ, Anna & KAMIŃSKA, Izabela. Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy. Journal of Education, Health and Sport. 2023;15(1):20-26. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.15.01.002>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42939>  
<https://zenodo.org/record/7743086>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.03.2023. Revised: 14.03.2023. Accepted: 15.03.2023. Published: 17.03.2023.

## **Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy**

Ewa Grabowska

Nowodworskie Centrum Medyczne ul. Miodowa 2, 05-100 Nowy Dwór Mazowiecki

ORCID: 0000-0003-1426-5205, <https://orcid.org/0000-0003-1426-5205>

E-mail: [ewamich343@gmail.com](mailto:ewamich343@gmail.com)

Weronika Pawłocik, Wojewódzki Szpital Zespolony w Lesznie, ul. Jana Kiepury 45, 64-115 Leszno

ORCID: 0000-0001-7439-0820, <https://orcid.org/0000-0001-7439-0820>

E-mail: [weronika.pawlocik96@gmail.com](mailto:weronika.pawlocik96@gmail.com),

Weronika Pawlak Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego. ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań

ORCID: 0000-0002-6016-1119, <https://orcid.org/0000-0002-6016-1119>

E-mail: [weronika.pawlak@interia.eu](mailto:weronika.pawlak@interia.eu)

Laura Wojtala Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

ORCID: 0000-0002-5715-2334, <https://orcid.org/0000-0002-5715-2334>

Email: [lauramwojtala@gmail.com](mailto:lauramwojtala@gmail.com)

Julia Szymańska Szpital Miejski im. Franciszka Raszei ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

ORCID: 0000-0001-6113-5046, <https://orcid.org/0000-0001-6113-5046>

E-mail: [julmagszy@gmail.com](mailto:julmagszy@gmail.com)

Kamil Kapłon Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

ORCID: 0000-0002-8110-9352, <https://orcid.org/0000-0002-8110-9352>

E-mail: [kamel\\_01@vp.pl](mailto:kamel_01@vp.pl)

Agnieszka Możdżyńska Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska

ORCID: 0000-0001-8590-0486, <https://orcid.org/0000-0001-8590-0486>

E-mail: [a.mozdzynska@icloud.com](mailto:a.mozdzynska@icloud.com)

Lena Musiał Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska

ORCID: 0000-0002-1998-6477, <https://orcid.org/0000-0002-1998-6477>

E-mail: [musialka96@gmail.com](mailto:musialka96@gmail.com)

Anna Rymarz Szpital MSWiA w Lublinie ul. Grenadierów 3 20-331 Lublin

ORCID: 0000-0003-3387-1569, <https://orcid.org/0000-0003-3387-1569>

E-mail: [ania\\_rymarz@onet.pl](mailto:ania_rymarz@onet.pl)

Izabela Kamińska, Szpital Czerniakowski sp. z o. o. , ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

ORCID : 0000-0002-5766-2262, <https://orcid.org/0000-0002-5766-2262>

E-mail: [izakam303@gmail.com](mailto:izakam303@gmail.com)

## Abstract

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease with a wide spectrum of manifestations from different organs, therefore it is challenging to diagnose. The disease presents antiphospholipid antibodies such as anticardiolipin antibodies (aCL), lupus anticoagulant (LA) and anti $\beta$ 2-glycoprotein 1 antibodies ( $\beta$ 2GPI). The most common symptoms include thrombosis in veins and arteries and obstretical complications such as early miscarriage, intrauterine fetal death, intrauterine growth restriction (IUGR), placental insufficiency, premature labor and eclampsia. To diagnose a patient with APS certain criteria have been chosen, where at least one clinical and one laboratory criterion must be present. In many cases it takes a lot of time before a proper diagnosis has been made, when a female patient presents obstretical complications. Adequate pharmacological treatment increases the odds of live birth rate from 20-30% to 70-80%. Scientific research shows correlation between antiphospholipid syndrome, infertility and premature ovarian insufficiency. Treatment mostly consists of heparin and low-dose aspirin, in certain cases hydrochloroquine is prescribed. Aside from pharamcological therapy, it is very important to minimize the effects of modifiable risk factors. The following article focuses on complications, diagnosing and therapy in pregnant women suffering from Antiphospholipid syndrome. All sources can be found in Pubmed's website database.

Keywords: antiphospholipid syndrome, obstretical complications, antiphospholipid antibodies, thrombosis, pregnancy

## Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest chorobą autoimmunologiczną w której dochodzi do produkcji przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) takich jak: przeciwciała przeciwko B2-glikoproteinie I (B2GPI), przeciwciała antykardiolipinowe (aCL), antykoagulant toczniowy (LA). W chorobie obserwuje się predyspozycje do zakrzepicy żyłnej oraz tętniczej, a także komplikacji położniczych takich jak: poronienia nawracające, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR), obumarcie płodu, przedwczesne porody, stan przedrzucawkowy. [1] Częstość występowania zespołu antyfosfolipidowego jest ciężka do oszacowania z powodu braku dokładnych danych naukowych oraz problemów diagnostycznych u pacjentów. [2] APS dzielimy na 2 grupy – pierwotny APS oraz wtórny APS który najczęściej jest powiązany z chorobami reumatycznymi np. SLE. [6] Obecnie u kobiet z APS stosuje się leczenie heparyną drobnocząsteczkową oraz małymi dawkami aspiryny co spowodowało wzrost odsetek żywych urodzeń z 20-30% na 80%. [3,4]

## Patogeneza

APS predysponuje do występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych z powodu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL). Immunoglobuliny indukują wytwarzanie skrzepliny w naczyniach krwionośnych poprzez aktywację płytek krwi, komórek śródbłonna oraz monocytów oraz hamują fibryinolizę i białko C o działaniu przeciwkrzepliwym. [1,14] Badania wykazują, że aPL hamują proliferację oraz migrację komórek w obrębie trofoblastu lub tworzącego się łożyska, jednocześnie aktywując apoptozę. Prowadzi to do powtarzających się poronień na wczesnym etapie ciąży lub niewydolności łożyska i związanych z tym powikłaniami w późniejszych etapach. [15] Wykazano także, że aPL mogą powodować obniżenie wytwarzania beta-HCG przez komórki trofoblastu na wczesnym etapie ciąży. Hormon ten uczestniczy w procesach takich jak rozwój kosmówki, implantacja zarodka oraz angiogeneza. [17] Istnieje hipoteza, że do pełnego rozwoju zespołu antyfosfolipidowego potrzebna jest nie tylko obecność aPL, ale także prekursor w postaci stanu zapalnego. [35]

## Kliniczne kryteria rozpoznania APS

\* Niepowodzenia położnicze:

- 1) więcej lub równe 3 następujące po sobie poronienia przed 10 hbd po wykluczeniu czynnika matczynego oraz ojcowskiego,
- 2) więcej lub równe 1 niewyjaśnione obumarcie morfologicznie prawidłowego płodu po 10 hbd,
- 3) więcej lub równe 1 poród przedwczesny przed 34 hbd morfologicznie prawidłowego płodu, spowodowany niewydolnością łożyska, stanem przedrzucawkowym lub rzucawką. [3]

\* Incydenty zakrzepowe:

- 1) więcej lub równe 1 potwierdzony badaniami epizod zakrzepicy żyłnej/ tętniczej/ drobnych naczyń krwionośnych ( jeżeli wykonywane jest badanie histopatologiczne – powinno ono wykazać brak cech zapalnych w naczyniu). [3]

Kryteria laboratoryjne rozpoznania APS:

- 1) obecność przeciwciał przeciwko B2-glikoproteinie I powyżej 99 percentyla w teście ELISA,
- 2) obecność przeciwciał antykardiolipinowych w mianie powyżej 40 GPL/MPL lub powyżej 99 percentyla,
- 3) obecność antykoagulantu toczniowego. [5]

Do postawienia diagnozy potrzebny jest spełniony co najmniej jeden parametr kliniczny oraz co najmniej jeden parametr laboratoryjny stwierdzony przynajmniej 2 razy w odstępie 12 tygodni. [4]

Każdy pacjent powinien mieć określony dokładny profil serologiczny w celu oszacowania ryzyka powikłań związanych z APS. Kobiety z potrójnie pozytywnym testem na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych mają znacznie wyższe ryzyko powikłań położniczych oraz zakrzepowo-zatorowych. [31] Istnieje wiele pacjentów którzy prezentują szereg objawów wskazujących na APS, jednak ich badania nie wykazują obecności aPL. W takich sytuacjach należy dokładnie przeanalizować pacjenta pod kątem przyjmowanych leków oraz chorób, ponieważ niektóre z nich mogą zaburzać wyniki serologiczne np. występowanie zespołu nerczycowego spowoduje utratę części przeciwciał przez nerki, a leczenie immunosupresyjne zmniejszy ich ilość. Przy wykluczeniu powyższych czynników można postawić diagnozę seronegatywnego APS. [32] Zdarzają się również sytuacje gdy u pacjentów nieprezentujących żadnych objawów, wykrywane są przeciwciała aPL. Wiele chorób może prowadzić do wzrostu powyższych przeciwciał np. HIV, cytomegalowirus, gruźlica czy choroby pasożytnicze, najczęściej jest to przejściowy wzrost miana aPL i nie prowadzi do rozwoju choroby. [33]

Zespół antyfosfolipidowy, a płodność

O niepłodności u kobiet mówimy gdy pacjentka nie zajdzie w ciążę w ciągu 12 miesięcy mimo regularnego współżycia bez zabezpieczenia. Badania ujawniają, że aPL może wpływać na zmianę oocytów oraz upośledzać proces angiogenezy komórek śródbłonna endometrium utrudniając tym samym proces implantacji blastocysty. Wykazano, że zespół antyfosfolipidowy może być jednym z czynników ryzyka przedwczesnej niewydolności jajników. Istnieje zależność między obecnością aPL, a zmniejszonym poziomem hormonu antymullerowskiego oraz zmniejszoną liczbą pęcherzyków antralnych co oznacza obniżoną rezerwę jajnikową u pacjentek z APS. Analizując powyższe dane wnioskujemy, że zespół antyfosfolipidowy może powodować niepłodność u chorych pacjentek. [16]

Zespół antyfosfolipidowy, a toczeń rumieniowaty układowy

APS pierwszy raz był opisany u pacjenta z SLE, szacuje się że około 30% kobiet z toczniem rumieniowatym układowym rozwija wtórną postać zespołu antyfosfolipidowego. [22] APS może być również prekursorem do rozwoju SLE, dzieje się tak w około 4-10% przypadków. [23]

Leczenie toczenia opiera się głównie na stosowaniu kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych oraz leków przeciwmalarycznych. W ciąży ważna jest odpowiednia modyfikacja leczenia, mając na uwadze ryzyko rzutu choroby oraz ryzyko dla płodu. [25] Każdy pacjent z SLE powinien być przebadany w kierunku APS aby oszacować ryzyko potencjalnych powikłań położniczych i włączyć odpowiednią profilaktykę lub leczenie w wymagających tego przypadkach. [24]

Planowanie ciąży

Zaleca się aby pacjentki z zespołem antyfosfolipidowym przed planowaniem ciąży udały się do specjalisty w celu szczegółowych badań oraz oceny ryzyka przyszłej ciąży. Od wyników diagnostycznych będą zależeć dalsze decyzje terapeutyczne. Wszystkim pacjentkom zaleca się zaprzestanie palenia papierosów oraz zredukowanie ilości spożywanego alkoholu już na etapie planowania ciąży. U kobiety z ciężkim nadciśnieniem płucnym ciąża może prowadzić do znacznego zaostrzenia choroby, zagrażającego zgonem matki. U pacjentek z aktualną/przebytą do 3 miesięcy temu zakrzepicą lub niekontrolowanym nadciśnieniem krwi zaleca się przesunięcie w czasie starań o ciążę. W przypadku gdy wymagane jest leczenie przeciwplatek oraz przeciwkrzepliwie należy zaopatrzyć pacjentkę w aspirynę oraz heparynę drobnocząsteczkową. Gdy pacjentka przyjmuje jako leczenie przeciwkrzepliwie antagonistów witaminy K, należy pouczyć aby w przypadku dodatniego wyniku ciążowego udać się do lekarza po zmianę preparatu na bezpieczniejszy w ciąży. [1] Warfaryna powinna zostać odstawiona najpóźniej do 6 tygodnia ciąży aby uniknąć rozwoju embriopatii warfarynowej. [21] Zalecane jest stosowanie kwasu foliowego co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą w dawce 400 mikrogramów dziennie. [1]

Obraz kliniczny

Niepowodzenia położnicze występujące w APS to przede wszystkim nawracające wczesne poronienia (przed 12 tygodniem ciąży), wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR), niewydolność łożyska, poród przedwczesny, predyspozycja do stanu przedrzucawkowego oraz rzucawki.

Zespół antyfosfolipidowy charakteryzuje się także powikłaniami naczyniowymi takimi jak zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna z której może rozwinąć się nadciśnienie płucne.

Pacjenci z APS często borykają się z bólami stawów, schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego oraz zwiększoną predyspozycją do osteoporozy. [29]

Do objawów nefrologicznych APS zaliczamy zakrzepicę naczyń nerkowych, zwężenie tętnicy nerkowej, nadciśnienie tętnicze wtórne pochodzenia nerkowego, a także niewydolność nerek. [27]

Najczęstszymi powikłaniami neurologicznymi w APS jest udar niedokrwienny oraz TIA. Badania pokazują, że udar w APS znacznie częściej występuje u młodych osób i nawraca bez odpowiedniej terapii. 20% udarów w wieku młodszym niż 45 lat było powiązane z występowaniem zespołu antyfosfolipidowego. [26] Choroba zwiększa także ryzyko zakrzepicy naczyń mózgowych, wystąpienia padaczki oraz drgawek. Wykazano również predyspozycje do występowania migren oraz zaburzeń pamięci u pacjentów z APS. [1,6]

Opisano choroby hematologiczne powiązane z zespołem antyfosfolipidowym takie jak: małopłytkowość, niedokrwistość autoimmunohemolityczna czy mikroangiopatia zakrzepowa. [28]

Najbardziej niebezpieczną odmianą APS jest katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (CAPS) który charakteryzuje się występowaniem zakrzepicy jednocześnie w co najmniej 3 narządach prowadząc do ich niewydolności. Wariant ten występuje w około 1% przypadków pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym. Śmiertelność w CAPS sięga nawet powyżej 50%. [7,8] Badania pokazują, że kobiety w ciąży z APS mają wyższe ryzyko rozwinięcia CAPS w szczególności w okresie połogu. Pacjentki z czynnikami ryzyka powinny zostać objęte szczególną opieką. Do czynników ryzyka CAPS należą przebyta zakrzepica żył głębokich, mnogie ciążę, wiek powyżej 35 roku życia, unieruchomienie na więcej niż 4 dni, duży przyrost masy ciała w ciąży oraz przebyty stan przedrzucawkowy. [18]

## Leczenie

U kobiet z zespołem antyfosfolipidowym które nie są w ciąży sposób leczenia zależy od ryzyka wystąpienia zakrzepicy. U pacjentek u których nigdy wcześniej nie wystąpił incydent zakrzepowo-zatorowy, a czynniki ryzyka nie są wysokie skupiamy się głównie na profilaktyce. Zalecane jest przeciwdziałanie otyłości, aktywny tryb życia, rzucanie palenia papierosów, unikanie przyjmowania estrogenów. W przypadku stosowania antykoncepcji hormonalnej zalecane są preparaty z progesteronem (mini pills). Terapia przeciwplatek jest zalecana małymi dawkami aspiryny (75-100 mg dziennie). U pacjentek nieciążarnych z wysokim ryzykiem wystąpienia/ nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego zalecane jest leczenie przeciwkrzepliwe oraz przeciwplatekowe. W ostrej fazie zakrzepicy stosowana jest heparyna. Jako kontynuacja leczenia lub profilaktyka wtórna zalecane są antagoniści witaminy K (VKA) lub nowe doustne koagulanty (DOAC). W przypadku terapii VKA konieczne jest comiesięczne monitorowanie wykładnika INR. Docelową wartością INR jaką chcemy utrzymać u pacjenta jest INR = 2-3, w przypadku nawracającej zakrzepicy oraz wysokiego ryzyka dążymy do wartości INR = 3-4. [9,10,12,30] U pacjentek z ASP wtórnym np. z towarzyszącym SLE często stosowana jest również hydroksychlorochina. Lek znajduje zastosowanie w APS z powodu przeciwwzapalnych właściwości oraz przeciwkrzepliwych dzięki hamowaniu agregacji płytek krwi oraz uwalnianie kwasu arachidonowego z aktywowanych płytek. [11]. U kobiet z APS w ciąży stosujemy terapie przeciwkrzepliwą oraz przeciwplatekową. Nie zalecane jest stosowanie VKA oraz DOAC u ciężarnych z powodu teratogennego wpływu leków na płód, jeżeli pacjentka przyjmuje dane leki na stałe i zajdzie w ciążę pilnie należy zmienić preparat. Przeciwkrzepliwie stosujemy heparynę, najlepiej drobnocząsteczkową, ponieważ łatwiej utrzymać jej stabilny poziom niż frakcjonowanej. Na czas połogu (do 12 tygodni po porodzie) zalecane jest utrzymanie terapii przeciwkrzepliwiej, dalsza kontynuacja zależy od czynników ryzyka. W okresie karmienia piersią można stosować VKA, ponieważ preparat nie przenika do mleka kobiecego. [1,13] Leczenie Katastroficznego Zespołu Antyfosfolipidowego powinno przebiegać znacznie bardziej intensywnie. U pacjentki z podejrzeniem CAPS należy jak najszybciej włączyć wysokie dawki heparyny przez 7 dni, a następnie kontynuować terapię doustną na okres 6-12 tygodni. Poza leczeniem przeciwkrzepliwym zalecane jest włączenie sterydów, zabiegi plazmaferezy oraz dożylnie podawanie immunoglobulin. Niektóre badania sugerują również korzystny efekt rytuksymabu – przeciwciała monoklonalne anti-CD20 na przebieg choroby. [19] U pacjentek ciężarnych z CAPS w pierwszej kolejności konieczna jest ocena dojrzałości płodu, w momencie gdy płuca dziecka są w pełni rozwinięte zalecane jest przeprowadzenie cięcia cesarskiego. [20]

## Podsumowanie

Zespół antyfosfolipidowy jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się głównie nawracającymi niepowodzeniami położniczymi oraz zakrzepicą naczyń krwionośnych. APS może jednak objawiać się szeregiem innych objawów z różnych narządów stąd jest ciężką chorobą do diagnostyki, a w leczeniu często uczestniczą lekarze z różnych specjalizacji. Przygotowanie do ciąży u chorych pacjentek niekiedy wymaga modyfikacji stylu życia oraz odpowiedniego leczenia. Skuteczna terapia APS pozwoliła na zwiększenie żywych urodzeń z 20-30% na 80%. Leczenie u kobiet w ciąży opiera się na działaniu przeciwkrzepliwym – heparyny oraz przeciwplateletowym – małych dawkach aspiryny.

#### Bibliografia:

- [1] Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019 Sep;181 Suppl 1:S41-S46. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4. PMID: 31477227.
- [2] Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1545-1552. doi: 10.1002/art.40901. Epub 2019 Aug 1. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2020 Apr;72(4):597. PMID: 30957430; PMCID: PMC6717037.
- [3] Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie.* 2020 Jun;40(2):174-183. doi: 10.1055/a-1113-0689. Epub 2020 May 26. PMID: 32455458.
- [4] Yang J, Liang M. Risk factors for pregnancy morbidity in women with antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol.* 2021 Jun;145:103315. doi: 10.1016/j.jri.2021.103315. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33845396.
- [5] Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020 Mar;105(3):562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001534; PMCID: PMC7049333.
- [6] Leal Rato M, Bandeira M, Romão VC, Aguiar de Sousa D. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome - an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Jun 14;21(8):41. doi: 10.1007/s11910-021-01124-z. PMID: 34125304; PMCID: PMC8200381.
- [7] Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2017 Apr;10(4):365-374. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28277850.
- [8] Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018 Aug;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007. Epub 2018 May 18. PMID: 29779928.
- [9] Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017 Aug;17(3):257-267. doi: 10.1007/s10238-016-0430-5. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334977.
- [10] Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol.* 2019 Sep;206:53-62. doi: 10.1016/j.clim.2018.03.001. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510235.
- [11] Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? *Lupus.* 2010 Apr;19(4):475-85. doi: 10.1177/0961203310361489. PMID: 20353991.
- [12] Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Oct;11(10):586-96. doi: 10.1038/nrrheum.2015.88. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122952.
- [13] Castro-Gutierrez A, Young K, Bermas BL. Pregnancy and Management in Women with Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, and Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022 May;48(2):523-535. doi: 10.1016/j.rdc.2022.02.009. PMID: 35400376.

- [14] Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021 Feb;198:213-221. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.010. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33485122; PMCID: PMC7560059.
- [15] Sacharidou A, Shaul PW, Mineo C. New Insights in the Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jul;44(5):475-482. doi: 10.1055/s-0036-1597286. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28129662; PMCID: PMC6333209.
- [16] Rodrigues VO, Soligo AGES, Pannain GD. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 Oct;41(10):621-627. English. doi: 10.1055/s-0039-1697982. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31658490.
- [17] Blank M, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):141-7. doi: 10.1007/s12016-009-8146-x. PMID: 19562524.
- [18] Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA, Nasab SH, Blackwell SC, Sibai BM. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):3950-5. doi: 10.3109/14767058.2016.1160047. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27023104.
- [19] Sciascia S, Lopez-Pedreira C, Roccatello D, Cuadrado MJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Aug;26(4):535-41. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.005. PMID: 23040365.
- [20] Gómez-Puerta JA, Sanin-Blair J, Galarza-Maldonado C. Pregnancy and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2-3):85-90. doi: 10.1007/s12016-008-8100-3. PMID: 19052924.
- [21] Arslan E, Branch DW. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Apr;64:31-40. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.10.001. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31704207.
- [22] Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010 May 14;340:c2541. doi: 10.1136/bmj.c2541. PMID: 20472677.
- [23] Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;26(1):79-90. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.006. PMID: 22424195.
- [24] Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):397-414. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.011. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29224680.
- [25] Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Mar 10;101(2):129-34. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00525-5. PMID: 11858886.
- [26] Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):547-560. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.004. PMID: 29061241.
- [27] Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014 May;10(5):279-89. doi: 10.1038/nrneph.2014.38. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24642799.
- [28] Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2008 Jul;22(4):187-94. doi: 10.1016/j.blre.2008.03.005. Epub 2008 Apr 15. PMID: 18417261.
- [29] Noureldine MH, Khamashta MA, Merashli M, Sabbouh T, Hughes GR, Uthman I. Musculoskeletal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2016 Apr;25(5):451-62. doi: 10.1177/0961203316636467. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26923284.

- [30] Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr;19(4):892-908. doi: 10.1111/jth.15217. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33325604.
- [31] Pengo V, Bison E, Denas G, Jose SP, Zoppellaro G, Banzato A. Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Jul;44(5):439-444. doi: 10.1055/s-0037-1601331. Epub 2017 May 3. PMID: 28470652.
- [32] Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev.* 2012 Jun;11(8):581-4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.017. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22036830.
- [33] Pengo V, Banzato A, Bison E, Denas G, Zoppellaro G, Bracco A, Padayattil Jose S, Hoxha A, Ruffatti A. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:27-31. doi: 10.1111/ijlh.12507. Epub 2016 May 9. PMID: 27161602.
- [34] Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun;7(6):330-9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52. Epub 2011 May 10. PMID: 21556027.